



AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN

La Dra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro y el Dr. D. Emiliano Fernández Villalba como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Evolución de la Esclerosis Múltiple durante la gestación y tras el parto. Influencia de los tratamientos modificadores de la enfermedad sobre el embarazo, el recién nacido y el curso de la enfermedad” realizada por D. Ramón Villaverde González en el Departamento de Ciencias de la Salud, autorizan su presentación a trámite dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, en Murcia en 2018.

*A Arantxa, mi espíritu elevado por
guiarme entre las tinieblas.....*

A mi hijo, por no haber podido estar más tiempo.....

AGRADECIMIENTOS

Muchas personas han contribuido indirecta o directamente a este estudio.

Estoy especialmente agradecido a mis directores, a la entusiasta M^a Trinidad Herrero Ezquerro y a mi querido amigo y compañero Emiliano Fernández Villalba, ambos se prestaron inmediata y amablemente a guiarme en esta aventura y me ofrecieron sus valiosos comentarios y opiniones además de su dedicación, crítica y aliento.

Quiero expresar mi gratitud a los Dres Ángel Pérez Sempere, Javier Mallada Frechín, Julia Gracia Gil, Leticia Berenguer Ruiz, Antonio Candeliere Merlicco y M^a Luisa Martínez Navarro por su apoyo incondicional, por brindarme los datos de sus pacientes, por su infinita colaboración, disposición al aportarme una y otra vez los datos que les solicitaba y por los interesantes debates sobre Esclerosis Múltiple. Sin su ayuda este trabajo no habría sido posible.

Gracias al Dr. Andrés Carrillo Alcaraz por su supervisión, su sabiduría y paciencia.

Estoy especialmente agradecido a mis compañeros de la Sección de Neurología del Hospital José M^a Morales Meseguer, mi segunda familia, a Eduardo Alías Linares, otra vez a Emiliano Fernández Villalba, Antonio Moreno Escribano, M^a Ángeles Contreras Palao, Salvadora Martínez Vidal, Heriberto Rodríguez Hilario, Rosa Sánchez Gálvez, Laura Albert Lacal, M^a Teresa Frutos Alegría y M^a Lorenza Fortuna Alcaraz. Gracias a su profesionalidad, tesón y amistad hemos crecido juntos en el mundo de la Neurología y de la atención a los enfermos. Gracias a mis maestros, en especial a Bernardo Escribano Soriano y José Javier Martín Fernández por inocularme el virus de la Neurología.

Eterna gratitud a los pacientes de ahora y de siempre, que ponen en nuestras manos lo más valioso que tienen, a los residentes que han estado a mi lado tantos años, en

especial a mis chicas de Rehabilitación, y a los estudiantes, en especial a Ángel Aledo, ya compañero neurólogo, por su estímulo para, a pesar de las muchas dificultades, seguir manteniendo la ilusión por aprender, enseñar y atender a los demás.

Finalmente me gustaría mostrar mi agradecimiento a las personas sin las que nada tendría sentido. Gracias a Arantxa por su infinita paciencia y apoyo incondicional, por sus horas de soledad y de reclusión forzosa, por su cariño y aliento mientras yo estaba embarcado en este proyecto. A mi hijo, Gonzalo, por y para el que he intentado ser cada vez mejor y a mis padres sin cuyo esfuerzo y ánimo no habría llegado hasta aquí. Gracias a mis amigos *del alma* Eladio Aparicio y Antonio Candeliere; sin su empujón seguiría eternamente liado sin materializar este trabajo, gracias por su ayuda técnica, sentido práctico de la vida y amistad.

“Nada habría podido suceder si alguien no lo hubiera imaginado”
Reinhold Messner

PUBLICACIONES/COMUNICACIONES DE LA TESIS

Publicaciones

- Observational Study of Switching from Natalizumab to Immunomodulatory Drugs. Villaverde-González R, Gracia Gil J, Pérez Sempere A, Millán Pascual J, Marín Marín J, Carcelén Gadea M, Gabaldón Torres L, Moreno Escribano A, Candelieri Merlicco A. *European Neurology* 2017; 77(3-4):130-136.

Comunicaciones

- Comunicación oral LXVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología 17-21 de Noviembre de 2015 Valencia. Evolución de la Esclerosis Múltiple tras el embarazo en función de las diferentes actitudes respecto a los tratamientos modificadores de la enfermedad. Villaverde González, Ramón; Pérez Sempere, Ángel; Candelieri Merlicco, Antonio; Mallada Frechín, Javier; Martínez Navarro, María Luisa; Berenguer Ruiz, Leticia; Martínez Vidal, Salvadora; Pérez Carmona, Natalia; Giménez Martínez, Juana; Aparicio Castro, Eladio.
- Ponencia simposio Sociedad Valenciana de Neurología 17/02/17: Manejo de la Esclerosis Múltiple de pacientes en edad fértil.
- Comunicación oral I Congreso Regional / XVI Reunión Anual de la Sociedad Murciana de Neurología. Influencia del tratamiento inmunomodulador durante el embarazo en la esclerosis múltiple. R. Villaverde González, A. Candelieri, Merlicco, A. Pérez Sempere, J. Mallada Frechín, J. Gracia Gil, E. Aparicio Castro.
- Comunicación oral II Congreso Regional Sociedad Murciana de Neurología 17/03/17: Evolución del embarazo en la Esclerosis Múltiple: Presentación de una cohorte de 71 gestaciones. Ramón Villaverde González, Antonio Candelieri Merlicco, Salvadora Martínez Vidal, María Luisa Martínez Navarro, Ángel Pérez Sempere, Julia Gracia Gil.

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune, inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central y la enfermedad neurológica discapacitante no traumática más común en adultos jóvenes, siendo entre 2 y 3 veces más frecuente en mujeres. Debido a este hecho, los aspectos relacionados con la fertilidad y el embarazo en la EM son de gran trascendencia.

Se estima que la EM no afecta negativamente a la fertilidad ni a la evolución del embarazo. Durante éste, debido a los cambios inmunológicos que se producen, habitualmente la actividad de la enfermedad disminuye para incrementarse rápidamente tras el parto, por encima incluso de los niveles anteriores a la gestación.

Debido al escaso número de gestaciones con exposición a tratamientos modificadores de la enfermedad (TME), hasta ahora no ha existido evidencia suficiente para recomendar con seguridad su uso durante el embarazo. Las guías de tratamiento de la EM recomiendan retirar el TME antes de una gestación programada o suspenderlos tan pronto se confirme una gestación no programada.

Algunos estudios sugieren que las madres expuestas durante las primeras semanas de gestación a interferón beta (IFN- β) o acetato de glatiramero (AG) sufren menos brotes durante el embarazo y tras el parto. Este hecho, junto al dato de que alrededor de un 30% de mujeres con EM tendrán brotes durante el embarazo y un 50-55 % tras el parto, y al cada vez mayor número de embarazos registrados con exposición a INF- β o AG sin que se hayan comprobado efectos importantes sobre la salud materno-fetal hace replantearse si las recomendaciones de retirada de TME antes del embarazo son adecuadas.

De acuerdo con las fichas técnicas de INF- β y AG, está contraindicado iniciar el tratamiento durante el embarazo, pero se autoriza a mantener el tratamiento en caso de embarazo siempre y cuando los beneficios se consideren mayores que los potenciales riesgos.

Debido a que la EM es una enfermedad grave y a que la aparición de brotes puede determinar discapacidad futura se podría considerar mantener el tratamiento con INF- β o AG hasta que se produzca la gestación o incluso, en casos de enfermedad más activa, mantener el tratamiento durante todo el embarazo.

Objetivo: Analizar la evolución de la EM durante el embarazo y tras el parto en una cohorte de pacientes con EM y realizar un análisis comparativo entre pacientes que mantuvieron tratamiento con INF- β o AG durante toda la gestación y pacientes que retiraron o no iniciaron TME antes de la gestación o que lo abandonaron en el momento del embarazo. Análisis de variables obstétricas y neonatales en pacientes con EM en función de la actitud terapéutica seguida.

Métodos: Estudio observacional prospectivo de una cohorte de 14 mujeres con Esclerosis Múltiple que de acuerdo con su neurólogo deciden mantener el TME durante toda la gestación.

Estudio observacional retrospectivo de las pacientes con Esclerosis Múltiple incluidas en las bases de datos de 6 hospitales de las provincias de Murcia, Alicante y Albacete que deciden una gestación programada o bien quedaron embarazadas de manera no programada mientras recibían TME a partir del año 2005.

Análisis descriptivo de la evolución del embarazo y postparto en toda la cohorte y en los diferentes subgrupos. Análisis comparativo entre gestaciones con exposición y no exposición a TME y entre el grupo de pacientes que mantuvo TME durante toda la

gestación, aquellas que lo retiraron en el momento de la gestación y aquellas que no iniciaron o retiraron el TME antes del embarazo.

Resultados: Se obtuvo un total de 78 gestaciones a partir de 73 pacientes. Tras producirse 4 abortos electivos se analizaron un total de 74 gestaciones en 69 pacientes (68 con EM Recurrente Remitente y 1 con EM Secundariamente Progresiva), un 35,1% fueron no programadas y un 5,4% tras técnicas de reproducción asistida (TRA).

La edad media de las pacientes fue de $31,7 \pm 4$ años con un tiempo de evolución desde el diagnóstico de EM de $5,5 \pm 3,4$ años y una mediana en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de 1 (EDSS media $1,29 \pm 0,93$; IIC 1-2). La tasa anualizada de brotes (TAB) el año previo a la gestación fue de 0,63 y la de los 3 años previos de 0,64.

En 14 gestaciones (18,9%) se mantuvo TME con AG (n=7) o con β -IFN (N=7) durante todo el embarazo, en 21 (28,4%) se retiró TME antes de la gestación, en 29 (39,2%) el TME se retiró en el momento en el que se confirmó la gestación y en 10 (13,5%) se decidió no iniciar TME hasta después de conseguir un embarazo.

Se produjeron 2 abortos espontáneos en el primer trimestre (2,7%) y de las 72 gestaciones restantes, 4 de ellas fueron gemelares para un total de 76 recién nacidos (RN) vivos. Las complicaciones obstétricas observadas fueron 3 amenazas de aborto, 2 amenazas de parto pretérmino, 1 hematoma retroplacentario, 1 preeclampsia y 1 oligoamnios.

Durante el embarazo se produjeron brotes en un 26,38% de las gestaciones finalizadas (19/72). Tras el parto un 21,4% sufrieron brotes en el primer trimestre, 37,5% en los

primeros 6 meses y 43% en el primer año tras el parto. La TAB pasó de 0,62 el año anterior al parto a 0,47 durante el embarazo, se incrementó significativamente respecto al año anterior hasta 0,91 el primer trimestre tras el parto ($p=0,03$) y fue de 0,63 en el segundo trimestre tras el parto y de 0,37 el segundo semestre tras el mismo. Si se excluyen las pacientes que retiraron TME antes de la gestación la TAB se redujo durante el embarazo de manera cercana a la significación respecto al año previo (0,44 vs 0,72; $p=0,09$).

La presencia de brotes durante el embarazo se asoció con el número de brotes 1 y 3 años antes del embarazo, con una EDSS inicial $\geq 1,5$, y en el grupo que retiró TME, con la existencia de brotes antes de conseguir el embarazo.

La presencia de brotes el año posterior al parto se asoció con la presencia de brotes durante el embarazo, con el número de brotes en los 3 años previos a la gestación, con una EDSS $\geq 1,5$ al inicio del embarazo y con una retirada mayor a 3 meses de TME en el grupo que retiró TME antes del embarazo.

La puntuación media de EDSS aumentó de $1,31 \pm 0,96$ al inicio del embarazo a $1,56 \pm 1,17$ un año tras el parto ($p < 0,001$). La presencia de brotes en el año posterior al parto incrementó el riesgo de discapacidad 3,6 veces. El único grupo en el que la EDSS no empeoró significativamente 1 año tras el parto fue el que mantuvo TME toda la gestación (1,28 vs 1,21; $p=0,165$). El riesgo de permanecer sin brotes ni progresión un año tras el brote fue casi del doble en este grupo (RR =1,87 (1,16-2,99); χ^2 4,98 $p=0,036$) y la TAB el año postparto fue significativamente inferior que en el resto de grupos.

Las gestaciones con exposición a TME presentaron una menor TAB el año posterior al parto ($0,42 \pm 0,35$ vs $0,78 \pm 0,68$; $p=0,052$). Aquellas gestaciones sin exposición a TME tuvieron 2,7 veces (1,26-5,66) más riesgo de brote o progresión el año posterior al parto.

La proporción de pacientes libres de brotes durante el embarazo y un año tras el parto fue significativamente mayor en el grupo de mujeres que mantuvo TME durante toda la gestación (χ^2 6,3 $p=0,017$). Mientras que las gestaciones en las que se abandonó un TME más de 3 meses antes de la gestación tuvieron un riesgo relativo (RR) 5 veces mayor de presentar brotes durante el embarazo y 6 veces mayor en el año posterior al parto.

En 38 gestaciones se dispuso de resonancia magnética (RM) encefálica el año anterior al embarazo y el posterior al parto. En el 50% la RM postparto permaneció estable, en un 47,3% mostró empeoramiento y sólo en un 2,6% la RM había mejorado.

La edad gestacional media fue de $38,14 \pm 2,4$ semanas y el peso medio del RN 2995 ± 510 . Un 18,8% de los partos fue pre-término, un 15,8% de los RN de bajo peso y un 5,2% pequeños para la edad gestacional. No se encontró ninguna malformación.

Un 29,16% de los partos fue por cesárea. Las pacientes con EDSS $\geq 1,5$ al inicio del embarazo y con mayor número de brotes el año previo al embarazo tuvieron mayor riesgo de cesárea.

Tras el parto, se optó por lactancia natural en un 46,7% de las gestaciones, esta opción fue menos frecuente en madres con mayor discapacidad previa al embarazo.

No se encontraron diferencias en el peso medio del RN, en la edad gestacional, porcentaje de parto prematuro, de RN de bajo peso o de cesáreas entre gestaciones con exposición a TME o sin ella. No hubo diferencias en el peso del RN entre niños expuestos y no expuestos a β -IFN (2993 vs 3044; $p=0,67$). Tampoco se encontraron diferencias en los parámetros obstétricos ni neonatales entre las gestaciones expuestas a TME todo el embarazo y el resto de gestaciones excepto un aumento no significativo de las complicaciones obstétricas.

Conclusiones: La retirada o el retraso del inicio de TME para programar un embarazo no parece ser conveniente y puede tener consecuencias sobre el curso de la enfermedad, provocando incremento de brotes y discapacidad futura.

La gestación en pacientes con EM no parece asociarse a mayor riesgo de efectos adversos materno-fetales.

Nuestros resultados confirman la seguridad materno-fetal de IFN- β y AG en las primeras semanas e incluso durante toda la gestación. El mantenimiento de estos tratamientos al menos hasta que se confirme el embarazo es seguro, bien tolerado y probablemente conveniente. En caso de EM activas se podría considerar su uso durante toda la gestación.

Es recomendable informar a las mujeres en edad fértil con EM en el momento del diagnóstico o al menos antes del inicio del tratamiento sobre los aspectos relacionados con el embarazo y tener en cuenta los planes de familia antes de elegir el tratamiento.

A la luz de nuestros resultados debería iniciarse un TME y mantener la enfermedad controlada antes de un embarazo.

Las gestaciones en las que existió exposición a TME presentaron un menor riesgo de brotes o progresión el año posterior al parto. El mantenimiento de TME durante toda la gestación se asoció a un descenso significativo del riesgo de brote o progresión el año posterior al parto.

La implantación de registros de gestaciones en pacientes con EM podría ayudar a aumentar el conocimiento en esta área y permitirían una mejor información a las pacientes acerca de la seguridad de los TME durante el embarazo y la lactancia.

Palabras clave: esclerosis múltiple, embarazo, tratamientos modificadores de la enfermedad, progresión de discapacidad, recurrente-remitente, brotes clínicos, estudio de cohortes, interferón, acetato de glatiramer.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune, inflammatory and degenerative disease of the central nervous system and the most common non-traumatic disabling neurological disease in young adults, being 2 to 3 times more frequent in women. Because of this fact, aspects related with fertility and pregnancy in MS are very important.

It is estimated that MS does not adversely affect fertility or the course of pregnancy. During pregnancy, due to the immunological changes that occur, disease activity decreases followed by a significant increase after delivery, even above pregestational levels.

So far, there has been insufficient evidence to reliably support the use of disease modifying treatments (DMT) during pregnancy and guidelines on MS treatment recommend DMT interruption before pregnancy or discontinuing them as soon as a non-scheduled pregnancy is confirmed.

Some studies suggest that mothers exposed during the first weeks of pregnancy to interferon beta (IFN- β) or glatiramer acetate (GA) suffer fewer relapses during pregnancy and after delivery. These findings, and the fact that about 30% of women with MS will have relapses during pregnancy and 50-55% postpartum, and the increasing number of registered pregnancies exposed to INF- β or GA without significant effects on maternal-fetal health, has made reconsider if recommendations for stopping DMT before pregnancy are adequate.

According to the INF- β and GA datasheets, it is contraindicated to initiate treatment during pregnancy, but is authorized to maintain it in case of pregnancy as long as the benefits are considered greater than the potential risks.

Because MS is a serious disease and the relapses may determine future disability, it may be considered to maintain treatment with INF- β or GA until gestation occurs or in cases of more active illness, even maintain the treatment throughout pregnancy.

Objective: To analyse the evolution of MS during pregnancy and after delivery in a cohort of patients with MS and to perform a comparative analysis between patients who maintained treatment with INF- β or GA throughout pregnancy and patients who withdrew or did not initiate DMT before gestation or who stopped it at the time of pregnancy. To analyse obstetric and neonatal outcomes in pregnancies of MS patients according to therapeutic attitude.

Methods: A prospective observational cohort study of 14 women with MS who decide to remain on INF- β or GA treatment throughout pregnancy.

Retrospective observational study of MS patients included in the databases of 6 hospitals in the provinces of Murcia, Alicante and Albacete with planned or unscheduled pregnancy while receiving DMT.

Descriptive analysis of the obstetric and neonatal outcomes and MS evolution during pregnancy and one year after childbirth. Comparative analysis between different groups regarding to DMT exposure was performed.

Results: A total of 78 pregnancies was obtained from 73 patients, after 4 elective abortions, 74 gestations (35.1% unscheduled) from 69 patients (68 relapsing-remitting MS, 1 secondary progressive MS) were analysed. Assisted reproduction techniques were employed in 5.4%.

Mean maternal age was 31.7 ± 4 years, time from MS diagnosis was 5.5 ± 3.4 years and the median Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was 1 (mean EDSS 1.29 ± 0.93 , interquartile range 1-2). The annualized relapse rate (ARR) was 0.63 the year prior to pregnancy and 0.64 the previous 3 years.

In 14 pregnancies (18.9%), treatment with GA (n = 7) or IFN- β (n = 7) was maintained throughout pregnancy, in 21 (28.4%) DMT were withdrawn before pregnancy, in 29 (39.2%) DMT were withdrawn once gestation was confirmed and in 10 (13.5%) it was decided not to start DMT until postpartum period.

There were 2 spontaneous abortions in the first trimester (2.7%). From the remaining 72 pregnancies, 4 of which were twin pregnancies, resulted in 76 live births. The obstetric complications observed were 3 threats of abortion, 2 threats of preterm delivery, 1 retroplacental hematoma, 1 preeclampsia and 1 oligohydramnios.

During pregnancy, relapses occurred in 26.38% of pregnancies completed (19/72). After delivery, 21.4% experienced relapses in the first trimester, 37.5% in the first 6 months and 43% in the first year after delivery. The ARR decreased from 0.62 in the previous year to 0.47 during pregnancy and significantly increased respect to the pre-pregnancy year to 0.91 in the first trimester after delivery ($p=0.03$). ARR was 0.63 in the second trimester after delivery and 0.37 in the second semester after delivery. If patients who withdrew

DMT before pregnancy were excluded, ARR decreased during pregnancy compared to the pre-pregnancy year (0.44 vs. 0.72, $p=0.09$).

The occurrence of relapses during pregnancy was associated with the number of relapses 1 and 3 years before pregnancy, with an initial EDSS ≥ 1.5 , and in the group that withdrew DMT, with the occurrence of relapses before pregnancy.

The occurrence of relapses in the postpartum year was associated with the occurrence of relapses during pregnancy, with the number of relapses in the 3 years prior to gestation, with EDSS ≥ 1.5 at the beginning of pregnancy and in the group that withdrew DMT before pregnancy with a time of DMT interruption longer than 3 months.

The mean EDSS score increased from 1.31 ± 0.96 at the beginning of pregnancy to 1.56 ± 1.17 at 1 year postpartum ($p < 0.001$). The occurrence of relapses in the postpartum year increased 3.6-fold the risk of disability. The only group in which EDSS did not significantly worsen 1 year postpartum was the one that maintained DMT throughout pregnancy (1.28 vs. 1.21, $p=0.165$). The risk of being free of relapses or disability progression one year after childbirth was almost double in this group (RR = 1.87 (1.16-2.99), χ^2 4.98 $p=0.036$) and ARR in the postpartum year was significantly lower than in the other groups.

DMT-exposed pregnancies had fewer relapses in the postpartum year (0.42 ± 0.35 vs. 0.78 ± 0.68 , $p=0.052$). Non DMT-exposed pregnancies had 2.7-fold (1.26-5.66) risk of relapse or disability progression in the postpartum year.

The proportion of patients free of relapses during pregnancy and one year after delivery was higher in the group of women who maintained DMT during the entire pregnancy (χ^2 6.3 $p=0.017$). While pregnancies in which DMT was stopped more than 3 months before pregnancy had a 5-fold relative risk of relapses during pregnancy and 6-fold in the year after childbirth.

In 38 pregnancies, magnetic resonance imaging (MRI) was available in the year before pregnancy and post-partum. In 50% of pregnancies, postpartum MRI remained stable, 47.3% showed worsening and only in 2.6% MRI had improved.

The mean gestational age of live-born infants was 38.14 ± 2.4 weeks and the mean birth weight was 2995 ± 510 grams. Eighteen percent of deliveries were preterm, 15.8% of the newborns had low birth weight and 5.2% were small for gestational age. No congenital anomalies were found.

Caesarean section was performed in 29.16% of deliveries. Patients with EDSS ≥ 1.5 at the beginning of pregnancy and more relapses in the year prior to pregnancy had an increased risk of caesarean section.

After delivery, natural breastfeeding was chosen by 46.7% of pregnancies. It was less frequent in mothers with greater pre-pregnancy disability.

No differences were found in the mean birth weight, gestational age, percentages of preterm birth, low birth weight, or caesarean section among pregnancies with or without DMT exposure. There were no differences in birth weight among children exposed and not exposed to IFN- β (2993 vs. 3044 grams, $p=0.67$). There were no differences in

obstetric or neonatal parameters between pregnancies exposed to DMT throughout pregnancy and the rest of pregnancies except a non-significant increase in obstetric complications.

Conclusions: Stopping or delaying DMT to plan a pregnancy does not seem to be appropriate and may have consequences on the course of the disease causing relapses and future disability.

Pregnancy in MS patients does not appear to be associated with an increased risk of maternal-fetal adverse effects.

Our results reinforce the known data on maternal-fetal safety of IFN- β and GA in the first weeks of pregnancy and even during the entire gestation period. The maintenance of these treatments at least until pregnancy is confirmed is safe, well tolerated and probably convenient. In case of active MS, its use could be considered throughout the gestation.

It is advisable to inform women of childbearing age with MS at the time of diagnosis or at least prior to the start of DMT on aspects related to pregnancy and to take into account family plans before choosing treatment.

In the light of our results, a DMT should be started and the disease controlled before pregnancy.

DMT-exposed pregnancies had a lower risk of relapse or disability progression in the year after delivery. Maintenance of GA or IFN- β throughout pregnancy was associated with a significant decrease in relapse or disability progression risk in the postpartum year.

The implantation of pregnancy registries in patients with MS could help to increase the knowledge in this area and would allow better information to the patients about the safety of DMT during pregnancy and lactation.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, disease modifying treatments, disability progression, relapsing–remitting, clinical relapses, cohort study, interferon, glatiramer acetate.

INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS..... 33

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS 37

1. INTRODUCCIÓN 49

1.1 Aspectos generales de la Esclerosis Múltiple.49

1.1.1 Epidemiología.49

1.1.2 Etiología.50

1.1.3 Anatomía patológica.54

1.1.4 Inmunopatogenia.60

1.1.4.1 Papel de las diferentes células inmunes en la EM.....64

1.1.4.2 Mecanismos inmunológicos durante la fase crónica de la enfermedad.71

1.1.5 Manifestaciones clínicas de la EM.72

1.1.5.1 Subtipos clínicos de la EM.....74

1.1.5.2 Síntomas y signos individuales de la EM.....78

1.1.6 Diagnóstico de la EM.....85

1.1.6.1 Exploraciones complementarias utilizadas en la EM.85

1.1.6.2 Criterios diagnósticos de EM.94

1.1.6.3 Escalas clínicas en la EM.....105

1.2 Historia natural y pronóstico de la EM.108

1.2.1 Historia natural.....108

1.2.2 Factores pronósticos.....116

1.2.2.1 Factores pronósticos en el SCA.....116

1.2.2.2 Factores pronósticos en EM.....118

1.3 Tratamiento de la EM.127

1.3.1 Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad (TME).129

1.3.1.1 Tratamientos de primera línea. (Tabla 18).131

1.3.1.2 Tratamientos de segunda línea. (Tabla 18).....136

1.3.1.3 Tratamientos en vías de aprobación.....143

1.3.2 Tratamiento de las exacerbaciones agudas de EM.....146

1.4 Embarazo y EM.147

1.4.1 Diferencias en la EM según el género.148

1.4.2 Cambios inmunológicos durante el embarazo.....149

1.4.3 Fertilidad y desarrollo fetal en pacientes con EM.....153

1.4.4 Curso del embarazo en pacientes con EM.....154

1.4.5 Efectos del embarazo sobre la EM.155

1.4.5.1 Maternidad y riesgo de EM.....156

1.4.5.2 Impacto del embarazo sobre la evolución de la EM.....157

1.4.6 Terapias de reproducción asistida y EM.....175

1.4.7 Consejos básicos antes de programar un embarazo en pacientes con EM.177

1.5 Manejo de la EM durante el embarazo.....177

1.5.1 Tratamiento de los brotes de EM durante el embarazo.....	177
1.5.2 TME durante el embarazo.....	179
1.6 Manejo de la EM tras el parto.	203
1.6.1 Lactancia materna y EM. Clasificación de fármacos según el riesgo para la lactancia.....	203
1.6.2 Prevención de brotes tras el parto.....	207
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.	211
3. OBJETIVOS.....	215
3.1 Objetivo general.	215
3.2 Objetivos específicos.....	215
4. PACIENTES Y METODOLOGIA.	219
4.1. Diseño del estudio.	219
4.2 Ámbito y población del estudio.	219
4.3 Criterios de Inclusión.....	220
4.4 Criterios de exclusión.....	221
4.5 Procedimientos.	221
4.6 Análisis estadístico.....	229
4.6.1. Análisis descriptivo.	229
4.6.2 Análisis comparativo entre grupos.....	229
5. RESULTADOS.	235
5.1 Resultados relacionados con el objetivo general: análisis de la evolución del embarazo en la EM.	235
5.1.1 Análisis descriptivo de la muestra.	235
5.1.2 Evolución de la EM durante el embarazo y tras el parto.....	240
5.1.2.1 Brotes durante el embarazo y el tras el parto.	241
5.1.2.2. Discapacidad tras el parto.	251
5.1.2.3 Resultados radiológicos.	254
5.1.3 Resultados obstétricos y perinatales.	256
5.2. Análisis descriptivo de la evolución de los diferentes grupos en función de la actitud tomada con el TME.	263
5.2.1 Pacientes que mantuvieron TME durante todo el embarazo.	266
5.2.1.1 Efectos sobre los brotes de EM.....	266
5.2.1.2 Efectos sobre la discapacidad.....	267
5.2.1.3 Parámetros de RM.....	268
5.2.1.4 Parámetros obstétricos y perinatales.	268
5.2.2 Pacientes que retiraron TME antes del embarazo.....	269
5.2.2.1 Efectos sobre los brotes de EM.....	270
5.2.2.2 Efectos sobre la discapacidad.....	271
5.2.2.3 Parámetros de RM.....	272
5.2.2.4 Parámetros obstétricos y perinatales.	273
5.2.3 Pacientes que retiraron TME al confirmarse la gestación.....	273
5.2.3.1 Efectos sobre los brotes de EM.....	273

5.2.3.2 Efectos sobre la discapacidad.....	275
5.2.3.3 Parámetros de RM.....	275
5.2.3.4 Parámetros obstétricos y perinatales.....	276
5.2.4 Pacientes que retrasan el inicio de TME hasta después de una gestación.....	276
5.2.4.1 Efectos sobre los brotes de EM.....	276
5.2.4.2 Efectos sobre la discapacidad.....	277
5.2.4.3 Parámetros de RM.....	278
5.2.4.4 Parámetros obstétricos y perinatales.....	278
5.3 Resultados relacionados con objetivos específicos.....	279
5.3.1 Análisis comparativo de la evolución de la EM durante el embarazo y tras el parto en pacientes expuestas y no expuestas a TME durante la gestación.....	279
5.3.1.1 Efectos de la exposición a TME sobre los brotes de EM durante el embarazo y tras el parto.....	281
5.3.1.2 Análisis de los efectos de la exposición a TME durante el embarazo sobre la discapacidad.....	287
5.3.1.3 Análisis de los resultados radiológicos en función de la exposición o no a TME en el embarazo.....	290
5.3.1.4 Análisis de los resultados obstétricos y perinatales en función de la exposición o no a TME en el embarazo.....	290
5.3.4 Análisis comparativo entre grupos según la actitud tomada con el TME.....	294
5.3.4.1. Diferencias en los brotes de EM.....	294
5.3.4.2 Evolución de la discapacidad en los diferentes grupos.....	296
5.3.4.3. Análisis comparativo de las variables de RM.....	297
5.3.4.4 Análisis comparativo de las variables obstétricas y perinatales.....	298
5.3.5 Análisis comparativo entre mantener TME toda la gestación, retirar TME en el momento del embarazo y no iniciar o retirar TME antes del embarazo.....	299
5.3.5.1. Diferencias en los brotes de EM.....	300
5.3.5.2 Evolución de la discapacidad en los diferentes grupos.....	302
5.3.5.3. Análisis comparativo de las variables de RM.....	303
5.3.6 Análisis comparativo entre grupos: Análisis comparativo entre el grupo que mantiene TME durante toda la gestación, con el resto de gestaciones que retiraron o no iniciaron TME.....	304
5.3.6.1 Diferencias en los brotes de EM.....	305
5.3.6.2 Efectos sobre la discapacidad.....	311
5.3.6.3 Diferencias en los parámetros de RM.....	313
5.3.6.4 Análisis de los resultados obstétricos y perinatales en función de la exposición o no a TME durante el embarazo.....	314
6. DISCUSION	319
7. LIMITACIONES	361
8. CONCLUSIONES	367
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	373

10. ANEXOS..... 417

LISTA DE ABREVIATURAS

(por orden alfabético)

AEM: *Agencia Europea del Medicamento*

AG: *Acetato de Glatiramero*

BDNF: *Factor neurotrófico derivado del cerebro*

BHE: *Barrera hemato-encefálica*

BOC: *Bandas oligoclonales*

Cols: *Colaboradores*

CMH: *Complejo mayor de histocompatibilidad*

CPA: *Células presentadoras de antígenos*

DMF: *Dimetilfumarato*

DP: *Secuencia de resonancia: densidad protónica en T2*

DT: *Desviación típica*

EAE: *Encefalitis autoinmune experimental*

EDSS: *Escala de discapacidad de Kurtzke; acrónimo en inglés, Expanded Disability Status Scale*

EM: *Esclerosis múltiple*

EMA: *Agencia Europea del Medicamento (del inglés European Medicines Agency)*

EMAD: *Encefalomiелitis aguda diseminada*

EMCD: *Esclerosis múltiple clínicamente definida*

EMCP: *Esclerosis múltiple clínicamente probable*

EMDAL: *Esclerosis múltiple definida con apoyo de laboratorio*

EMPAL: *Esclerosis múltiple probable con apoyo de laboratorio*

EMPP: *Esclerosis múltiple primariamente progresiva*

EMPR: *Esclerosis múltiple progresiva recurrente*

EMRR: *Esclerosis múltiple remitente-recurrente*

EMSP: *Esclerosis múltiple secundariamente progresiva*

FDA: *Administración de alimentos y medicamentos (del inglés Food and Drug Administration)*

FLAIR: *secuencia inversión-recuperación con una alta potenciación en T2 y atenuación de la señal del líquido. En inglés: fluid-attenuated inversion recovery*

FSH: *hormona folículo-estimulante*

Gd: *Gadolinio*

GnRH: *Hormona liberadora de gonadotropinas*

HLA: *Complejo mayor de histocompatibilidad, del inglés human leukocyte antigen.*

HR: *del inglés hazard ratio*

IFN: *Interferón*

Igs: *Inmunoglobulinas*

IIC: *Intervalo intercuartílico*

IL: *Interleucina*

iv: *Intravenoso*

LB: *Linfocitos B*

LCR: *Líquido cefalorraquídeo*

LH: *Hormona luteinizante*

LT: *linfocitos T*

LT_{reg}: *linfocitos T reguladores*

MAG: *Glicoproteína asociada a la mielina*

MAGNIMS: *Red europea multicéntrica de investigación cooperativa para el estudio de la Resonancia Magnética en la Esclerosis Múltiple*

MMP: *Metaloproteasa de matriz*

MOG: *Glicoproteína miélica oligodendrocitaria*

MSFC: *Escala funcional compuesta para la EM; del inglés, Multiple Sclerosis Functional Composite*

NEDA: *No evidencia de actividad de la enfermedad, del inglés no evidence of disease activity*

NO: *Neuritis óptica*

NMO: *Neuromielitis óptica*

-
- NMOSD: *Trastornos del espectro NMO*
- OCT: *Tomografía de coherencia óptica*
- OIN: *Oftalmoplejía internuclear*
- OR: *Razón de ventajas, del inglés Odds ratio*
- PASAT: *En inglés, Paced Auditory Serial Addition Test*
- PBM: *Proteína básica de la mielina*
- PEA: *Potenciales evocados auditivos*
- PESS: *Potenciales evocados somatosensoriales*
- PEV: *Potenciales evocados visuales*
- PLP: *Proteína proteolipídica de la mielina*
- r: *Coeficiente de correlación de Pearson*
- RE: *Receptores estrogénicos*
- rho: *Coeficiente de correlación de Spearman*
- RM: *Resonancia magnética*
- RN: *Recién nacido*
- RR: *Riesgo relativo*
- SCA: *Síndrome clínico aislado (o también, CIS)*
- SDMT: *Test de modalidades de símbolos y números, del inglés Symbol Digit Modalities Test*
- SIRI: *Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune*
- SNC: *Sistema nervioso central*
- SNPs: *Polimorfismos de nucleótido único (del inglés Single nucleotide polymorphisms)*
- SRA: *Síndrome radiológico aislado (o también, RIS)*
- Th: *Respuesta inmune mediada por linfocitos T helper*
- TME: *Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad.*
- TNF- α : *Factor de necrosis tumoral alfa*
- T2: *Secuencia de resonancia ponderada o potenciada en T2*
- T1: *Secuencia de resonancia ponderada o potenciada en T1*
- T25FT: *Test de deambulaci3n de los 25 pies, del inglés Timed 25-Foot Walk*
- TRA: *Terapias de reproducci3n asistida*

VEB: *Virus de Epstein Barr*

VJC: *Poliomavirus John Cunningham o virus JC*

vs: *versus*

9HPT: *Test de los 9 palitos, del inglés nine-hole peg test*

25-OHvitD: *25-hidroxivitamina D*

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Prevalencia de la EM por países.
- Figura 2.** Remielinización endógena. Los axones remielinizados están recubiertos por capas de mielina de grosor menor del habitual.
- Figura 3.** Anatomía patológica de la EM.
- Figura 4.** Alteraciones neurofisiológicas tras la desmielinización axonal.
- Figura 5.** Inmunopatogénesis de la EM.
- Figura 6.** Subtipos clínicos de EM según Lublin and Reingold 1996.
- Figura 7.** Subtipos clínicos de EM según Lublin et al 2014.
- Figura 8. RM encefálica, secuencia FLAIR/T2. Flecha:** Lesión infratentorial de EM.
- Figura 9. RM encefálica, secuencia FLAIR/T2. Flecha:** Lesiones periventriculares de EM.
- Figura 10. RM encefálica, secuencia FLAIR/T2. Flecha:** Lesión yuxtacortical de EM.
- Figura 11. RM médula espinal cervical, secuencia T2. Flecha:** Lesión medular de EM.
- Figura 12. RM encefálica, secuencia T1 con Gadolinio. Flecha** Lesión de EM captante de Gd.
- Figura 13.** BOC en LCR.
- Figura 14.** Progresión de la discapacidad en dos fases tras el diagnóstico de EM.
- Figura 15.** Patrón de daño medular difuso.
- Figura 16.** Patrón de daño medular focal.
- Figura 17.** Modelo topográfico de la EM.
- Figura 18.** Los diferentes subtipos de la EM explicados por el modelo topográfico de la EM.
- Figura 19.** Evolución de las publicaciones sobre tratamiento de la EM.
- Figura 20.** Tratamientos modificadores de la EM aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (AEM).
- Figura 21.** Eficacia y seguridad de los fármacos modificadores de la EM.

Figura 22. Media de brotes durante los trimestres previos al embarazo, durante el embarazo y tras el parto.

Figura 23. Diagrama de selección de pacientes incluidas.

Figura 24. Cronograma seguimiento de los distintos grupos de pacientes.

Figura 25. Análisis de las gestaciones obtenidas.

Figura 26. Evolución de la TAB en los periodos pregestacional, gestacional y postgestacional.

Figura 27. Relación entre brotes antes del embarazo y brotes durante el embarazo en el grupo que retiró TME antes del embarazo.

Figura 28. Relación entre número de brotes durante el embarazo y número de brotes en el primer trimestre tras el parto.

Figura 29. Relación entre número de brotes durante el embarazo y número de brotes en el año posterior al parto.

Figura 30. Relación EDSS inicial con número de brotes durante el embarazo.

Figura 31. Relación EDSS inicial y proporción de pacientes con brotes en el embarazo.

Figura 32. Diferencias en las puntuaciones medias en EDSS.

Figura 33. Asociación entre actividad en RM y número de brotes tras el parto.

Figura 34. Correlación entre peso RN y edad gestacional.

Figura 35. Relación entre puntuación EDSS inicial y lactancia natural.

Figura 36. Tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de EM según actitud con TME.

Figura 37. TAB año anterior al embarazo en los diferentes subgrupos.

Figura 38. Número de brotes 3 años antes del embarazo en los diferentes subgrupos.

Figura 39. Evolución de TAB en el grupo que mantuvo TME todo el embarazo.

Figura 40. Evolución de la discapacidad en el grupo de pacientes que mantuvieron TME durante todo el embarazo.

Figura 41. Evolución de la TAB en el grupo que retira TME antes de la gestación.

Figura 42. Empeoramiento puntuación media en EDSS en el grupo que retiró TME antes del embarazo.

Figura 43. Evolución de la TAB en el grupo que retira TME en el momento de la

gestación.

Figura 44. Evolución de la puntuación de la EDSS en el grupo que retiró TME en el momento del embarazo.

Figura 45. Evolución de la TAB en el grupo que retrasa inicio TME.

Figura 46. Empeoramiento EDSS en el grupo que decidió retrasar inicio TME.

Figura 47. TAB pregestacional, embarazo y postparto en todas las gestaciones y en los subgrupos con o sin exposición a TME durante el embarazo.

Figura 48. TAB pre-embarazo, embarazo y postparto en todas las gestaciones y en los subgrupos con o sin exposición a TME durante el embarazo.

Figura 49. Número de brotes el año posterior al parto en gestaciones con exposición y sin exposición a TME.

Figura 50. Proporción de pacientes libres de brotes en el año posterior al parto según exposición o no a TME durante el embarazo.

Figura 51. Proporción de pacientes libres de brotes en el embarazo y en el año posterior al parto según exposición o no a TME.

Figura 52. Permanencia sin brotes tras el parto según exposición o no a TME durante la gestación.

Figura 53. Evolución de la puntuación EDSS en el momento de retirada o retraso de TME, en el momento del embarazo y 1 año tras el parto según exposición o no a TME durante el embarazo.

Figura 54. Empeoramiento medio de la puntuación EDSS 1 año tras el parto en gestaciones con y sin exposición a TME durante el embarazo.

Figura 55. Evolución de la TAB en los diferentes grupos según actitud con TME.

Figura 56. Evolución de la EDSS desde inicio embarazo a 1 año postparto en los diferentes subgrupos.

Figura 57. Evolución de la TAB en los diferentes grupos.

Figura 58. Evolución de la EDSS desde inicio embarazo a 1 año tras parto en los diferentes subgrupos.

Figura 59. Evolución de la TAB entre gestaciones expuestas a TME todo el embarazo y el resto de gestaciones.

Figura 60. Diferencias en TAB pregestacional, embarazo y postparto entre gestaciones expuestas a TME todo el embarazo y el resto de gestaciones.

Figura 61. Distribución del número de brotes tras el parto en gestaciones expuestas a TME todo el embarazo y el resto de gestaciones.

Figura 62. Proporción de pacientes libres de brotes según exposición o no durante todo el embarazo a TME.

Figura 63. Brotes durante el embarazo o tras el parto en pacientes expuestas y no expuestas toda la gestación a TME.

Figura 64. Supervivencia acumulada sin brotes en gestaciones expuestas y no expuestas todo el embarazo a TME.

Figura 65. Variación en la puntuación media EDSS en el grupo que mantiene TME todo el embarazo.

Figura 66. Variación en la puntuación media EDSS en el grupo no expuesto a TME durante todo el embarazo.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Patrones anatonomopatológicos de la EM.
- Tabla 2.** Criterios de Barkhof-Tintoré para la demostración de diseminación en espacio.
- Tabla 3.** Criterios de Swanton para la demostración de diseminación en espacio.
- Tabla 4.** Criterios MAGNIMS para la demostración diseminación en espacio.
- Tabla 5.** Criterios de RM para la demostración de diseminación en tiempo.
- Tabla 6.** Criterios diagnósticos de Schumacher.
- Tabla 7.** Criterios diagnósticos de Poser, 1983.
- Tabla 8.** Criterios de diseminación temporal por RM en los criterios McDonald 2001.
- Tabla 9.** Criterios diagnósticos de McDonald 2001.
- Tabla 10.** Criterios diagnósticos de EM progresiva de McDonald 2001.
- Tabla 11.** Criterios de EM primaria progresiva de McDonald 2005.
- Tabla 12.** Criterios de diseminación temporal por RM en los criterios McDonald 2010.
- Tabla 13.** Criterios diagnósticos de McDonald 2010.
- Tabla 14.** Criterios diagnósticos de EM primaria progresiva de McDonald 2010.
- Tabla 15.** Criterios diagnósticos de McDonald 2017.
- Tabla 16.** Criterios de McDonald 2017 para la demostración por RM de diseminación en espacio.
- Tabla 17.** Criterios de diseminación temporal por RM en los criterios McDonald 2017.
- Tabla 18.** Principales ensayos clínicos de los tratamientos modificadores del curso de la EM.
- Tabla 19.** Principales estudios acerca del efecto del embarazo sobre la actividad de la EM.
- Tabla 20.** Principales estudios acerca de la actividad de la EM en el embarazo y tras el parto.
- Tabla 21.** Clasificación del riesgo de los fármacos en el embarazo según la AEM.
- Tabla 22.** Clasificación del riesgo de los fármacos en el embarazo según la FDA.

Tabla 23. Clasificación de los TME aprobados para la EM según su riesgo en el embarazo según FDA y EMA.

Tabla 24. Publicaciones sobre exposición a IFN- β y AG durante el embarazo.

Tabla 25. Publicaciones sobre exposición prolongada a IFN- β y AG durante el embarazo.

Tabla 26. Categorías de los TME en la lactancia para la FDA.

Tabla 27. Características demográficas basales.

Tabla 28. Número de pacientes incluidas en cada hospital.

Tabla 29. TME utilizados antes de la gestación.

Tabla 30. Características demográficas basales de las pacientes que quedaron gestantes.

Tabla 31. Características de las pacientes según tuvieran brotes o no durante la gestación.

Tabla 32. Características de las pacientes según tuvieran brotes o no un año tras el parto.

Tabla 33. Evolución de la puntuación media de EDSS hasta un año tras el parto.

Tabla 34. Resultado de RM postparto.

Tabla 35. Resultados obstétricos en el grupo completo de gestaciones.

Tabla 36. Características basales de las pacientes en función del tipo de lactancia elegida.

Tabla 37. Proporción de pacientes que optan por lactancia natural según EDSS en el momento de decisión de embarazo y en el momento del embarazo.

Tabla 38. Características demográficas basales en los diferentes subgrupos según actitud con TME.

Tabla 39. Características basales según exposición a TME en el embarazo.

Tabla 40. Diferencias en la TAB durante el embarazo y tras el parto entre las gestaciones expuestas y no expuestas a TME.

Tabla 41. Diferencias en la proporción de gestaciones con brotes en el embarazo y tras el parto en función de la exposición o no a TME.

Tabla 42. Comparaciones globales entre gestaciones con exposición y sin exposición a TME durante el embarazo, permanencia sin brotes tras parto.

Tabla 43. Media del peso del RN en las gestaciones expuestas o no a TME.

Tabla 44. Media del peso del RN en las gestaciones expuestas o no a IFN- β .

Tabla 45. Diferencias en características basales entre gestaciones con exposición reciente y no reciente a TME.

Tabla 46. Comparación de TAB entre los distintos grupos según actitud con TME.

Tabla 47. Variables obstétricas y perinatales según actitud con TME.

Tabla 48. Distribución de las gestaciones según actitud tomada con TME.

Tabla 49. Características demográficas basales en los subgrupos según actitud con TME.

Tabla 50. Comparación en la TAB entre los distintos grupos según actitud con TME.

Tabla 51. Variables obstétricas y perinatales según actitud con TME.

Tabla 52. Diferencias en características basales entre las gestaciones en las que se mantuvo TME todo el embarazo y el resto de gestaciones.

Tabla 53. Comparación entre TAB antes, durante y después del embarazo entre las gestaciones en las que se mantuvo TME todo el embarazo y el resto de gestaciones.

Tabla 54. Comparaciones globales, permanencia sin brotes tras parto en gestaciones expuestas y no expuestas todo el embarazo a TME.

Tabla 55. Comparación en variables obstétricas y perinatales entre gestaciones con exposición a TME durante el embarazo y el resto de gestaciones.

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Sistemas Funcionales de la EDSS.

Anexo 2. Escala de discapacidad de Kurtzke.

Anexo 3. Consentimiento informado para uso de AG durante el embarazo.

I - INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Aspectos generales de la Esclerosis Múltiple.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune, inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central (SNC). Aunque sus mecanismos patogénicos no son totalmente conocidos, se cree que la conjunción de factores genéticos y ambientales desencadenan una respuesta autoinmune frente al SNC que determina la aparición de áreas multifocales en el cerebro y la médula espinal de inflamación, desmielinización, remielinización y daño axonal, en diversas combinaciones según el subtipo y la fase de la enfermedad.

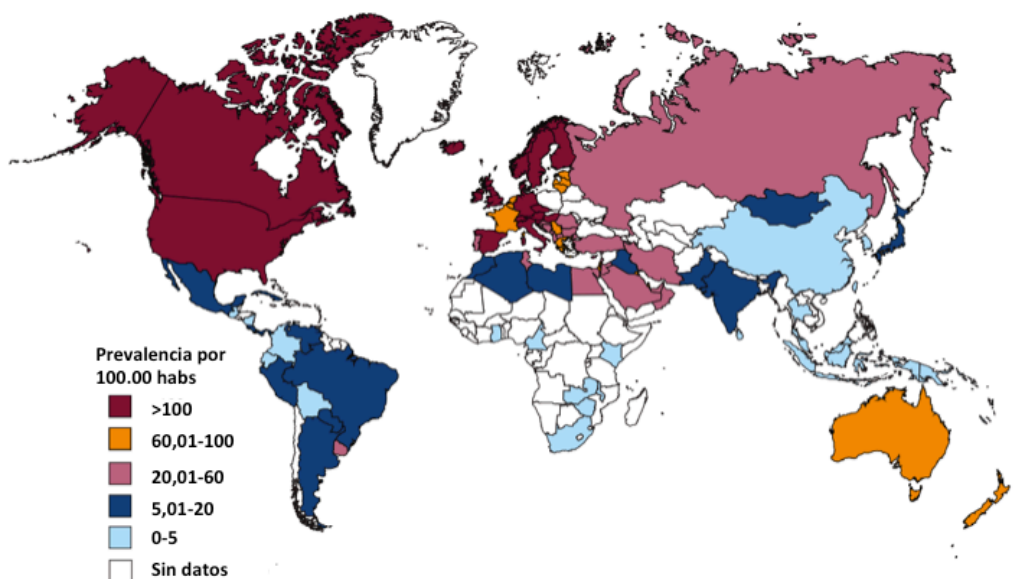
1.1.1 Epidemiología.

La EM es la enfermedad neurológica discapacitante no traumática más común en adultos jóvenes. Habitualmente comienza entre la segunda y tercera décadas y afecta con mayor predominancia al sexo femenino con una razón 2:1 (Noseworthy et al. 2000; Compston & Coles 2002). Aunque en la actualidad, existen pruebas a favor de que la incidencia está aumentando en mujeres (Debouverie 2009; Amato & Portaccio 2015; Orton et al. 2006; Alonso & Hernán 2008; Trojano et al. 2012) éstas no se han confirmado por otros autores (Capra et al. 2017).

La distribución de la EM es global y se estima que 2,5 millones de personas están afectadas en todo el mundo (Thompson et al. 2018). La prevalencia mundial es variable y parece correlacionarse positivamente con la latitud, siendo mayor en Europa y Norteamérica (108 y 140 por 100.000 habitantes respectivamente) y menor en África subsahariana y Asia oriental (2,1 y 2,1 por 100.000 habitantes respectivamente) (Candeliere-Merlicco et al. 2016). En Europa el atlas de EM de 2013 sitúa la mayor

prevalencia en Suecia (189 por 100.000) y la menor en Albania (22 por 100.000) (Multiple Sclerosis International Federation 2013). (Figura 1).

Figura 1. Prevalencia de la EM por países.



Los últimos estudios epidemiológicos indican que en España la incidencia y la prevalencia de la EM han aumentado en los últimos años con una incidencia 4,6 por cada 100.000 habitantes y año y una prevalencia entre 90 y 125 casos por cada 100.000 habitantes (Izquierdo et al. 2015; Fernández et al. 2012). Un estudio reciente llevado a cabo en nuestra Comunidad Autónoma (Candeliere-Merlicco et al. 2016) ha calculado una prevalencia de 72 casos por 100.000 habitantes, con un pico de 234 casos por 100.000 habitantes el grupo de mujeres entre 20 y 29 años. Estos datos sitúan a nuestro país en una franja de prevalencia de EM moderada-alta, similar a otros países mediterráneos.

1.1.2 Etiología.

En la etiología de la EM intervienen factores genéticos y ambientales. El estudio de la enfermedad en gemelos y familias demuestra el papel de ambos factores. El riesgo entre hermanos oscila entre 2 y 5 % y el de padres o hijos de un paciente con EM es del 1% (Ebers 1994; O’Gorman et al. 2013, Reich et al. 2018). El riesgo de desarrollar la

enfermedad por parte de un gemelo dicigótico de un enfermo con EM es bajo, alrededor de un 5%, mientras que en gemelos monocigóticos, idénticos genéticamente, la probabilidad de desarrollar la enfermedad es mucho mayor, alrededor del 30% (Compston & Coles 2008, Reich et al. 2018). Esta diferencia remarca la importancia de los genes en el desarrollo de la EM; sin embargo el hecho de que incluso en gemelos genéticamente idénticos la concordancia no sea completa, indica que deben existir otros factores adicionales en el medio que contribuyan al desarrollo de la enfermedad (Wekerle & Senior 2015).

Se sugiere por tanto, que la EM es una enfermedad con herencia poligénica no mendeliana. Los genes más estudiados están relacionados con el sistema del antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA) que controlan el reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos T (LT). En concreto alelos de HLA clase II aumentan significativamente el riesgo de EM, especialmente en caucásicos el HLA-DRB1*15.01, DRB1*0301 y DRB1*1303 (*odds ratio* de 3,1; 1,26 y 2,4 respectivamente, mientras que alelos de la clase I como el alelo A2 parecen ser protectores de la enfermedad (*odds ratio* 0,73) (Wekerle & Senior 2015; Moutsianas et al. 2015; Bos et al. 2016; Hemmer et al. 2015). Los estudios a gran escala de asociación de genoma completo y los estudios de seguimiento basados en chips han revelado más de 100 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) no asociados al HLA relacionados con la EM (Hafler et al. 2007; Sawcer et al. 2011; Beecham et al. 2013).

Entre los factores ambientales relacionados con la EM, un metaanálisis reciente sólo ha encontrado una asociación relevante con el tabaco con un efecto modesto, *odds ratio* o razón de ventajas de 1,52, y con el virus de Epstein Barr (VEB), determinado a través de seropositividad para IgG contra el antígeno nuclear de VEB o por historia de mononucleosis infecciosa y con una *odds ratio* mayor de 2 (Belbasis et al. 2015). Aunque en este punto hay que destacar que hasta un 90% de la población mundial tiene serología positiva para VEB (Cohen 2000). En este exhaustivo meta-análisis no se ha encontrado relación entre EM y otros factores ambientales propuestos como vacunas, amalgama dental, traumatismos, cirugías antiguas e insuficiencia venosa cerebroespinal (Belbasis

et al. 2015).

Mención especial requiere la asociación entre EM y déficit de 25-hidroxivitamina D (25-OHvitD); se ha considerado que los niveles séricos bajos de 25-OHvitD pueden aumentar la susceptibilidad de EM, aunque la asociación en el meta-análisis es débil debido a varios factores de confusión (Belbasis et al. 2015) y que niveles altos de 25-OHvitD pueden disminuir el riesgo de la misma (Munger et al. 2006). Por otra parte se ha comunicado que niveles bajos de 25-OHvitD se asocian a mayor riesgo de brotes y progresión de la enfermedad (Runia et al. 2015; Ascherio et al. 2014).

El hecho de que exista una correlación entre mayor latitud y mayor prevalencia de EM y que a mayor latitud menor duración e intensidad de radiación ultravioleta puede relacionar también EM y vitamina D, dado que se estima que el 90% de la vitamina D la obtenemos a partir de la radiación solar (Stroud et al. 2008). Esto explicaría las diferencias estacionales en la frecuencia de brotes demostrado por algunos autores (Tremlett et al. 2008; Harding et al. 2017). Por otra parte se ha comunicado disminución del riesgo de EM con la exposición solar y con la suplementación con vitamina D (Correale & Gaitán 2015).

Numerosos estudios han relacionado el hábito tabáquico con el riesgo de desarrollar EM y con una mayor actividad y riesgo de progresión (Hedström et al. 2013; Salzer et al. 2013; Roudbari et al. 2013). Se han postulado diferentes mecanismos inmunológicos y genéticos a través de los cuales las sustancias tóxicas contenidas en el tabaco ejercerían este efecto (Bhise & Dhib-Jalbut 2016). El riesgo asociado con el tabaco aumenta con la duración y la intensidad y es mayor en hombres que en mujeres (Thompson et al. 2018).

La obesidad puede ser un factor de riesgo para la EM, ya que se ha descrito que la obesidad en la juventud aumenta el riesgo de desarrollar EM y además a una edad más temprana (Munger et al. 2009; Kavak et al. 2015; Munger et al. 2013; Hedstrom et al. 2012; Langer-Gould et al. 2013). La asociación entre obesidad y EM se ha relacionado con menores niveles de vitamina D en los obesos (Thompson et al. 2018) y con la hormona leptina, que está elevada en la obesidad, que parece ser funcional y estructuralmente

similar a la interleucina (IL) tipo 6 (IL-6) y que tiene efectos pro-inflamatorios. Los niveles de leptina aumentan con la llamada “dieta occidental” por lo que el auge de esta dieta y el incremento de la obesidad podrían estar contribuyendo a un aumento de incidencia de EM (Airas 2015).

Parece existir una influencia hormonal en el riesgo de la EM, así un estudio reciente ha demostrado que el riesgo de EM decrece en mujeres que hayan acumulado más de 15 meses de lactancia materna, sin que exista relación con el número de gestaciones o partos ni con el uso de anticonceptivos hormonales y que el riesgo aumenta cuanto menor es la edad de la menarquía (Langer-gould et al. 2017).

Varios estudios epidemiológicos experimentales han propuesto la llamada teoría de la higiene, por la cual las infecciones podrían proteger frente a enfermedades autoinmunes como la EM. Se ha observado que la prevalencia de la EM es mayor en las áreas con mayor nivel de saneamiento en la infancia (Leibowitz et al. 1966) y que las enfermedades alérgicas y autoinmunes tienen una relación inversa con las infecciones en los países desarrollados (Okada et al. 2010). Los agentes infecciosos podrían disminuir las enfermedades autoinmunes mediante mecanismos inmunorreguladores, de competencia antigénica y mediante la estimulación de ligandos no antigénicos como los receptores del tipo “*toll-like*” (Okada et al. 2010). Las infestaciones con helmintos parecen suprimir la respuesta inmune y proteger de la EM (Correale & Farez 2007).

En los últimos años se ha producido un interés especial por el papel que puede desarrollar la microbiota intestinal en la respuesta inmune, el metabolismo e incluso la función cerebral (Castillo-Álvarez & Marzo-Sola 2017; Mielcarz & Kasper 2015). Diferentes estudios en animales han demostrado que diferentes especies de bacterias intestinales pueden proteger o por el contrario exacerbar el modelo animal de la EM, la encefalitis autoinmune experimental (EAE) (Ochoa-Reparaz et al. 2010; Telesford et al. 2014; Ochoa-Reparaz et al. 2009; Ochoa-Repáraz et al. 2010; Kwon et al. 2013). Parece que los mecanismos inmunológicos a través de los cuales se producen estos efectos son a través de la polarización de las células T *helper* Th1-Th17 hacia Th2 y modulando la función de

las células T reguladoras y la actividad de las células B (Mielcarz & Kasper 2015). Los estudios en pacientes con EM aún son escasos, pero algunos de ellos han revelado diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre pacientes con EM y controles (Castillo-Álvarez & Marzo-Sola 2017). La microbiota intestinal podría ser un nexo entre dieta y EM ya que alimentos como la leche, la dieta rica en carne y grasas podrían alterar la microbiota y modificar el riesgo de EM (Manzel et al. 2014).

1.1.3 Anatomía patológica.

Las lesiones de EM se caracterizan por una combinación variable de inflamación, desmielinización, gliosis, pérdida neuronal y de oligodendrocitos.

Las lesiones focales o placas están generalmente bien delimitadas y presentan un tamaño variable desde menos de 1 mm hasta varios centímetros. Suelen presentar una disposición perivenular y tienen forma redondeada u ovalada con proyecciones periféricas a modo de dedos que siguen a los vasos sanguíneos. Estas lesiones son múltiples y se distribuyen por la sustancia blanca periventricular y subpial, tronco cerebral, cerebelo, médula espinal y nervios ópticos.

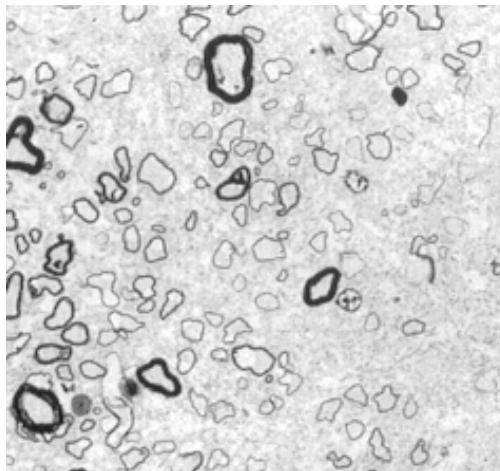
Las placas agudas se caracterizan por un infiltrado inflamatorio perivenular principalmente compuesto de linfocitos y macrófagos cargados con productos lipídicos de degradación de la mielina, por desmielinización y pérdida axonal variable. En las placas crónicas predomina una cicatriz astrocítica densa con pérdida absoluta de la mielina y relativa de los axones.

En los estudios anatomopatológicos clásicos de EM se hace mención además de a las placas crónicas glióticas completamente desmielinizadas y a las placas activas con fenómenos inflamatorios agudos, a placas desmielinizadas pálidas, difusamente teñidas, denominadas *placas sombreadas*, en las que las fibras nerviosas están cubiertas con láminas de mielina desproporcionadamente finas para el diámetro del axón. La ausencia

de infiltrados macrofágicos concomitantes y de residuos mielínicos, la unión ocasional de la capa fina de mielina a los oligodendrocitos y otras características ultraestructurales han definido a las placas sombreadas como áreas de reparación y no de desmielinización incompleta o de degeneración walleriana (Raine et al. 2000). La estructura y composición de la mielina en áreas de remielinización es completamente normal, excepto por su grosor, y se ha correlacionado la aparición de remielinización con aumento de transcripción de la proteína básica de la mielina (PBM), incluyendo la expresión de formas típicas de etapas precoces del desarrollo como la PBM-2 (Capello et al. 1997). En la vecindad o incluso superpuestas a las *placas sombreadas* aparecen con frecuencia lesiones agudas (Prineas et al. 1993).

La remielinización endógena puede mejorar y normalizar la función neurológica en modelos experimentales (Jeffery & Blakemore 1997) (Figuras 2 y 3).

Figura 2: Remielinización endógena. Los axones remielinizados están recubiertos por capas de mielina de grosor menor del habitual.

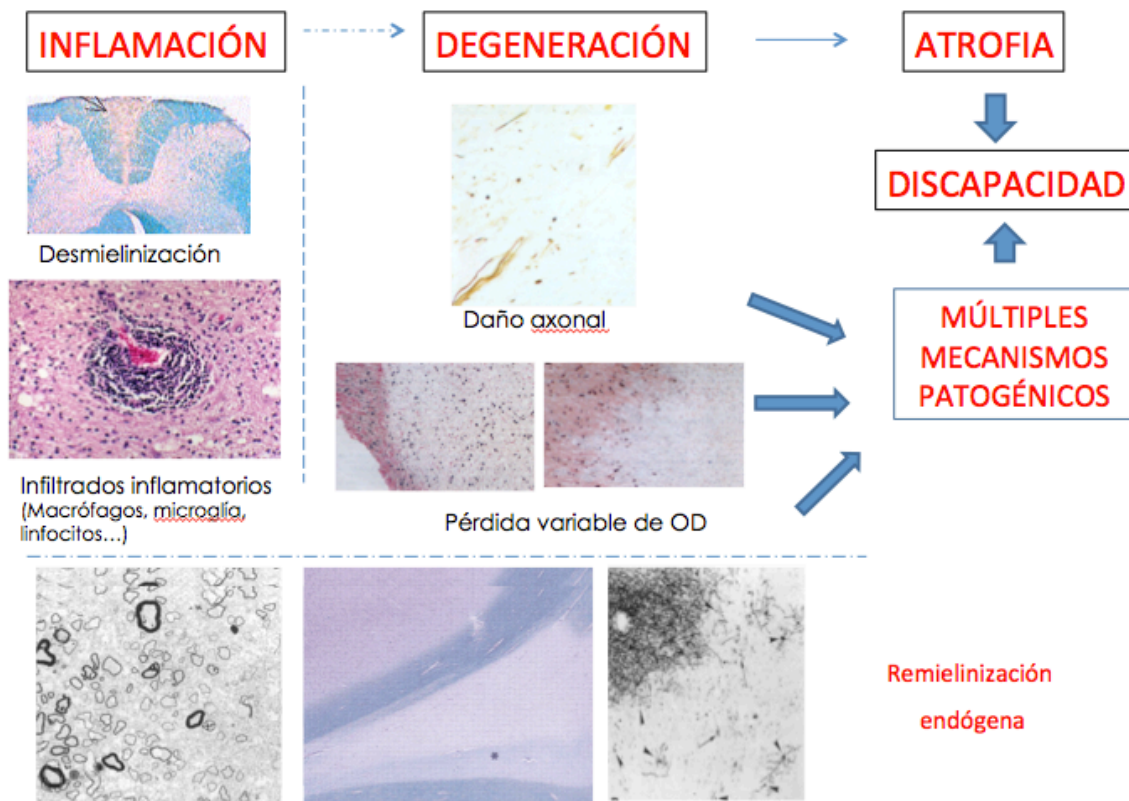


Se ha encontrado remielinización a veces intensa e incluso completa de lesiones de EM, sobre todo en fases precoces de la enfermedad posiblemente después del cese de un proceso inflamatorio único o poco intenso. El hecho de que alrededor, e incluso de forma superpuesta, a *placas sombreadas* aparezcan con frecuencia nuevas lesiones agudas

podría hacer suponer que más que un fracaso de los mecanismos reparadores, las recurrencias locales determinarían un agotamiento de los mismos, lo que condicionaría la progresión de las placas y el desarrollo de lesiones crónicas glióticas y permanentemente desmielinizadas.

Mientras que en las fases iniciales de las formas de EM en brotes la característica anatomopatológica principal es la presencia de lesiones focales en la sustancia blanca, en las fases progresivas de la enfermedad predominan: la desmielinización cortical con lesiones subpiales formadas por infiltrados de linfocitos B (folículos linfoides B ectópicos), la alteración difusa de sustancia blanca y sustancia gris, la pérdida axonal, el fallo de remielinización y la neurodegeneración con atrofia cortical progresiva (Mahad et al. 2015).

En la EM se produce daño axonal de forma precoz (Ferguson et al. 1997; Trapp et al. 1998; Trapp et al. 1999), incluso en sustancia blanca aparentemente normal (Bjartmar et al. 2001) y ésta se considera responsable de alteraciones funcionales progresivas que aparecen a largo plazo en los enfermos de EM. La degeneración axonal se produciría bien directamente por la existencia de factores solubles en el medio secretados por células del sistema inmune como citocinas, enzimas proteolíticas, peroxinitrito y radicales libres (Trapp et al. 1998), neurotransmisores como el glutamato (Pitt et al. 2000), complemento y linfocitos T CD8 citotóxicos (Neumann 2003) o de forma secundaria a la desmielinización por pérdida de señales tróficas y de las funciones de aislamiento y soporte, que convertiría a los axones en metabólicamente anormales y más vulnerables a otros tipos de daños (Paty & Arnold 2002; Frohman et al. 2005). (Figura 3).

Figura 3. Anatomía patológica de la EM.

Otros estudios patológicos parecen indicar que puede haber un número limitado de patrones anatomopatológicos en la EM, quizás expresión de diferentes mecanismos patogénicos (desmielinización por autoanticuerpos, mediada por complemento, daño celular, por citocinas o distrofia oligodendroglial primaria) y que un patrón puede predominar en diferentes lesiones dentro del mismo paciente. En algunos pacientes, una extensa desmielinización se acompaña de un sorprendente grado de preservación de oligodendrocitos. En otros pacientes, un grado similar de desmielinización se acompaña de una profunda pérdida oligodendrocitaria. El grado de remielinización espontánea puede correlacionarse con el grado de supervivencia de oligodendrocitos en la lesión (Brück et al. 1994; Lucchinetti et al. 1996; Lucchinetti et al. 2000).

Cada patrón sería homogéneo dentro del mismo paciente, pero puede haber diferencias

entre diferentes pacientes, quizás como expresión de diferentes mecanismos patogénicos: desmielinización mediada por linfocitos T y en grado variable por anticuerpos (patrones I y II), una oligodendropatía secundaria (*dying-back*) a la expresión anómala de las proteínas mielínicas y con apoptosis de los oligodendrocitos (patrón III) y la pérdida gradual de los oligodendrocitos combinada con desmielinización (patrón IV). (Tabla 1).

Tabla 1. Patrones anatonopatológicos de la EM .

PATRON TIPO	I	II	III	IV
Pérdida mielínica	Todas	Todas	Glicoproteína asociada a la mielina (MAG)	Todas
Localización	Perivenulares LT/macrófago	Perivenulares LT/macrófago	Difusas	Bien delimitada
Pérdida de OD	Preservación	Preservación	Apoptosis OD	Pérdida sin apoptosis
Depósito Igs/complemento	NO	SI	NO	NO

La EM, por tanto, probablemente represente una enfermedad heterogénea con diferentes mecanismos patogénicos y diferentes dianas tisulares entre diferentes grupos de pacientes, lo que explicaría las diferencias entre patrones de afectación tisular, radiológica y clínica.

Los axones mielinizados conducen los potenciales de acción por medio de un sistema saltatorio de conducción. La excitabilidad del axón salta de un nodo de Ranvier al próximo en lugar de extenderse continuamente a lo largo de la membrana axonal. Este tipo de conducción es mucho más rápida y energéticamente eficiente que la conducción continua, y depende de la entrada de iones de sodio a través de canales voltaje-dependientes que se agrupan en los nodos y de su salida en el siguiente nodo.

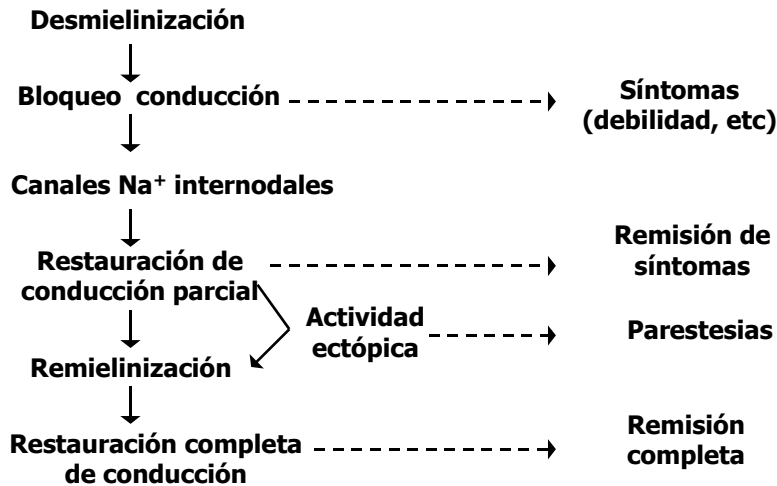
La desmielinización sobre el axón provoca la abolición de la conducción saltatoria del impulso nervioso. Habitualmente se produce un bloqueo de conducción debido a que, los canales de sodio, en lugar de agruparse en los nodos de Ranvier se distribuyen irregularmente a lo largo del axón.

El axón es incapaz de conducir los impulsos nerviosos, ya que la entrada y salida de iones se realiza sobre un área mucho más amplia, y los potenciales generados puede que no alcancen el umbral necesario para abrir los canales de sodio voltaje-dependientes y que se propague el potencial de acción. Esta es la causa fundamental de los síntomas principales en la EM.

Los axones recientemente desmielinizados e incapaces de conducir los impulsos, con el paso de los días, se adaptan redistribuyendo los canales de sodio en los sitios de contacto entre axón y astrocitos hasta que se adquiere un número suficiente para permitir una lenta pero continuada transmisión del impulso nervioso; cuando esto ocurre el paciente nota la remisión de sus síntomas neurológicos. La recuperación de la conducción nerviosa puede ser insuficiente para que el axón no quede hiperexcitable y se originen en él potenciales de acción ectópicos responsables de síntomas sensitivos positivos como parestesias y disestesias e incluso dolor.

La remielinización de axones desmielinizados restaura la función axonal al mejorar la velocidad de conducción, devuelve la capacidad de conducir impulsos a frecuencias fisiológicas y así se recupera la estabilidad eléctrica y desaparecen las descargas ectópicas (Smith & McDonald 1999). (Figura 4).

Figura 4. Alteraciones neurofisiológicas tras la desmielinización axonal.



1.1.4 Inmunopatogenia.

La EM, aunque no está absolutamente demostrado, se considera una enfermedad autoinmune debido principalmente a la morfología de sus lesiones, caracterizadas por la infiltración perivascular de linfocitos que invaden el parénquima circundante. Éstas son idénticas a las que se producen en el modelo experimental de EM, la EAE que se induce en animales de laboratorio inmunizándolos frente a la administración de péptidos o proteínas derivados de la mielina o a través de la transferencia pasiva de LT CD4+ mielino-específicos. Otros argumentos que refuerzan la idea de la EM como enfermedad autoinmune son su asociación con genes involucrados en respuestas autoinmunes, como son alelos del HLA de la clase II cuyos productos participan en la presentación antigénica a los LT y la respuesta a tratamientos que suprimen o modulan la respuesta inmunitaria.

Células inmunes autorreactivas se dirigirían contra componentes del SNC, bien contra oligodendrocito, astrocito o neurona.

Aún se discute si la respuesta autoinmune se desencadena en la periferia o dentro del SNC (Hemmer et al. 2015; Dendrou et al. 2015, Reich et al. 2018).

En el modelo de activación periférica, bien por disminución de función de células T reguladoras (LT_{reg}) o por aumento de la resistencia de células T y B autorreactivas contra antígenos del SNC a los mecanismos supresores, éstas últimas se activan en la periferia y se transforman en células efectoras agresivas por mecanismos de imitación molecular (se generan células T contra antígenos bacterianos o virales con secuencias similares a antígenos de la mielina), presentación de un nuevo autoantígeno, por reconocimiento de un antígeno del SNC liberado a la periferia o por activación inespecífica. Una vez activadas, células $CD4^+$ T-helper1 (T_H1) y T_H17 , células T $CD8^+$, células B y células de la inmunidad innata atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) o la barrera hemato-licuoral, infiltran el SNC y producen inflamación y destrucción tisular (Dendrou et al. 2015).

Sobre el considerado, hasta hace poco tiempo, “privilegio inmune” del SNC se ha basado la teoría de activación periférica para explicar el origen de la EM. En la actualidad, este concepto ha sido puesto en duda; inicialmente se pensaba que reflejaba un bloqueo al paso de los leucocitos mediante barreras restrictivas cuando estaban intactas y que sólo permitían su paso cuando estaban alteradas, evitando así que los antígenos del SNC indujeran respuestas inmunes adaptativas. Hoy más bien se piensa que es un mecanismo activo que facilita la tolerancia y la ignorancia inmunes. Así, sabemos que los linfocitos T pueden atravesar estas barreras intactas y circulan por el líquido cefalorraquídeo (LCR) ejerciendo labores de vigilancia inmune (Shechter et al. 2013; Ransohoff & Engelhardt 2012). Otros argumentos a favor de dicho privilegio tales como la ausencia de vasos linfáticos, lo que no permitiría el transporte de antígenos hacia los ganglios linfáticos, la ausencia de células presentadoras de antígenos (CPA) y de expresión de productos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el cerebro normal se han demostrado inciertos, por lo que el concepto de privilegio inmune del SNC no parece cierto.

Varias evidencias recientes han hecho valorar la posibilidad de que la activación de la respuesta inmune en la EM pudiera iniciarse dentro del SNC:

- Las evidencias de que los LT pueden circular por el LCR (Kivisäkk et al. 2003; Stüve, Christina M Marra, et al. 2006; Stüve, Christina M. Marra, et al. 2006; Giunti et al. 2003; Ransohoff et al. 2003).
- La demostración de que antígenos del LCR pueden ser transportados por los nervios olfatorios a la mucosa nasal y de aquí a los ganglios linfáticos cervicales donde pueden desencadenar una respuesta inmune antígeno-específica (Weller 1998).
- El fluido intersticial cerebral puede transportar antígenos hasta los espacios perivasculares y hasta el revestimiento ependimario de los ventrículos donde pueden ser procesados por células mieloides del espacio subaracnoideo como son macrófagos meníngeos y perivasculares que tienen capacidad de presentación de antígenos (Ransohoff & Engelhardt 2012).
- Los oligodendrocitos son incapaces de reciclar su membrana por lo que secretan pequeñas vesículas de membrana ricas en componentes mielínicos, llamados exosomas, que son internalizados y eliminados por la microglía mediante un proceso denominado macropinocitosis (Fitzner et al. 2011). Estímulos inflamatorios podrían dificultar la digestión de los exosomas por parte de la microglía, lo que podría determinar que parte de los exosomas con contenido rico en mielina fueran transportados por el fluido intersticial hasta espacio subaracnoideo o LCR donde los macrófagos podrían presentar estos antígenos a células T (Ransohoff & Engelhardt 2012).

Según la hipótesis de activación central, un acontecimiento en el interior del SNC, como por ejemplo un defecto primario en el oligodendrocito que condujera a su muerte, produciría la activación de la microglía y la amplificación de la respuesta inmune mediante el reclutamiento de células de las inmunidades innata y adaptativa.

De cualquier manera, individuos genéticamente susceptibles y con la influencia de determinados factores ambientales desarrollan LT autorreactivos contra antígenos del SNC, en especial contra antígenos de la mielina como son la PBM, la proteína proteolípida de la mielina (PLP) o la glicoproteína mielínica oligodendrocitaria (MOG) y

neuronales como la proteína S100. La existencia de LT autorreactivos contra antígenos mielínicos es inespecífica y se ha demostrado también en individuos sanos (Pette et al. 1990), pero los LT autorreactivos contra antígenos mielínicos de pacientes con EM están en estado más activado y presentan fenotipo de memoria frente al fenotipo de reposo que presentan los de los individuos sin EM (Lovett-Racke et al. 1998; Frohman et al. 2006).

Variaciones en el espectro autoinmune derivadas de diferentes LT autorreactivos pueden determinar variaciones clínicas entre pacientes. Se ha sugerido que LT específicos de antígenos de mielina compacta como la PLP y la PBM determinarían una forma clínica de EM con mayor afectación de médula espinal o tronco cerebral, que poseen capas de mielina más compacta. Por otra parte, LT autorreactivos frente a MOG producirían mayor afectación de áreas con mielina menos compacta como son las regiones periventriculares y el cerebelo. Por último, LT autorreactivos frente a proteína S100 provocarían una mayor afectación de sustancia gris que sustancia blanca (Lassman & Wekerle 2006).

Los linfocitos atraviesan la BHE a través de la interacción entre moléculas de adhesión de las células del endotelio vascular y las células inmunes. La molécula de adhesión más importante en este proceso es la $\alpha_4\beta_1$ integrina o VLA-4 (antígeno de activación muy tardía tipo 4, del inglés “very late activation antigen-4”) que es expresada por la membrana del linfocito activado y que interacciona con la molécula de adhesión de la célula vascular tipo 1 (VCAM-1) en la célula endotelial. Esta interacción provoca la adhesión firme del linfocito al endotelio y se inician una serie de procesos celulares que dan lugar a cambios fenotípicos del linfocito que promueven su migración, activación y proliferación (Rice et al. 2005).

La $\alpha_4\beta_1$ integrina es una molécula clave en la EM y su bloqueo por un anticuerpo monoclonal humano (natalizumab) inhibe la transmigración de células inmunes al SNC y reduce de manera muy marcada la actividad clínica y radiológica de la enfermedad (Havrdova et al. 2009; Grigoriadis & van Pesch 2015; Torkildsen et al. 2016; Rice et al. 2005; Bhise & Dhib-Jalbut 2016). Otras moléculas que participan en esta fase son las

metaloproteasas que intervienen en la disrupción de la BHE y las quimiocinas del endotelio que se unen a los receptores de quimiocinas que poseen los leucocitos y determinan finalmente qué subpoblaciones penetran en el SNC (Comabella & Houry 2012).

1.1.4.1 Papel de las diferentes células inmunes en la EM.

Células CD4+.

Tras su activación, las células T CD4+ se diferencian en subpoblaciones de células T funcionalmente distintas que secretan citocinas específicas que median sus funciones efectoras (Comabella & Houry 2012):

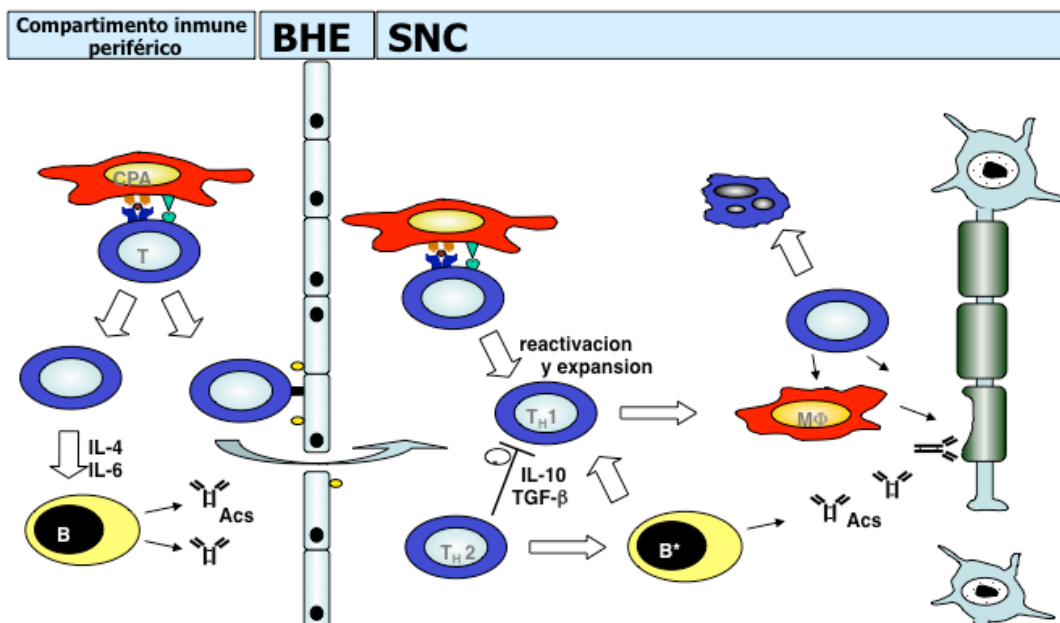
- Th1: caracterizadas por la producción de citocinas proinflamatorias como interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-2. Participan en la defensa contra patógenos intracelulares como las bacterias intracelulares y los virus.
- Th2: caracterizadas por la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 potencian la respuesta inmune humoral y participan en la defensa contra patógenos extracelulares como son los parásitos.
- Th17: producen las citocinas pro-inflamatorias IL-17A e IL-17F y participan en la defensa contra patógenos extracelulares como las bacterias.
- Linfocitos T reguladores (Treg): presentan en su membrana el marcador CD25 (CD4+CD25+) y sus citocinas desempeñan una función positiva en la inmunomodulación.

Se considera a la EM como prototipo de un trastorno por respuesta Th1 y el TNF- α como un mediador clave en la desmielinización. La polarización de la respuesta inmune hacia una respuesta Th2 y el bloqueo de la vía del TNF- α ha demostrado su valor terapéutico en

la EAE (Hemmer et al. 2002). Sin embargo el bloqueo del TNF- α , de manera inesperada, aumentó la actividad de la EM en ensayos clínicos (van Oosten et al. 1996; Multiple Sclerosis Study Group 1999). Algunos tratamientos utilizados en la EM como interferón- β (IFN- β), acetato de glatiramer (AG) y dimetilfumarato (DMF), entre sus mecanismos de acción cuentan con la polarización de la respuesta inmune hacia fenotipos Th2 en lugar de a fenotipos Th1 (Ruggieri et al. 2007; Dhib-Jalbut 2002; Bhise & Dhib-Jalbut 2016; Wingerchuk & Weinschenker 2016).

Los LT CD4+ autorreactivos una vez penetran al SNC son reactivados *in situ* al serle presentados, por parte de macrófagos y microglía, los antígenos que los activaron junto con moléculas del sistema HLA de la clase II. Esto determina el inicio de una respuesta inflamatoria de tipo Th-1 con liberación de citocinas pro-inflamatorias y de otros mediadores solubles que promueven la disrupción de la BHE, la activación de otras células T, macrófagos y células B y determina el reclutamiento de una segunda oleada de células inflamatorias al SNC. (Figura 5).

Figura 5. Inmunopatogénesis de la EM.



Los macrófagos y las células T activadas secretan mediadores citotóxicos como el TNF- α , IFN- γ , óxido nítrico y radicales de oxígeno que lesionan la vaina de mielina y los axones. El ataque inmune puede propiciar que se liberen nuevos antígenos a partir de los tejidos dañados lo que puede generar una nueva autorreactividad. A este fenómeno demostrado en la EAE y en la EM se le ha denominado diseminación antigénica o epitópica (Tuohy et al. 1999; McMahon et al. 2005). Así, la respuesta inmune inicialmente dirigida a unos pocos epítomos se extiende hacia otros epítomos del mismo antígeno (diseminación epitópica intramolecular) o a otros antígenos expresados en el tejido diana (diseminación epitópica intermolecular) inicialmente no involucrados en el desarrollo del proceso inflamatorio (Goebels et al. 2000).

La subpoblación de células Th-17 parece ser clave en la inmunopatogénesis de la EM. Se expanden a partir de la IL-23 producida por macrófagos y células dendríticas, sintetizan citocinas pro-inflamatorias como la IL-17A e IL-17F. En EAE la supresión de células Th-17 disminuye la gravedad de la enfermedad. Un predominio de la respuesta Th-17 se ha relacionado con una mayor inflamación e infiltración en el parénquima cerebral, con la aparición de brotes y con una enfermedad más grave y activa en modelos de EAE (Comabella & Houry 2012). La producción de metaloproteasas y de especies reactivas del oxígeno aumentan la permeabilidad de la BHE (Huppert et al. 2010; Larochelle et al. 2011). En pacientes con EM se ha descrito un aumento de expresión de IL-17 en sangre, LCR y tejido cerebral (Tzartos et al. 2008) y en los episodios de exacerbación clínica de la EM se ha documentado un incremento de células Th-17 en el LCR respecto a las fases estables de la enfermedad (Brucklacher-Waldert et al. 2009). Las células Th-17 producen también factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos, que contribuyen a la cronicidad del proceso inflamatorio al reclutar células dendríticas y monocitos derivados de la médula ósea y *sobrerregular* el CMH de clase II y citocinas en las células presentadoras de antígenos (Grigoriadis & van Pesch 2015).

La participación de las células Th-17 y de la IL17 en la formación de los folículos linfoides ectópicos (Peters et al. 2011) representa un interesante nexo entre células T y células B en EM.

Las células Treg son importantes en la *infrarregulación* de la inmunorreactividad y aumentan la tolerancia periférica a través de mecanismos supresores. Estas células también se han relacionado con la EM y aunque no se han demostrado diferencias en el número de células Treg en sangre y LCR entre pacientes sanos y con EM se ha postulado que las células Treg de pacientes con EM tienen disminuida su capacidad para suprimir la activación de células T mielino-específicas en la periferia (Viglietta et al. 2004). También se ha postulado que un exceso de células Treg memoria, con una menor capacidad supresora, podrían compensar una deficiencia de células Treg vírgenes (*naive*) en pacientes con EM.

Las alteraciones funcionales de las células Treg también limitarían la tolerancia periférica de las células B permitiendo la expansión de clones autorreactivos de células B y permitirían la aparición de células Th1/Th17 reactivas contra la mielina. En consecuencia se producirían inflamación, desmielinización y daño neuronal (Bhise & Dhib-Jalbut 2016). Recientemente se ha demostrado en diferentes modelos experimentales el efecto directo de las células Treg en la regeneración de la mielina a través de una proteína denominada CCN3 (Dombrowski et al. 2017).

Células T CD8+.

Existen múltiples evidencias que subrayan que las células T CD8+ son una pieza clave en la patogénesis de la EM. Predominan por encima de los LT CD4+ en los infiltrados inflamatorios en las lesiones de sustancia blanca y de sustancia gris cortical y su número se ha correlacionado con el daño axonal (Bitsch et al. 2000). Producen mediadores inflamatorios como la IL-17 y la linfotoxina que participan en la desmielinización, el daño axonal y la destrucción tisular. Todo ello las sitúa como células efectoras en la patogénesis inmune de la EM (Buckle et al. 2003; Dendrou et al. 2015). También promueven la permeabilidad vascular en el SNC y pueden expandirse clonalmente y persistir durante años en el LCR (Comabella & Khoury 2012).

Aunque la transferencia pasiva de células T CD8+ *mielino-específicas* activadas a animales de laboratorio ha inducido EAE (Huseby et al. 2001), se ha sugerido la existencia de otro tipo de célula T CD8+ con funciones reguladoras, y así la depleción de células CD8+ en un modelo murino de EAE agravó la enfermedad (Jiang et al. 1992). En esta dirección apunta un estudio en el que se describía una disminución de células T CD8+ en sangre periférica de pacientes con EM activa a sólo un 5% del total de células T, frente a su valor normal de 20% (Reinherz et al. 1980). Se ha sugerido que este déficit de células CD8+ circulantes podría dificultar el control del VEB y predisponer a la EM al permitir que células B autorreactivas se acumulen en el SNC (Pender et al. 2014).

Células B.

Diferentes evidencias refuerzan la importancia de la célula B en la EM (Comabella & Khoury 2012; Dendrou et al. 2015; Grigoriadis & van Pesch 2015; Garg & Smith 2015; Von Büdingen et al. 2015; Bhise & Dhib-Jalbut 2016), entre las que destacan:

- El aislamiento de clones de células B en meninges, parénquima y LCR de pacientes con EM.
- La producción intratecal de bandas oligoclonales (BOC) de inmunoglobulinas en el LCR tan características de la enfermedad y que han formado parte de los criterios de apoyo diagnóstico de la enfermedad.
- La presencia de estructuras linfoides terciarias o folículos linfoides ectópicos formadas por linfocitos B, células plasmáticas y células dendríticas foliculares en las meninges de pacientes con EM secundaria progresiva.
- La identificación de anticuerpos dirigidos contra antígenos del SNC como la MOG, neurofascina, KIR4.1, contactina, y otros (Fraussen et al. 2014) que pueden participar directamente en la desmielinización con o sin mediación del complemento, pero también en el daño axonal.

- De manera indirecta se han obtenido otras evidencias como la correlación entre el número y volumen de lesiones captantes de gadolinio en la resonancia magnética (RM) con la cantidad de plasmablastos en el LCR.

Las células B pueden desempeñar funciones pro o antiinflamatorias, pero también reguladoras. Se cree que células B con destino al SNC maduran en los ganglios linfáticos cervicales. Estas células B *mielino-específicas* pueden producir desmielinización por anticuerpos mediada por complemento, pero también a través de sus funciones como CPA mediante la liberación de IL-6 y por efecto tóxico directo sobre el oligodendrocito (Molnarfi et al. 2013; Lisak et al. 2012). Otro efecto atribuido a las células B en la EM es la posibilidad de contribuir a la disrupción de la BHE a través de la metaloproteasa de matriz 9 (MMP-9) (Aung et al. 2015).

Pero la principal contribución acerca de la importancia de la célula B en la EM deriva de los ensayos clínicos realizados con terapias depletoras de células CD-20 (las células B memoria expresan altos niveles de CD-20) con rituximab (Bar-Or et al. 2008; Hauser et al. 2008), ocrelizumab (Kappos et al. 2011) y ofatumumab (Sorensen et al. 2014) que han demostrado disminuir de manera muy importante la actividad clínica y radiológica de la EM. El hecho de que estos tratamientos no deplecionen las células plasmáticas y que por tanto no afecten a los anticuerpos indica que el papel primordial del linfocito B en la inmunopatogénesis de la EM derivaría de forma primordial de sus funciones relacionadas con el CMH.

Se ha descrito también una subpoblación de células B productoras de IL-10 que poseería funciones inmunorreguladoras al suprimir la diferenciación Th1 (Blair et al. 2010; Matsushita et al. 2008).

Microglía/macrófagos.

Los macrófagos en el SNC proceden de la diferenciación de monocitos inflamatorios de la sangre periférica. Una vez que han infiltrado el tejido, participan tanto en la inflamación y destrucción tisular como en los fenómenos de resolución de la lesión y remielinización lo que ha hecho especular con la posible existencia de dos fenotipos diferentes de macrófagos, uno proinflamatorio (M1) y otro inmunorregulador (M2) (Hemmer et al. 2015). Se piensa que los macrófagos proinflamatorios, productores de citocinas inflamatorias y metaloproteasas y que participan en la desmielinización proceden de monocitos inflamatorios de la sangre periférica, mientras que los macrófagos reparadores que eliminan los restos de mielina y facilitan la reparación, procederían de la microglía (Yamasaki et al. 2014).

Las células de la microglía proceden de progenitores mieloides primitivos del saco vitelino que migran al SNC durante el desarrollo embrionario. Se mantienen mediante autorrenovación sin apenas contribución de la sangre. La microglía participa tanto en fenómenos inflamatorios como en la homeostasis del SNC (Hemmer et al. 2015).

Tanto macrófagos como microglía se localizan en lesiones agudas y crónicas de EM. Además de interactuar con células T y B pueden ocasionar *neuroinflamación* directamente. Los macrófagos son los principales responsables del daño a la mielina y de su eliminación. De hecho el nivel de actividad en las lesiones se puede establecer a partir de la presencia de restos de mielina en su interior. Pero los macrófagos y la microglía también parecen estar relacionados con el daño axonal al poder encontrarse próximos a las zonas de daño axonal (Trapp et al. 1998) y de hecho su número se correlaciona con el grado de daño axonal (Bitsch et al. 2000).

1.1.4.2 Mecanismos inmunológicos durante la fase crónica de la enfermedad.

Aunque la inflamación está presente en todas las fases de la enfermedad, es más intensa en las fase agudas que en las crónicas. En las lesiones precoces existe invasión de células inmunes periféricas y disrupción de la BHE. En los infiltrados predominan los macrófagos, seguidos de las células T CD8+ con menor cantidad de células T CD4+, células B y células plasmáticas. En estas fases precoces las alteraciones se circunscriben sobre todo a los infiltrados, siendo escasas o ausentes las alteraciones en la sustancia blanca de apariencia normal. Pero el modelo inflamatorio no parece explicar toda la enfermedad, sobre todo la fase progresiva de la misma, en la cual existe pérdida neuronal y deterioro progresivo sin brotes y sin respuesta a los tratamientos inmunomodulares o inmunosupresores.

Se ha intentado explicar la fase progresiva de la EM con varias hipótesis: una teoría afirma que detrás de la progresión existiría una neurodegeneración primaria y una alteración de la homeostasis axo-glial que conduciría a una neurodegeneración progresiva y ésta desencadenaría una respuesta inflamatoria de manera secundaria (Trapp & Nave 2008; Stys et al. 2012).

Una segunda teoría propone que en fases avanzadas de la enfermedad, la inflamación quedaría confinada en el SNC y se desconectaría de la respuesta inmune sistémica (Hemmer et al. 2015). Conforme la enfermedad progresa se van haciendo evidentes los infiltrados inflamatorios difusos de células T y B, proporcionalmente aumentan los linfocitos B y células plasmáticas, existe activación de microglía y astrocitos y se produce desmielinización y daño axonal difuso. En las fases crónicas la inflamación parece “compartimentalizarse” en el SNC con menos células infiltrantes procedentes de la sangre periférica. La microglía y los macrófagos permanecen en un estado de activación crónica y en las formas secundarias progresivas se forman los folículos linfoides ectópicos en las meninges lo que parece contribuir a la desmielinización cortical y al daño neuronal (Dendrou et al. 2015).

Ambas teorías no tienen por qué ser excluyentes. Una inflamación de bajo grado pero continua y compartimentalizada en el SNC puede potenciarse por el aumento de susceptibilidad y menor capacidad de reparación que supondría el daño de la unidad axo-glial.

1.1.5 Manifestaciones clínicas de la EM.

En la mayoría de los casos, hasta en un 80-85%, la primera manifestación de la enfermedad es la aparición de un déficit neurológico focal agudo por afectación de las vías motoras, sensitivas, visuales o de tronco-cerebelo. Cuando tiene las características clínicas, radiológicas y/o apoyo de laboratorio por la presencia de BOC en el LCR y se excluyen otras alternativas diagnósticas mediante pruebas paraclínicas, hablamos de síndrome clínico aislado (SCA) sugestivo de primer episodio o brote de una enfermedad desmielinizante tipo EM. Un brote, por convención, se define como un síntoma neurológico nuevo o que empeora en intensidad, en ausencia de fiebre, que ocurre al menos 30 días después del último evento clínico precedente y que dura al menos 24 horas.

El diagnóstico de EM se completará si se evidencia que la actividad de la enfermedad compatible con desmielinización focal afecta a más de una parte del SNC y en más de una ocasión. El concepto de diseminación en tiempo y espacio se ha mantenido a lo largo del tiempo en los sucesivos criterios diagnósticos. Como novedad, en los criterios diagnósticos desarrollados en los últimos años se acepta que la diseminación en tiempo y espacio se pueda establecer clínica o radiológicamente; bien porque en la RM inicial se aprecien lesiones agudas y crónicas en diferentes localizaciones, bien porque en sucesivas RM aparezcan nuevas lesiones asintomáticas o porque en el futuro aparezca un nuevo episodio clínico o brote (Polman et al. 2011; C. Polman et al. 2005; McDonald et al. 2001; Gafson et al. 2012).

La mayoría de SCA, aproximadamente un 75%, son monofocales; neuritis óptica un 15%, disfunción de tronco un 10% y afectación de vías largas un 50%. Aproximadamente un 25% de los SCA son multifocales y se manifiestan como combinaciones de los anteriores.

Desde el punto de vista de los síntomas iniciales, la frecuencia varía según las series de historia natural. Este hecho puede explicarse por las diferencias en las agrupaciones de síntomas utilizados y por la variabilidad entre el inicio de los síntomas y la valoración clínica. En una recapitulación de los estudios publicados hasta entonces, McAlpine en 1972, recogió que los principales síntomas al inicio de la enfermedad son: debilidad en una o más extremidades en un 35%, neuritis óptica en un 20%, parestesias en un 20%, diplopía en un 10%, vértigo en un 5%, alteraciones de la micción en un 5% y otros en menos de un 5% (McDonald & Compston 2006). En un trabajo reciente que incluyó 793 pacientes con EMRR de más de 10 años de evolución se describe que en el 26,2% de los pacientes los síntomas iniciales afectaron a más de un sistema funcional. Estos síntomas iniciales fueron: en un 26.4% visuales, en un 22.8% de tronco-encéfalo, en un 22.3% síntomas piramidales, en un 8.8% cerebelosos, en un 48.0% sensitivos, y en un 2.4% síntomas urinarios y/o intestinales (Bsteh et al. 2016).

En estudios de evolución natural, antes de que aparecieran tratamientos modificadores del curso de la enfermedad, se ha detallado la frecuencia de aparición de síntomas. Los síntomas motores aparecen en el 80% de pacientes, los sensitivos en un porcentaje similar, la afectación de tronco-cerebelo es algo menor, los derivados de patología del nervio óptico se presentan en un 45-70%, las alteraciones esfinterianas afectarían a un 55-75% de pacientes y la afectación cognitiva a un 30% (McDonald & Compston 2006). Los casos avanzados de EM pueden presentar prácticamente todos estos síntomas.

La EM es por tanto una enfermedad muy variable en su presentación y en su evolución, quizás producto del azar que determina diferencias clínicas según las zonas afectadas, aunque variaciones individuales en el espectro autoinmune (Lassman & Wekerle 2006) y la existencia de patrones fisiopatológicos heterogéneos (Lucchinetti et al., 1996) podrían explicar formas diferentes de la enfermedad. Por ejemplo, pacientes con afectación

predominantemente medular o de nervio óptico, pacientes con mayor degeneración axonal o con formas más inflamatorias, etc.

1.1.5.1 Subtipos clínicos de la EM.

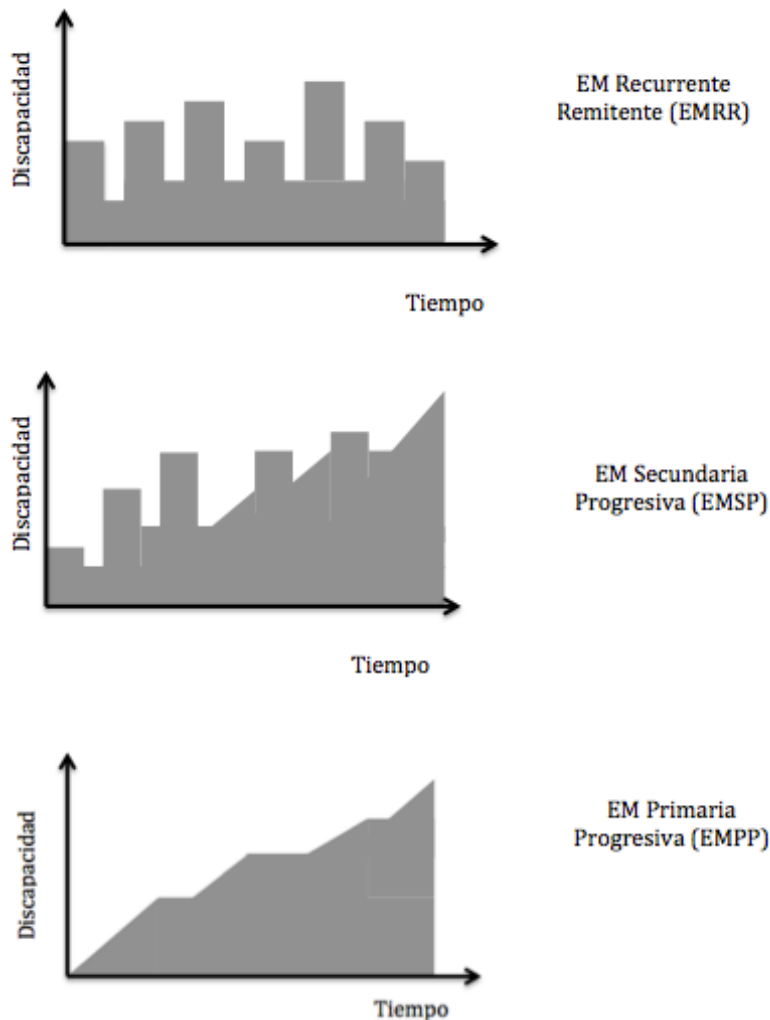
El patrón clínico más común, al menos, en el inicio de la enfermedad, es el de curso recurrente remitente (EMRR), en el que a lo largo de la evolución se producen “brotos” o exacerbaciones que ocasionan un deterioro neurológico evidente del que habitualmente en días o semanas se produce una recuperación parcial o completa de los síntomas, y que se seguirá de un período más o menos largo de remisión clínica. La tasa de brotes raramente excede 1,5 brotes al año. Con el tiempo por mecanismos de acúmulo de daño axonal y pérdida de reserva funcional la recuperación de los brotes acaba siendo incompleta y se acumula discapacidad.

Alrededor de un 50% de los pacientes que inician su enfermedad con una EMRR acaban, con el paso del tiempo, acumulando discapacidad de manera progresiva, independientemente de que presenten o no exacerbaciones agudas conformando la llamada EM secundaria progresiva (EMSP).

Aproximadamente en un 10-15% de pacientes, la EM es progresiva desde el inicio (Confavreux & Compston 2006; Hawker 2011), sin que se evidencien, por lo general, brotes. A esta forma se le denomina EM primaria progresiva (EMPP), aunque en ocasiones, hasta en un 35% de estos pacientes pueden existir brotes, denominándose entonces EM progresiva recurrente (EMPR) (Lublin & Reingold 1996). (Figura 6).

Para la determinación de fenotipo o subtipo clínico deben tenerse en cuenta tanto la situación presente como datos históricos; se entiende que es un proceso dinámico y el subtipo inicial puede pasar a otro con el tiempo; por ejemplo lo más característico es que una forma RR evolucione a una forma SP. (Figura 6).

Figura 6. Subtipos clínicos de EM (Lublin & Reingold 1996).



Recientemente estos subtipos clínicos de la EM, necesarios para definir grupos de pacientes para estudios demográficos y de historia natural, para homogeneizar ensayos clínicos y para la comunicación médico-paciente, se han redefinido por un comité de expertos (Lublin et al. 2014). (Figura 7).

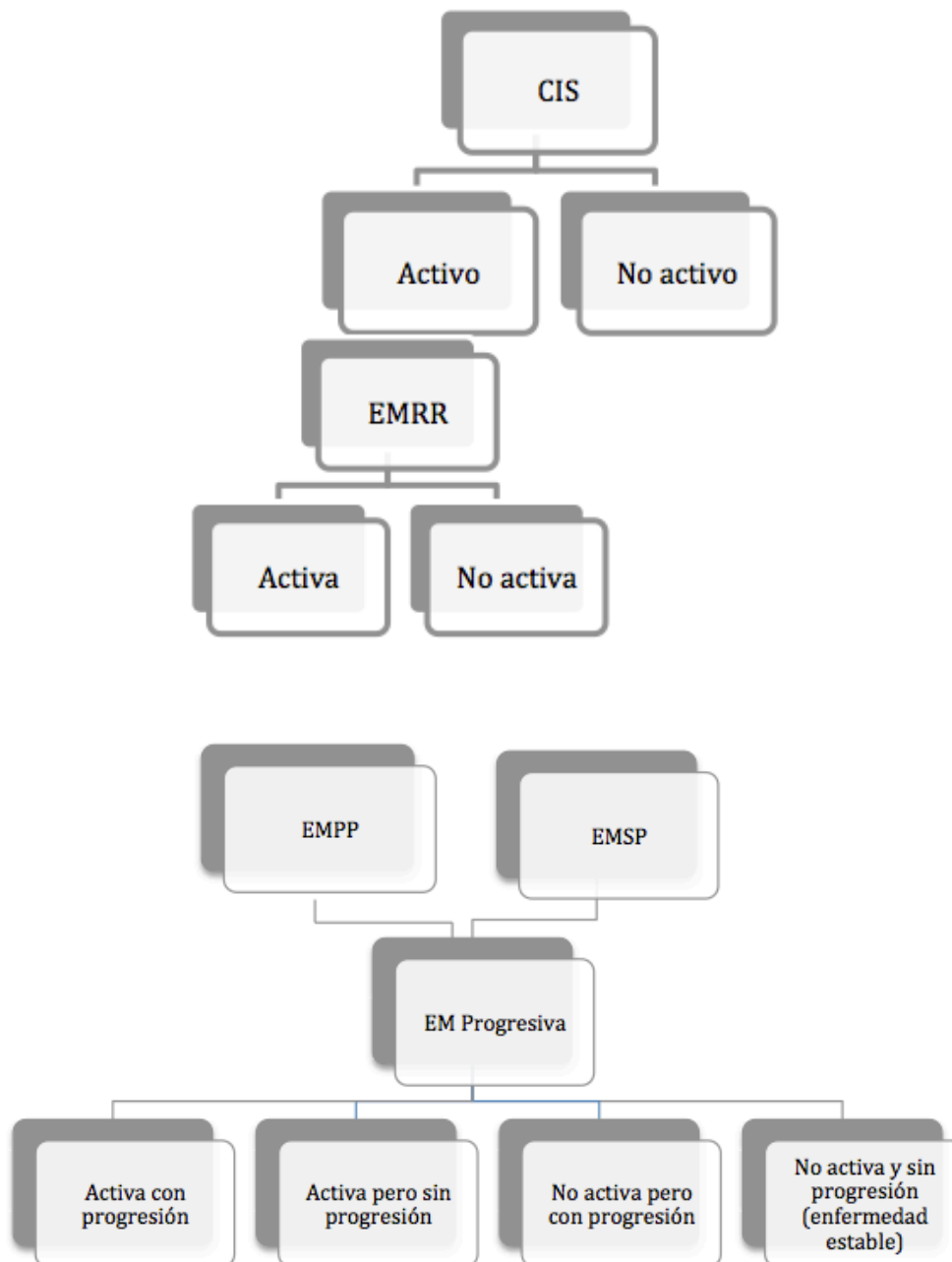
Entre las novedades aportadas por este nuevo consenso destacan:

- La inclusión del SCA como un nuevo subtipo clínico. Definen el SCA como un primer evento clínico de una enfermedad que muestra características de

desmielinización inflamatoria que podría ser una EM pero que todavía no cumple los criterios de diseminación en el tiempo. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con SCA y lesiones cerebrales en RM tienen alto riesgo de conversión a EM (Tintoré et al. 2000; O’Riordan et al. 1998; Filippi et al. 1994; Morrissey et al. 1993). La aplicación de los criterios revisados de McDonald 2010 para el diagnóstico de EM (Polman et al. 2011), que permiten el diagnóstico de EM en pacientes que han presentado un único evento clínico si se puede demostrar mediante RM la diseminación temporal y espacial, redujo el número de pacientes que se clasifican como SCA. La revisión de los criterios diagnósticos de 2017 aún reducirá más el número de SCA (Cohen 2017, Thompson et al. 2018).

- Se define el concepto de síndrome radiológico aislado (SRA) que consiste en el hallazgo incidental en la RM, realizada por síntomas no sugestivos de EM, de hallazgos compatibles con desmielinización inflamatoria sin que el paciente haya presentado nunca síntomas, ni se evidencien signos sugestivos de EM en la exploración física, ni se encuentre otra causa que explique las alteraciones radiológicas (Okuda et al. 2009). Aunque no se considera un subtipo de EM determina un riesgo elevado de presentar síntomas futuros de EM (Okuda et al. 2014; Okuda et al. 2011; Okuda et al. 2009; Giorgio et al. 2011) y se recomienda que estos pacientes sean seguidos evolutivamente.
- Se mantienen los subtipos de EMRR, EMSP y EMPP. Se recomienda además categorizar los subtipos basándose en la presencia de actividad clínica (presencia de brotes) o radiológica (lesiones captantes de gadolinio o incremento en el número o tamaño de lesiones en las secuencias en T2) y en la progresión o no en función de la situación clínica presente y de la historia.
- No se considera el fenotipo progresivo recurrente que pasaría a considerarse como EM activa con progresión.

Los subtipos clínicos posibles se resumen en la Figura 7.

Figura 7. Subtipos clínicos de la EM (Lublin et al. 2014)

1.1.5.2 Síntomas y signos individuales de la EM.

A continuación se describen algunos de los síntomas más frecuentes en los pacientes con EM.

- **Signos y síntomas motores.** Se producen por afectación de las vías corticoespinales y corticobulbares con influencias por afectación cerebelosa y sensitiva. La debilidad de extremidades es prácticamente constante en fases avanzadas de la enfermedad, sobre todo la debilidad asimétrica de miembros inferiores, aunque puede existir debilidad de una sola extremidad inferior o superior. Generalmente la debilidad de miembros inferiores se ve influenciada por ataxia y espasticidad. Característicamente la debilidad comienza a advertirse sólo tras el ejercicio, hasta que progresivamente se hace constante. Como ocurre con otros muchos síntomas en la EM la debilidad se agrava con el calor.

Habitualmente la debilidad se acompaña de signos de afectación de motoneurona superior como la hiperreflexia, clonus (a veces espontáneo), signo de Babinski y espasticidad. Los signos de motoneurona superior con frecuencia aparecen antes de que el paciente presente debilidad. Aunque es raro, en ocasiones por afectación del área de entrada del ganglio de la raíz dorsal o de la sustancia gris medular se puede producir arreflexia focal.

La espasticidad, definida clásicamente por la resistencia al estiramiento muscular pasivo dependiente de la velocidad y más recientemente como una activación muscular intermitente o mantenida causada por una lesión de la motoneurona superior (Stevenson 2010), es uno de los síntomas más discapacitantes de la EM (Beard et al. 2003) que puede afectar hasta al 80% de pacientes (Rizzo et al. 2004). Sobre todo afecta a los miembros inferiores provocando dolor y repercusiones sobre la marcha e higiene. En fases avanzadas de la enfermedad el aumento del tono extensor puede dar lugar a

espasmos, sobre todo nocturnos, que, aunque rara vez son dolorosos interrumpen el sueño.

En pacientes con EM avanzada la debilidad también puede afectar a los músculos respiratorios, y aunque rara, la insuficiencia respiratoria aguda puede ser síntoma de un brote agudo (Gosselink et al. 1999; Tzelepis & McCool 2015).

- **Signos y síntomas de afectación cerebelosa.** Son frecuentes pero a menudo difíciles de identificar en el contexto de debilidad, alteraciones sensitivas, espasticidad, etc. Es rara la presentación cerebelosa pura, pero su aparición temprana determina peor pronóstico porque los síntomas cerebelosos suelen persistir. La ataxia axial determina alteraciones del equilibrio. Es característica de la EM la llamada triada de Charcot que consiste en nistagmus, temblor intencional y disartria escandida (habla explosiva con separación anormal de las sílabas).
- **Trastornos oculomotores.** Con frecuencia son asintomáticos. La diplopía puede ser el primer síntoma de la EM hasta en un 7% de los pacientes, pero a lo largo de la enfermedad puede ocurrir a entre un 25-40% de pacientes. Pueden afectarse los nervios oculomotores en solitario, siendo la afectación del VI par la más frecuente. La oftalmoplejía internuclear (OIN) unilateral y especialmente la OIN bilateral son muy características, pero no exclusivas de la EM. La combinación de OIN unilateral y parálisis de la mirada horizontal provocan el síndrome del uno y medio, también característico pero no exclusivo de la EM.

El nistagmus es un signo clásico de la EM y forma parte de la triada de Charcot. Aunque el más frecuente es el nistagmus horizontal se puede encontrar también nistagmus vertical y muy típico es el nistagmus pendular

adquirido con oscilaciones de similar velocidad y amplitud y que con frecuencia provoca oscilopsia (Chen & Gordon 2005).

- **Signos y síntomas de afectación de tronco cerebral.** Además de los ya comentados síntomas oculomotores, se puede producir en la EM afectación de otros nervios craneales, en especial parálisis facial, neuralgia del trigémino y vértigo indistinguible de una neuronitis vestibular. Más rara es la pérdida auditiva, que suele ser súbita. También puede ocurrir disfagia por afectación de pares bajos tanto aguda por lesiones agudas en el tronco como en fases avanzadas en el contexto de una parálisis bulbar. Lesiones desmielinizantes agudas en el tronco pueden ocasionar hipo, vómitos y cuadros clínicos tan graves como síndrome de cautiverio e insuficiencia respiratoria aguda.

- **Signos y síntomas sensitivos.** Dependen de la localización de la lesión. Son frecuentes en el inicio de la enfermedad y generalmente comienzan como sensación anormal, hormigueo y adormecimiento en un pie que progresa en días para afectar a ambas extremidades inferiores y en ocasiones periné, región glútea e incluso hasta un nivel abdominal o torácico que representa un clásico signo de mielopatía parcial. Pero también puede afectar aisladamente a miembros superiores o a la cara. Generalmente existe disminución de sensibilidad más que pérdida completa de la misma. La pérdida de sensibilidad vibratoria es raramente sintomática pero suele preceder a la pérdida de sensibilidad propioceptiva que producirá inestabilidad (ataxia sensitiva).

Una manifestación típica de la EM es el mal llamado signo de Lhermitte, porque más que un signo es un síntoma y porque no fue descrito por Lhermitte. Se trata de una sensación eléctrica breve que desciende por la espalda hasta los miembros inferiores desencadenada por la flexión cervical y que puede aparecer también con la tos o la risa y afectar a las cuatro extremidades o incluso sólo a las extremidades superiores. En ocasiones

puede ser descrito como parestesias, hormigueo o dolor. Su fisiopatología es desconocida y aunque típico, el *síntoma de Lhermitte* no es exclusivo de la EM (García-Moreno & Izquierdo 2002).

El dolor es un síntoma frecuente de la EM, normalmente en forma de disestesias dolorosas en una extremidad que empeoran por la noche y con el calor, pero también aparece dolor en relación con neuralgia del trigémino, síntoma de Lhermitte, espasmos tónicos dolorosos y por patologías que aparecen como complicación de posturas anómalas o tratamientos (osteoporosis por corticoides).

- **Neuritis óptica (NO).** Es frecuente en la EM y hasta en un 20% de los casos es el síntoma inicial. Su prevalencia a lo largo de la enfermedad es más difícil de calcular porque con frecuencia la afectación del nervio óptico es asintomática y así es frecuente encontrar anomalías en los potenciales evocados en el ojo sano en pacientes con neuritis óptica.

La NO en la EM suele ser unilateral, a veces bilateral secuencial pero muy raramente bilateral simultánea. En este caso orienta más a encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) o a neuromielitis óptica (NMO) y trastornos del espectro NMO (NMOSD). En 2/3 de los casos la NO es retrobulbar y el disco óptico aparece normal en la exploración; en el resto de casos existe afectación anterior y por tanto cierto grado de edema papilar. Habitualmente se presenta como visión borrosa o disminución de la agudeza visual unilateral subaguda que progresa en horas o días, normalmente durante menos de 7 días (raramente progresa durante más de 2 semanas) y en las neuritis retrobulbares se suele acompañar de dolor ocular y periocular que se agrava con los movimientos oculares en dos de cada tres pacientes, y que se atribuye a la distensión de la vaina dural del nervio.

La afectación visual puede variar desde agudeza visual normal a no percibir la luz. Cuando la agudeza visual está conservada los pacientes suelen referir alteración en la percepción de los colores. Se suele obtener importante mejoría en las primeras 4-6 semanas aunque se puede seguir mejorando durante el primer año. Alrededor de un 66% de los pacientes alcanzan una agudeza visual de 20/20 y el 90% 20/40 o mejor durante el primer año (Beck et al. 2004). No obstante, a pesar de la mejoría, los pacientes suelen continuar con alteraciones visuales, especialmente disminución de la sensibilidad al contraste, discromatopsia sobre todo para los colores rojo-verde, alteraciones de la percepción del movimiento y profundidad y empeoramiento de los síntomas visuales inducido por el ejercicio, la fiebre, un baño o una comida calientes o incluso por alteraciones emocionales. Este fenómeno se conoce como *fenómeno de Uhthoff* en honor al neuro-oftalmólogo alemán, Wilhelm Uhthoff que lo describió en 1889 (Frohman et al. 2013).

En la exploración de los pacientes con NO suele aparecer defecto pupilar aferente relativo o fenómeno de Marcus Gunn, alteraciones en el campo visual, habitualmente un escotoma central, pero también otros tipos como defectos altitudinales más típicos en las neuropatías ópticas isquémicas. En la exploración del fondo de ojo, la papila es normal en 2/3 de los casos (Optic neuritis study Group 1991) al tratarse de NO retrobulbares y en el resto puede existir papiledema por afectación anterior. Tanto el signo de Marcus Gunn como el fenómeno de Uhthoff no son exclusivos de la EM y pueden encontrarse en otras patologías del nervio óptico (Park et al. 2014).

Algunas exploraciones complementarias pueden ayudar en la adecuada valoración de la NO y su diagnóstico diferencial con otros procesos. En los potenciales visuales, la anomalía más típica es el incremento de latencia de la onda P100. Es una prueba muy útil para los casos más dudosos, sobre todo con agudeza visual normal y para la detección de afectación subclínica de nervio óptico (se ha utilizado en algunos criterios diagnósticos de EM para

confirmar diseminación espacial). La tomografía de coherencia óptica (OCT) a partir de los 3-6 meses muestra adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina por pérdida de axones de las células ganglionares de la retina, pero en los primeros meses, debido a la presencia de inflamación aporta poca información.

- **Trastornos cognitivos.** Se han descrito hasta en un 45-70 % de los pacientes con EM (Rao et al. 1991; Langdon 2011). Hasta un 10-20% tendrán déficit graves. Tanto la patología de la sustancia gris, como de la sustancia blanca contribuyen a los trastornos cognitivos que se correlacionan con la carga lesional en RM, con la afectación estratégica de algunos tractos de sustancia blanca que pueden producir síndromes de desconexión (Rocca et al. 2015) pero sobre todo con el grado de atrofia cerebral global y de sustancia gris (Benedict et al. 2006) y con la afectación el tálamo (Hämäläinen & Rosti-Otajärvi 2016). Los déficit cognitivos pueden aparecer en fases precoces de la enfermedad, incluso en el SCA y en todos los subtipos de la enfermedad. No se ha encontrado correlación entre discapacidad física, duración, curso de la enfermedad y la presencia de trastorno cognitivo, aunque en las fases iniciales la reorganización funcional permite mantener una capacidad cognitiva adecuada y en fases avanzadas la pérdida de reserva funcional parece contribuir a su manifestación (Amato et al. 2008).

La reserva cerebral y cognitiva puede prevenir los déficits cognitivos mediante la reorganización funcional. Factores genéticos, hereditarios y ambientales como el estilo de vida pueden aumentar la reserva cognitiva. En este sentido el ejercicio físico ha demostrado efectos beneficiosos en las funciones cognitivas de pacientes con EM (Sumowski 2015).

Entre los trastornos cognitivos más frecuentemente afectados en la EM destacan la velocidad del procesamiento de información, la memoria de trabajo y la capacidad de aprendizaje, la atención y las funciones ejecutivas. Las

funciones visuoespaciales y de lenguaje se ven afectadas con menos frecuencia (Calabrese 2006; Nunan-Saah et al. 2015). El deterioro cognitivo grave (demencia) y en especial los déficits corticales como son la afasia, apraxia y agnosia son raros en la EM (Langdon 2011). Se han propuesto medidas de rehabilitación neuropsicológica para pacientes con EM (Hämäläinen & Rosti-Otajärvi 2016).

- **Síntomas neuropsiquiátricos.** La depresión es el síntoma neuropsiquiátrico más frecuente en la EM con cifras de prevalencia a lo largo de la enfermedad que pueden alcanzar el 25%, con un riesgo doble de suicidio que para la población general (Brenner & Piehl 2016). Otros síntomas descritos son apatía, irritabilidad, labilidad emocional e inflexibilidad. Los trastornos somatomorfos no son raros en los pacientes con EM.

- **Fatiga.** La fatiga es muy prevalente en la EM, hasta ser considerado el síntoma más frecuente de la enfermedad (Krupp 2006) y llega a afectar hasta al 80% de los pacientes (Lerdal et al. 2007). Puede estar presente en pacientes sin discapacidad física o con discapacidad leve. En general se define como la falta subjetiva de energía física y/o mental percibida por el paciente o su cuidador y que interfiere con las actividades de la vida diaria (Brenner & Piehl 2016). El término fatiga se puede considerar como la suma de uno o varios de los siguientes síntomas como son la fatiga en reposo o astenia, el cansancio post-esfuerzo o fatigabilidad y el empeoramiento de otros síntomas de EM con el ejercicio.

- **Síntomas paroxísticos.** Son síntomas breves estereotipados en forma de ataques paroxísticos que duran generalmente breves segundos pero se repiten varias veces al día durante días o semanas. A veces se desencadenan por estímulos sensitivos, motores o por la hiperventilación y se pueden confundir con crisis epilépticas o accidentes isquémicos transitorios (McDonald & Compston 2006). Se cree que se producen por mecanismos de

transmisión efáptica provocada por la desmielinización de los axones. Se han descrito multitud de síntomas paroxísticos. Los más frecuentes son el fenómeno de Lhermitte, la neuralgia del trigémino, la ataxia, la disartria, la distonía, discinesias, cuadros de prurito, acinesia, etc.

1.1.6 Diagnóstico de la EM.

El diagnóstico de la EM es fundamentalmente clínico, con el apoyo de pruebas complementarias. No existe en las exploraciones complementarias ninguna alteración patognomónica de la enfermedad, a excepción del estudio histopatológico. Las pruebas complementarias se utilizan para documentar la diseminación temporoespacial de las lesiones, para excluir diagnósticos alternativos o para demostrar la existencia de una alteración inmune confinada en el SNC.

Al no existir, como se ha explicado, exploraciones complementarias diagnósticas de la enfermedad, a lo largo de la historia se han desarrollado criterios diagnósticos de la enfermedad que se han ido revisando y actualizando. Todos estos criterios se han basado en unos pilares fundamentales de la enfermedad que son la diseminación en tiempo (dos o más episodios de disfunción neurológica separados en el tiempo) y en espacio (presencia de signos o síntomas que indiquen la existencia de al menos dos lesiones separadas en el SNC) y la exclusión de posibles diagnósticos alternativos.

1.1.6.1 Exploraciones complementarias utilizadas en la EM.

- **Resonancia magnética (RM).**

La RM es la técnica más sensible para el diagnóstico (sensibilidad cercana al 100%) y seguimiento de la EM aunque el diagnóstico no se puede hacer exclusivamente con la RM. Permite excluir muchos de los diagnósticos

alternativos de la enfermedad y demostrar la diseminación en tiempo y espacio cuando clínicamente no se puede establecer, por lo que se puede adelantar el diagnóstico e iniciar el tratamiento de manera más temprana. En pacientes con SCA permite establecer su riesgo futuro de desarrollo de EM. Ningún paciente debe ser diagnosticado de EM exclusivamente con criterios de RM si nunca antes ha presentado un evento clínico compatible con desmielinización en el SNC.

Las lesiones desmielinizantes en la RM se muestran como lesiones focales en la sustancia blanca del SNC, que se consideran típicas de EM por su distribución, forma, evolución, intensidad de señal en las distintas secuencias y grado de captación de gadolinio (Gd) (Filippi et al. 2016). Las lesiones de EM suelen mostrarse como áreas de alta intensidad en las secuencias potenciadas en T2, que son las secuencias más sensibles para su detección: tanto T2 como densidad protónica (DP) y sobre todo la secuencia de inversión-recuperación con una alta potenciación en T2 y atenuación de la señal del líquido (FLAIR). Las secuencias en T2 son muy sensibles pero poco específicas, pues aparecen con mucha frecuencia lesiones de alta intensidad en estas secuencias con la edad y con alteraciones microvasculares. Por ello se deben utilizar criterios morfológicos (suelen ser imágenes ovoideas o redondeadas en los cortes axiales y de forma alargada partiendo del cuerpo calloso, los denominados dedos de Dawson, en los cortes sagitales) y topográficos (localización típicamente periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular) (Figuras 8, 9, 10 y 11). La captación de Gd en las lesiones en las secuencias en T1 traduce la ruptura de BHE y permite detectar lesiones activas (Figura 12).

Figura 8. RM encefálica, secuencia FLAIR/T2. Flecha: Lesiones infratentoriales de EM.

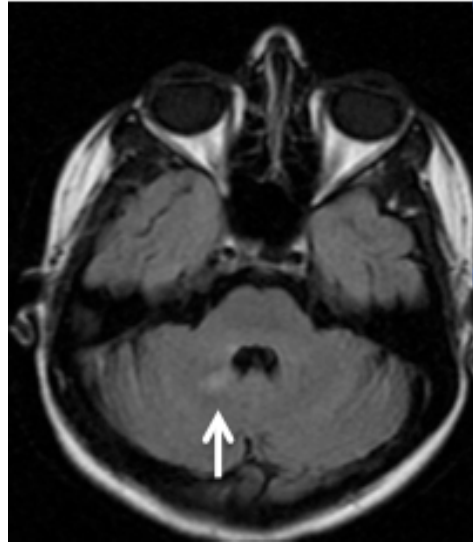


Figura 9. RM encefálica, secuencia FLAIR/T2. Flecha: Lesiones periventriculares.

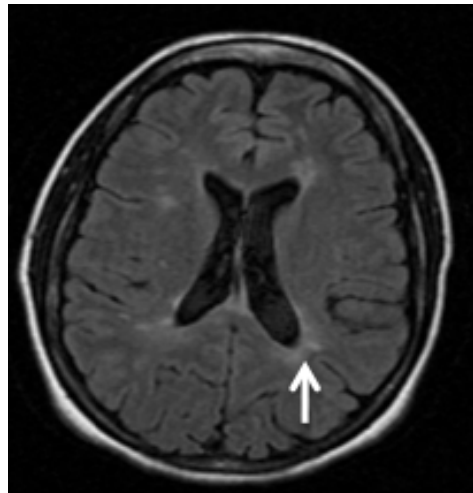


Figura 10. RM encefálica, secuencia FLAIR/T2. Flecha: Lesión yuxtacortical.

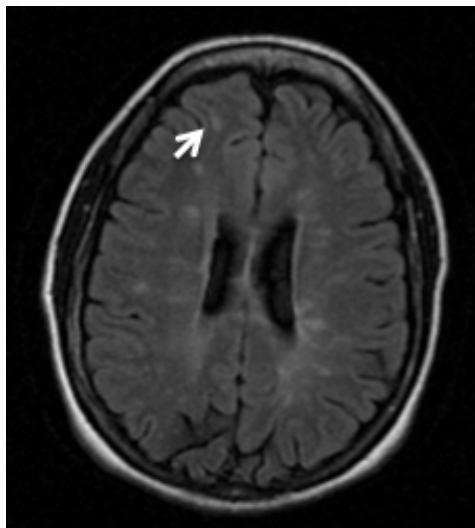


Figura 11. RM médula espinal cervical, secuencia T2. Flecha: Lesión medular.

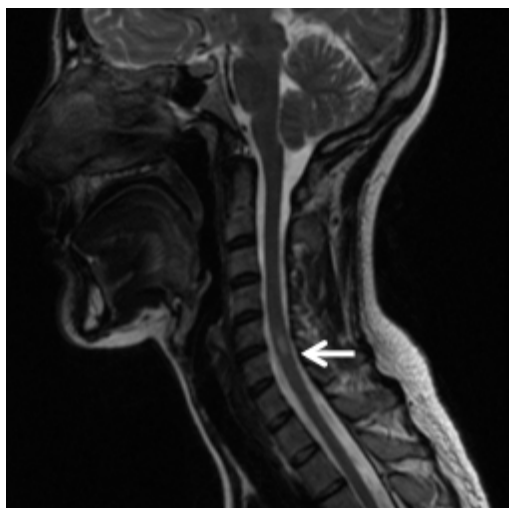
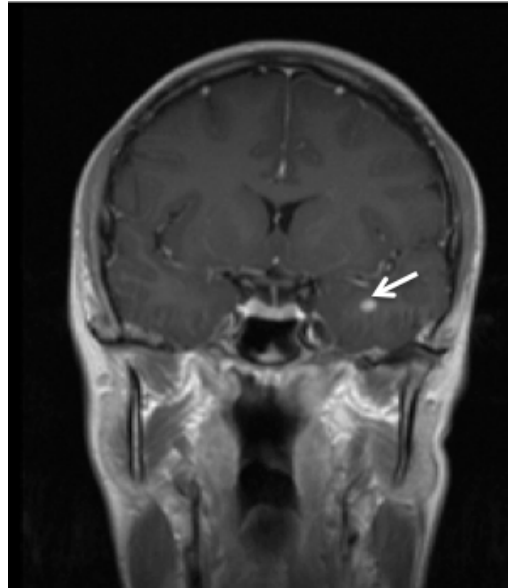


Figura 12. RM encefálica, secuencia T1 con Gadolinio. Flecha Lesión captante de Gd.



Con el objetivo de establecer qué anomalías radiológicas se asociaban en pacientes con SCA con un mayor riesgo de desarrollar EM se establecieron diversos criterios de diseminación en espacio (Paty et al. 1988; Fazekas et al. 1988; Barkhof et al. 1997). Entre éstos los más utilizados fueron los de Barkhof que posteriormente fueron modificados por Tintoré et al (Tabla 2) (Tintoré et al. 2000) y han sido los utilizados durante muchos años hasta que posteriormente se introdujeron los criterios de Swanton por su mayor sensibilidad y especificidad (Tabla 3) (Filippi et al. 2016; Swanton et al. 2007; Swanton et al. 2006).

Tabla 2.

Criterios de Barkhof-Tintoré para la demostración de diseminación en espacio (deben cumplirse 3 de 4)
<ul style="list-style-type: none"> • Una lesión captante de Gd ó 9 lesiones hiperintensas en T2 • Una lesión infratentorial • Una lesión yuxtacortical • Tres lesiones periventriculares <p>- Una lesión medular es equivalente a una infratentorial</p> <p>- Una lesión medular captante equivale a una encefálica</p> <p>- Una lesión medular ayuda a completar el número requerido de lesiones</p>

Tabla 3.

Criterios de Swanton para la demostración de diseminación en espacio
<p>Al menos 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 áreas del SNC *</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periventricular • Infratentorial • Yuxtacortical • Médula espinal <p>- Se eliminan las lesiones de tronco o médula si son las sintomáticas</p>

Recientemente la red europea multicéntrica de investigación cooperativa para el estudio de la RM en la Esclerosis Múltiple (MAGNIMS) ha propuesto unas guías de consenso sobre los criterios de RM para el diagnóstico de la EM (Tabla 4) (Filippi et al. 2016) que en parte se han recogido en la revisión de los criterios diagnósticos de EM 2017 (Cohen 2017, Thompson et al. 2018).

Tabla 4.

Criterios MAGNIMS para la demostración de diseminación en espacio
Al menos 1 lesión en T2 en al menos 2 de 5 áreas del SNC *
<ul style="list-style-type: none">● Tres o más lesiones periventriculares● Una o más lesiones infratentoriales● Una o más lesiones en médula espinal● Una o más lesiones en el nervio óptico● Una o más lesiones corticales o yuxtacorticales
- No se excluyen las lesiones sintomáticas de tronco, nervio óptico o médula espinal

La demostración temporal puede hacerse clínicamente por la aparición de un nuevo evento clínico (segundo brote) y/o mediante RM tras un SCA lo que permite adelantar el diagnóstico. La demostración de diseminación de la enfermedad en el tiempo es importante para hacer el diagnóstico diferencial de la EM con procesos desmielinizantes monofásicos, el más frecuente de los cuales es la EMAD.

Los primeros criterios que se utilizaron para la demostración de diseminación en tiempo se basaban en la demostración de una lesión captante de Gd en una RM realizada al menos tres meses tras el inicio de los síntomas o la aparición de una nueva lesión en T2 respecto a una RM basal realizada al menos 3 meses después del inicio de los síntomas (McDonald et al. 2001). Esto obligaba en muchos casos a la realización de tres RM. Posteriormente, con la intención de intentar acortar el tiempo para el diagnóstico en pacientes con SCA, se estableció que la RM basal con la que comparar la posible aparición de una nueva lesión en T2 podía realizarse a partir de los 30 días del inicio de los síntomas (Polman et al. 2005), pero aún eran necesarias tres RM. Finalmente en 2011 (Polman et al. 2011), se establecen los criterios vigentes para la diseminación temporal por RM que puede determinar por la aparición de una nueva lesión captante de Gd o una nueva lesión en T2 respecto a una RM basal independientemente de cuando se hubiera realizado o por la presencia simultánea de lesiones captantes de Gd asintomáticas y de lesiones no captantes en una única RM. (Tabla 5).

Tabla 5.

Criterios de RM para la demostración de diseminación en tiempo
<ul style="list-style-type: none"> • Una o más nuevas lesiones en T2 y/o captantes de Gd, respecto a una RM basal independientemente del momento de la RM basal • Presencia simultánea de lesiones captantes de Gd y no captantes de Gd en una RM

- **Examen del LCR.**

El estudio del LCR en la EM permite orientar a que la etiología de los síntomas que padece el paciente y de las imágenes observadas en la RM son de etiología inflamatoria y contribuye a excluir otras patologías inflamatorias sistémicas e infecciones.

En 1957 se describió por primera vez la presencia de BOC y de altos niveles de inmunoglobulinas en el LCR de pacientes de EM (Yahr & Kabat 1957). Más del 95% de los pacientes con EM tiene BOC en el LCR (Villar et al. 2005; Bsteh et al. 2016) por lo que el LCR fue el primer biomarcador utilizado para el diagnóstico de la EM (Housley et al. 2015).

El hecho característico pues, en el LCR de los pacientes con EM es la síntesis intratecal de inmunoglobulinas que se calcula de forma cuantitativa mediante el índice de IgG.

El índice de IgG, en condiciones normales, es menor de 0,77; el hallazgo de cifras mayores indica síntesis intratecal de Igs.

$$\text{Indice IgG} = \frac{\text{IgG de LCR/ IgG de suero}}{\text{Albúmina LCR/albúmina suero}}$$

También se puede estudiar la síntesis intratecal de inmunoglobulinas mediante el estudio de BOC que es una técnica cualitativa, que aporta la mayor sensibilidad y especificidad. El mejor método para su estudio es el isoelectroinmunoenfoco sobre gel de agarosa seguido de inmunotinción con anticuerpos anti-IgG (Andersson et al. 1994) (Figura 13). La existencia de BOC en el LCR no presentes en el suero indica síntesis intratecal de inmunoglobulinas. Aunque la sensibilidad y la especificidad de la técnica son mayores del 90% se han encontrado BOC en LCR en otras patologías del SNC.



Figura 13. BOC en LCR.
LCR derecha, suero izquierda

La presencia de BOC en LCR es un predictor de conversión de SCA a EM (Rojas et al. 2010; Kuhle et al. 2015; Masjuan et al. 2006).

La detección de BOC de IgM, sobre todo lípidoespecíficas también es un marcador de riesgo de conversión de SCA a EM y de brotes y mala evolución en EM (Villar et al. 2003; Villar et al. 2005; Villar et al. 2014).

En la última revisión de los criterios diagnósticos se le ha concedido una gran importancia al estudio del LCR para el diagnóstico de EM (Thompson et al. 2018).

- **Potenciales evocados.**

Tras la estimulación de un órgano sensorial periférico se generan unos potenciales eléctricos en el SNC que se denominan potenciales evocados. El estudio de los parámetros neurofisiológicos de estos potenciales permite el estudio de la vía sensitiva en cuestión y valorar desmielinización o daño axonal en la misma.

Los más utilizados son los potenciales evocados visuales (PEV) que tienen una alta sensibilidad en la EM, los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) con una sensibilidad intermedia y los potenciales evocados auditivos (PEA) con sensibilidad baja.

Los PEV pueden alcanzar una sensibilidad del 85% en la EM y son los recomendados. El hallazgo más sugestivo de desmielinización en el nervio óptico es el aumento de latencia de la onda P100 con morfología conservada; mientras que la disminución de la amplitud se relaciona con pérdida axonal (Fernández et al. 2013; Comi et al. 1999; Gronseth & Ashman 2000).

Los potenciales evocados tienen su mayor utilidad en la valoración de pacientes con síntomas poco claros y en la comprobación de la diseminación espacial de la enfermedad, por ejemplo mediante la demostración de alteración en PEV valorados por síntomas no visuales.

1.1.6.2 Criterios diagnósticos de EM.

En 1954 Allison y Millar publicaron el primer esquema diagnóstico de la EM (Poser & Brinar 2004), pero los primeros que se pueden considerar criterios diagnósticos de EM fueron los de Schumacher en 1965 (Schumacher et al. 1965) (Tabla 6), que establecen unos criterios bajo la categoría de EM clínicamente definida. Estos criterios rápidamente

se convirtieron en el “patrón oro” para el diagnóstico de la EM, al introducir la diseminación temporoespacial y se comenzaron a utilizar pronto como referencia en los estudios epidemiológicos.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de Schumacher.

Criterios de Schumacher, 1965
Seis criterios esenciales para “EM clínicamente definida”:
1. Anomalías objetivas del SNC en la exploración
2. Dos o más lesiones separadas en el SNC
3. La enfermedad del SNC debe reflejar afectación de la sustancia blanca
4. a) Dos o más episodios de más de 24 h separados al menos 6 meses b) Progresión lenta o escalonada > 6 meses
5. Edad entre 10-50 años
6. Diagnóstico por un neurólogo; los signos no pueden ser explicados por otra enfermedad

Con la aparición de pruebas de laboratorio y paraclínicas, éstas comienzan a utilizarse como prueba objetiva de la afectación multifocal del SNC. Poser y colaboradores en 1983 (Poser et al. 1983) publican unos nuevos criterios diagnósticos en los que introdujeron pruebas paraclínicas como el estudio de LCR (al menos debían existir dos bandas de Igs en el LCR no presentes en el suero o existir síntesis intratecal de Igs), estudios de imagen (TC y posteriormente RM), potenciales evocados, inducción de hipertermia y estudios urológicos además de definir el criterio de brote y establecer las categorías diagnósticas de EM definida y EM probable (Ntranos & Lublin 2016). Otro aspecto destacable es que se podía por primera vez diagnosticar la EM con un solo brote con el apoyo de pruebas paraclínicas.

Estos criterios (Tabla 7) fueron utilizados ampliamente durante casi dos décadas.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de Poser, 1983.

Categoría Clínica	Nº de brotos	Evidencia clínica*	Evidencia paraclínica**	LCR BOC/IgG
A) EM clínicamente definida (EMCD)				
EMCD A1	2	2	y 1	
EMCD A2	2	1	y 1	
B) EM definida apoyada por laboratorio (EMDAL)				
EMDAL B1	2	ó 1	ó 1	+
EMDAL B2	1	2		+
EMDAL B3	1	1	y 1	+
C) EM clínicamente probable (EMCP)				
EMCP C1	2	1		
EMCP C2	1	2		
EMCP C3	1	1	y 1	
D) EM probable apoyada por laboratorio (EMPAL)				
EMPAL D1	2			+

* Evidencia clínica: presencia de algún signo en la exploración neurológica o síntoma característico recogido en la anamnesis por un clínico experimentado.

** Evidencia paraclínica: LCR, neuroimagen, potenciales evocados, evaluación urológica.

La evolución de la RM en los años siguientes hizo que los criterios se adaptaran a esta tecnología y así en el año 2001 se recogen, por parte de un panel de expertos, los criterios denominados de McDonald (McDonald et al. 2001) en los que, aunque se continúa permitiendo el diagnóstico de EM clínicamente definida (dos o más brotes y evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones) se aclara que si se realiza estudio de RM y LCR y fueran negativos se debe ser muy cauteloso en el diagnóstico. Se incluye por primera vez la RM para confirmar la diseminación temporal y espacial lo que permitía adelantar el diagnóstico. Otras aportaciones importantes de estos criterios fueron la definición de SCA, la definición de EMPP y el establecimiento de dos niveles de certeza diagnóstica (EM y EM

posible). Además permiten el uso de las BOC en LCR y PEV para confirmar el diagnóstico, aunque eliminan la categoría de EM definida con el apoyo del laboratorio, además de la de EM probable.

Otra diferencia respecto a los criterios de Poser es que en los nuevos criterios se requería para el diagnóstico únicamente la presencia de signos objetivos.

Para la confirmación de diseminación en espacio por RM utiliza los criterios de Barkhof-Tintoré (Tintoré et al. 2000) (Tabla 2). Para la demostración de diseminación en tiempo (Tabla 8) proponen la presencia de una lesión captante de Gd en una RM realizada al menos tres meses tras el inicio de los síntomas o la aparición de una nueva lesión en T2 respecto a una RM basal realizada al menos 3 meses después del inicio de los síntomas.

Con el objetivo de hacer un diagnóstico más temprano se permite el diagnóstico de EM tras un sólo evento clínico si se demuestra diseminación en tiempo y espacio por RM (Tabla 9).

Tabla 8.

Criterios de diseminación temporal por RM en los criterios McDonald 2001
<p>1. Si la primera RM se realiza 3 ó más meses tras el evento la presencia de una lesión captante de Gd es suficiente para demostrar diseminación en el tiempo. Si no hay lesiones captantes en esta RM, se requiere una nueva RM de seguimiento, en esta RM una nueva lesión en T2 o una lesión captante de Gd harían cumplir los criterios de diseminación en el tiempo.</p>
<p>2. Si la primera RM se realiza menos de 3 meses tras el evento clínico, una nueva RM 3 ó más meses tras el mismo con una nueva lesión captante de Gd harían completar el criterio de diseminación en el tiempo. Si no es así se requiere que en una nueva RM realizada al menos tres meses después de la primera aparezca una nueva lesión en T2 o una lesión captante de Gd.</p>

Tabla 9. Criterios diagnósticos de McDonald 2001 (McDonald et al. 2001).

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de dos ó más lesiones	Ninguno
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio demostrada por RM* ó ≥ 2 lesiones sugestivas de EM en RM más BOC en LCR o esperar a un segundo brote en otra localización
Un brote; evidencia clínica objetiva de dos ó más lesiones	Diseminación en tiempo por RM** o aparición de un segundo brote
Un brote; evidencia clínica objetiva de una lesión (SCA)	Diseminación en espacio demostrada por RM* ó ≥ 2 lesiones sugestivas de EM en RM más BOC en LCR y Diseminación en tiempo por RM** o aparición de un segundo brote

*Ver tabla 2, añade que una lesión medular equivale a una cerebral;

** Ver tabla 8

Los criterios de McDonald 2001 incorporan por primera vez la definición de EM progresiva. (Tabla 10).

Tabla 10. Criterios diagnósticos de EM progresiva de McDonald 2001.

Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (McDonald 2001)
BOC positivas
y
Diseminación en espacio demostrada por 1) 9 ó más lesiones cerebrales en T2 ó 2) 2 ó más lesiones medulares en RM ó 3) 4-8 lesiones cerebrales en RM más 1 ó más lesiones medulares en RM o PEV anormales con 4-8 lesiones cerebrales o menos de 4 lesiones cerebrales y una o más medulares en RM
y
diseminación en tiempo demostrada por RM o progresión continuada durante 1 año

En el año 2005 se publicaron las primeras revisiones de los criterios de 2001 (Polman et al. 2005). En esta revisión se intenta anticipar la diseminación en tiempo al permitir que se

cumpla con una nueva lesión en T2 respecto a una RM previa realizada al menos 30 días después del evento clínico, en lugar de los tres meses que requerían los criterios anteriores. También se facilita el cumplimiento de la diseminación en espacio al considerar una lesión espinal equivalente a una lesión infratentorial. Respecto a la EMPP elimina la necesidad de BOC en el LCR para su diagnóstico (Tabla 11).

Tabla 11. Criterios de EM primaria progresiva de McDonald 2005.

EM progresiva desde el inicio (McDonald 2005)
<p>Progresión durante un año (determinada prospectiva o retrospectivamente)</p> <p>Más dos de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RM cerebral positiva: 9 ó más lesiones cerebrales en T2 ó 4 ó más lesiones y PEV anormales - RM medular positiva (2 ó mas lesiones focales en T2) - LCR positivo: BOC positivas o índice aumentado de Igs

Una nueva revisión de los criterios diagnósticos, denominados como criterios de McDonald 2010, se publicó en 2011 (Polman et al. 2011). Entre las novedades que aportan destacan la inclusión de los criterios MAGNIMS, más simples y sensibles, para establecer la diseminación en espacio y tiempo. Con estos criterios se elimina la necesidad de realizar RM de seguimiento y se pueden establecer con una única RM, tanto la diseminación en espacio, para la que se utilizan los criterios de Swanton (Swanton et al. 2006) (Tabla 3) y que se demostraron más sensibles sin perder precisión ni especificidad (Swanton et al. 2007), como la diseminación en tiempo. Para la diseminación en tiempo (Tabla 12) se debe demostrar en una única RM la coexistencia de lesiones *asintomáticas* captantes de Gd y lesiones no captantes en las áreas características de EM o si no existe captación la aparición de una nueva lesión en T2 en una posterior RM, independientemente del momento en que se realice sin necesidad de realizar una RM 30 días después del brote que sirva de basal (Tur et al. 2008; Montalban et al. 2010). De esta forma, un paciente con un SCA, podría ser diagnosticado de EM con una única RM con contraste lo que permite adelantar los diagnósticos y los tratamientos y ahorrar costes derivados de las pruebas de imagen.

La inclusión de estos nuevos criterios de RM mejoró la sensibilidad de los criterios de 2005 (72% frente a 60%) sin disminuir la especificidad (87% frente a 88%) (Swanton et al. 2007).

Tabla 12.

Criterios de diseminación temporal por RM en los criterios McDonald 2010
<ul style="list-style-type: none"> • Una nueva lesión en T2 y/o una o más lesiones captantes en una RM de seguimiento, con referencia a una RM basal independientemente del momento en que se haya hecho la RM basal • Presencia simultánea de lesiones captantes asintomáticas y no captantes en cualquier momento

Los criterios McDonald 2010 (Tabla 13) continúan incidiendo en la diseminación espacial y temporal para el diagnóstico y para demostrarlas se pueden utilizar criterios de RM y criterios clínicos objetivos y subjetivos (referidos por el paciente y recogidos por un clínico experimentado) y de RM. Como en criterios anteriores se establece que no debe existir una mejor explicación y deben excluirse, pues, diagnósticos alternativos.

La revisión de McDonald 2010, permite un diagnóstico precoz de EM y simplifica los criterios de RM. Respecto a la EMPP también incorporan las recomendaciones MAGNIMS a los criterios de EMPP (Tabla 14). Los criterios de McDonald 2010 excluyen el LCR para el diagnóstico de EM en brotes, aunque lo mantiene en EMPP, y elimina a los PEV de los criterios diagnósticos de EM.

La utilización de los criterios de McDonald ha permitido el diagnóstico precoz de los pacientes permitiendo que muchos de los pacientes anteriormente clasificados como SCA con alto riesgo de conversión a EM, pudieran ser clasificados como EM. Esto puede hacer que pacientes que por criterios anteriores, por ejemplo de Poser, eran diagnosticados como SCA y por tanto de riesgo bajo, se incluyan ahora como EM por lo que se puede producir una mejoría “artificial” del pronóstico de la EM por el, conocido en epidemiología como, fenómeno de Will Rogers (Sormani 2009) al incluir pacientes de

menor riesgo en una población de mayor riesgo. Por otra parte hace difícil la comparación de estudios de historia natural y epidemiología de la enfermedad (Ntranos & Lublin 2016).

Tabla 13. Criterios diagnósticos de McDonald 2010.

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Ninguno
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio demostrada por RM*(2 ó más lesiones en las 4 localizaciones típicas de EM) o esperar a un segundo brote en otra localización
Un brote; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en tiempo por RM**: Presencia simultánea de lesiones captantes asintomáticas y no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 y/o una o más lesiones captantes en una RM de seguimiento, con referencia a una RM basal o aparición de un segundo brote
Un brote; evidencia clínica objetiva de una lesión (SCA)	Diseminación en espacio demostrada por RM* (2 ó más lesiones en las 4 localizaciones típicas de EM) o esperar a un segundo brote en otra localización y Diseminación en tiempo por RM** (presencia simultánea de lesiones captantes asintomáticas y no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 y/o una o más lesiones captantes en una RM de seguimiento, con referencia a una RM basal) o aparición de un segundo brote

*Ver tabla 3 **Ver tabla 12

Tabla 14. Criterios diagnósticos de EM primaria progresiva de McDonald 2010.

EM primaria progresiva (McDonald 2010)	
Un año de progresión (prospectiva o retrospectivamente)	
y 2 de los 3 criterios siguientes :	
-	Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro, basado en la existencia de 1 o más lesiones en T2 en al menos 1 área característica de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial)
-	Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal, basado en la existencia de 2 ó más lesiones en T2
-	LCR + (BOC y/o índice de Igs elevado)

El consorcio MAGNIMS realizó posteriormente nuevas recomendaciones para el uso de la RM en el diagnóstico de la EM (Filippi et al. 2016) y en el reciente Congreso de los Comités Europeo y Americano para el tratamiento y la investigación en EM llevado a cabo en París en octubre de 2017 (Cohen 2017) se presentaron los nuevos criterios modificados de McDonald que se publicaron en febrero de 2018 (Thompson et al. 2018). Esta nueva revisión de los criterios diagnósticos pretende simplificar o clarificar componentes de los criterios de 2010 y facilitar el diagnóstico precoz cuando la EM es probable pero imposible de diagnosticar según los criterios de McDonald 2010 sin comprometer la especificidad de los mismos. Validados en población con origen étnico en Europa occidental y menor de 50 años con SCA típico, los autores refuerzan su aplicabilidad a poblaciones de otros orígenes, niños y mayores de 50 años.

En los criterios McDonald 2017 (Tabla 15) se especifica que hay que descartar diagnósticos alternativos en especial enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica, infecciones, deficiencias nutricionales y comorbilidades y que la integración de la historia clínica, exploración, técnicas de imagen y de laboratorio por un médico experto en EM es fundamental para el diagnóstico de EM o de entidades alternativas.

En los nuevos criterios se mantiene la confirmación de diseminación en tiempo y espacio, aunque si no existe una clínica de SCA típico se recomienda aceptar con cautela los

eventos retrospectivos sin comprobación objetiva, que se confirme el diagnóstico con el seguimiento clínico y radiológico y posponer el diagnóstico y el tratamiento si no se consigue la suficiente evidencia. Se le da más valor al estudio de LCR y de RM medular sobre todo en caso de que la clínica y la RM cerebral no aporten la evidencia suficiente, en las presentaciones no clásicas (incluidas las formas progresivas desde el inicio), cuando existan datos atípicos o en poblaciones donde la EM sea menos frecuente. Los criterios para el diagnóstico de EMPP no se modifican en la revisión de 2017.

Entre los cambios introducidos en la revisión de los criterios diagnósticos de McDonald 2017, respecto a los criterios de 2010, destacan:

- En un paciente con un SCA típico, que cumpla criterios clínicos o por RM de diseminación espacial, si no se encuentra una explicación alternativa, la demostración de BOC en LCR permite el diagnóstico de EM. Se tienen así en cuenta las últimas investigaciones acerca del riesgo de EM en función de la presencia o no de BOC tras un SCA (Arrambide et al. 2018).
- Para la determinación de diseminación en espacio o tiempo por RM se pueden considerar tanto las lesiones sintomáticas como las asintomáticas.
- Las lesiones corticales y yuxtacorticales pueden utilizarse para completar el criterio de diseminación espacial. Así, se consideran como las 4 localizaciones típicas de esclerosis múltiple a las lesiones de localización periventricular, cortical/yuxtacortical, infratentorial o medular.
- Se recomienda en el momento del diagnóstico especificar un curso provisional de la enfermedad según los criterios de Lublin (Lublin et al. 2014).

Tabla 15. Criterios diagnósticos de McDonald 2017.

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Ninguno
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio demostrada por RM* (2 ó más lesiones en las 4 localizaciones típicas de EM) o esperar a un segundo brote en otra localización
Un brote; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en tiempo por RM** o aparición de un segundo brote o presencia de BOC en LCR.
Un brote; evidencia clínica objetiva de una lesión (SCA)	Diseminación en espacio demostrada por RM* o esperar a un segundo brote en otra localización y Diseminación en tiempo por RM** o aparición de un segundo brote o presencia de BOC en LCR

*Tabla 16 ** Tabla 17

Tabla 16.

Criterios de McDonald 2017 para la demostración por RM de diseminación en espacio
Al menos 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 áreas del SNC <ul style="list-style-type: none"> • Periventricular • Infratentorial • Yuxtacortical/Cortical • Médula espinal
No se distingue entre lesiones sintomáticas y asintomáticas

Tabla 17.

Criterios de diseminación temporal por RM en los criterios McDonald 2017
<ul style="list-style-type: none"> • Una nueva lesión en T2 y/o una o más lesiones captantes en una RM de seguimiento, con referencia a una RM basal independientemente del momento en que se haya hecho la RM basal • Presencia simultánea de lesiones captantes y no captantes en cualquier momento
El único cambio frente a criterios de 2010 es que no se distingue entre lesiones sintomáticas y asintomáticas

1.1.6.3 Escalas clínicas en la EM.

Para valorar la actividad de la EM se utilizan fundamentalmente el número de brotes, en forma de la tasa anualizada de brotes (TAB) y diversas escalas de función neurológica y de discapacidad.

Para describir la gravedad de la EM y cuantificar el daño neurológico y funcional se han desarrollado una serie de escalas clínicas. Estas escalas clínicas se han utilizado para valorar la evolución natural de pacientes y tras los tratamientos, pero también como objetivo primario a la hora de valorar la eficacia en los ensayos clínicos de las diversas intervenciones terapéuticas.

La escala más ampliamente utilizada es la escala de discapacidad de Kurtzke o escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) (Kurtzke 1983; Kurtzke 2008; Noseworthy 1994). La EDSS es una escala ordinal, que elabora el clínico basándose en la exploración neurológica de los sistemas funcionales del SNC (anexo 1), centrada en los signos más frecuentes en la EM, que valora de 0 (exploración neurológica normal) a 10 (muerte debida a EM) con incrementos de 0,5 puntos a partir de EDSS 1 (anexo 2). La puntuación EDSS 1 se basa sólo en signos sin que el paciente tenga que presentar ningún síntoma. Hasta EDSS 4 las puntuaciones se basan exclusivamente en la exploración neurológica. Las puntuaciones de EDSS entre 4-6 dependen de la capacidad ambulatoria y por encima de EDSS 6 se valora exclusivamente discapacidad.

Dado que los brotes son un elemento fundamental en la EMRR, se ha utilizado el recuento de brotes como un objetivo en los ensayos clínicos de tratamientos para la EM. La definición de brote como la aparición de síntomas nuevos o el empeoramiento de síntomas previos, de al menos 24 horas de duración, después de al menos 30 días de estabilidad clínica, en ausencia de fiebre, infección, calor u otra causa que explique los síntomas (en cuyo caso se habla de pseudobrote) incluye un importante componente subjetivo dependiente del paciente, lo que hace que diferentes pacientes ante síntomas similares puedan considerar brote o no. Para eliminar esta variabilidad, en muchos se ha

añade el requisito para la consideración de brote el que se produzca un cambio en algún sistema funcional de la escala EDSS (Uitdehaag 2014).

La escala EDSS ofrece, no obstante, varios problemas:

- Es una escala lineal, no existen intervalos y las puntuaciones no son equidistantes (pasar de EDSS 1 a 2 no tiene la misma relevancia que pasar de EDSS 4 a 5).
- Hace mucho énfasis en la deambulación mientras que no valora adecuadamente problemas cognitivos y visuales.
- Carece de sensibilidad en las puntuaciones medias y altas, por lo que se establece una distribución bimodal, con pocos valores centrales y dos picos en EDSS 3 y EDSS 6.
- Existe una gran variabilidad intraobservador y sobre todo interobservador (entre 0,32 y 0,76), aunque puede mejorar con programas de entrenamiento, sobre todo en puntuaciones menores a 3,5.
- Existe baja correlación con funciones neuropsicológicas y con la RM.

Sin embargo, la EDSS permite una buena comparabilidad entre diferentes estudios y es una buena medida para seguir la evolución a largo plazo y se correlaciona bastante bien con otras escalas como la de Barthel, la dimensión física de la SF-36, con la Escala de Medida de independencia funcional y el índice de ambulación (Balcer 2001; Meyer-Moock et al. 2014; Fischer et al. 1999).

Otra escala muy utilizada en la EM es la escala funcional compuesta de Esclerosis Múltiple (MSFC) (Fischer et al. 1999; Karabudak et al. 2015; Meyer-Moock et al. 2014; Ontaneda et al. 2012; Polman & Rudick 2010), desarrollada para medir la discapacidad derivada de la EM para ensayos clínicos. Se compone de tres escalas que valoran dimensiones diferentes; la marcha mediante el tiempo de deambulación en una distancia de 7,62 metros ó 25 pies (T25FT), la función de miembros superiores mediante el test de los 9 palitos (9HPT), que mide el tiempo en meter y sacar 9 palitos en un tablero con 9 agujeros, y las funciones cognitivas mediante un test de atención y concentración

denominado test auditivo de sumas seriadas (PASAT: Paced Auditory Serial Addition test) que consiste en la suma por parte del paciente de una serie de números estandarizada que se le repiten cada tres segundos. El resultado final es la media de la suma de cada uno de los sub-test que se dan como Z o número de desviaciones estándar en la que está la puntuación del paciente respecto a la media de la población normal. Se la ha criticado porque no tiene en cuenta dimensiones importantes en la EM como es la función visual, pero se utiliza muy frecuentemente como objetivo primario de eficacia en ensayos clínicos y se correlaciona bien con la RM y la EDSS. Además se han comunicado buenos índices de concordancia intraobservador e interobservador (Meyer-Moock et al. 2014). Se ha propuesto la sustitución del sub-test PASAT por el test de modalidades de símbolos y números (SDMT), en el que se le entrega al paciente una lista de 9 símbolos emparejados con un número. A continuación se le presenta una lista de los símbolos desordenados bajo los cuales tiene que escribir durante 90 segundos su número correspondiente (Smith 1982). Los pacientes aceptan mejor este test que el PASAT.

La escala de gravedad de la EM (MSSS) (Roxburgh et al. 2005) relaciona la puntuación en la escala EDSS con el tiempo de evolución de la enfermedad y predice el riesgo de empeoramiento y el efecto del tratamiento en el tiempo (Pachner & Steiner 2009). La puntuación se expresa mediante un código de colores obtenido según la puntuación de EDSS y el tiempo de evolución, en función de los deciles poblacionales en los que se encuentra el paciente.

Otras escalas utilizadas en la enfermedad son las escalas de fatiga como la Escala de gravedad de la Fatiga y la Escala Descriptiva de Fatiga (Casanova et al. 2000), escalas de espasticidad como la de Ashworth, de dolor como la escala analógica visual y el cuestionario McGill de dolor y de la depresión como el inventario Beck para la depresión (Wingerchuk et al. 1997) y escalas de calidad de vida (Karabudak et al. 2015).

1.2 Historia natural y pronóstico de la EM.

1.2.1 Historia natural.

La EM es una enfermedad heterogénea tanto en su presentación clínica como en su evolución, lo que hace imposible conocer el pronóstico individual.

Los estudios clásicos de historia natural en EM se basan en cohortes de pacientes no tratados con fármacos modificadores del curso de la enfermedad seguidos de manera prospectiva durante largos periodos de tiempo. Estos estudios nos informan de que aproximadamente el 50% de pacientes con EMRR habrán progresado hasta una forma secundaria progresiva en 10-15 años, que desde el momento del diagnóstico los pacientes tardan aproximadamente 15-20 años en alcanzar una discapacidad que le obligue a caminar con ayuda (EDSS 6) y 30 años en llegar a una situación de silla de ruedas (EDSS 7) (Confavreux et al. 1980; Confavreux et al. 1998; Runmarker et al. 1994; Weinshenker et al. 1991; Scalfari et al. 2014; Confavreux et al. 2003).

Estudios más modernos muestran períodos más largos para alcanzar discapacidades significativas; 28 años hasta EDSS 6 (Tremlett & Devonshire 2006) o empeoramiento de 1 punto en la escala EDSS por cada decenio de enfermedad (Pittock et al. 2004).

En una serie de 298 pacientes, de los cuales 254 eran CIS o EMRR, diagnosticados en Goteborg entre 1950 y 1964, que no recibieron en ningún momento tratamientos modificadores del curso de la enfermedad y que fueron seguidos hasta 2012, la mediana de tiempo hasta EMSP fue de 15 años; hasta EDSS 6 de 26 años y de 48 años hasta alcanzar EDSS 7. A los 50 años del diagnóstico de los 212 pacientes con EMRR el 14% se mantenían sin progresión, un 22% estaba en fase progresiva pero eran ambulantes, un 16% era no ambulante y un 48% había fallecido a causa de la EM (Tedeholm et al. 2015).

Aunque los tratamientos de la EM incluidos en los últimos 20 años mejoran la evolución de la enfermedad a corto plazo, y por ello se les denomina en conjunto, tratamientos

modificadores del curso de la enfermedad, no está bien establecido su efecto sobre la progresión de la discapacidad a largo plazo. Una serie recién publicada, de 471 pacientes con EM en tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad y que fueron seguidos prospectivamente durante 10 años demuestra que la historia natural de la enfermedad se ve modificada probablemente por los tratamientos ya que a los 16,8 años de mediana de enfermedad sólo un 10,7% presentaba una EDSS igual o mayor a 6 mientras que un 41% de los pacientes estaba estable o había mejorado respecto a su situación basal (Cree et al. 2016). En esta serie sólo un 4,7% de las EMRR alcanzó EDSS igual o mayor a 6 a los 10 años y un 16,2% a los 20 años.

En un estudio reciente, realizado en un escenario de práctica clínica real, se ha analizado el impacto que han podido suponer la aparición de los diferentes tratamientos en la evolución de la enfermedad mediante el análisis de la edad a la que los pacientes alcanzan una puntuación EDSS de 6. La proporción de pacientes que alcanza EDSS de 6 fue de 27% para aquellos diagnosticados antes del año 2000 y de 15% para los diagnosticados después del año 2000 (Capra et al. 2017).

Los resultados de los estudios de extensión de los tratamientos modificadores de la enfermedad y los estudios observacionales post-comercialización apuntan en la dirección de que los tratamientos aprobados en las últimas décadas para el tratamiento de la EM modifican el curso de la enfermedad (Trojano et al. 2011) y que el retraso en el inicio de los tratamientos aumenta las probabilidades de alcanzar una mayor discapacidad (Kavaliunas et al. 2017).

Se ha propuesto que las diferencias entre estudios de historia natural podrían explicarse por la diferente interpretación de la discapacidad en los estudios, por diferencias en la valoración de las escalas de discapacidad, incluso por diferencias en la proporción entre hombres y mujeres incluidos en las series. Una mayor proporción de mujeres en los últimos años determinaría que los estudios más modernos muestren una relativa mejor evolución (Tremlett et al. 2010).

Por lo general se ha descrito una media de 20 años en el paso de EMRR a EMSP (Confavreux et al. 2006; Debouverie et al. 2008; Tremlett et al. 2008; Scalfari et al. 2014). La evolución tras alcanzar la fase secundariamente progresiva no ha sido muy estudiada y es difícil de interpretar (Tremlett et al. 2010). Se ha comunicado una media de 15 años desde el inicio de la fase secundariamente progresiva hasta EDSS 8 (Scalfari et al. 2014). En la serie de pacientes tratados de Cree y colaboradores, a los 16,8 años de mediana de enfermedad sólo un 18,1% se había convertido en EMSP (Cree et al. 2016), un 6,4% había pasado a EMSP a los 10 años y un 24,2% a los 20 años.

La EMPP se caracteriza por la progresión de discapacidad desde el inicio, aunque es posible que se produzcan fases de estabilización e incluso de leve mejoría (Confavreux & Compston 2006; Hawker 2011). En este subtipo de EM, que afecta alrededor del 15% de los pacientes, el tiempo hasta alcanzar EDSS 6 puede oscilar entre 6 y 21 años, aunque se encuentran progresiones más lentas en los estudios más recientes (Tremlett et al. 2010).

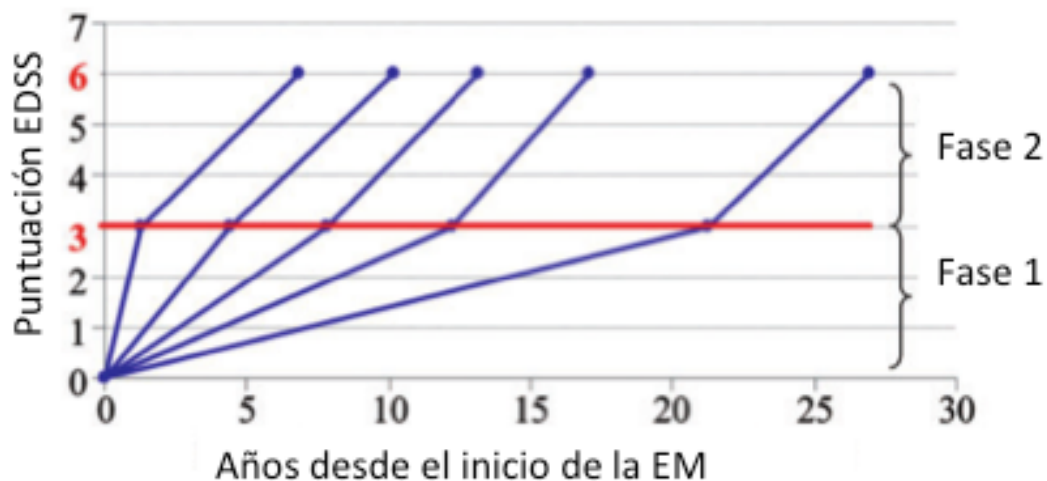
La mayoría de pacientes con EM acumulan discapacidad con el paso de los años. La discapacidad se correlaciona con el daño axonal que se produce ya, de manera extensa, en fases iniciales de la enfermedad como consecuencia de la actividad inflamatoria focal pero también de mecanismos inflamatorios difusos y de neurodegeneración primaria independientes entre sí. Se han descrito dos fases de progresión en la EM; una primera fase dependiente de la inflamación focal y una segunda dependiente de mecanismos de inflamación difusa y neurodegeneración y que es independiente de la primera fase. Se ha propuesto que una vez alcanzado un punto determinado, la enfermedad progresa de manera independiente a lo acontecido en la primera fase. Esta teoría denominada “teoría del umbral” (Leray et al. 2010) sitúa este punto de no retorno en una EDSS de 3, a partir de la cual la progresión avanza de manera similar en todos los pacientes independientemente del ritmo de progresión en la primera etapa. (Figura 14).

Los brotes, por tanto, no tendrían influencia en la progresión irreversible de la discapacidad que ocurre a largo plazo en la EM. La inflamación, que se manifiesta clínicamente mediante brotes y radiológicamente en la RM mediante lesiones captantes

de Gd y aumento del número o tamaño de lesiones en T2, tendría un efecto limitado sobre la neurodegeneración que se manifiesta clínicamente por progresión irreversible de discapacidad. La capacidad de detectar clínicamente esta inflamación es baja pues se considera que sólo una décima parte de las nuevas lesiones en RM producen un brote clínico (Compston & Coles 2002).

La expresión clínica de una lesión depende de su capacidad para interferir la conducción nerviosa, de la elocuencia clínica del área donde se localice y del tamaño lesional requerido para alterar la función neurológica correspondiente.

Figura 14. Progresión de la discapacidad en dos fases tras el diagnóstico de EM. Fase 1, hasta EDSS 3, variable entre los distintos subgrupos preestablecidos y fase 2, una vez alcanzada EDSS 3, la progresión hasta EDSS 6 es similar en todos los subgrupos. Tomada y modificada de Leray et al 2010.



La duración de la fase inicial o inflamatoria parece ser variable entre pacientes y dependiente de factores como la edad de inicio, el género, la tasa de brotes en los dos primeros años y la recuperación incompleta tras el primer brote, mientras que la duración de la fase progresiva, una vez alcanzada la EDSS 3, hasta EDSS 6 parece ser similar en todos los pacientes e independiente de los factores que se relacionan con la fase

inflamatoria. Otros autores han situado este umbral o punto de no retorno en EDSS 4 (Confavreux et al. 2003).

La evolución de la fase progresiva de la EM es similar en los diferentes subtipos de la enfermedad (PP, SP) y no se ve afectada por brotes previos o concurrentes, por la edad al inicio de la progresión u otros factores previos, lo que se ha denominado como “la teoría amnésica” de la evolución de la EM (Confavreux et al. 2003; Scalfari et al. 2014; Kremenchutzky et al. 2006). La similitud en el curso de las fases progresivas en todos los subtipos sin relación con la existencia de brotes previos o posteriores a su aparición puede indicar que los mecanismos patogénicos que participan en esta fase de la enfermedad son comunes a todos los subtipos y probablemente sea un mecanismo de neurodegeneración (Kremenchutzky et al. 2006) e inflamación crónica y compartimentalizada en el SNC independiente de la inflamación focal.

Algunos estudios, sin embargo, han señalado que una mayor frecuencia de brotes en la fase inicial de la enfermedad y la presentación con brotes cerebelosos o de tronco determinarían una evolución más rápida de la fase progresiva (Scalfari et al. 2014).

Las teorías del umbral y de la evolución amnésica de la EM cuestionan la relación entre brotes y discapacidad en la EM; aunque los pacientes pueden presentar discapacidad en relación con secuelas tras un brote, la discapacidad suele relacionarse con la aparición de la fase progresiva.

El efecto que tienen los brotes a largo plazo sobre la progresión es motivo de discusión. Se ha relacionado la remisión completa o casi completa tras el primer brote con una más lenta progresión a discapacidad (Runmarker & Andersen 1993; Debouverie et al. 2008; Confavreux et al. 2003; Weinshenker et al. 1991) o a fase SP (Debouverie et al. 2008). Por otra parte un menor número de brotes en los primeros años de enfermedad se ha asociado con un mayor tiempo hasta discapacidad y paso a fase SP (Runmarker & Andersen 1993; Confavreux et al. 2003; Debouverie et al. 2008; Weinshenker et al. 1991; Tremlett et al. 2009). El impacto de los brotes sobre la discapacidad va disminuyendo con

el tiempo y a largo plazo parece ser mínimo (Tremlett et al. 2009) y de hecho los brotes tardíos, a partir de 5, 10 ó más años tras el inicio de la enfermedad se relacionan con menor progresión a EDSS 6 o a fase SP, aunque el efecto puede ser mayor en pacientes más jóvenes que en pacientes más mayores (Tremlett et al. 2009). Probablemente la existencia de brotes muchos años tras el inicio de la enfermedad más que protector en si mismo de la progresión puede ser un indicador de no haber entrado en los mecanismos patogénicos que conducen a la misma, por tanto el paciente seguiría presentando mecanismos inflamatorios y no degenerativos.

El curso de la enfermedad, se caracteriza pues, por la expresión de dos fenómenos diferentes, brotes y progresión clínica, expresión cada uno de mecanismos fisiopatológicos diferentes. La interacción entre brotes y discapacidad condiciona las dos fases de la enfermedad (inflamatoria y progresiva) y los subtipos, EMRR activa o inactiva y EM progresiva activa o inactiva.

La evolución a largo plazo está determinada por el inicio de la fase progresiva. Hasta ese punto, la evolución, en teoría, podría ser modificada por intervenciones terapéuticas. Este hecho, sitúa la ventana terapéutica de la EM en las fases iniciales de la enfermedad. Así, en estas fases iniciales podremos actuar retrasando la aparición de la fase progresiva pero una vez ésta aparece las intervenciones tal vez sean poco o nada eficaces. De hecho los tratamientos actuales para la EM sólo han demostrado eficacia en las fases iniciales de la enfermedad y nulo en la fase progresiva de la EM.

La existencia de pacientes que, con el paso de los años tras el diagnóstico, presentan nula o escasa progresión y por tanto mínima discapacidad, ha llevado a intentar incluir una controvertida forma de EM denominada EM benigna. La EM benigna se ha definido a lo largo del tiempo de diferentes maneras lo que dificulta la comparación de estudios de historia natural en estos pacientes. McAlpine en 1964, incluía a aquellos pacientes que tras 10 años del diagnóstico continuaban sin restricciones con su actividad laboral y doméstica, aunque no necesariamente sin síntomas (McAlpine 1964); en 1996 en el Consenso sobre el curso de la EM, cuando se establecen los diferentes subtipos de EM, se

define a la EM benigna como aquella que permite una funcionalidad completa 15 años después de su inicio (Lublin & Reingold 1996). Posteriormente se comienza a incluir para su definición puntuaciones bajas de EDSS en diferentes periodos tras el inicio de la enfermedad.

Muchos autores aplican la definición de EM benigna para aquellos pacientes que permanecen con EDSS ≤ 3 más de 10 años después del diagnóstico (Costelloe et al. 2008; Ramsaransing & De Keyser 2006; Glad et al. 2006). Con esta definición se calcula que hasta un 30% de pacientes se incluiría en esa forma de EM, pero si se siguen hasta 20 años después del diagnóstico sólo un 52% podría seguir siendo incluidos bajo la definición de "EM benigna" (Sayao et al. 2007). Más aún, el estudio de Costelloe reduce al 15% los pacientes que cumplirían criterios de EM benigna a los 21 años (Costelloe et al. 2008). Se han utilizado por otros autores diferentes puntuaciones de EDSS y diferentes tiempos de evolución (Sayao et al. 2007; Pittock et al. 2004; Patti et al. 2007) pero los estudios más recientes utilizan el término de EM benigna para aquellos pacientes que mantienen una EDSS ≤ 2 más de 10 años después del diagnóstico, ya que se ha demostrado que estos pacientes tienen una probabilidad de entre el 68 y el 92% de permanecer estables después de 20 años (Sayao et al. 2007; Pittock et al. 2004). Según la definición de EM benigna utilizada, el diseño y tipo de estudios (epidemiológicos, hospitalarios) la frecuencia de EM benigna varía entre un 5 y un 64% de todos los casos de EM (Correale et al. 2012).

Otros factores que influyen en la estimación de la frecuencia de EM benigna son los criterios utilizados para el diagnóstico de EM y la inclusión o no de casos incidentales diagnosticados en autopsias. La mayoría de estudios epidemiológicos de EM benigna utilizan los criterios de Poser que son muy restrictivos para el diagnóstico y pueden haber excluido, por tanto, a los pacientes más leves, que sí se recogen en los criterios diagnósticos más modernos de EM. En grandes series de autopsias se ha reportado hasta un 0,1-0,2% de lesiones incidentales de EM clínicamente silentes (Engell 1989).

La existencia de una verdadera EM benigna plantea diversos problemas: por un lado el hecho de que si se prolongan los periodos de observación su frecuencia baja, y por otro que se ha descrito disfunción cognitiva en pacientes sin discapacidad física y sin interferencia en sus actividades laborales o domésticas (Correale et al. 2012) lo que ha determinado que muchos autores duden de la existencia de una EM benigna.

Aunque los estudios de RM convencional no han demostrado diferencias de carga lesional entre pacientes con EM benigna y pacientes con EMRR o EMSP, las técnicas no convencionales de RM como la espectroscopia, la transferencia de magnetización y las diversas técnicas de cuantificación de atrofia sí han demostrado que los pacientes con EM benigna tienen menor grado de destrucción tisular o mejores mecanismos de compensación o reparación (Correale et al. 2012) lo que junto a la evidencia clínica de que existen pacientes que permanecen sin discapacidad ni deterioro cognitivo parece indicar que sí existe realmente una forma menos agresiva de EM.

Otro problema que plantea la EM benigna es que su diagnóstico sólo puede hacerse de forma retrospectiva lo que es poco útil a la hora de establecer un pronóstico inicial a la hora de elegir tratamientos, o para evitar la exposición a riesgos derivados de tratamientos tal vez innecesarios; por todo ello se han buscado factores pronósticos de EM benigna, y aunque no se reproducen en todos los estudios parece que el inicio antes de los 40 años, el sexo femenino, que el síntoma inicial sea sensitivo o una neuritis óptica, la permanencia en remisión más de un año tras el primer brote, la presencia de un solo brote EM los primeros 5 años de enfermedad (Ramsarasing & De Keyser 2006; Hawkins & McDonnell 1999; Costelloe et al. 2008; Glad et al. 2009) son factores de buen pronóstico o de EM benigna.

La esperanza de vida general ha aumentado unos 20 años en el último medio siglo y de este modo la supervivencia en la EM también ha aumentado, pese a lo cual se estima que es entre 6 (Rodríguez-Antigüedad Zarranz et al. 2014; Leray et al. 2015; Leray et al. 2016) y 10 años menor que la población general (Tremlett et al. 2010; Brønnum-Hansen et al. 2004). La esperanza de vida media tras el diagnóstico es de unos 35 años (Scalfari et al.

2013), aunque se ha comunicado que en los primeros 20 años de enfermedad no hay diferencias en la esperanza de vida (Leray et al. 2015; Leray et al. 2016). Entre las principales causas de muerte relacionadas con la EM están las infecciones respiratorias y la sepsis (Rodríguez-Antigüedad Zarranz et al. 2014).

No existe mucha información sobre los efectos de los tratamientos sobre la mortalidad de la EM, pero el estudio de extensión a 21 años del ensayo de IFN- β 1b demostró que los pacientes tratados desde el inicio con IFN- β 1b presentaron una significativa reducción de la mortalidad respecto a aquellos que inicialmente fueron tratados con placebo durante los primeros años del ensayo (Goodin et al. 2012).

1.2.2 Factores pronósticos.

Una de las características de la EM es la gran variabilidad en la evolución final entre pacientes, desde pacientes con formas benignas que permanecen prácticamente asintomáticos hasta formas agresivas de la enfermedad que conducen rápidamente a discapacidad importante. Por tanto, sería fundamental poder identificar factores fiables, que al inicio de la enfermedad, se relacionen con la evolución a largo plazo en un paciente concreto.

1.2.2.1 Factores pronósticos en el SCA.

En pacientes con SCA la mediana de tiempo hasta el segundo brote es aproximadamente de 2 años (Confavreux & Vukusic 2014; Jacobs et al. 2000; Comi et al. 2001; Beck et al. 2002; Kappos et al. 2006). En muchos estudios no se han definido variables clínicas que se relacionen con la probabilidad de desarrollar un segundo brote (Tintoré et al. 2005; Comi et al. 2001; Beck et al. 2002; Kappos et al. 2006; Eriksson et al. 2003) pero dos amplias cohortes recientemente analizadas han aportado información sobre este aspecto; en una de ellas se ha descrito que cuando la clínica del SCA es una neuritis óptica el riesgo de

conversión a EM y de discapacidad es menor y que la aparición del SCA a una menor edad aumenta el riesgo de conversión a EM pero disminuye el riesgo de progresión y que no existen diferencias de riesgo respecto al género (Tintore et al. 2015; Kuhle et al. 2015).

Se ha relacionado de manera muy importante la existencia y el número de lesiones en RM con el riesgo de sufrir un segundo brote en los primeros años tras el SCA (Miller et al. 1988; Miller et al. 1989; Morrissey et al. 1993; Barkhof et al. 1997; O’Riordan et al. 1998; Tintoré et al. 2003; Tintoré et al. 2005; Tintoré et al. 2000; Brex et al. 2002; Brex et al. 2001; CHAMPS Study Group 2002; Kappos et al. 2006; Comi et al. 2001; Tintore et al. 2015; Kuhle et al. 2015). A los 5 años tras SCA la tasa de conversión a EM en los pacientes que presentaban 1 ó más lesiones en T2 sugestivas de EM en la RM basal fue del 65% respecto a un 3% en aquellos cuya RM basal fue normal (Morrissey et al. 1993). Estas cifras fueron a los 10 años de 83% y 11% (O’Riordan et al. 1998) y a los 14 años de 88% y 19% (Brex et al. 2002) respectivamente. El riesgo de EM clínicamente definida es mayor cuanto mayor sea la carga lesional en la RM basal (Brex et al. 2002).

La presencia de lesiones espinales asintomáticas en pacientes con SCA aumenta el riesgo de EM (Brownlee et al. 2017; Swanton et al. 2010; Bot et al. 2004; Sombekke et al. 2013) y de discapacidad futura (Brownlee et al. 2017; Swanton et al. 2009).

La carga lesional en las secuencias T2 en la RM basal en pacientes con SCA también se ha relacionado con el grado de discapacidad posterior (Filippi et al. 1994; Tintoré et al. 2006; Brex et al. 2002; Fisniku et al. 2008) y el incremento en el volumen lesional en T2 es el triple en los pacientes que pasan a formas progresivas que los que permanecen como EMRR (Fisniku et al. 2008). Las lesiones captantes de Gd también son un buen predictor del riesgo de desarrollo de EM tras un SCA (Barkhof et al. 1997; Brex et al. 2001; CHAMPS Study Group 2002; Kappos et al. 2006).

La presencia de BOC en LCR en el SCA también representa un factor de riesgo de discapacidad y de conversión a EM (Tintore et al. 2015; Kuhle et al. 2015).

Unos niveles séricos bajos de 25-OH-vitamina D en pacientes con SCA también se han relacionado con un mayor riesgo de conversión a EM (Kuhle et al. 2015).

Recientemente nuevos biomarcadores en el LCR se han relacionado con aumento de riesgo de conversión a EM y de discapacidad en pacientes con SCA (Comabella et al. 2016). Los más prometedores son la chitinasa3-like 1 y los neurofilamentos de cadena ligera (Martinez et al. 2015; Modvig et al. 2016)

1.2.2.2 Factores pronósticos en EM.

Se ha comunicado en estudios de historia natural que factores como el sexo femenino, el inicio de la enfermedad a edades más tempranas, el inicio de la enfermedad como forma RR, en lugar de con formas progresivas, la recuperación completa tras el primer brote, un mayor intervalo de tiempo entre primer y segundo brote, el debut como neuritis óptica aislada o como síntomas sensitivos y una menor tasa de brotes en los primeros 5 años de enfermedad determinan un mayor tiempo hasta la fase de discapacidad irreversible (Confavreux et al. 2003; Ramsaransing & De Keyser 2006; Hawkins & McDonnell 1999; Tremlett et al. 2010; Tremlett et al. 2009; Runmarker & Andersen 1993; Debouverie et al. 2008; Weinshenker et al. 1991; Bsteh et al. 2016).

El efecto de la edad sobre el pronóstico es mayor cuanto menor es la edad de inicio de la enfermedad, pero aunque los pacientes más jóvenes tardan más en alcanzar discapacidad, la alcanzan a edades más tempranas que los pacientes con inicio de la enfermedad a una mayor edad (Tremlett et al. 2006; Confavreux et al. 2006). Por tanto, los pacientes más jóvenes alcanzan la discapacidad a una edad más temprana y la sufren durante más años de su vida por lo que el inicio de la EM a una edad más joven no debiera, tal vez, considerarse como un factor de buen pronóstico (Renoux 2011).

Por el contrario, han demostrado ser factores de mal pronóstico al inicio de la EM: el curso progresivo desde el inicio, el debut con síntomas motores, cerebelosos o

esfinterianos, la afectación simultánea de varios sistemas funcionales (inicio polisintomático) (Confavreux et al. 2003; Runmarker & Andersen 1993; Amato & Ponziani 2000; Eriksson et al. 2003; Kantarci et al. 1998; Weinshenker et al. 1991; Compston & Coles 2002; Langer-Gould et al. 2006) y la recuperación incompleta tras el primer brote (Confavreux et al. 2003; Runmarker & Andersen 1993; Amato & Ponziani 2000; Eriksson et al. 2003; Compston & Coles 2002; Langer-Gould et al. 2006).

Aunque en algún estudio no se ha encontrado valor pronóstico de las BOC (Imrell et al. 2006; Siritho & Freedman 2009) en otros, la ausencia de BOC en LCR se correlacionó con un mayor tiempo hasta EDSS 4 y EDSS 6 (Joseph et al. 2009). Las BOC de tipo IgM se han relacionado con menor tiempo hasta EMSP y EDSS 6 (Villar et al. 2003) y en concreto las BOC de IgM dirigidas contra lípidos de la mielina proporcionan específicamente un peor pronóstico de la EM (Villar et al. 2005).

Existen marcadores demográficos de mal pronóstico: en concreto el origen afroamericano confiere un curso más agresivo que el origen caucásico (Cree et al. 2004) y en Europa un estudio ha demostrado que los pacientes con origen norteafricano alcanzan mayor discapacidad en menos tiempo que los de origen europeo (Debouverie et al. 2007).

Respecto a los factores ambientales, casi todos los estudios realizados demuestran un efecto desfavorable del tabaco sobre la EM pues empeora el pronóstico de la misma y aumenta el riesgo de paso a EMSP (Hernan et al. 2005; Healy et al. 2009; Pittas et al. 2009; Wingerchuk 2012). Es más probable que los pacientes fumadores padezcan EMPP y una EM más grave que los no fumadores (Healy et al. 2009; Pittas et al. 2009; Wingerchuk 2012).

El impacto del embarazo sobre el curso de la EM ha sido bien estudiado; se ha comunicado que no tiene influencia a corto plazo en la enfermedad y que no tiene ningún efecto o éste es favorable a largo plazo (Renoux 2011) (se discutirá en un apartado específico).

Las técnicas convencionales de RM han demostrado un papel muy importante en el diagnóstico de la EM mediante la demostración de la diseminación en tiempo y espacio, y por consiguiente, tienen un papel primordial en el diagnóstico y seguimiento de la EM (Filippi et al. 2016; Polman et al. 2011), así como en la valoración de la respuesta subóptima a los tratamientos, en el pronóstico de conversión a EM y de discapacidad futura en el SCA (Leocani et al. 2016) e incluso en el SRA (Okuda et al. 2011; Okuda et al. 2014). Sin embargo, no existe una buena correlación entre marcadores de RM convencional y discapacidad en la EM. Por ejemplo, no se ha demostrado diferencia de carga lesional entre pacientes con EM benigna, EMRR e incluso EMSP (Correale et al. 2012) y el seguimiento por RM no se ha correlacionado con la evolución clínica y por tanto con el pronóstico. A esta disociación entre discapacidad y carga lesional en RM (especialmente en las secuencias en T2, las más usadas para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad) en la EM se la ha denominado “*paradoja clínico-radiológica*” (Barkhof 1999; Barkhof & van Walderveen 1999; Barkhof 2002; A. B. Cohen et al. 2012) y se ha explicado por diferentes motivos:

- **Limitación de las escalas clínicas** para medir variables de la enfermedad. La escala más utilizada, la EDSS, sobrevalora la capacidad ambulatoria e infravalora componentes importantes en la EM como son las funciones cognitivas, visuales y la fatiga. La MSFC por ejemplo no valora las funciones visuales (Balcer 2001; Meyer-Moock et al. 2014).
- La existencia de **mecanismos de plasticidad y reserva funcional** determinan que los pacientes mantengan la funcionalidad a pesar de la existencia de lesiones. Se ha demostrado en estudios de RM funcional que pacientes con EM sin discapacidad (evaluada por nuestras “limitadas” medidas de función) presentan patrones de aumento de activación cortical en el desarrollo de tareas sencillas comparados con sujetos sanos (Rocca et al. 2002). El reclutamiento de elementos neurales adicionales o “expansión de redes”, permite el mantenimiento de una función “normal”. El daño precoz en EM se compensaría por la expansión de redes neurales que mantienen la función (medida por nuestras herramientas) durante un tiempo, lo que refleja la capacidad de reserva cerebral.

Cuando se supera un umbral crítico aparecen déficit persistentes cuantificables por EDSS y otras escalas. La progresión posterior puede ocurrir por: efectos acumulativos de lesiones antiguas, estrés metabólico de neuronas y axones supervivientes, por cambios en factores tróficos e incremento en las demandas de funcionamiento o por la existencia de cambios locales dinámicos por patología temprana.

- **Falta de especificidad histológica** de las secuencias habitualmente utilizadas (especialmente T2) en EM. Cualquier alteración tisular en el cerebro (edema, gliosis, inflamación, desmielinización y daño axonal) se manifiestan con un aumento de señal en las secuencias en T2. El uso de secuencias más específicas de procesos histopatológicos en la EM podría mejorar la correlación con parámetros clínicos (Barkhof & van Walderveen 1999) entre los que se han propuesto:

- Las lesiones captantes de Gd son un marcador de daño de BHE y se correlacionan con la fase inflamatoria de la lesión, concretamente con la presencia de macrófagos y desmielinización. Se relacionan con el inicio, la presencia y la gravedad del brote. En EMRR existe correlación entre número de lesiones captantes de Gd y EDSS (Stone et al. 1995) aunque es un predictor débil a largo plazo (Zivadinov & Leist 2005).
- Las lesiones hipointensas en T1 o “agujeros negros” se correlacionan mejor con la discapacidad y son marcadores de daño axonal. Las lesiones agudas pueden presentar señal temporalmente hipointensa generalmente por edema, desmielinización e infiltración celular. Habitualmente captan contraste y posteriormente, en parte por resolución de la inflamación o por remielinización desaparece la señal hipointensa en T1. La presencia de agujeros negros persistentes indica daño tisular irreversible; son más frecuentes en pacientes con EMSP que en EMRR y se correlacionan también con deterioro cognitivo (Barkhof 1999).
- Medidas de volumen cerebral. Aunque difíciles de utilizar en práctica clínica diaria, existen diferentes medidas automatizadas y semi-automatizadas que permiten el cálculo y seguimiento del volumen cerebral. El grado y progresión de

atrofia cerebral en la EM se correlaciona mejor con la discapacidad que otros parámetros de RM convencional como volumen lesional en T2 e incluso agujeros negros y lesiones captantes de Gd. Las medidas de atrofia cerebral son predictoras moderadas de discapacidad a largo plazo. (Zivadinov & Leist 2005; Kalkers et al. 2001; Radue et al. 2015; Matthews et al. 2016).

- Técnicas no convencionales de RM como la espectroscopia, el tensor de difusión y la transferencia de magnetización pueden dar información de alteraciones microestructurales específicas de la EM: daño axonal, desmielinización, remielinización, activación de macrófagos pero aún se pueden considerar técnicas en desarrollo y no aplicables en la clínica diaria.
- Habitualmente el uso de la RM en el diagnóstico y seguimiento habitual de la EM no contempla la **valoración de la médula espinal**. Está bien establecido que no existe una relación entre volumen lesional cerebral y espinal ni entre atrofia medular ni espinal (A. B. Cohen et al. 2012; Lukas et al. 2015; Lycklama à Nijeholt et al. 1998; Lycklama et al. 2003). Las lesiones espinales son muy frecuentes en la EM y se detectan hasta en el 70-90% de las RM de pacientes con EM (Bot et al. 2004; A. B. Cohen et al. 2012; Kearney et al. 2015), en un 33-50% de los pacientes con SCA (Kearney et al. 2015; Brownlee et al. 2017) y hasta en un 35% de los pacientes con SRA (Okuda et al. 2011). Las lesiones espinales asintomáticas en SRA y SCA aumentan el riesgo de conversión a EM y la probabilidad de discapacidad independientemente del número de lesiones cerebrales (Okuda et al., 2014; Okuda et al., 2011; Sombekke et al., 2013; Swanton et al., 2009) mientras que la ausencia de lesiones espinales en pacientes con SCA disminuyen el riesgo de conversión a EM (Brownlee et al. 2017).

Considerando la médula espinal como una red compacta de vías aferentes y eferentes con escasa capacidad compensadora, sería razonable pensar que las lesiones medulares deberían ser muy elocuentes clínicamente y por tanto correlacionarse mejor con la discapacidad que las lesiones cerebrales. Aunque los estudios han demostrado, efectivamente, una mejor correlación entre la discapacidad y el volumen lesional espinal que entre la discapacidad y el volumen

lesional cerebral en T2, esta correlación sólo es moderada (Lycklama à Nijeholt et al. 1998), en parte debido a limitaciones técnicas, ya que la médula espinal es una estructura móvil, rodeada en proporción al cerebro, por mayor cantidad de grasa, hueso y LCR y por la existencia de artefactos producidos por los movimientos respiratorios y cardíacos (Kearney et al. 2015). Además los cortes sagitales infraestiman las lesiones. Por último, las técnicas convencionales de RM, al igual que sucede en el cerebro no son lo suficientemente sensibles a los cambios patológicos que ocurren en la médula espinal y por otra parte deben existir mecanismos compensadores que mantengan la función a pesar de la existencia de lesiones espinales ya que un 25% de pacientes con EM y un 35% de pacientes con SRA presentan lesiones medulares asintomáticas (Okuda et al. 2011; Zecca et al. 2016) lo que determina también una “paradoja clínico-radiológica” en la médula espinal en la EM.

La aplicación de estudios de volumen medular cervical han demostrado que la atrofia medular cervical es el parámetro que mejor se correlaciona con la discapacidad en la EM (Losseff et al. 1996; Biberacher et al. 2015; Kearney et al. 2015; Kearney et al. 2014; Lukas et al. 2015; Lin et al. 2003; Rashid et al. 2006; Bernitsas et al. 2015). Estas medidas semiautomáticas de área medular cervical superior se pueden llevar a cabo de manera, rápida y reproducible y se plantean como objetivo para futuros ensayos clínicos. Otras técnicas de RM no convencional como el estudio de carga lesional y de atrofia de sustancia gris medular en RM de 3 teslas (Schlaeger et al. 2014; Kearney et al. 2015) se han correlacionado fuertemente con la discapacidad. La utilización de técnicas cuantitativas de microestructura medular como la espectroscopia, la transferencia de magnetización, el tensor de difusión y la RM funcional, aún sólo aplicables en el campo experimental, aportarán información de los distintos procesos patológicos medulares que se producen la EM (Kearney et al. 2015).

El estudio de la médula espinal en la EM por RM convencional ha demostrado, como se ha visto, mejor valor pronóstico que la RM cerebral. Así, la carga lesional

espinal es mayor en las formas progresivas de EM que en la EMRR. Se ha descrito, además, que un patrón de afectación medular difuso (Figura 15), con lesiones hiperintensas y más fácilmente detectadas en las secuencias de densidad protónica que en T2, mal definidas, largas, y que afectan a varios cuerpos vertebrales o incluso a la médula entera, se relaciona con mal pronóstico evolutivo respecto a un patrón de afectación medular focal (Figura 16), en el cual se evidencian lesiones pequeñas, nodulares, bien delimitadas y mejor definidas en T2. El patrón de afectación difuso, en estudios transversales, es más frecuente en las formas progresivas de EM y en pacientes con mayor discapacidad. En estudios longitudinales, se ha relacionado la existencia de un patrón de afectación medular difuso con una mayor probabilidad de desarrollar formas progresivas y menor tiempo hasta alcanzar EDSS 4, y por tanto este patrón al inicio de la enfermedad es un predictor de paso a formas progresivas y discapacidad (Coret et al. 2010; Kearney et al. 2015; Bot et al. 2004; Lycklama À Nijeholt et al. 1997; Weier et al. 2012).

Figura 15. Patrón de daño medular difuso. Con permiso de (Coret et al., 2010).

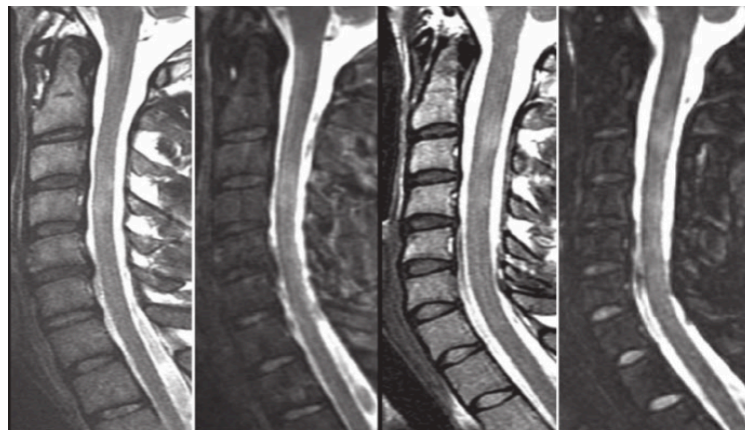
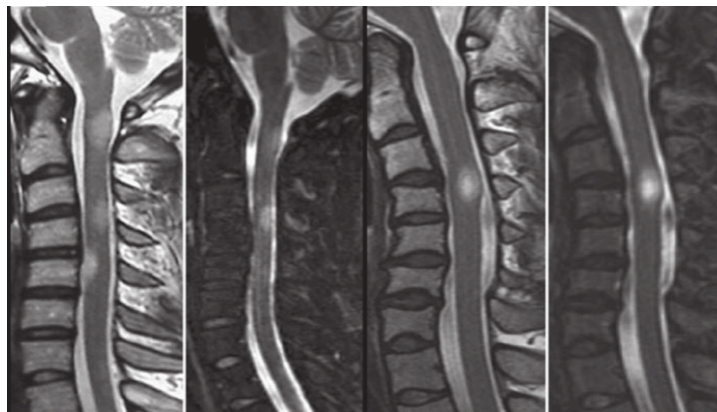


Figura 16. Patrón de daño medular focal. Con permiso de (Coret et al., 2010).



El estudio con RM medular también puede ser predictor de respuesta tratamiento; en un trabajo reciente la aparición de al menos una lesión medular en el primer año de tratamiento con IFN- β aumentó 4-5 veces riesgo de discapacidad independientemente de la existencia de brotes (Galassi et al. 2016).

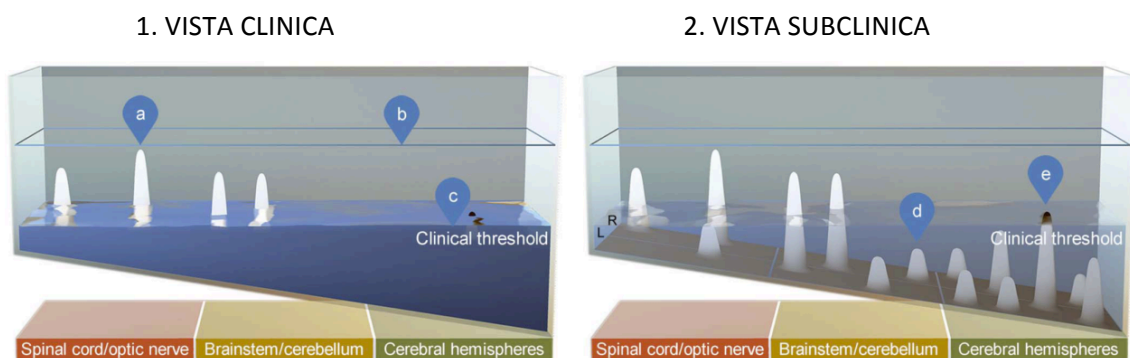
Por todo lo expuesto y aunque hasta hace relativamente poco tiempo no se estudiaba rutinariamente en la EM, la RM medular es muy importante para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la EM y así en las últimas recomendaciones del Consorcio MAGNIMS se recomienda realizarla a todos los pacientes con sintomatología inicial espinal y en aquellos con lesiones cerebrales no concluyentes de EM, en especial a los SRA (Rovira et al. 2015).

La importancia de la médula espinal y de la localización de las lesiones ha sido resaltada con el recientemente postulado “modelo topográfico de la EM” (Krieger et al. 2016). Este modelo pretende dar explicación a varios de los conflictos teóricos de la EM, como son la relación entre brotes y neurodegeneración, la disociación clínico-radiológica y los mecanismos de plasticidad y reserva funcional. Contempla 5 variables que tendrían relevancia en la evolución de la enfermedad y dependiendo de sus diferentes combinaciones, intenta explicar los diferentes subtipos de la enfermedad y las distintas posibilidades evolutivas. Estas cinco variables son:

1. La localización de las lesiones. Las más importantes clínicamente y para la evolución futura por su menor capacidad compensadora y reserva funcional son en primer lugar las localizadas en médula espinal y nervio óptico, en segundo lugar las localizadas en tronco y cerebelo y por último las localizadas en los hemisferios cerebrales que tienen mayor capacidad compensadora y reserva funcional. La localización de las lesiones se determina por el número y localización de lesiones en las secuencias T2 de RM.
2. La frecuencia de brotes. Se calcula mediante la tasa anualizada de brotes.
3. La gravedad de los brotes medida por su repercusión sobre escala EDSS pero también mediante el volumen lesional en T2 y los agujeros negros en T1.
4. La capacidad de recuperación tras los brotes.
5. El volumen basal cerebral, la tasa de progresión de atrofia cerebral que se calcula mediante el volumen cerebral basal y la pérdida anual de volumen cerebral.

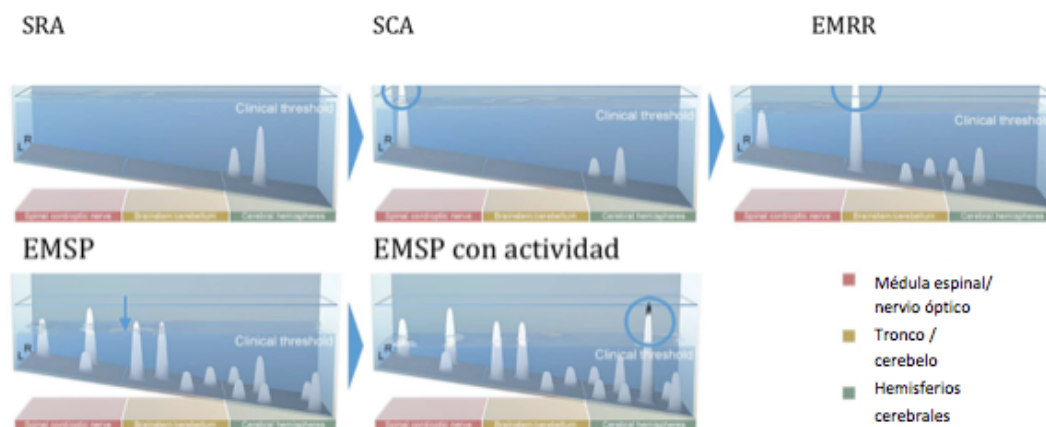
Las diferentes combinaciones de los 5 elementos anteriores explican la heterogeneidad evolutiva en la EM. Por ejemplo existen pacientes con muchos brotes, pero que recuperan bien y no progresan (brotes con buena recuperación y sin pérdida de reserva funcional), pacientes sin brotes que progresan desde el principio (pacientes sin brotes o con brotes silentes pero con pérdida progresiva y continua de reserva funcional), etc. La progresión clínica generalmente aparece con el tiempo por la pérdida de reserva funcional en las localizaciones donde se han sufrido brotes previamente. El modelo se representa como una piscina, cada variable es un elemento (Figuras 17 y 18).

Figura 17. Modelo topográfico de la EM. Adaptado de (Krieger et al. 2016).



1) Vista clínica: el agua es opaca, sólo son visibles los picos por encima del umbral. (a) Los picos topográficos por encima del umbral representan los brotes y las puntuaciones de EDSS / sistema funcional. Cada pico produce hallazgos clínicos localizables; la distribución topográfica define el cuadro clínico para un paciente individual. (b) El nivel de agua al principio refleja la capacidad funcional inicial y puede estimarse por el volumen cerebral de referencia. (c) La disminución del nivel del agua refleja la pérdida de reserva funcional y puede estimarse mediante medidas de atrofia cerebral anualizada. (2) Vista subclínica: el agua es translúcida, tanto los signos clínicos como las lesiones subliminales son visibles. (d) Los picos topográficos subumbrales representan el número y el volumen de la lesión T2. (e) Los picos más altos (es decir, los más destructivos) en los hemisferios cerebrales se muestran en negro como agujeros negros T1.

Figura 18. Los diferentes subtipos de la EM explicados por el modelo topográfico de la EM. Adaptado de (Krieger et al. 2016).



1.3 Tratamiento de la EM.

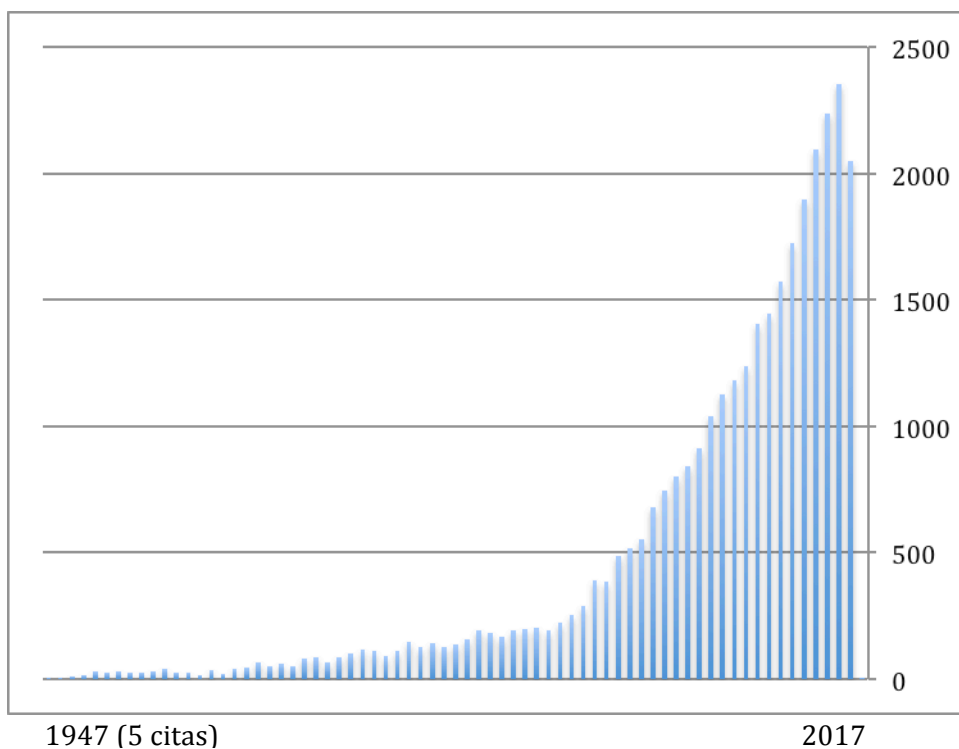
Los tipos de tratamientos disponibles en la actualidad para la EM se pueden clasificar en: tratamientos con base inmunológica para modificar el curso de la enfermedad, tratamientos para el brote o exacerbación aguda, tratamientos sintomáticos para los

síntomas residuales de la enfermedad o para el tratamiento de efectos adversos provocados por otros tratamiento y tratamientos rehabilitadores.

En los últimos 20 años se ha producido una revolución en la investigación y tratamiento de la EM. El primer fármaco modificador del curso de la enfermedad se aprobó por las agencias reguladoras hace aproximadamente 20 años, y hasta la fecha se han aprobado más de 10. En una búsqueda sobre tratamiento de la EM en Pubmed se puede comprobar el aumento espectacular de las publicaciones sobre tratamiento de la EM. (Figura 19).

Figura 19. Evolución de las publicaciones sobre tratamiento de la EM.

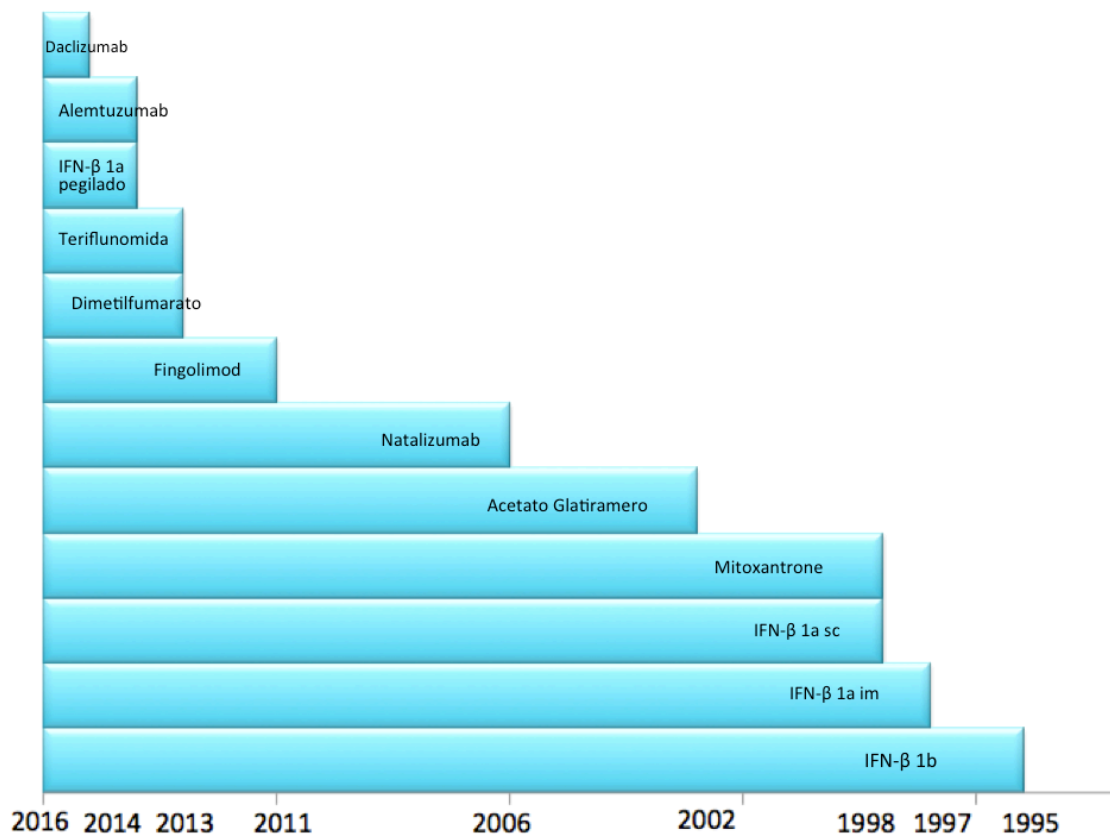
(Obtenido de Pubmed el 5/12/2016).



1.3.1 Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad (TME).

Desde hace 20 años, y sobre todo en los últimos 5 años (Figura 20, Tabla 18), disponemos de tratamientos que disminuyen las recaídas y retrasan o incluso previenen el desarrollo de discapacidad en la EMRR. Dependiendo de su seguridad, en Europa los tratamientos se han clasificado en tratamientos de primera línea, más seguros pero en general menos efectivos, y tratamientos de segunda línea, más efectivos pero menos seguros. En general se comienza el tratamiento con fármacos de primera línea y se reservan los de segunda línea para aquellos pacientes en los que fracasan los fármacos de primera línea o que sufren un inicio agresivo de la enfermedad. En otros países, como Estados Unidos, no hay diferenciación entre fármacos de primera y segunda línea. Hasta ahora no hay ningún tratamiento aprobado que haya demostrado eficacia en la EM progresiva, aunque está pendiente la autorización de ocrelizumab con indicación en EM progresiva además de en EMRR. Desde el punto de vista de sus mecanismos de acción, los fármacos modificadores de la enfermedad se pueden clasificar en inmunomoduladores, inmunosupresores e inmunodepletos.

Figura 20. Tratamientos modificadores de la EM aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (AEM).



Una vez iniciado el tratamiento el paciente debe ser monitorizado clínicamente, para detectar actividad clínica de la enfermedad en forma de brotes o progresión de discapacidad, y radiológicamente para detectar la aparición de nuevas lesiones captantes de Gd o incremento del volumen lesional en T2.

Aunque durante años se ha considerado que cierta actividad de la enfermedad era tolerable, en los últimos años, coincidiendo con el incremento del arsenal terapéutico se ha introducido el término de “no evidencia de actividad de la enfermedad” (NEDA) como objetivo posible a conseguir en el tratamiento de los pacientes con EM. La ausencia de brotes, progresión de discapacidad y de actividad en RM se define como NEDA-3

(Giovannoni et al. 2015). La consecución de NEDA a los 2 años de tratamiento es un predictor de ausencia de progresión de discapacidad a los 7 años (Rotstein et al. 2015), pero es un parámetro difícil de conseguir en la clínica diaria y que tiende a disminuir con el tiempo: así de un 46% de pacientes en NEDA tras el primer año de tratamiento, sólo un 27,5% permanecen en NEDA a los 2 años (Rotstein et al. 2015). Por otro lado no está claro el valor pronóstico de actividad radiológica en pacientes que permanecen estables clínicamente (Río et al. 2009; Freedman et al. 2013; Sormani et al. 2013).

Todos los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad precisan de monitorización individualizada de posibles efectos adversos para cada fármaco.

1.3.1.1 Tratamientos de primera línea. (Tabla 18).

- **Interferón-beta (IFN- β).** Los interferones son citocinas naturales que se producen en respuesta a infecciones bacterianas o víricas y se unen a receptores de superficie celular, sobre todo en la célula T, e inducen la transcripción de múltiples genes que promueven una respuesta antiinflamatoria en el sistema inmune (Sorensen 2017). IFN- β fue el primer fármaco modificador del curso de la enfermedad aprobado para la EM. Entre sus múltiples acciones, no del todo conocidas, destacan la de estabilizar la BHE e impedir así la infiltración de células T, modular las funciones de la célula T y B y alterar la expresión de citocinas, consiguiendo una respuesta predominantemente antiinflamatoria (Dhib-Jalbut 2002; Garg et al. 2015). Existen diferentes preparaciones de IFN- β , con administración subcutánea o intramuscular y diferentes posologías, que han conseguido con sus respectivos ensayos clínicos, la indicación para el tratamiento del SCA y de la EMRR. Además IFN- β 1a subcutáneo e IFN- β 1b subcutáneo tienen indicación para EMSP con brotes. Recientemente se ha aprobado la comercialización de IFN- β 1a pegilado que se administra por vía subcutánea cada dos semanas con indicación en EMRR. (Tabla 18). En general IFN- β reduce en un

30% aproximadamente la frecuencia de brotes frente a placebo y reduce en un porcentaje similar o algo menor la progresión de discapacidad. Los efectos sobre la RM son en general mayores (Comi et al. 2012; Ebers et al. 1998; Jacobs et al. 1996; Calabresi et al. 2014). En SCA las diferentes formas de IFN- β , excepto IFN- β 1a pegilado que no se ha estudiado en SCA, han demostrado aumentar el tiempo hasta un segundo brote, reducir la aparición de nuevas lesiones en RM y en algunos casos disminuir la progresión futura de discapacidad (Kappos et al. 2006; Jacobs et al. 2000; Comi et al. 2001; Comi et al. 2012).

Los efectos secundarios más frecuentes de IFN- β son la aparición de reacciones en el lugar de inyección y el síndrome pseudogripal. Con frecuencia se produce elevación de transaminasas hepáticas, que rara vez supera en cinco veces el valor normal. Más raramente pueden aparecer neutropenia, depresión y disfunción tiroidea (Sorensen 2017). Con más de 20 años de experiencia, este tratamiento se considera seguro y es poco probable que aparezcan efectos secundarios graves o que amenacen la vida.

El tratamiento con IFN- β puede inducir la producción de anticuerpos neutralizantes que generalmente aparecen entre 6-18 meses de iniciado el tratamiento y disminuyen la eficacia del fármaco por lo que se recomienda su determinación cada 6 meses los dos primeros años de tratamiento y si se confirman se aconseja cambiar el fármaco (Sorensen et al. 2005).

Los estudios preclínicos con IFN- β , a dosis superiores a las utilizadas en humanos, han demostrado capacidad abortiva en animales de laboratorio. Está considerado fármaco de categoría C en el embarazo en la antigua clasificación de la administración de alimentos y medicamentos (FDA) de Estados Unidos (Coyle et al. 2014).

- **Acetato de glatiramero (AG).** Es una mezcla de polipéptidos, compuesto de 4 aminoácidos (glutamato, alanina, lisina y tirosina) que forman una estructura

similar a la PBM, uno de los autoantígenos contra el que pueden ir dirigidas las células T. AG bloquea la formación de LT autorreactivos e induce la formación de LT específicos contra AG. Estos LT, reactivos contra AG, pueden atravesar la BHE y ejercer efectos antiinflamatorios, producir citocinas con efectos Th2 y liberar factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que tiene efectos neuroprotectores y reparadores de la mielina (Ziemssen et al. 2002; Dhib-Jalbut 2002; Neuhaus et al. 2001).

AG está aprobado para el uso en SCA y EMRR a dosis de 20 mg por vía subcutánea al día. Recientemente se ha aprobado una formulación de 40 mg subcutáneos 3 días a la semana para EMRR. Su eficacia es similar a IFN- β (Mikol et al. 2008; Cadavid et al. 2009), aunque en los estudios frente a placebo sus efectos sobre prevención de progresión de discapacidad y sobre actividad radiológica fueron algo inferiores a los que obtuvo IFN- β frente a placebo (Comi et al. 2001; Johnson et al. 2000). (Tabla 18). Los efectos secundarios más frecuentes de AG son las reacciones en el lugar de la inyección, eritema, induración, nódulos subcutáneos, necrosis y lipoatrofia. En algunas ocasiones, se estima que una o pocas veces tras cientos de inyecciones, pocos minutos tras la inyección, se puede producir un cuadro denominado reacción sistémica aguda post-inyección consistente en palpitaciones, dolor torácico, y ansiedad que cede en unos minutos. Son muy raras las reacciones adversas graves y con una larga experiencia de uso se podría considerar el fármaco más seguro para el tratamiento de la EM.

Respecto a su uso en el embarazo, aunque AG está clasificado como fármaco de categoría B por la FDA, en la ficha técnica del medicamento en Europa aparecía como contraindicado su uso en el embarazo hasta diciembre 2016 (Ficha técnica acetato glatiramero, AEMPS, acceso 8/12/2016). Recientemente se ha modificado la ficha europea porque los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción y los datos disponibles hasta la fecha en mujeres embarazadas, no indican malformaciones o toxicidad fetal o neonatal. Se ha establecido que AG no está contraindicado completamente durante el embarazo,

pero como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el mismo o menos que el beneficio para la madre supere el riesgo para el feto.

- **Teriflunomida.** Es el metabolito activo de leflunomida, un fármaco muy utilizado para la artritis reumatoide y que es un inhibidor de la enzima dihidro-oratato deshidrogenasa, enzima limitante de la síntesis de novo de pirimidinas que inhibe la proliferación de LT y LB autorreactivos. La proliferación de células hematopoyéticas y de memoria no se ve afectada. Por mecanismos independientes de la enzima dihidro-oratato deshidrogenasa tiene efectos inmunomoduladores al promover un patrón de citocinas antiinflamatorias, cambios en la producción de inmunoglobulinas y disminución de producción de IL-2 y de la expresión del receptor de ésta (Claussen & Korn 2012; Comi et al. 2017; Sorensen 2017).

Teriflunomida ha demostrado en los dos estudios realizados frente a placebo una reducción en la TAB y en la progresión de discapacidad de alrededor del 30% y un efecto en la actividad radiológica (Confavreux et al. 2014; O'Connor et al. 2011), similar a IFN- β y AG. En un estudio comparativo frente a IFN- β 1a subcutáneo se observó una reducción similar en la tasa de brotes (Vermersch et al. 2014). Teriflunomida se ha clasificado como un fármaco inmunosupresor selectivo con funciones inmunomoduladoras y se comercializa en Europa en forma de comprimidos de 14 mg que se toman una vez al día. Aunque existe un estudio en SCA en el que se demostró aumento significativo del tiempo hasta un segundo brote y reducción en el número de lesiones nuevas en RM (Miller et al. 2014), la única indicación solicitada y aprobada es para el tratamiento de EMRR (Ficha técnica Aubagio, EMA 2016). Los efectos adversos habitualmente son leves y autolimitados (O'Connor et al. 2011; Confavreux et al. 2014; Vermersch et al. 2014). Destacan la cefalea, las infecciones de tracto urinario y vías respiratorias superiores, el afinamiento del cabello, náuseas, diarrea, aumento de transaminasas, descenso de leucocitos, incremento de la presión arterial y parestesias. Se debe realizar un control quincenal de transaminasas hepáticas

durante los primeros seis meses y detener el tratamiento si se elevan más de tres veces sobre el valor normal. Debido a su prolongada vida media se ha establecido un protocolo de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado durante 11 días que desciende rápidamente los niveles de teriflunomida en más de un 98%. Teriflunomida es teratógeno en animales por lo que está contraindicado en mujeres embarazadas (categoría X) y su uso en mujeres en edad fértil requiere del uso de medidas anticonceptivas eficaces (Ficha técnica Aubagio AEM 2016)

- **Dimetilfumarato (DMF)** es un éster del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 derivado de eritroide 2 (Nrf2). Aunque su mecanismo de acción no es del todo conocido, esta vía parece representar un sistema de defensa celular ante estímulos potencialmente tóxicos, incluyendo el estrés inflamatorio y oxidativo, ambos presuntamente involucrados en la patogenia de la EM. Mediante la activación de esta vía, se le atribuye a DMF la capacidad de reducir la producción de citocinas inflamatorias y de ejercer un efecto citoprotector sobre el SNC frente a estímulos tóxicos, proporcionando un efecto beneficioso sobre los mecanismos patogénicos de la EM. Con los datos clínicos disponibles, DMF no ha demostrado tener efecto inmunosupresor (Ficha técnica Tecfidera AEM 2016b; Phillips & Fox 2013). DMF se comercializa en forma de cápsulas de 120 mg y de 240 mg que se toman por vía oral dos veces al día. La dosis de 120 mg se utiliza para iniciar la titulación pero la dosis efectiva es la de 240 mg.

En dos ensayos clínicos frente a placebo DMF disminuyó la actividad radiológica, redujo la TAB entre un 40 y 50% y la progresión de discapacidad entre un 20 y un 30% (Gold et al. 2012; Fox et al. 2012), aunque en uno de los ensayos la diferencia en progresión de discapacidad frente a placebo no fue significativa (Fox et al. 2012). Los efectos adversos más frecuentes de DMF son de tipo gastrointestinal y rubefacción que ocurren en cerca de una tercera parte de los pacientes y que, aunque generalmente disminuyen con el tiempo, conducen a la suspensión del

tratamiento en el 10% de los pacientes (Sorensen 2017). Tras su autorización se han descrito 5 casos (uno aún no publicado) de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con EM tratados con DMF en tres de ellos asociado a linfopenia mantenida (menos de 500 linfocitos) lo que obliga a monitorizar trimestralmente el recuento de linfocitos y si se mantienen por debajo de 500 durante más de 6 meses valorar el balance riesgo-beneficio y otras opciones terapéuticas (Sorensen 2017; Lehmann-Horn et al. 2016; Linker & Haghikia 2016; Berger 2017). No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de DMF en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Esta clasificado como fármaco de categoría C por la FDA.

- **Interferón beta 1a pegilado.** La adición de moléculas de polietilenglicol mejora las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de interferón beta 1a (Kieseier & Calabresi 2012; Hu et al. 2012). La eficacia y seguridad de este tratamiento en la EMRR quedaron establecidas en un estudio de 2 años controlado frente a placebo. Ya en el primer año se demostró que a dosis de 125 microgramos subcutáneos cada 2 ó 4 semanas reducía frente a placebo la TAB, el riesgo de brotes y la progresión de discapacidad confirmada a las 12 semanas con un perfil de seguridad similar al IFN- β 1a (Calabresi et al. 2014). También se pudo demostrar eficacia radiológica por RM, siendo más eficaz la dosis administrada cada dos semanas (Kieseier et al. 2015).

1.3.1.2 Tratamientos de segunda línea. (Tabla 18).

- **Natalizumab (NTZ).** Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la subunidad $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 1$ lo que impide la trans migración de los leucocitos al SNC (Yednock et al. 1992; Rudick et al. 2013). Su eficacia en la EM ha quedado bien establecida en los ensayos clínicos que condujeron a su aprobación y en estudios post-autorización, con una reducción de

TAB cercana al 70%, de la progresión de discapacidad mayor del 50% y de la actividad radiológica en más de un 90% frente a placebo y con eficacia superior en un comparativo frente a IFN- β 1a intramuscular (Polman et al. 2006; Rudick et al. 2006). Análisis *a posteriori* han confirmado que los pacientes tratados con natalizumab tienen una alta probabilidad de estar, clínica y radiológicamente, libres de enfermedad durante muchos años (Havrdova et al. 2009). Así mismo se ha descrito disminución de la progresión de atrofia cerebral en pacientes tratados respecto a placebo (Miller et al. 2007). Natalizumab se administra de forma intravenosa, 300 mg cada 4 semanas.

Pronto tras su aprobación, se describió la aparición de LMP en 2 pacientes participantes en los principales ensayos de NTZ (Langer-Gould et al. 2005; Kleinschmidt-DeMasters & Tyler 2005). Como consecuencia se produjo una suspensión voluntaria por parte de la empresa comercializadora de NTZ, pero una vez valorado el balance de riesgos y beneficios, en 2006 se reintrodujo en el mercado para su uso dentro de un programa especial de control de riesgo y de vigilancia. Se cree que la depleción de linfocitos T CD4 provocada por NTZ en el SNC representa una disminución de la vigilancia inmune y aumenta el riesgo de infecciones como la LMP producida por el poliomavirus John Cunningham (VJC). Hasta el 7 de diciembre de 2017 se habían documentado 753 casos de LMP asociados a Natalizumab en pacientes con EM (Otto 2018).

Debido al riesgo de LMP, las guías de práctica clínica y las agencias internacionales del medicamento recomiendan el uso NTZ por neurólogos expertos en su uso como tratamiento de segunda línea tras fracaso de un primer tratamiento con AG y/o IFN; aunque en algunas ocasiones se puede utilizar como tratamiento de primera línea en pacientes con inicio agresivo de la enfermedad. A los 2 años del tratamiento se debe reevaluar el riesgo beneficio del tratamiento. Se ha diseñado un algoritmo de estratificación de riesgo, basado en los factores identificados hasta el momento con el riesgo de sufrir LMP asociada a natalizumab: presencia y título de anticuerpos contra VJC en suero, uso previo de inmunosupresores y

duración del tratamiento mayor de 2 años (Bloomgren et al. 2012; Plavina et al. 2014). Con la implantación del test para la detección y cuantificación de anticuerpos contra VJC se puede individualizar el riesgo de LMP en los pacientes en tratamiento con NTZ.

Varios estudios han analizado hasta ahora la evolución clínica y radiológica de pacientes que abandonan NTZ y se ha confirmado que la actividad de la enfermedad regresa rápidamente a niveles similares a los anteriores al tratamiento (O'Connor et al. 2011; Berger et al. 2010; Melis et al. 2014) e incluso por encima de la actividad previa, lo que ha hecho especular con la posible existencia de rebote clínico o radiológico tras el abandono de NTZ (Vellinga et al. 2008; West & Cree 2010; Baumgartner et al. 2012; Sorensen et al. 2014; Killestein et al. 2010).

NTZ está considerado fármaco de categoría C en el embarazo. Los datos obtenidos de ensayos clínicos y registros de embarazos de pacientes en tratamiento con NTZ no mostraron diferencias en tasas de abortos ni defectos congénitos; sí se observó en algunos recién nacidos de madres expuestas al fármaco durante el último trimestre la existencia de trombopenia y anemia leves o moderadas y transitorias (Haghikia et al. 2014).

- **Fingolimod.** Es un análogo de la esfingosina-1-fosfato que actúa como antagonista funcional de los receptores de esfingosina-1-fosfato. Al unirse al receptor en diferentes células, entre ellas los linfocitos, produce su internalización y degradación; dado que este receptor es necesario en la membrana del linfocito para su salida del ganglio linfático, fingolimod produce un “secuestro” de los linfocitos autorreactivos dentro del ganglio linfático y por tanto no pueden llegar al SNC (Kappos et al. 2010). En los dos ensayos clínicos realizados frente a placebo demostró reducir la TAB entre un 48 y un 55%, la progresión de discapacidad entre un 25-30% y la aparición de nuevas lesiones captantes de Gd en un 80% (Kappos et al. 2010; Calabresi et al. 2014). Un ensayo comparativo frente IFN- β 1a

intramuscular demostró una reducción frente a éste de un 52% en la TAB, de un 25% en la progresión de discapacidad y en un 50% de las lesiones captantes de Gd (J. A. Cohen et al. 2010). No se han hecho estudios con fingolimod en el SCA. Recientemente se han publicado resultados negativos de fingolimod en EMPP (Lublin et al. 2016). Fingolimod se comercializa en cápsulas de 0,5 mg que se toman una vez al día.

La presencia de receptores de esfingosina-1-fosfato en diferentes tejidos como el corazón, la mácula, los pulmones y el hígado explican algunos de los efectos adversos. Tras la primera toma de fingolimod se puede producir bradicardia y bloqueo auriculo-ventricular en menos del 2% de los pacientes, lo que contraindica su uso en pacientes con enfermedad cardíaca o que usan fármacos que puedan alterar la conducción cardíaca y a monitorizar electrocardiográficamente a los pacientes las primeras horas tras la primera toma de la medicación (Sorensen 2017; DiMarco et al. 2014). El resto de efectos adversos incluyen edema macular, alteración de la función hepática, infecciones respiratorias y de tracto urinario, hipertensión e infecciones herpéticas. Se han descrito unos pocos casos de LMP en pacientes tratados con fingolimod que no habían recibido previamente NTZ. La mayoría de pacientes había recibido previamente otros tratamientos inmunosupresores (Sorensen 2017; Winkelmann et al. 2016; Berger 2017). Durante el seguimiento se deben realizar controles analíticos con función hepática y recuento de linfocitos. Antes de su administración es obligatorio la comprobación de inmunización previa frente a virus varicela-zóster, y en caso de que no existiera, la vacunación contra el mismo. Fingolimod es teratógeno y está incluido en la categoría D de la FDA.

- **Alemtuzumab.** Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno CD52 presente en LT y LB y en menor grado monocitos, macrófagos, eosinófilos y no presente en neutrófilos, células “natural killer” y células madre hematopoyéticas. A los pocos minutos de la administración se produce una

depleción de los linfocitos por mecanismos de citotoxicidad mediada por complemento, por anticuerpo y por apoptosis.

Sus efectos en la EM parecen ser debidos a la reconstitución del sistema inmune que se produce a partir de linfocitos supervivientes (re población homeostática) o a partir de la médula ósea y primeramente a partir de LB (se normalizan tras unos 6 meses), luego LT CD8 y después LT CD4 (los LT se normalizan alrededor de 1 año después del tratamiento), pero los resultados a largo plazo en la EM, más que por la inmunodepleción, se producen porque el resultado final tras la reconstitución inmune, es el de un predominio de los LT CD4 reguladores dentro del repertorio de células T CD4 (Willis & Robertson 2016; Frohman et al. 2016). Alemtuzumab se administra por vía intravenosa a dosis de 12 mg al día durante 5 días consecutivos y durante tres días consecutivos un año después. Sus efectos son duraderos y un 70% de pacientes no han requerido otro tratamiento dos años después de la última infusión (Coles et al. 2012). En dos ensayos fase III comparativos frente a IFN- β 1a subcutáneo 44 microgramos redujo la TAB un 49 y un 55%, la progresión de discapacidad un 30 y 42% y las nuevas lesiones captantes de Gd un 61 y 63% (J. A. Cohen et al. 2012; Coles et al. 2012). En un estudio fase II frente a IFN- β 1a subcutáneo 44 microgramos redujo la TAB un 74% y la progresión de discapacidad un 71% (Coles et al. 2012). No se ha demostrado eficacia en EMSP y está en estudio para SCA y EMPP (Torkildsen et al. 2016).

El efecto secundario más frecuente de alemtuzumab es la reacción post-infusional que se minimiza mediante la administración previa de corticoides y antihistamínicos. Sólo se ha descrito un caso de LMP en un paciente que había suspendido recientemente natalizumab. Sí han aparecido infecciones herpéticas, fúngicas, por listeria y algunos casos de tuberculosis (Winkelmann et al. 2016). Los efectos adversos más graves vienen derivados de fenómenos de autoinmunidad secundaria que suelen aparecer entre el segundo y tercer años tras el tratamiento; se han descrito trastornos tiroideos hasta en un 30% de los pacientes, trombopenia autoinmune en un 1-3% y glomerulonefritis en un 0,3%

(Comi et al. 2017; Sorensen 2017; Frohman et al. 2016). Los pacientes tratados con alemtuzumab deben ser incluidos en un programa especial de vigilancia que consiste en la realización de análisis mensual con hemograma, función renal y orina y trimestral de función tiroidea para la detección precoz de trastornos autoinmunes secundarios. Se debe utilizar tratamiento profiláctico de las infecciones herpéticas con aciclovir durante un mes tras la infusión y se recomienda dieta de “embarazada” evitando carne o pescado crudos o poco cocinados, queso fresco y la leche no pasteurizada durante al menos un mes tras la administración del tratamiento (Ficha técnica Lemtrada, AEM 2017).

Alemtuzumab está clasificado por la FDA como fármaco de categoría C en el embarazo. Está contraindicado el embarazo durante los primeros 4 meses tras su administración.

- **Daclizumab.** Aprobado en 2016 en Estados Unidos y recientemente en Europa. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa como inhibidor de la IL 2 y disminuye las respuestas medidas por las células T proinflamatorias; promueve la expansión de células NK CD56^{bright} que, se ha postulado, atraviesan la BHE y producen la lisis de las células T activadas (Bielekova 2013; Wiendl & Gross 2013). Frente a placebo daclizumab redujo la TAB, la progresión de discapacidad y la actividad medida por RM (Gold et al. 2013). En el ensayo fase III frente a IFN-β 1a 30 microgramos intramuscular redujo la TAB en un 45% y la actividad en T2 en la RM en un 54% pero no demostró eficacia en reducción significativa en la progresión de discapacidad (Kappos et al. 2015). Daclizumab se administra de forma subcutánea a dosis de 150 mg cada 4 semanas. Se ha descrito, en relación con su uso, un aumento de infecciones graves y efectos adversos de tipo cutáneo, especialmente rash y eczema (Kappos et al. 2015; Sorensen 2017; Winkelmann et al. 2016). Tras la comunicación de un fallecimiento por fallo hepático fulminante, la AEM restringió su uso a pacientes con EM activa que no ha respondido a otras terapias o a EM de inicio agresivo en la que otros tratamientos no son convenientes (Ficha técnica Zinbryta EMA 2017a). Recientemente, en

marzo de 2018, la AEM ha recomendado no iniciar nuevos tratamientos con daclizumab e iniciar tratamientos alternativos en los pacientes ya tratados debido a la descripción de 7 casos con cuadros inflamatorios del SNC (encefalitis y meningoencefalitis) y la empresa comercializadora del fármaco lo ha retirado voluntariamente del mercado y ha suspendido todos los ensayos clínicos en curso (AEM 2018).

- **Mitoxantrona.** Es un agente antracenodionico antineoplásico desarrollado como fármaco citotóxico para la leucemia mieloide aguda. Su efecto inmunosupresor se deriva del efecto lítico y de la inducción de apoptosis sobre LB y LT. El ensayo fase III más amplio, en pacientes con EMRR y EMSP, frente a placebo demostró reducción de un 66% de la TAB y reducción en progresión de discapacidad y de la actividad radiológica (Hartung et al. 2000). Está aprobado para la EMRR, EM progresiva-recurrente y la EMSP a dosis de 12 mg/m² intravenosos generalmente cada tres meses.

Entre sus efectos secundarios destacan las náuseas, la supresión de la médula ósea y la amenorrea (hasta en un 20% de las mujeres tratadas). La mitoxantrona tiene riesgo de cardiotoxicidad, que se incrementa con la dosis acumulativa del fármaco por lo que se establece un límite máximo de 100-140 mg/m². Se debe controlar la fracción de eyección antes y regularmente tras cada infusión, aunque se han descrito casos de insuficiencia cardíaca meses y años después de finalizado el tratamiento (Marriott et al. 2010). El efecto secundario más grave de mitoxantrona es la leucemia promielocítica con una mortalidad de hasta el 40% y que puede ocurrir hasta en el 1% de los pacientes tratados (Marriott et al. 2010; Martinelli et al. 2011). Debido a sus importantes riesgos, mitoxantrona sólo debe utilizarse en casos seleccionados de EMSP (Sorensen 2017). Mitoxantrona está contraindicado en el embarazo, se incluye en la categoría D y se debe evitar el embarazo hasta al menos 6 meses tras la última dosis.

1.3.1.3 Tratamientos en vías de aprobación.

- **Ocrelizumab.** Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el antígeno CD 20 presente en parte de la línea de LB (no se expresa en las células madre, linfocitos pro-B ni en células plasmáticas). Una vez que el anticuerpo monoclonal se une al antígeno CD20 produce citotoxicidad mediada por complemento, anticuerpos y por apoptosis (van Meerten & Hagenbeek 2010; Hutas 2008; Sorensen & Blinkenberg 2016). Los ensayos clínicos de ocrelizumab en EMRR frente a IFN- β 1a subcutáneo 44 microgramos han demostrado una reducción de aproximadamente un 45% en la TAB y de un 40% en la progresión de discapacidad además de un importante efecto sobre la actividad radiológica (Hauser et al. 2017). Ocrelizumab también ha demostrado reducir la progresión de discapacidad en EMPP por lo que es hasta el momento el único fármaco que ha demostrado eficacia en este subtipo de EM (Menge et al. 2016; Montalban et al. 2017). Ocrelizumab se administra por vía intravenosa a dosis de 600 mg cada 6 meses. Los efectos más importantes son las reacciones de infusión aunque se está analizando un posible exceso de neoplasias en los ensayos clínicos (Milo 2016). No se ha descrito aumento de riesgo de infecciones oportunistas ni LMP (Sorensen & Blinkenberg 2016).

El potencial de ocrelizumab en la EM se refuerza con la experiencia obtenida con rituximab, otro anticuerpo monoclonal anti-CD20, para el que nunca se solicitó aprobación en el tratamiento de la EM pero que se ha utilizado en condiciones diferentes de las autorizadas (de Flon et al. 2016; Bar-Or et al. 2008; Alping et al. 2016; Berenguer-Ruiz et al. 2016; Von Büdingen et al. 2015; Rommer et al. 2016). No se conocen los riesgos de ocrelizumab durante el embarazo: se han comunicado 5 gestaciones con resultado final conocido y exposición fetal a ocrelizumab en los programas de desarrollo del fármaco en EM (Wray et al. 2017), 4 de ellos acabaron en aborto electivo y 1 en un RN sano. Rituximab, otro anticuerpo anti-CD20 ha mostrado reducir el tejido linfoide en recién nacidos y

aumentar el riesgo de infecciones; se ha clasificado como fármaco de categoría C (Frohman et al. 2016).

- **Cladribina.** Es un análogo sintético de las purinas citotóxico para los linfocitos T y en menor grado para monocitos y células hematopoyéticas, en consecuencia produce una reducción dependiente de la dosis de los linfocitos B y T desde meses a años preservando la función de otros tipos celulares claves para la respuesta inmune innata (Carson et al. 1983; Murphy et al. 2010; Comi et al. 2013). También parece que, actuando a través de las moléculas de adhesión, puede prevenir la entrada de células autorreactivas (Mitosek-Szewczyk et al. 2010; Kopadze et al. 2009). Ha demostrado disminuir la TAB, la progresión de discapacidad y la actividad radiológica en EM (Cook et al. 2011), aumentar la proporción de pacientes sin evidencia de actividad clínica o radiológica de la enfermedad (Giovannoni et al. 2011) y disminuir la probabilidad de conversión a EM clínicamente definida en el SCA (Leist et al. 2014) frente a placebo. Aunque llegó a ser aprobada en algún país (Comi et al. 2013), su aprobación fue rechazada por la AEM por la sospecha de un incremento de riesgo de neoplasias que posteriormente no se ha confirmado (Pakpoor et al. 2015) por lo que se solicitó de nuevo su registro. Cladribina está aprobada para su uso parenteral en la tricoleucemia (ficha técnica de Leustatin, AEMPS 2017), pero para la EM (Ficha técnica Mavenclad, CHMPs 2017) se administra por vía oral en tabletas de 10 mg en ciclos de 4 ó 5 días al año durante dos años (Leist et al. 2014).

Existen pocos estudios comparativos entre tratamientos de la EM. Los ensayos clínicos más modernos utilizan generalmente como comparador, en lugar de placebo, a IFN- β y sus resultados ya se han expuesto. Entre IFN- β y AG existen varios estudios, algunos revisados en un meta-análisis (La Mantia et al. 2015), que muestran que la eficacia clínica y la seguridad son similares, aunque IFN- β puede ser más eficaz en los parámetros radiológicos (Wingerchuk & Weinshenker 2016). Un estudio comparó la eficacia de IFN- β y teriflunomida 14 mg sin encontrar diferencias (Vermersch et al. 2014).

Tabla 18. Principales ensayos clínicos de los tratamientos modificadores del curso de la EM.

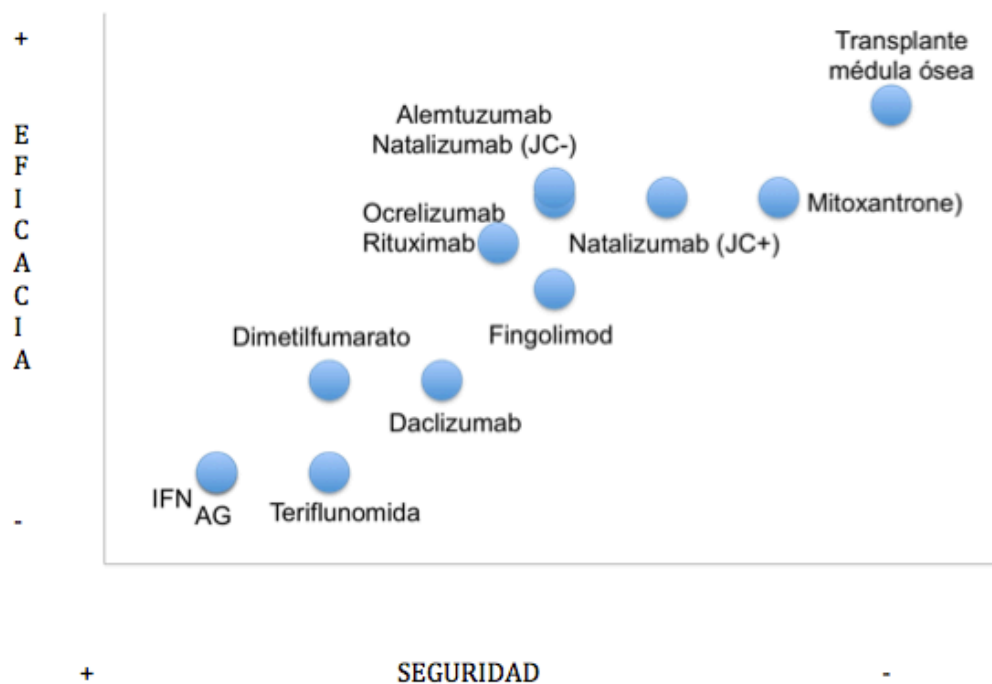
Fármaco	Dosis	Estudio (Número pacientes)	Reducción TAB (%)	Reducción progresión discapacidad (%)	Reducción actividad T2 en RM (%)	Reducción activ T1 Gd+ (%)
IFN-β 1a	30 µg im	MSCRG (301)	32	37		27
IFN-β 1a	44 µg sc 3 veces/semana	PRISMS (560)	33	31	78	
IFN-β 1b	250 µg sc/48h	MSSG (372)	34	29 (n.s.)	83	
AG	20 mg sc/24h	CMSSG (251)	29	12	35	
NTZ	300 mg iv/4 semanas	AFFIRM (942)	68	54	83	
Fingolimod	0,5 mg vo/24h	FREEDOMS 1 (1272)	54	37	75	
		FREEDOMS 2 (1083)	50	28 (n.s.)	74	
Mitoxantrone	12 mg/m ² iv / 3 meses	MIMS (194)	68	64	85	
Teriflunomida	14 mg vo/24h	TEMSSO (1086)	37	30	69	
		TOWER (1165)	32	33	no valorado	
Dimetilfumarato	240 mg vo/12h	DEFINE (1237)	53	38	85	
		CONFIRM (1430)	44	21(n.s.)	71	
Alemtuzumab	12 mg /5 d y 12 meses	CARE-MS I (578)	55	30 (n.s.)	n.s.	
	después 12mg 3 d iv	CARE-MS II (628)	48	41	n.s.	
IFN-β 1a pegilado	125 mcg / 2 s	ADVANCE (1512)	36%	38% 12 s 54% 24s	67%	86%

n.s. = No significativo

Con la aparición de los últimos fármacos aprobados, la selección del tratamiento para un paciente individual supone un reto para el neurólogo. Debido a que existen pocos estudios comparativos entre fármacos de primera línea y que se les supone un perfil de eficacia similar según los estudios individuales frente a placebo, la elección se suele basar en los posibles efectos secundarios, vía de administración deseada, necesidad de monitorización, patologías concomitantes, interacciones con otras medicaciones y perfil del paciente (por ejemplo, deseo futuro de embarazo, riesgos individuales, etc). Si se considera que el inicio de la enfermedad es agresivo el neurólogo, teniendo en cuenta el

balance riesgo-beneficio, puede indicar el inicio del tratamiento con un fármaco de segunda línea. (Figura 21).

Figura 21. Eficacia y seguridad de los fármacos modificadores de la EM



1.3.2 Tratamiento de las exacerbaciones agudas de EM.

El tratamiento de los brotes agudos de EM se realiza con glucocorticoides intravenosos a altas dosis y en los casos de brotes graves refractarios a éstos con plasmaféresis. El tratamiento de los brotes atenúa sus síntomas y acelera la recuperación.

- **Glucocorticoides.** Habitualmente se utilizan dosis altas de metil-prednisolona (0,5-3 gramos) pocos días (habitualmente de 3 a 5) por vía intravenosa (Beck et al. 1992; Filippini et al. 2000; Durelli et al. 1986; Thompson et al. 1989), aunque se

pueden administrar por vía oral (Sellebjerg et al. 1998; Barnes et al. 1997; Martinelli et al. 2009). La dosis equivalente de prednisona por vía oral (1250 mg) ha obtenido los mismos resultados en términos de recuperación visual que la megadosis de 1000 mg iv de metilprednisolona tras una neuritis óptica aguda (Morrow et al. 2018). Los corticoesteroides limitan la producción de mediadores inflamatorios y disminuyen la infiltración de células inmunes a través de la BHE.

- **Plasmaféresis.** Es una técnica invasiva que requiere controles estrechos hidroelectrolíticos y de coagulación durante su realización. Se utiliza para brotes graves refractarios a corticoides (Keegan et al. 2005; Weinshenker et al. 1999). Su eficacia se basa en la eliminación de sustancias inflamatorias patogénicas del plasma como autoanticuerpos y citocinas.

1.4 Embarazo y EM.

En un estudio reciente en nuestra Comunidad Autónoma la EM tiene una prevalencia de 234 casos /100.000 mujeres entre 20 y 29 años y de 183/100.000 entre las mujeres de 30 y 39 años (Candeliere-Merlicco et al. 2016), Debido a esta predominancia por el sexo femenino y la edad fértil, los aspectos relacionados con la fertilidad y el embarazo son muy trascendentes en la EM. La edad a la que la enfermedad se presenta suele coincidir con las edades a las que habitualmente se hacen los proyectos laborales y de familia. Estas decisiones se ven, sin duda, marcadas por la aparición de una enfermedad crónica y de pronóstico incierto. Es fundamental profundizar en el conocimiento de la influencia del embarazo sobre la enfermedad y de la enfermedad y de sus tratamientos sobre la fertilidad, la gestación y el desarrollo del embrión, del feto y posteriormente del recién nacido. De esta forma podremos ayudar a los pacientes en la toma de decisiones.

La evolución de la EM independientemente de los cambios inducidos por el embarazo, parece tener un diferente comportamiento en mujeres que en hombres (Pozzilli et al. 2003; Weinshenker et al. 1991; Confavreux et al. 2003; Koch et al. 2010).

Diversos temas preocupan a las pacientes con EM antes de una posible gestación como son: el riesgo genético de la enfermedad, los efectos de los anticonceptivos sobre la enfermedad, aspectos relacionados con técnicas de reproducción asistida, el impacto de la EM sobre su capacidad para el cuidado de los hijos, los efectos que la gestación, el parto y el puerperio pueden ejercer sobre la enfermedad, y la influencia que los tratamientos pueden tener sobre la fertilidad y el feto y la lactancia materna.

Es recomendable, al inicio de la enfermedad, discutir con las pacientes sobre estos aspectos y tener en cuenta, médicos y pacientes, la posibilidad de futuras gestaciones a la hora de indicar cualquiera de los tratamientos disponibles.

1.4.1 Diferencias en la EM según el género.

La EM, como otras enfermedades autoinmunes, es más frecuente en mujeres. En las últimas décadas se ha sugerido un incremento en la proporción de mujeres frente a hombres (Orton et al. 2006; Alonso & Hernán 2008; Trojano et al. 2012), probablemente debido a cambios en el estilo de vida como exposición solar, déficit de vitamina D, exposición al tabaco y a factores epigenéticos (Sellner et al. 2011). Se ha descrito que el género femenino es un factor de riesgo para la conversión en EM clínicamente definida tras una neuritis óptica (Swanton et al. 2010) y que las mujeres presentan mayor número de lesiones inflamatorias en la RM (Pozzilli et al. 2003). Los varones parecen tener mayor riesgo de discapacidad (Weinshenker et al. 1991; Confavreux et al. 2003; Tremlett et al. 2010), de sufrir EMPP (Weinshenker et al. 1991), de deterioro cognitivo (Schoonheim et al. 2012) y tardan menos tiempo hasta desarrollar EMSP (Koch et al. 2010). Se han postulado diferencias genéticas (Voskuhl & Gold 2012) en la respuesta inmune y efectos directos de las hormonas sexuales para explicar las diferencias entre varones y mujeres (Airas 2015). Por ejemplo, las mujeres desarrollan con más probabilidad una respuesta de tipo Th1 tras contacto con un agente infeccioso o un antígeno, sus respuestas inmunológicas son más vigorosas y tras una inmunización producen más anticuerpos y una mayor inmunidad celular (Whitacre et al. 1999). Cuando se estimulan células

mononucleares de sangre periférica de pacientes de EM con PLP, PBM o MOG las células de las mujeres secretan significativamente más IFN- γ y menos IL-5 que las de los hombres (Voskuhl & Gold 2012). La testosterona ha demostrado disminuir la susceptibilidad de la EAE (Voskuhl & Gold 2012). Estos cambios desaparecerían con la menopausia, ya que en las EM diagnosticadas después de los 50 años, no parecen existir diferencias en la evolución entre hombres y mujeres (Bove et al. 2012).

Se ha descrito que el sobrepeso y la obesidad a los 18-20 años, pero no en la infancia ni en edad adulta, aumentan el riesgo de EM (Munger et al. 2009) probablemente por los cambios en los niveles hormonales.

1.4.2 Cambios inmunológicos durante el embarazo.

Al inicio del embarazo se deben producir cambios en la respuesta inmune materna encaminados hacia la inmunotolerancia, de forma que se tolere a la unidad fetoplacentaria, que posee antígenos extraños y así se complete la gestación con éxito.

Se han descrito múltiples cambios inmunológicos durante el embarazo:

- Cambio del balance Th1 a Th2, con aumento de la diferenciación hacia las respuestas Th2 y por tanto aumento de producción de citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-5 e IL-10. Este hecho debería conducir a que enfermedades autoinmunes mediadas principalmente por células Th1 (como la artritis reumatoide, la psoriasis y la EM) mejoren durante el embarazo y otras donde predominan las respuestas de tipo Th2 o mediadas por anticuerpos (como el lupus eritematoso sistémico, la dermatitis atópica, el asma o la neuromielitis óptica) empeoren (Fabian 2016; Tavakolpour & Rahimzadeh 2016; Airas 2015; Kaaja & Greer 2005; Patas et al. 2013). Se ha demostrado descenso de IL proinflamatorias como la IL-8 en el último trimestre del embarazo; el incremento de sus niveles

séricos en el primer trimestre postparto se asociaron a alto riesgo de brotes (Neuteboom et al. 2009).

Los macrófagos en un medio dominado por citocinas de tipo Th2 se diferencian también en un fenotipo antiinflamatorio conocido como M2 (Robinson & Klein 2012).

- Disminución de la transcripción de genes relacionados con la inflamación en células mononucleares de sangre periférica y un aumento de su transcripción tras el parto (Gilli et al. 2010).

- Aumento de células Treg (parecen ser cruciales para la supervivencia fetal) (Sánchez-Ramón et al. 2005), aunque otros autores han encontrado descenso de estas células (Neuteboom et al. 2010). Dado que las respuestas relacionadas con las células Treg inhiben la diferenciación de las células Th17, se podría especular que éstas estarían disminuidas en el embarazo, aunque algunos autores no han encontrado cambios en la cantidad de LTh17 en sangre periférica durante la gestación (Neuteboom et al. 2010).

- Las hormonas producidas en la placenta, como estrógenos y progesterona, que se elevan sobre todo en el tercer trimestre de gestación, actúan directamente sobre las células inmunes. Linfocitos, macrófagos, células dendríticas y varios tejidos linfoides expresan receptores para estrógenos (Robinson & Klein 2012). Existen dos tipos de receptores estrogénicos (RE), los RE α y los RE β que se expresan de diferente forma en las células inmunes, los RE α se expresan sobre todo en los LT CD4 y los RE β en los LB (Phiel et al. 2005). La respuesta de las células inmunes a los estrógenos no sólo depende de las concentraciones de los mismos, sino también de la distribución, densidad y tipo de receptores estrogénicos en las células del sistema inmune (Robinson & Klein 2012).

Los estrógenos en condiciones normales facilitan la respuesta inmune pero en altas concentraciones, como ocurre en el embarazo con el estriol que aumenta

sus niveles hasta 50 veces (Kaaja & Greer 2005), inhiben la respuesta inmune (Whitacre et al. 1999). El estradiol a baja concentración promueve respuestas de tipo Th1, la inmunidad de tipo celular y estimula la producción de citocinas inflamatorias por parte de monocitos y macrófagos y a altas concentraciones promueve respuestas de tipo Th2, la inmunidad humoral y reduce la producción de citocinas inflamatorias por parte de monocitos y macrófagos (Bouman et al. 2005; Robinson & Klein 2012).

La progesterona promueve respuestas Th2 e inhibe las respuestas Th1 y se le han atribuido propiedades neuroprotectoras y remielinizantes (Schumacher et al. 2014; El-Etr et al. 2015). Se ha descrito que las hormonas del embarazo producen además infrarregulación de moléculas de adhesión y metaloproteasas así como disminución de presentación antigénica (Patas et al. 2013).

Intentando recrear la situación hormonal del embarazo, se han realizado estudios con estriol en la EM con prometedores resultados (Sicotte et al. 2002; Voskuhl et al. 2016; Voskuhl & Momtazee 2017), aunque en otros estudios, más enfocados en la progesterona no se han comunicado resultados favorables (Vukusic et al. 2012).

Los estrógenos regulan la expresión de genes relacionados con la respuesta inmune y pueden explicar la diferente expresión de patrones génicos durante el embarazo (Gilli et al. 2010).

Diferentes experimentos en EAE han confirmado los efectos de las hormonas del embarazo en el sistema inmune y sobre la enfermedad (Robinson & Klein 2012).

- La concentración sérica de 25-OHvitD aumenta en el tercer trimestre del embarazo y disminuye significativamente tras el parto (Runia et al. 2015). Por su relación con la inmunidad se ha intentado asociar este descenso con el aumento de la tasa de brotes en el primer trimestre postparto pero no se ha podido

demostrar asociación entre ambos hechos (Runia et al. 2015; Langer-Gould et al. 2011).

- Descenso de células NK que vuelven a incrementarse tras el parto. Sin embargo en las fases avanzadas del embarazo se produce un aumento de las células NK CD56^{bright}, con funciones inmunorreguladoras que vuelven a descender tras el parto (Airas 2015; Airas et al. 2008; Saraste et al. 2007). Las pacientes con EM que presentan brotes en el embarazo tendrían mayor número de células NK que las que no presentan brotes (Saraste et al. 2007).
- La exposición materna a antígenos fetales puede inducir inmunotolerancia antígeno-específica que induzca también tolerancia a autoantígenos en la EM (Patas et al., 2013).
- La adquisición por parte de la madre de células madre hematopoyéticas procedentes del feto (microquimerismo fetal) también podría ejercer influencias sobre el sistema inmune materno (Voskuhl & Gold 2012; Gammill et al. 2010).
- El embarazo puede ejercer efectos beneficiosos no sólo a través del sistema inmune, sino también a través de efectos directos sobre el SNC aumentando la resistencia a la agresión inmune, promoviendo mecanismos de reparación endógena o aumentando la plasticidad neuronal (Patas et al. 2013). La descripción de que células madre fetales con capacidad de diferenciación en diferentes líneas celulares se pueden integrar y permanecer en el cerebro materno (Zheng et al. 2010; Boddy et al. 2015; Chan et al. 2012) también abre la puerta a que estas células participen en la evolución futura de la EM materna. Aunque algunos autores encuentran extensa evidencia del microquimerismo fetal en humanos (Chan et al. 2012), otros sugieren que las células fetales no podrían atravesar la BHE (Demirhan et al. 2013).

1.4.3 Fertilidad y desarrollo fetal en pacientes con EM.

Aunque es un aspecto habitualmente infravalorado y poco informado por los pacientes, se calcula que entre un 40 y un 80% de mujeres y un 50 y 90% de varones con EM presentan algún grado de disfunción sexual dependiendo del tipo de estudio y la duración del seguimiento (Amato & Portaccio 2015; Darija et al. 2015). La infertilidad no es rara en las parejas sin EM, donde alcanza niveles del 10-20% en los países occidentales (Gnoth et al. 2005). Si a ello sumamos alteraciones endocrinológicas, disfunción sexual y los tratamientos, entre otros, podemos deducir que la infertilidad podría ser un problema aún mayor en parejas con EM. De hecho es más frecuente que las mujeres con EM no tengan hijos y que utilicen técnicas de reproducción asistida que el resto de la población, hasta un 5% de las pacientes de un registro finés, lo que suponía 5 veces más que en el resto de la población (Jalkanen et al. 2010).

Aunque se han demostrado cambios endocrinológicos en mujeres con EM como incremento en los niveles de hormona folículo-estimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH), descenso de niveles de estrógenos en la fase folicular del ciclo menstrual, mayores tasas de hiperprolactinemia e hiperandrogenismo (Grinsted et al. 1989) y niveles inferiores de hormona antimülleriana, una hormona relacionada con la reserva ovárica, en pacientes con EM (Thone et al. 2014), hoy en día existe un amplio consenso en que la EM no altera la fertilidad y no tiene impacto sobre el desarrollo fetal, el curso del embarazo ni del parto (Roux et al. 2015; Birk & Rudick 1986; Coyle 2016; Mueller et al. 2002; Damek & Shuster 1997; Amato & Portaccio 2015; Hellwig & Correale 2013; Cavalla et al. 2006; Jalkanen et al. 2010). Tampoco se asocia con mayor tasa de abortos, parto prematuro o defectos congénitos del recién nacido (Alwan et al. 2013; Ramagopalan et al. 2010; Mueller et al. 2002).

Entre los fármacos modificadores de la enfermedad aprobados para la EM sólo mitoxantrona tiene demostrados efectos sobre la fertilidad y puede provocar amenorrea y azoospermia (Cavalla et al. 2006; Amato & Portaccio 2015). Natalizumab redujo la

fertilidad en modelos animales, pero no se ha demostrado este efecto en seres humanos. El resto de TME no parecen afectar a la fertilidad (Amato & Portaccio 2015).

1.4.4 Curso del embarazo en pacientes con EM.

Existen trabajos en los que se describe que la evolución del embarazo en las pacientes con EM podría ser diferente y que las mujeres con EM podrían tener mayor probabilidad de parto instrumentado, mayor tasa de inducciones de parto, de cesáreas electivas y mayor frecuencia de recién nacidos de bajo peso para edad gestacional pero sin incremento de mortalidad perinatal ni defectos congénitos (Dahl et al. 2008; Dahl et al. 2005; Franklin & Tremlett 2009; Kelly et al. 2009; Jalkanen et al. 2010). Otros estudios no han podido corroborar estos hallazgos y no han encontrado diferencias en la tasa de cesáreas, en el peso del recién nacido, en la edad gestacional, duración del parto o puntuaciones de Apgar, aunque sí han sugerido una posible relación entre grado de discapacidad y probabilidad de complicaciones (Van Der Kop et al. 2011; Jalkanen et al. 2010; Lu et al. 2013). Un estudio reciente de casos-controles no encontró diferencias en partos pretérmino, retraso de crecimiento fetal, preeclampsia, diabetes gestacional, cesáreas, malformaciones, y puntuaciones de Apgar a los 5 minutos, pero sí encontró mayor frecuencia de infecciones urinarias y puntuaciones más bajas en la puntuación Apgar a un minuto (Yalcin et al. 2017). Un gran registro de hospitalizaciones obstétricas en hospitales de Estados Unidos con miles de hospitalizaciones en pacientes con EM, apunta a una mayor probabilidad de cesáreas con una *odds ratio* (OR) de 1,3 y retraso de crecimiento intrauterino, OR de 1,7, respecto a controles sanos (Kelly et al. 2009). Aunque no se ha podido confirmar en un estudio prospectivo (Jalkanen et al. 2010), existe controversia en si los niños nacidos de madres con EM presentan menor peso y talla al nacer (Coyle 2016; Dahl et al. 2005; Dahl et al. 2008; Chen et al. 2009). Se ha sugerido que esta observación podría tratarse de un efecto de confusión, ya que las madres con EM pueden tener más edad en el momento de la gestación, y cuando se tienen en cuenta otros posibles factores no se demuestra esta asociación (Van Der Kop et al. 2011).

Un metaanálisis reciente ha concluido que las mujeres con EM no tienen mayor riesgo obstétrico ni neonatal (Finkelsztejn et al. 2011).

1.4.5 Efectos del embarazo sobre la EM.

La influencia del embarazo sobre la EM ha sido motivo de discusión y dado que la respuesta inmune varía en el embarazo en las mujeres sanas, es lógico esperar que las enfermedades autoinmunes también lo hagan y así puedan volverse más agresivas o por el contrario atenuarse.

Antes de 1950 se consideraba que el embarazo podía influir negativamente sobre la EM y se le recomendaba a las pacientes que evitaran el embarazo (Birk & Rudick 1986; Damek & Shuster 1997) e incluso cuando éste ocurría se recomendaba su finalización. Muchas mujeres con EM evitaban el embarazo pues lo consideraban peligroso para su enfermedad, además de por otras cuestiones como miedo por la salud del hijo, la posibilidad de que éstos heredasen la enfermedad y por los riesgos derivados del uso de los tratamientos para la EM durante el embarazo (Prunty et al. 2008). En algunas series retrospectivas hasta un 30% de las pacientes refieren no haber podido cuidar adecuadamente a sus hijos principalmente debido a problemas derivados de debilidad en extremidades o alteraciones de la marcha (Sigrid Poser & Poser 1983).

Hoy en día existe consenso en que el embarazo no empeora la EM ni es peligroso para el hijo, pero aún así muchas mujeres con EM finalizan prematuramente sus embarazos, deciden no tener descendencia y continúan considerándolo peligroso (Prunty et al. 2008) y así, se ha comunicado que hasta un 80% de pacientes, varones y mujeres, no tuvieron ninguna gestación tras el diagnóstico de EM. Un 20% de los hombres y un 30% de las mujeres argumentaron razones relacionadas con la EM, sobre todo que los síntomas de la EM podrían interferir con la paternidad; entre las razones no relacionadas con la EM, la principal fue que la mayoría habían completado ya sus familias antes del diagnóstico de la EM (Alwan et al. 2013). La edad media a la que se había diagnosticado a los pacientes de

este estudio fue de 38 años en varones y 33 en mujeres. En otros trabajos se han obtenido igualmente escaso número de gestaciones tras el diagnóstico en mujeres con EM, con porcentajes en torno al 20-25% (Roullet et al. 1993; Nelson et al. 1988).

1.4.5.1 Maternidad y riesgo de EM.

El debut de EM es raro durante el embarazo. En una serie de los años 50 sólo un 3,4% (Birk & Rudick 1986) de las pacientes desarrollaron EM durante el embarazo mientras que en otras series de la misma época con 22 pacientes en 2 de ellas la enfermedad apareció durante el embarazo, lo que representa aproximadamente un 10% (Birk & Rudick 1986). En otras series se comunicaron cifras dispares, entre el 4 % (Frith & McLeod 1988; Nelson et al. 1988), el 6% (Fernandez Liguori et al. 2009) y hasta cifras próximas al 10% de los casos de EM debutaban durante el embarazo (Korn-Lubetzki et al. 1984; Sweeney 1953; Bernardi et al. 1991).

El riesgo de debut de EM parece disminuir durante el embarazo (Runmarker & Andersen 1995; Alonso et al. 2005) y para algunos autores aumenta tras el parto (Alonso et al. 2005; Nelson et al. 1988; Bernardi et al. 1991), aunque para otros no existen diferencias entre el período postparto y otros periodos pre-gestación (Runmarker & Andersen 1995).

Varios estudios epidemiológicos no han encontrado relación entre número de gestaciones y riesgo posterior de EM (Weinshenker et al. 1989; Villard-Mackintosh & Vessey 1993; Hernán et al. 2000; Alonso et al. 2005; Thorogood & Hannaford 1998; Langer-gould et al. 2017), aunque en alguno de ellos parecía deducirse, aunque las diferencias no fueron significativas, que mujeres con tres o más gestaciones podrían tener menor riesgo de EM (Villard-Mackintosh & Vessey 1993) y en otros se pudo demostrar que el riesgo de EM era más alto en mujeres nulíparas y que este riesgo aumentaba con la edad (Runmarker & Andersen 1995).

Un trabajo reciente llevado a cabo en Australia sobre 282 pacientes con un primer evento clínico desmielinizante (SCA) demostró, después de ajustar por variables como exposición solar, hábito tabáquico, educación, actividad física e índice de masa corporal, que la maternidad y el embarazo disminuyen el riesgo de presentar un SCA, de manera proporcional al número de gestaciones (aproximadamente un 50% por cada gestación). De esta manera una mujer con tres o más gestaciones reduce cuatro veces su riesgo de SCA y en las que tienen 5 ó más gestaciones el riesgo es veinte veces menor (Ponsonby et al. 2012). Este efecto no se observa en los padres, es decir, factores dependientes del embarazo y no factores ambientales o sociales relacionados con los hijos, disminuyen el riesgo de las madres (inducidos por hormonas, infrarregulación de genes inflamatorios, microquimerismo fetal, etc). En este estudio el hecho de que se valorara a pacientes con su primer evento clínico, sin historia previa sugestiva de evento desmielinizante, elimina el sesgo que ocurre al valorar a pacientes con EM, que ya han presentado eventos clínicos previos y que tal vez opten por evitar embarazos, especialmente aquellas con peor pronóstico o datos de mayor gravedad al inicio de la enfermedad.

Lebrun y colaboradores en un análisis prospectivo clínico y radiológico de 60 mujeres con SRA en el cual 7 de ellas quedaron embarazadas durante el seguimiento, describieron que, aunque el porcentaje de conversión clínica era similar entre pacientes que quedaron embarazadas y las que no, las primeras lo hicieron en un tiempo significativamente más corto y además presentaron una actividad radiológica significativamente mayor (Lebrun et al. 2012).

1.4.5.2 Impacto del embarazo sobre la evolución de la EM.

- Efectos del embarazo en la actividad de la EM .

Hasta los años 50 se consideraba que el embarazo afectaba negativamente a la EM y se recomendaba evitarlo, finalizarlo electivamente cuando se producía e incluso se abogaba por la esterilización de las mujeres con EM (Birk & Rudick 1986). En un trabajo publicado

en 1993 menos de un 20% de las mujeres menores de 40 años diagnosticadas de EM tuvieron embarazos tras el diagnóstico y hasta un 25% de las gestaciones fueron interrumpidas electivamente por decisión médica en relación con la EM (Roullet et al. 1993).

A partir sobre todo de los años 80 comienzan a publicarse series de pacientes en las que se vislumbra que el embarazo es relativamente protector para la EM, aunque en el periodo postparto se produce un aumento importante del riesgo de brotes y de empeoramiento, de manera que entre un 20-40% de las mujeres presenta brotes o empeoramiento de la enfermedad en los tres primeros meses tras el parto (Birk & Rudick 1986; Korn-Lubetzki et al. 1984; Gezzi & Caputo 1981; Poser & Poser 1983; Birk et al. 1990; Frith & McLeod 1988; Bernardi et al. 1991; Roullet et al. 1993). En la serie de Roullet publicada en 1993, más de un 50% de los embarazos a término se siguieron de actividad clínica tras el parto. Estos brotes además, eran más graves que los acontecidos durante el embarazo (Roullet et al. 1993).

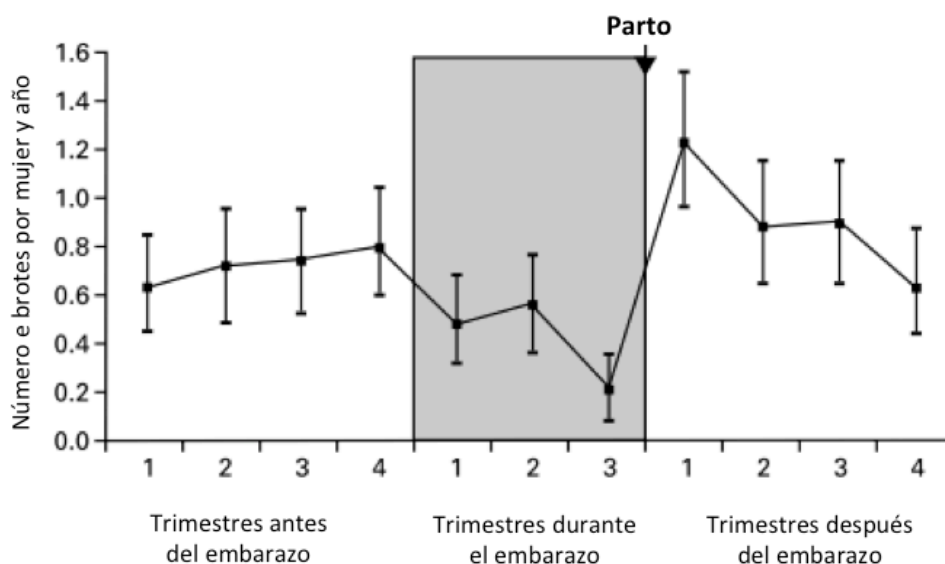
Estos estudios, al ser retrospectivos y con escaso número de pacientes, tienen limitaciones a la hora de establecer conclusiones definitivas. Y los estudios antes de la introducción de los criterios de Poser y en ausencia de RM pueden plantear dudas acerca del diagnóstico de EM.

En 1994 Worthington publica un estudio de seguimiento prospectivo de 15 mujeres con EM antes, durante y hasta 3 años tras el embarazo. Para establecer las comparaciones utiliza la evolución de las pacientes antes de la gestación y una cohorte de pacientes con las mismas características basales que no quedaron gestantes; se demostró que en los 6 meses postparto los brotes eran más frecuentes y graves en el grupo de mujeres que quedaron embarazadas, pero no se encontraron diferencias entre ambos grupos, en cuanto al número de brotes ni en las puntuaciones de la escala EDSS al final del seguimiento completo (Worthington et al. 1994). Sin embargo, ese mismo año Sadovnick en otro estudio prospectivo de 47 mujeres y 58 gestaciones, no demostró diferencias en

el número de brotes en los diferentes trimestres del embarazo y postparto respecto a la TAB previa al embarazo (Sadovnick et al. 1994).

En el año 1998, con la publicación del estudio PRIMS (del inglés *Pregnancy in Multiple Sclerosis*) se establece definitivamente cual es el curso de la EM durante el embarazo y el puerperio en pacientes sin tratamiento (Confavreux et al. 1998). En este estudio prospectivo y multicéntrico, llevado a cabo en 12 países europeos, se siguieron durante 2 años 269 gestaciones en 254 mujeres con EM (96% EMRR y 4% EMSP) de 6 años de evolución media, con una edad media de 30 años y una puntuación media en la EDSS de 1,3 en el momento del embarazo. Se analizaron los datos de 227 pacientes (únicamente aquellas con su primera gestación durante el seguimiento). En este estudio se comprobó que la TAB en el tercer trimestre del embarazo disminuyó significativamente respecto a la TAB del año previo al embarazo (0,2 frente a 0,7) y un rebote en la actividad de la enfermedad en los tres primeros meses tras el parto hasta alcanzar una TAB de 1,2. La TAB en el primer trimestre del embarazo fue de 0,5 (la diferencia fue significativa respecto a TAB el año previo a la gestación) y en el segundo 0,6. Las TAB a partir del segundo trimestre postparto no fueron significativamente diferentes a la TAB pregestacional lo que significa que la actividad de la enfermedad vuelve rápidamente tras el parto a la misma previa a la gestación. (Figura 22). El descenso de la TAB durante el embarazo fue superior al conseguido por las medicaciones aprobadas hasta ese momento para el tratamiento de la EM.

Figura 22. Media de brotes durante los trimestres previos al embarazo, durante el embarazo y tras el parto. Modificado de Confavreux et al 1998.



La suma de la actividad de los 9 meses del embarazo más el primer trimestre postparto (denominado en la literatura como el año del embarazo) fue de 0,6 similar a la TAB del año pregestacional (0,7). La discapacidad medida por la EDSS empeoró 0,7 puntos en los 33 meses que incluyeron el año pregestacional, los 9 meses del embarazo y el año postparto. No se produjeron cambios en la tasa de progresión de la discapacidad durante el periodo de seguimiento que se consideró comparable a la esperada según los estudios de historia natural.

Por tanto, la actividad de la EM disminuye durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, para aumentar en el primer trimestre postgestacional, aunque sólo un 28% de las pacientes presentó brotes postparto. La suma de la actividad en el año del embarazo (los 9 meses del embarazo más los 3 primeros tras el mismo) fue similar a la actividad pregestacional (0,6 frente 0,7).

El seguimiento de las pacientes hasta dos años postparto demostró que la TAB continuaba estable y similar a la TAB del año antes del embarazo. Se establecieron como factores

predictores de brote en los 3 primeros meses tras el parto: una mayor puntuación en la escala EDSS en el momento del embarazo, el número de brotes en el año previo al embarazo (el riesgo aumenta 1,7 veces por cada brote) y la existencia de brotes durante el embarazo (el riesgo aumentó 1,8 veces por cada brote). Sólo unas pocas pacientes iniciaron TME tras el parto. (Vukusic et al. 2004).

Hasta este momento los estudios enfocados en este aspecto se habían realizado en la era pre-tratamiento de la EM. Estudios posteriores, publicados en los años en los que los TME ya estaban siendo ampliamente utilizados, han confirmado la reducción de los brotes durante el embarazo y su aumento en los primeros meses tras el parto (Tablas 19 y 20):

- Achiron en 2004 en un estudio para valorar el efecto de las inmunoglobulinas en la prevención de brotes postparto, en el grupo control, en pacientes no tratadas, encontró un descenso significativo de la TAB en el tercer trimestre del embarazo y un aumento también significativo en el primer trimestre postparto (Achiron et al. 2004). Este empeoramiento postparto se pudo prevenir con inmunoglobulinas durante o inmediatamente tras el parto.
- Salemi en 2004 describe disminución homogénea y significativa del número de brotes durante los tres trimestres del embarazo y aumento no significativo en los tres primeros meses postparto respecto a la media de brotes fuera del embarazo. La media de brotes en el año de embarazo fue significativamente menor que la media de brotes en periodo de no embarazo. La principal limitación de este trabajo es su carácter retrospectivo, las mujeres fueron interrogadas y los brotes se asignaron en cada período según los recuerdos de las pacientes (Salemi et al. 2004). No se comunica cuantas pacientes recibieron TME.
- Más de la mitad de las 42 pacientes de la serie prospectiva de Saraste (Saraste et al. 2007) habían recibido TME antes del embarazo, aunque todas excepto 3, lo abandonaron una media de 5 meses antes del embarazo. En este estudio prospectivo, de nuevo se produce un llamativo descenso en la TAB durante el embarazo, sobre todo en el tercer trimestre y un rebote en la actividad en los primeros tres meses tras el parto. La TAB en el primer trimestre postparto fue

similar en mujeres que habían recibido TME antes de embarazo y en las que no lo habían recibido. Una parte de las pacientes, con una mayor TAB antes del embarazo, inició TME en el primer trimestre después del parto; su TAB en el segundo trimestre postparto fue menor que el de las pacientes que no iniciaron TME. Los brotes sufridos en el embarazo fueron más leves que los sufridos tras el parto. El 54% de las mujeres que sufrió brotes durante el embarazo también los sufrió tras el mismo.

- En un estudio exploratorio para valorar los posibles efectos en prevención de brotes postparto de dos regímenes de tratamiento con Igs en 163 gestaciones (Haas & Hommes 2007) se constató la disminución en la TAB durante el embarazo y la reactivación de la enfermedad en forma de brotes tras el parto aunque sin superar la TAB previa al embarazo. Los autores plantean la posibilidad de que el tratamiento con Igs amortigüe el empeoramiento por encima de la TAB previa al embarazo observado en otros estudios.
- En la serie de Frago et al, en 2009, la mayoría de mujeres ya había recibido previamente TME antes de la gestación y algunas de ellas incluso mantuvieron TME con AG durante todo el embarazo. Se comprobó igualmente una significativa disminución de brotes en el embarazo, con un aumento, aunque no significativo, tras el parto (Frago et al. 2009).
- Fernandez et al en 2009 en un estudio retrospectivo, confirmaron un drástico descenso de la TAB en el tercer trimestre del embarazo. Un 30% de las pacientes había recibido TME antes del embarazo y de éstas, más un 50% mantuvo el tratamiento hasta el diagnóstico de embarazo (media de exposición 28 días) a pesar de lo cual no se previno el aumento de brotes en el puerperio (Fernandez Liguori et al. 2009).
- Un estudio para valorar los efectos de la lactancia natural sobre los brotes tras el parto en Finlandia también demostró la reducción de TAB durante el embarazo y el empeoramiento en el primer trimestre tras el parto (Jalkanen et al. 2010; Airas et al. 2010). Un 54,1% de las pacientes estaba previamente en tratamiento con TME y un 36,3% de ellas mantuvo exposición al tratamiento durante el primer trimestre del embarazo.

-
- Finkelsztejn en 2011, a partir del registro brasileño de embarazos en pacientes con EM (Finkelsztejn et al. 2011), comunicó los resultados de 142 embarazos, en 99 de los cuales hubo exposición a TME durante una media de 8 semanas. Se confirmó el descenso en la TAB durante el embarazo y el empeoramiento tras el parto aunque este incremento no alcanzó la TAB previa al embarazo probablemente por el uso de tratamientos preventivos del brote tras el parto. Este mismo autor, en un meta-análisis realizado a partir de 13 estudios publicados después de la publicación de los criterios de Poser en 1983, con un total de 1221 gestaciones confirmó el descenso de la tasa de brotes durante el embarazo y el aumento en el puerperio respecto al período anterior al embarazo (Finkelsztejn et al. 2011).
 - Portaccio y cols en 2011 confirmaron en un estudio prospectivo en 302 gestaciones que la tasa de brotes disminuía durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, y empeoraba significativamente en los tres primeros meses tras el parto. En este trabajo, más moderno, un 46,4% de las madres recibía TME antes del embarazo y aún así los brotes disminuyeron durante el embarazo (Portaccio et al. 2011). Los únicos factores predictores de brote tras el parto identificados fueron la existencia de brotes antes y durante el embarazo.
 - En 2012 se publicaron los resultados de un registro alemán de 335 embarazos en pacientes con EM, 109 de los cuales se siguieron de manera prospectiva (Hellwig et al. 2012). En 78 de los embarazos hubo exposición a IFN- β durante una media de 9 semanas (4 pacientes mantuvieron IFN- β y 1 AG toda la gestación), en otros 88 embarazos se habían utilizado TME y 216 nunca habían recibido TME. Tanto en el grupo de expuestos a TME durante el embarazo como en el no expuesto se produjo una disminución significativa, sin diferencia entre los dos grupos, de la TAB durante el embarazo respecto a la TAB previa al mismo y un aumento significativo en el primer trimestre postparto. Este incremento de TAB postparto fue menos evidente en el grupo de pacientes expuestos a IFN- β o AG; la TAB postparto en este grupo fue significativamente menor que en el grupo de embarazos no expuestos a TME. Esta es la primera vez que se postula que el TME podría influenciar en la TAB postparto.

- Hughes en 2014 publicó un registro de 893 embarazos en el que un 39% había recibido TME antes del embarazo pero sólo 1,2% tuvo exposición durante el mismo. Además de encontrar el habitual descenso de TAB durante el embarazo y el aumento de TAB tras el parto, también señala que las pacientes que habían recibido TME antes del embarazo tuvieron menor riesgo de presentar brotes tras el parto (Hughes et al. 2014). El factor que más se relacionó con el riesgo de presentar brotes tras el parto fue la presencia de brotes antes del embarazo.
- Runia en 2015, en un pequeño estudio prospectivo con grupo control, diseñado para el estudio de la evolución de las concentraciones séricas de 25-OHvitD durante el embarazo y tras el parto y su probable relación con el aumento de actividad clínica postparto, encontró en 43 gestaciones de pacientes con EM un descenso de TAB en el tercer trimestre del embarazo y un aumento significativo en el primer trimestre tras el parto, sin que se pudiera demostrar asociación entre este incremento de actividad con los niveles de 25-OHvitD (Runia et al. 2015).
- En un pequeño estudio observacional en el Líbano en el que se analizaron 64 gestaciones en 29 pacientes que abandonaron IFN- β 3 meses antes del embarazo se describió una rápida y mantenida disminución de la TAB en el embarazo y primer año tras el parto con incremento significativo de la TAB en el segundo año postparto. En este estudio destaca el hecho de que un 24% de las mujeres abandonó definitivamente el TME tras el parto (Fares et al. 2016).
- Yalcin et al en un estudio retrospectivo de casos y controles sobre los resultados del embarazo y parto en pacientes con EM (Yalcin et al. 2017) describió una serie de 43 pacientes con EM con una TAB pre-gestacional muy baja. Aunque no encuentra diferencias significativas entre los porcentajes de pacientes con brotes antes, durante y 3 meses tras la gestación, si se calculan las TAB, en el primer trimestre postparto se produce un incremento significativo.
- Sólo un estudio ha analizado la actividad de la EM en 2 embarazos sucesivos (Benoit et al. 2016); además de confirmar la disminución de la TAB durante el embarazo y el aumento tras el parto, no encontró diferencias entre ambas gestaciones tanto en la TAB durante el embarazo como en el primer trimestre postparto, si bien la TAB en el año tras el segundo parto fue ligeramente inferior a

la del primer embarazo. El riesgo de brote en el segundo embarazo se asoció con el número de brotes en el año antes del embarazo y con una mayor puntuación EDSS y no se asoció con la presencia de brotes en el embarazo previo. La conclusión del estudio es que la actividad de la EM durante y tras un segundo embarazo es muy similar, o incluso ligeramente inferior sin que exista correlación entre la actividad de la enfermedad en uno y otro embarazo.

- Una serie reciente en un único centro de nuestro país (Cuello et al. 2017) presenta una serie de 35 mujeres con EDSS inicial media baja (0,7) a pesar de una evolución de 8,5 años, lo que explica, tal vez, que sólo un 34% hubiera recibido previamente TME y sólo en un 11% hubiera habido exposición a TME durante las primeras semanas de gestación. Comunican que la TAB y la EDSS se mantuvieron estables durante el embarazo y los 2 años posteriores.

Como conclusión, se puede afirmar que durante el embarazo se producen cambios hormonales, celulares y de otro tipo que conducen a una inmunomodulación protectora frente a la EM. Tras el parto, la reversión de estos fenómenos de inmunomodulación asociados al embarazo o la aparición de otros factores aún no conocidos, pueden conducir a un efecto rebote, similar, según algunos autores, al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (Airas 2015), con incremento de la actividad inflamatoria de la enfermedad por encima incluso de los niveles previos a la gestación. Este incremento de la actividad clínica también se ha demostrado, en casos aislados, en la actividad de la enfermedad medida por RM y definida como aumento de tamaño o aparición de nuevas lesiones en las secuencias en T2, que disminuye durante el embarazo y aumenta en el postparto (Saraste et al. 2006; van Walderveen et al. 1994). Así, en una serie de 28 pacientes publicada por Paavilainen et al en 2007 se demuestra, además de una disminución de TAB en el embarazo y un incremento significativo 6 meses tras el parto, un aumento significativo del número de lesiones en T2 y de la carga lesional en FLAIR. Un 50% de las pacientes tuvo actividad radiológica tras el parto y un 75% actividad clínica o radiológica postparto (Paavilainen et al. 2007).

En la mayoría de estas series, aunque se realice un seguimiento prospectivo durante el embarazo y tras el parto, el cálculo de la TAB en el periodo pre-gestacional se hace retrospectivamente lo que podría incluir un sesgo de memoria y que algunos brotes fueran obviados, lo que, en todo caso, haría aumentar aún más el efecto del embarazo sobre los brotes. Otro sesgo de los estudios evolutivos del embarazo tras la EM es el posible peso de la enfermedad a la hora de decidir tener descendencia. Así, es posible que aquellas mujeres con mayor actividad o *a priori* peor pronóstico decidan no quedar embarazadas. Este efecto podría controlarse, en parte, utilizando a las mismas pacientes como controles en el periodo previo al embarazo.

Algunos autores han identificado factores predictores de la aparición de brotes tras el parto, fundamentalmente la existencia de brotes el año previo al embarazo (Vukusic et al. 2004; Portaccio et al. 2011; Fernandez Liguori et al. 2009; Hughes et al. 2014; Pastò et al. 2012; Portaccio et al. 2014), y en algunos casos la existencia de brotes durante el embarazo (Vukusic et al. 2004; Saraste et al. 2007; Hughes et al. 2014; Pastò et al. 2012; Portaccio et al. 2014) y una puntuación más alta en la EDSS en el momento del embarazo (Vukusic et al. 2004; Hughes et al. 2014; Pastò et al. 2012; Portaccio et al. 2014).

El uso previo al embarazo de TME podría disminuir el riesgo de brotes en el puerperio (Hellwig et al. 2012; Hughes et al. 2014; Fragoso et al. 2013), aunque en alguno de los estudios existieron diferencias en el uso de inmunoglobulinas como tratamiento preventivo de brotes postparto (Hellwig et al. 2012). Hughes et al relacionaron el uso de TME en los 2 años previos al embarazo con una menor tasa de brotes postparto y Fragoso et al encontraron que las pacientes expuestas durante las primeras 8 semanas de gestación a TME presentaban significativamente menor número de brotes tras el parto. Otros autores no han encontrado esta relación entre exposición previa a TME y menor actividad de la enfermedad tras el parto (Portaccio et al. 2011).

El reinicio temprano de TME tras el parto podría reducir el riesgo de brotes en el periodo postparto (Saraste et al. 2007; Portaccio et al. 2014). Dado que la presencia de brotes antes y después del embarazo se correlaciona con progresión de la discapacidad

(Portaccio et al. 2014) el reinicio precoz de TME podría prevenir brotes y empeoramiento de discapacidad.

En los últimos años comienzan a publicarse series de pacientes en las que ya existe una exposición frecuente a TME durante, al menos, las primeras semanas de la gestación. Thiel y cols en 2016 analizaron 445 embarazos, en 251 de los cuales hubo exposición media de aproximadamente 4 semanas, y demostraron que las pacientes expuestas a IFN al inicio del embarazo presentaron menos brotes durante la gestación que aquellas pacientes que retiraron antes del embarazo o no iniciaron TME antes de la concepción (Thiel et al. 2016). Resultados similares se obtuvieron con una serie de pacientes expuestas durante el primer trimestre a AG. El número de brotes fue significativamente mayor en las pacientes no expuestas durante la concepción a AG y éstas necesitaron en mayor porcentaje tratamiento con corticoides durante el embarazo (Herbstritt et al. 2016).

En el caso de un segundo embarazo, el riesgo de brotes en el segundo período postparto no se asoció a la existencia de brotes durante el año antes ni durante el segundo embarazo, ni con la existencia de brotes en el periodo postparto del primer embarazo (Benoit et al. 2016).

Tabla 19. Principales estudios acerca del efecto del embarazo sobre la actividad de la EM.

Autor/fecha	Nº embarazos	TAB previa embarazo	TAB embarazo	TAB postparto	Brotos o empeora- miento durante embarazo	Brotos o empeora- miento en postparto	Conclusión
Tillman 1950	70				6	22	No efectos sobre EM
Sweeney 1953	36				5		No efectos sobre EM
Ghezzi 1981	206	0,29 grupo control	0,22	1,76	34	91	Mejoría en embarazo y empeoramiento postparto
Poser 1983	158				13	28	Empeoramiento postparto
Korn-Lubetzki 1984	199	0,28	0,13	0,65 1 ^{er} T 0,30 2 ^{er} T	20	65	Mejoría en embarazo y empeoramiento postparto
Nelson 1988	191		0,13	9 m 0,45 1 ^{er} T 0,92	19	65	Aumento de brotes en postparto
Frith 1988	85	0,53	0,3	0,99	19	21	Mejoría 1 ^{er} y 2 ^{er} T embarazo. Empeoramiento 3 ^{er} T y 1 ^{er} postparto
Birk 1990	8 (3 formas progresiva)	0,66	0,17	6 m 1,74 1 ^{er} T 3	1	7	Empeoramiento postparto
Bernardi 1991	66	0,65	0,1	6m 0,79 1 ^{er} T 0,97			Mejoría embarazo Empeoramiento 1 ^{er} T postparto
Roulet 1993	49 (32 a término)	0,51	0,79	1,06 1 ^{er} T 1,61 2 ^{er} T 0,46	25 (19 en embarazo a término)	19 (17 en embarazo a término)	Empeoramiento 1 ^{er} T postparto
Sadovnik 1994	58	0,63	0,46	6 m 0,76 1 ^{er} T 0,96			No efectos sobre EM
Worthington 1994	14	0,57	0,48	1,1	4 pacs	6 pacs en 6 meses	Empeoramiento postparto. Sin efecto global

Confavreux 1998	227	0,7	1er T 0,5 2º T 0,6 3er T 0,2	1er T 1,2 2º T 0,9	71 brotes	192 brotes en 1 año 63/223 pacs 1er T 28% pacs	Mejoría en el 3er T Empeoramiento en el 1er T posparto
Achiron 2004	39	0,79	1er T 0,72 2º T 0,61 3er T 0,41	1er T 1,33	17	13	Mejoría en el 3er T Empeoramiento en el 1er T posparto
Salemi 2004	98	0,72	0,36	1er T 0,84	25 brotes	18 brotes	Mejoría embarazo. Empeoramiento ns 1er T postparto
Saraste 2007	42	1	1er T 0,5 3er T 0,2	1er T 1,4 2º T 1,1	13 pacs	21 pacs	Mejoría en el 3er T Empeoramiento en el 1er T posparto
De las Heras 2007	88						Mejoría en el embarazo. Empeoramiento 1er T postparto
Paavilainen 2007	28	0,64	1er T 0,71 2º T 0,28 3er T 0,14	1er T 1,57 2º T 1,43	9 pacs	15 pacs	Mejoría en el embarazo. Empeoramiento 6m postparto
Haas 2007	163	1	0,4	1er T 1,1 grupo I, 0,7 grupo II 2º T 1,3 grupo I y 0,8 grupo II	22%	31% grupo II 6 meses 43% grupo I 6 meses	
Fernandez 2009	141	0,22	0,18	0,82		16 pacs 21,9%	Mejoría en el 3er T Empeoramiento en el 1er T posparto
Fragoso 2009	49	1,37	0,29	1er y 2º T 0,86			Mejoría en el embarazo. No empeoramiento

							en postparto
Jalkanen 2010	61	0,82	0,4 3 ^{er} T	1,4 1 ^{er} T	29,5%	29 (47,5% 6 m postparto)	Mejoría embarazo. Empeoramiento postparto
Finkelsztejn 2011	142	1,2	0,2	0,7 1 ^{er} y 2 ^o T			Mejoría embarazo. Empeoramiento postparto
Finkelsztejn 2011	1221	0,43	0,26	0,7			Mejoría embarazo. Empeoramiento postparto
Portaccio 2011	302	0,4	0,12	1 ^{er} T 0,7 1a post 0,55		132	Mejoría embarazo. Empeoramiento en 1 ^{er} T postparto
Pastó 2012 continúa a Portaccio 2011	349	0,4	0,12	0,45 1a		148	Mejoría embarazo. Empeoramiento en 1 ^{er} T postparto
Hellwig 2012 No exp a TME	216	0,9	0,37 1 ^{er} T 0,26 2 ^o T 0,15 3 ^{er} T	1,3			Mejoría embarazo. Empeoramiento en 1 ^{er} T postparto
Hellwig 2012 Exp a IFN	78	1,04	0,38 1 ^{er} T 0,1 2 ^o T 0,38 3 ^{er} T	0,8			Mejoría embarazo. Empeoramiento en 1 ^{er} T postparto (menor que no expuestas a TME)
Hellwig 2012 Exp a AG	41	0,68	0,2 1 ^{er} T 0,3 2 ^o T 0,1 3 ^{er} T	0,6 1 ^{er} T			Mejoría embarazo. Empeoramiento en 1 ^{er} T postparto (menor que no

							expuestas a TME)
Hughes 2014	893	0,32	0,25 1 ^{er} T 0,13 3 ^{er} T	0,61 1 ^{er} T			Mejoría embarazo. Empeoramiento en 1 ^{er} T postparto (menor que no expuestas a TME)
Runia 2015	43	0,47	0,09 3 ^{er} T	1,02 1 ^{er} T			Mejoría embarazo. Empeoramiento en 1 ^{er} T postparto
Benoit 2016 1er embarazo	93	0,52	0,34 1 ^{er} T 0,22 2 ^o T 0,17 3 ^{er} T	1,33 1 ^{er} T 0,89 1 a		29	Mejoría embarazo. Empeoramiento en 1 ^{er} T postparto
Benoit 2016 2º embarazo	93	0,53	0,26 1 ^{er} T 0,43 2 ^o T 0,26 3 ^{er} T	0,96 1 ^{er} T 0,63 1a		22	Mejoría embarazo. Empeoramiento en 1 ^{er} T postparto
Fares 2016	64	0,17	0	0	0	0	Mejoría embarazo y 1 año postparto
Yalcin 2017	43 (5 expuestas a TME)	0,09	0,06	0,65 1 ^{er} T	2 (4,7%)	7 (16,3%) 3 m postparto	No diferencias en la proporción de pacientes con brotes en los diferentes periodos
Thiel 2016	251 expuestas a IFN		0,25 1 ^{er} T 0,29 2 ^o T 0,24 3 ^{er} T		36(14,34%)		Las pacientes expuestas a IFN al inicio de la gestación sufren menos brotes durante el embarazo
	194 no expuestas a TME		1,09 1 ^{er} T 0,68 2 ^o T 0,37 3 ^{er} T		53 (27,3%)		

Herbstritt 2016	151		0,26 1 ^{er} T		18 (11,9%)		Las pacientes expuestas a AG al inicio de la gestación sufren menos brotes durante el embarazo
	expuestas a AG		0,21 2 ^o T				
	91 no		0,67 1 ^{er} T		28 (29,4%)		
	expuestas a TME		0,42 2 ^o T				
			0,37 3 ^{er} T				
Cuello 2017	39 (4/35 expuestas a TME en 1erT)	0,5	0,3	0,4	20%	48,1% 1 ^{er} T 51,4% 2 ^o años postparto	No hubo diferencias significativas en TAB durante y tras el parto

Tabla 20. Principales estudios acerca de la actividad de la EM en el embarazo y tras el parto.

Autor/fecha	Debut en embarazo	Debut postparto	% TME previo	% exposición a TME en embarazo	% libres brotes embarazo	% libres brotes 1 ^{er} T postparto	% libres brotes 1 a postparto
Tillman 1950							
Sweeney 1953	2/22	1					
Ghezzi 1981							
Poser 1983					42%	26%	29%
Korn-Lubetzki 1984							
Nelson 1988	3,5 %	7,8 %	NO	NO			
Frith 1988	2/52	2	NO	NO			
Birk 1990							
Bernardi 1991	5/52	12/52					
Roullet 1993							
Sadovnik 1994							
Worthington 1994					73%	60% (6m)	
Confavreux 1998							
Salemi 2004						72 %	
Saraste 2007							
De las Heras 2007			100%	38,6%	69 %	50 % (6m)	80%
Paavilainen 2007							
Fernandez 2009	5/81		29,7%	16,3%	68%	46,4%(6m)	78,1 %
Fragoso 2009							
Jalkanen 2010			54,1%	19,6%	70,5%	52,5%(6m)	
Finkelsztejn 2011							
Portaccio 2011			46,4%				
Pastó 2012							
Hellwig 2012			61,7%	35,5%			
Hughes 2014							
Portaccio 2014			39,1%	1,2%		86,1%	63,5%
Benoit 2016							
1er embarazo							
Benoit 2016			42%		85%		68,8%
2º embarazo							
Fares 2016			100%	0	100%	100%	100%
Thiel 2016							
Cuello 2017			76%	56,4%	80%		
Cuello 2017							
			34,2%	11,4%	80%	52%	

Portaccio 2011, Pastó 2012 y Portaccio 2014 publican mismo registro de embarazos

- **Efectos del embarazo y el parto sobre la discapacidad a largo plazo.**

Existe debate acerca de si el embarazo y el parto ejercen algún efecto sobre la discapacidad a largo plazo en la EM. Los primeros estudios sobre este tema no encontraron efecto de la EM sobre el pronóstico a largo plazo de la EM (Thompson et al. 1986; Weinschenker et al. 1989; Roullet et al. 1993).

En 1995, un estudio prospectivo de 100 mujeres, demostró que existía menor riesgo de paso a formas SP en mujeres que habían tenido un embarazo después del diagnóstico de EM respecto a mujeres que no quedaron embarazadas; las nulíparas también tuvieron tendencia a mayor riesgo de alcanzar EDSS 6 (Runmarker & Andersen 1995). Sin embargo otro estudio posterior, en 2009, no encontró que la maternidad se asociase con menor riesgo de paso a formas secundarias progresivas (Koch et al. 2009).

Otros estudios retrospectivos encontraron que el tiempo hasta EDSS 6 (Ramagopalan et al. 2012; D'hooghe et al. 2010) o hasta alcanzar la situación de silla de ruedas (Verdru et al. 1994) era mayor en mujeres que habían tenido al menos una gestación después del inicio de la EM. En otro estudio, el riesgo de alcanzar EDSS 6 fue menor en pacientes que habían tenido 2 ó más gestaciones (D'hooghe et al. 2012). En un trabajo reciente con 2466 pacientes seguidas durante 10 años el número de embarazos se relacionó de manera independiente con menor puntuación en las escalas de discapacidad (Jokubaitis et al. 2016).

El efecto protector del embarazo sobre la discapacidad producida por EM en alguno de los estudios (Ramagopalan et al. 2012) desaparecía cuando se corregía por edad de inicio de la EM y es que las mujeres que tienen embarazos después del diagnóstico de EM suelen ser más jóvenes que las mujeres que tienen embarazos antes del diagnóstico de EM y que las pacientes con EM que deciden no tener embarazos tras el diagnóstico, y el pronóstico podría estar marcado por la edad al inicio de la EM más que por las gestaciones. Sin embargo, en otros estudios el efecto del embarazo se mantenía a pesar de ajustar por la edad de inicio de EM (Verdru et al. 1994; D'hooghe et al. 2012; D'hooghe et al. 2010).

Se ha propuesto que, en las mujeres que han tenido embarazos, la EM cursaría inicialmente de manera más leve, la conversión a discapacidad irreversible a corto plazo sería menos probable, pero habría un efecto rebote posterior. En definitiva y a largo plazo no habría diferencias o incluso, de manera débil, podría estar aumentado el riesgo de conversión a EMSP (Karp et al. 2014).

Para algunos autores, la existencia de brotes en el año posterior al parto podría correlacionarse con incremento de la discapacidad (Pastò et al. 2012).

En conclusión, se podría afirmar que el embarazo no tiene efectos negativos sobre la progresión de la discapacidad en la EM, incluso podría tener efectos positivos a largo plazo debido a que los cambios inmunológicos y hormonales que se producen en el embarazo persistan más allá del parto, sobre todo tras múltiples gestaciones, y que a través de mecanismos de remielinización, supervivencia neuronal, plasticidad, microquimerismo, etc. podrían ocurrir efectos duraderos sobre el SNC. Sin embargo, hay que valorar con cautela el efecto beneficioso del embarazo sobre la discapacidad a largo plazo, porque es probable que existan factores de confusión que expliquen estos resultados, como la edad de inicio de la enfermedad o en el momento del embarazo, que puede ser diferentes en mujeres que tiene gestaciones después del diagnóstico o no, y como factores subclínicos que pueden influir en los planes de reproducción. Así, mujeres con peor pronóstico o con EM más agresivas al inicio de la enfermedad decidirían evitar embarazos y mujeres con *a priori* formas más leves de EM sería más probable que programasen un embarazo.

1.4.6 Terapias de reproducción asistida y EM.

Aproximadamente un 10% de mujeres tiene problemas de fertilidad. Las técnicas de reproducción asistida consiguen un porcentaje de éxito cercano al 40% en mujeres menores de 35 años (Coyle 2016). Es más probable que las mujeres con EM no tengan hijos, seguramente porque eviten esta opción, más que por un problema de fertilidad

asociado a la enfermedad. Aún así, es hasta 5 veces más probable que las mujeres con EM se sometan a técnicas de reproducción asistida (Jalkanen et al. 2010), bien por un problema de fertilidad independiente de la EM, porque algunos de los tratamientos utilizados en la EM puedan disminuir la fertilidad (por ejemplo mitoxantrone o ciclofosfamida, hoy poco utilizados), por problemas asociados a la EM como disfunción sexual, problemas hormonales, endocrinológicos o aumento de endometriosis (Cavalla et al. 2006) o bien, porque cada vez más, muchas mujeres con EM sin problemas de fertilidad recurren a estas técnicas para conseguir un embarazo programado y “rápido” tras retrasar el embarazo hasta una fase de estabilidad de la enfermedad y tras una retirada programada de un TME o antes de iniciar un TME incompatible con el embarazo. En una serie de nuestro país recientemente publicada en un 14,3% de las gestaciones en mujeres con EM se utilizó técnicas de reproducción asistida (Cuello et al. 2017).

Las primeras series de casos publicadas de pacientes con EM tratadas con terapias de reproducción asistida sugerían un aumento de la actividad de la enfermedad tras los tratamientos de fertilidad (Laplaud et al. 2006; Hellwig et al. 2008; Hellwig & Correale 2013). Estudios retrospectivos posteriores con mayor número de pacientes demostraron un incremento significativo de los brotes en los tres meses posteriores al tratamiento de fertilidad en las pacientes que no quedaron embarazadas, independientemente del tratamiento hormonal utilizado (Hellwig et al. 2009). En otro estudio, este efecto se vio solamente en aquellas pacientes que recibieron tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y no en las que recibieron antagonistas de la GnRH (Michel et al. 2012). Un estudio prospectivo llevado a cabo en pacientes tratadas con agonistas de la GnRH confirmó un incremento muy importante de la TAB, de hasta 7 veces respecto a la TAB el año anterior del tratamiento, y de la actividad radiológica en los tres meses posteriores al tratamiento (Correale et al. 2012).

Por tanto las terapias de reproducción asistida tras estimulación ovárica no exitosa aumentan el riesgo de brotes. No se conocen las causas de este incremento de actividad pero se han postulado mecanismos derivados del efecto de la GnRH sobre células del sistema inmune, efectos derivados de los estrógenos y aumento de la trans migración celular a través de la BHE (Hellwig & Correale 2013; Gold & Voskuhl 2016). Dado que

existen evidencias a favor de que el estrés psicológico aumenta las exacerbaciones de la EM (Golan et al. 2008; Mohr et al. 2004) y de que los ciclos fallidos de reproducción asistida determinan un estrés significativo (Pasch et al. 2012), otra explicación para el aumento de TAB, tras ciclos fallidos de reproducción asistida, podría ser el estrés psicológico asociado a estas terapias.

Hay que destacar que en estos estudios las pacientes abandonaron los TME antes de los tratamientos de fertilidad. Las pacientes deben ser informadas de la posibilidad de aumento de brotes tras tratamientos fallidos de reproducción asistida, especialmente si se utilizan agonistas de la GnRH. Como medidas para prevenir este empeoramiento se podrían contemplar, no iniciar estas terapias hasta conseguir una fase estable de la enfermedad, mantener el TME hasta que se confirme el embarazo y no utilizar agonistas de la GnRH.

1.4.7 Consejos básicos antes de programar un embarazo en pacientes con EM.

Además de los suplementos de ácido fólico habitualmente recomendados, se debe recomendar a las pacientes con EM suplementos de vitamina D y el abandono del tabaco antes de conseguir un embarazo (Bove et al. 2014).

1.5 Manejo de la EM durante el embarazo.

1.5.1 Tratamiento de los brotes de EM durante el embarazo.

Los brotes de EM son menos frecuentes durante el embarazo pero pueden ocurrir, sobre todo en los dos primeros trimestres. Alrededor de un 20-30% de las mujeres con EM tendrá algún brote en el embarazo (Paavilainen et al. 2007; Benoit et al. 2016; Saraste et al. 2007; Worthington et al. 1994) que en su mayor parte serán leves (Saraste et al. 2007). Aunque existe controversia sobre la posibilidad de que los corticoides en el primer

trimestre del embarazo se asocien con paladar hendido (Carmichael et al. 2007; Park-Wyllie et al. 2000) estudios más recientes no han encontrado esta relación (Hviid & Molgaard-Nielsen 2011; Gur et al. 2004). También se ha relacionado el uso prenatal de corticoides con menor peso en el momento del parto (Norberg et al. 2011).

Un estudio reciente encontró que los hijos de madres con EM que recibieron tratamiento con corticoides en el primer trimestre del embarazo tuvieron mayor probabilidad de anomalías congénitas. Así en 26 embarazos que recibieron corticoides en el primer trimestre se encontraron 4 anomalías congénitas (Thiel et al. 2016).

Prednisona, prednisolona y metilprednisolona son metabolizadas por la placenta a metabolitos inactivos, no así betametasona y dexametasona que sólo son mínimamente metabolizados y atraviesan la placenta (Coyle 2014; Fabian 2016; Blanford & Murphy 1977). Por tanto, cuando los brotes sean discapacitantes y sobre todo después del primer trimestre, parece no existir contraindicación para la utilización de los ciclos cortos de altas dosis de corticoides habitualmente utilizados en los brotes de EM (metil-prednisolona 1gr intravenoso (iv) u oral durante 3 ó 5 días) sin pauta oral descendente posterior (Coyle 2016; Miller et al. 2014; Fabian 2016).

Aunque no se han demostrado efectos perjudiciales de la RM durante el embarazo (Bove et al. 2014), su seguridad no está completamente establecida como para apoyar su uso sin restricciones. Por tanto la monitorización de la enfermedad debe evitarse en el primer trimestre del embarazo y posteriormente tan sólo realizar RM en el caso en que los beneficios clínicos superen los riesgos potenciales. No debe usarse gadolinio, salvo en circunstancias excepcionales y previa firma de consentimiento informado, dado que atraviesa la placenta y alcanza el torrente sanguíneo del feto (Bove et al. 2014; Coyle 2016).

1.5.2 TME durante el embarazo.


Los datos pre-comercialización son habitualmente insuficientes para evaluar la seguridad de los fármacos durante el embarazo porque se limitan a las propiedades farmacológicas, a estudios en animales y a unos pocos embarazos ocurridos en los ensayos clínicos.


La valoración del riesgo por parte de las Agencias Reguladoras se basa en la evaluación de los datos pre-comercialización. La AEM tiene una escala de valoración del riesgo de los fármacos durante el embarazo basada en los eventos observados a partir de los datos preclínicos obtenidos por un lado en el eje Y, y por otro según la información obtenida en humanos según el número de embarazos expuestos en el eje X. Recomienda como realizar la etiquetación e incluye recomendaciones sobre el uso en el embarazo y la actuación en caso de exposición. Además incluye los beneficios potenciales para la madre, discute las posibles alternativas y se actualiza conforme se van acumulando las exposiciones post-comercialización (tabla 21) (Multidisciplinary Expert Group 2008). Así recientemente, en diciembre de 2016, la AEM ha actualizado la ficha técnica de AG y ha pasado de estar contraindicado en el embarazo a permitirse su uso si los beneficios superan los riesgos (Ficha técnica de Copaxone, AEMPS 2016).

Tabla 21. Clasificación del riesgo de los fármacos en el embarazo según la AEM.


	SIN DATOS CLÍNICOS	
	Efectos adversos comprobados o datos insuficientes*	No se han comprobado efectos adversos
DATOS EN HUMANOS	Etiqueta	Etiqueta
Demostrada teratogenicidad o fetotoxicidad en humanos	1  Riesgo demostrado en humanos Ver esquema decisión	1  Riesgo demostrado en humanos Ver esquema decisión
Se supone o sospecha teratogenicidad o fetotoxicidad en humanos	2  Alta sospecha de riesgo en humanos	3  Riesgo posible en humanos
Datos clínicos insuficientes. Ninguna o menos de 300 gestaciones prospectivas expuestas en el primer trimestre con resultados conocidos y sin evidencia de malformaciones	4  Riesgo posible en humanos, no confirmado	5  Riesgo de malformaciones improbable pero evidencia baja
Al menos 300 gestaciones prospectivas expuestas en el primer trimestre con resultados conocidos y sin evidencia de malformaciones	6  Riesgo de malformaciones improbable pero evidencia baja	7  Riesgo de malformaciones improbable con evidencia moderada o sustancial
Al menos 1000 gestaciones prospectivas expuestas en el primer trimestre con resultados conocidos y sin evidencia de malformaciones	8  Riesgo de malformaciones improbable con evidencia fuerte	8  Riesgo de malformaciones improbable con evidencia fuerte


- Datos insuficientes equivale a efectos adversos comprobados

 Riesgo demostrado. Contraindicado durante el embarazo. En la mujer fértil se recomiendan medidas anticonceptivas

 Riesgo posible. No debería usarse en el embarazo salvo que la condición clínica de la mujer lo requiera. En la mujer fértil se recomiendan medidas anticonceptivas

 Riesgo bajo pero poca evidencia. Como medida de precaución es preferible evitar su uso en el embarazo

 Riesgo bajo, evidencia sustancial. Puede considerarse su uso en el embarazo si es necesario

 Riesgo muy bajo, evidencia fuerte. Puede utilizarse durante el embarazo si es clínicamente necesario

Por ejemplo un fármaco con etiqueta 1 la EMA recomienda etiquetarlo como:

[1] Basada en la experiencia en humanos (especificar) –(el fármaco en cuestión)- causa malformaciones congénitas (especificar) cuando se administra durante el embarazo o tiene efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto o recién nacido -(el fármaco en cuestión)- está contraindicado (durante el embarazo o trimestre del embarazo). Este caso es una contraindicación estricta. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas durante y hasta (semanas) después del tratamiento.

O por ejemplo, para un fármaco con etiqueta 7: [7] datos de una moderada cantidad de mujeres (entre 300-1000 gestaciones) indican que no existe riesgo de malformaciones o toxicidad fetal o neonatal. Los estudios animales no indican toxicidad reproductiva. El uso de (fármaco en cuestión) puede considerarse (durante el embarazo) (durante trimestre del embarazo) si es necesario.

La FDA clasificaba los fármacos según letras de acuerdo con el riesgo (A, B, C, D, X) (tabla 22). Recientemente ha iniciado un nuevo sistema para los fármacos de nueva aparición, y desde el 30 de junio de 2015 se hace una descripción narrativa más clara de los riesgos para el feto y otros aspectos de fertilidad y lactancia (Gruber 2015; Mosley et al. 2015; US Food and Drug Administration 2014; Voskuhl & Momtazee 2017). Se ha comunicado que en los próximos años adaptará las clasificaciones de los antiguos fármacos al nuevo sistema.

Tabla 22. Clasificación del riesgo de los fármacos en el embarazo según la FDA.

A	Estudios humanos controlados no han demostrado riesgo fetal
B	No existen estudios en humanos, pero no hay evidencia de efectos adversos en animales.
C	No existen estudios adecuados en humanos ni animales, o hay efectos adversos fetales en animales, pero no en humanos. Solo usar cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos fetales. Evitarlos si existe otra alternativa.
D	Existe evidencia de riesgo fetal en humanos. Los beneficios potenciales pueden sobrepasar el riesgo de su empleo, como situaciones que amenacen la vida de la mujer o enfermedad grave. Evitarlos si existe otra alternativa.
X	Existe evidencia de riesgo fetal en el ser humano. El riesgo sobrepasa cualquier beneficio del empleo del fármaco. Contraindicado.
N	No clasificado.

Existen discrepancias entre las recomendaciones de la EMA y la FDA (tabla 23) en cuanto a los TME en la EM durante el embarazo. Por ejemplo, AG está clasificado por la FDA como categoría B porque no ha demostrado toxicidad en animales y para la EMA hasta diciembre de 2016 estaba contraindicado porque los datos en humanos y animales no eran suficientes para excluir el riesgo; azatioprina está clasificada por la FDA como categoría D mientras que en muchos países europeos ha sido actualizada después de cientos de exposiciones durante el embarazo sin signos de defectos connatales.

Tabla 23. Clasificación de los TME aprobados para la EM según su riesgo en el embarazo según FDA y EMA.

Tratamiento	FDA	EMA
Interferón beta	C	<p>Existe información limitada sobre el uso de IFN en el embarazo. Los datos disponibles indican que puede existir un riesgo aumentado de aborto espontáneo.</p> <p>El inicio del tratamiento está contraindicado durante el embarazo.</p> <p>En los pacientes con una alta tasa de brotes antes del inicio del tratamiento, el riesgo de una recaída severa después de la interrupción en caso de embarazo debe ponderarse frente a un riesgo posiblemente aumentado de aborto espontáneo.</p>
Acetato Glatiramero	B	<p>Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción.</p> <p>Los datos actuales en mujeres embarazadas no indican malformaciones o toxicidad feto / neonatal. Hasta la fecha, no se dispone de datos epidemiológicos relevantes. Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo para el feto.</p>
Natalizumab	C	<p>No hay datos adecuados sobre el uso de natalizumab en mujeres embarazadas.</p> <p>Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.</p> <p>El riesgo potencial para los seres humanos es desconocido.</p> <p>Natalizumab no debe utilizarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de las mujeres requiera tratamiento con natalizumab.</p> <p>Si una mujer queda embarazada mientras toma natalizumab, debe considerarse la interrupción.</p>
Fingolimod	D	<p>Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva incluyendo pérdida fetal y defectos de órganos, especialmente persistencia del ductus arteriosus y defectos del tabique ventricular. Además, se sabe que el receptor sobre el que actúa fingolimod</p>

	<p>(receptor de esfingosina 1-fosfato) participa en la formación vascular durante la embriogénesis.</p> <p>Hay muy pocos datos sobre el uso de fingolimod en mujeres embarazadas. Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, es necesario disponer de un resultado negativo de la prueba de embarazo.</p> <p>Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedar embarazadas y se recomienda la anticoncepción activa.</p> <p>Si una mujer queda embarazada mientras toma fingolimod, se recomienda la interrupción del fingolimod.</p> <p>Debido a que se tarda aproximadamente 2 meses en eliminar el fingolimod del organismo al detener el tratamiento, el riesgo potencial para el feto puede persistir y la anticoncepción debe continuar durante ese período.</p>
<p>Mitoxantrone</p>	<p>D</p> <p>No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Mitoxantrone no debe administrarse normalmente a pacientes que estén embarazadas. Si el fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser advertida del riesgo potencial para el feto.</p> <p>Debe advertirse a las mujeres en edad fértil y a sus parejas que eviten quedar embarazadas y que usen métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante al menos 6 meses después de la suspensión de la terapia.</p>
<p>Teriflunomida</p>	<p>X</p> <p>Existen datos limitados sobre el uso de teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. La teriflunomida puede causar defectos connatales graves cuando se administra durante el embarazo. La teriflunomida está contraindicada en el embarazo.</p> <p>Las mujeres en edad fértil tienen que usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y después del tratamiento, siempre y cuando la concentración plasmática de teriflunomida sea superior</p>

		<p>a 0,02 mg / l.</p> <p>Para las mujeres en tratamiento con teriflunomida, que desean quedar embarazadas, el medicamento debe suspenderse y se recomienda un procedimiento de eliminación acelerada para lograr una concentración más rápida por debajo de 0,02 mg / l.</p>
Dimetilfumarato	C	<p>No hay datos o son limitados sobre el uso de dimetilfumarato en mujeres embarazadas.</p> <p>Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.</p> <p>El dimetilfumarato no se recomienda durante el embarazo y en las mujeres en edad fértil que no utilizan la anticoncepción apropiada.</p> <p>El dimetilfumarato sólo debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario y si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.</p>
Alemtuzumab	C	<p>Existen datos limitados sobre el uso de alemtuzumab en mujeres embarazadas. Alemtuzumab debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.</p> <p>Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria; Alemtuzumab también puede atravesar la barrera placentaria y, por lo tanto, puede representar un riesgo para el feto.</p> <p>Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.</p> <p>No se sabe si alemtuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva.</p> <p>Las concentraciones séricas eran bajas o indetectables dentro de aproximadamente 30 días después de cada tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas eficaces cuando reciben un tratamiento con alemtuzumab y durante los 4 meses siguientes a ese tratamiento.</p>
Daclizumab		<p>Debido, fundamentalmente a la toxicidad demostrada en animales, no se recomienda el uso de daclizumab</p>

	<p>durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas y sólo debe usarse si los beneficios justifican el posible riesgo para el feto.</p>
<p>Ocrelizumab/Rituximab</p>	<p>C</p> <p>Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. Los niveles de células B en neonatos humanos después de la exposición materna a rituximab no se han estudiado en ensayos clínicos. No hay datos adecuados y bien controlados de los estudios en mujeres embarazadas; Sin embargo, se ha informado de depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos recién nacidos de madres expuestas a rituximab durante el embarazo. Se han observado efectos similares en estudios con animales. Por estas razones, rituximab no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el posible beneficio sobrepase el riesgo potencial.</p> <p>Debido al largo tiempo de retención del rituximab, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y durante los 12 meses siguientes al tratamiento con rituximab.</p>
<p>Azatioprina</p>	<p>D</p> <p>No declaración de la EMA. Licencia de la Agencia Española del Medicamento. Azatioprina no debe tomarse durante el embarazo sin una cuidadosa valoración de los riesgos y los beneficios. En estudios con animales, la azatioprina resultó ser teratogénica y embriotóxica. Se han detectado azatioprina y sus metabolitos en bajas concentraciones en sangre fetal y líquido amniótico después de la administración a la madre. Se han registrado casos de leucopenia y/o trombocitopenia en varios neonatos cuyas madres habían recibido azatioprina durante el embarazo. Se recomienda extremar el control hematológico de la madre y reducir la dosis en caso de leucopenia durante el embarazo. Los pacientes en edad fértil, tanto hombres como mujeres, deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con azatioprina y durante al menos tres meses después de finalizar éste.</p>

Por tanto, con la evidencia disponible hasta la fecha, todos los TME pueden potencialmente producir efectos adversos sobre la fertilidad, embarazo y lactancia, por lo que se recomienda abandonar el TME al menos 1 mes antes de la concepción. Como hasta un 50% de los embarazos no son programados, con frecuencia existe exposición a TME durante el embarazo (Lu et al. 2012). La mayoría de datos sobre exposición a los TME durante el embarazo proceden de registros de embarazo y bases de datos de las empresas farmacéuticas y de pequeñas series de casos y estudios de cohortes. La gran parte exploran fundamentalmente la seguridad de uso de TME durante el embarazo, con exposiciones cortas, habitualmente accidentales, a los fármacos ya que normalmente éstos se retiran una vez comprobado el embarazo (Amato et al. 2010; Sandberg-Wollheim et al. 2011; Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009; De Las Heras et al. 2007; Fernandez Liguori et al. 2009; Boskovic et al. 2005; Sandberg-Wollheim et al 2018).

- **IFN- β durante el embarazo.**

Dado que se ha demostrado que el IFN- α no atraviesa la placenta y a su tamaño molecular, se cree que el IFN- β tampoco lo hace (Coyle 2016; Thiel et al. 2016). Los estudios preclínicos con IFN- β demostraron capacidad abortiva, pero no teratógena, en animales a dosis superiores a las utilizadas en humanos (Boskovic et al. 2005; Sandberg-Wollheim et al. 2011). Dos estudios de pequeño tamaño en mujeres que quedaron embarazadas mientras estaban en tratamiento con IFN- β 1a (Sandberg-Wollheim et al. 2005), IFN- β 1b (Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009) y con los tres tipos de IFN- β (1b, 1a subcutáneo y 1 a intramuscular) (Boskovic et al. 2005) reportaron mayores tasas de aborto espontáneo de lo esperado; sin embargo, estudios posteriores, con mayor número de gestaciones no han demostrado capacidad abortiva de IFN- β a las dosis habituales en humanos (Sandberg-Wollheim et al. 2011; Coyle et al. 2014; Foulds et al. 2010; Tomczyk & Sperling 2012; Amato et al. 2010; Hellwig et al. 2012; Finkelsztejn et al. 2011; Thiel et al. 2016), incluidos los grandes registros de embarazos ocurridos durante los ensayos clínicos y los registros post-comercialización llevados a cabo por las empresas responsables de la distribución de IFN- β 1a subcutáneo (Sandberg-Wollheim et al. 2011), IFN- β 1a intramuscular (Tomczyk & Sperling 2012) e IFN- β 1b (Coyle et al. 2014).

Algunos estudios han sugerido que la exposición intrauterina a IFN- β se asocia a menor peso del recién nacido (Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009; Boskovic et al. 2005; Amato et al. 2010; Fragoso et al. 2013; Giannini et al. 2012), mientras otros no han confirmado este hallazgo (Hellwig et al. 2012; Finkelsztejn et al. 2011; Romero et al. 2015; Thiel et al. 2016; Lu et al. 2012). También se ha descrito menor talla en el recién nacido expuesto (Amato et al. 2010; Fragoso et al. 2013; Giannini et al. 2012), mayores tasas de prematuridad y menor duración de la gestación en madres expuestas a IFN- β (Patti et al. 2008; Hellwig et al. 2012; Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009; Giannini et al. 2012). Estos hallazgos podrían estar más en relación con la EM, con proporciones altas de hábito tabáquico del 11% (Amato et al. 2010) y 13% (Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009) o factores indirectamente asociados a la EM (por ejemplo, mayor edad gestacional) que con la exposición a IFN- β (Dahl et al. 2008; Dahl et al. 2005; Ebrahimi et al. 2015), aunque un estudio en el que se compararon 432 gestaciones en madres con EM con 2975 gestaciones en madres sin EM, no encontró menor peso ni menor edad gestacional en pacientes con EM (Van Der Kop et al. 2011).

Una revisión sistemática que incluyó 15 estudios con 893 gestaciones con exposición a TME en pacientes con EM, de las cuales 761 lo fueron a IFN- β (Lu et al. 2012), encontró una asociación entre exposición a IFN- β menor peso, menor talla y parto pre-término (antes de 37 semanas) pero no se encontró asociación con mayores tasas de aborto espontáneo o cesáreas, con bajo peso (menor de 2500 gramos), menor edad gestacional ni con anomalías congénitas.

Sólo un estudio aporta información sobre el desarrollo de niños de al menos 1 año de vida expuestos *intra utero* a IFN- β y no se encuentran diferencias con los hijos de madres con EM no expuestos a TME (Fragoso et al. 2013).

En la tabla 24 se recogen las series publicadas con exposición a IFN- β durante el embarazo.

Son muy escasos los casos publicados de exposición a IFN- β durante todo el embarazo (Hellwig & Gold 2011; Hellwig et al. 2012; Dung & Panda 2014). Tabla 25.

- **AG durante el embarazo.**

AG se hidroliza rápidamente en el lugar de la inyección (Coyle 2016) y se cree que no atraviesa la placenta (Ghezzi et al. 2013; Cree 2013).

Las primeras informaciones sobre la seguridad de AG en el embarazo provienen de las bases de datos de la empresa comercializadora del fármaco. En 2003 se describieron 277 gestaciones con una exposición menor a tres meses, con 215 recién nacidos vivos y una tasa de abortos espontáneos del 17% similar a la de la población general (Coyle et al. 2003). La primera serie publicada, con 31 gestaciones, y una exposición media de 6,9 semanas y sólo un 25% de pacientes tratadas más allá de 7 semanas, tampoco demostró efectos adversos materno-fetales (Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009). Series posteriores con pocas gestaciones y exposiciones breves a AG (Finkelsztejn et al. 2011; Lu et al. 2012; Fragoso et al. 2013), series prospectivas con exposición en las primeras semanas del embarazo de 17 (Giannini et al. 2012) y 136 gestaciones (Herbstritt et al. 2016), series de pocos casos con exposición a AG durante toda la gestación (Salminen et al. 2010; Fragoso et al. 2010; Fragoso et al. 2009) y una revisión sistemática de varias series con 97 gestaciones (Lu et al. 2012) indican que la exposición a AG durante el embarazo no se asocia a aborto, anomalías congénitas, bajo peso o talla neonatal, parto prematuro ni existen diferencias en la edad gestacional respecto a gestaciones no expuestas.

En algunas series de pocas gestaciones, la exposición prolongada a AG durante el embarazo (Fragoso et al. 2010) parece prevenir los brotes postparto.

Se han ido comunicando en Congresos datos procedentes de la base de datos de la empresa comercializadora de AG. En 2015, con datos de 7342 gestaciones, 4446 de ellas con información prospectiva, aunque sólo 2234 con resultado conocido, se comunicó en éstas una proporción global de 1,3 % de anomalías congénitas (Neudorfer et al. 2015) por debajo de los casos esperados en registros internacionales como el Registro Europeo para la Vigilancia de las Anomalías Congénitas (EUROCAT 2016) o el Programa Metropolitano

de Defectos Congénitos de Atlanta (MACDP 2016). Respecto a los abortos espontáneos los datos del registro de exposición a AG presentados en 2016, sobre 2061 embarazos con resultado final conocido se comunicaron 208 abortos espontáneos (10,1%) (Neudorfer et al. 2016). Estos resultados acaban de publicarse recientemente (Sandberg-Wollheim et al 2018).

Sólo un estudio aporta información sobre el desarrollo de niños de al menos 1 año de vida expuestos *intra utero* a AG y no se encuentran diferencias con los hijos de madres con EM no expuestos a TME (Fragoso et al. 2013).

En la tabla 24 se recogen las series publicadas con exposición a AG durante el embarazo.

Son muy escasos los casos publicados de exposición a AG durante todo el embarazo (Fragoso et al. 2009; Salminen et al. 2010; Hellwig & Gold 2011) (Tabla 25)

Tabla 24. Publicaciones sobre exposición a IFN- β y AG durante el embarazo.

	Gestaciones (N)	Agente	Tiempo exp	RN vivos	Abortos espontáneos	Malformaciones en RN vivos
Sandberg 2005	41	IFN β 1a	85% < 4 s 10% < 8s 1 completo	20 (53%)	8 (26%) 1 muerte fetal	1 (2.4%)
Boskovic 2005	23	IFN β	9s	12 (54.5%)	9 (39,1%) 1 muerte fetal	2 (8.7%)
Coyle 2003	277	AG	< 3 m	215	17%	
De las Heras 2007	34 (no distingue entre TME)	IFN β AG	5.44s	20 (58.8%)	6 (23%)	0%
	54	No TTO		42	11 (21%)	1 (2.3%)
Patti 2008	14	IFN β	9,1 s	13	0	0
Hellwig 2009	19	IFN β	1 completo			1 (5,2%)
	17	AG				2 (11,7%)
Weber- Schoendorfer 2009	69	IFN β	8.8s	53+1 (88%)	7 (11.7%)* *IFN β 1b 27.8 vs IFN β 1a 4.8% p=0.02	3 (5.6%)
	31	AG	6,9s	25 (96%)	1 (3.9%)	2 (7.7%)
Fernandez 2009	23	IFN β (90%) AG	28 d			2 1
Fragoso 2009	17	IFN β				0
	15	AG	12 completa			1
Salminen 2010	14	AG	9 completa	13 (64,3%) (1 gemelar)	2 (13,3%)	0
Amato 2010	88	IFN β	4,6s 1 completa		7 (7.9%) 5,8% en no exp	0
Foulds 2010	226	IFN β 1a im	4s	193	28 (12.4%)	15 (7.7%)
Sandberg- Wollheim 2011	679 425 pro 254 retr	IFN β 1a sc	28 dias 199/231 < 45d (86.1%) 7 > 3m	324/425 (76.2%)	49/425 (11.5%) 96/254 (37.8%)	4/425 (0,9%) 5/254 (1,9%)

Finkelsztejn	89	69 IFNβ	8 sem		0%	2/69 (2,9%)
2011		20 AG			0%	0
Hellwig 2012	78	63	8,8 sem			3/78 (3,8%)
		IFNβ1a				
		15				
		IFNβ1b				
	41	AG	6,5 sem			2/41 (4,8%)
Tomczyk 2012	522	IFNβ1a	ND	374/522	66 (12,6%)	13/522 (2,5%)
		im		(71,6%)		
Giannini 2012	423	88 IFNβ		75 (85,2%)	7 (7,9%)	0
		17 AG	ND	16 (94,1%)	1 (5,9%)	0
		318 no		295(92,7%)	20 (6,3%)	2 (0,67%)
		exp				
Lu 2012	418	15 IFNβ	< 8 sem	15 (100%)	0	0
		6 AG		6 (100%)	0	0
Fragoso 2013	17	IFNβ	18,4 sem	53/58	0 IFN	0/17 IFN
	41	AG			2(4,8%) en AG	1/41 AG (2,4%)
Fragoso 2013	39	IFNβ	> 2 sem			0
	39	AG				1
Coyle 2014	99	IFNβ-1b	99% 1er trimestre	83/96	11 (11,5%)	5/86 (5,8%)
				(86,4%)		
Romero 2015	423	IFNβ-1b			61 (14,4%)	8/423 (1,9%)
		prospectivo				
Thiel 2016	445	251	32 días	225	24 (9,56%)	7/225 (3,08%)
		IFNβ		(89,6%)		
		194 no		179	13 (6,7%)	10/179 (5,5%)
		exp a		(92,2%)		
		TME				
Herbstritt 2016	242	151 exp	31 días	136	13 (8,6%)	3/136 (2,2%)
		a AG		(90,1%)		
		91 no				
		exp a		88	6 (6,5%)	6/88 (6,8%)
		TME		(92,6%)		
Neudorfer	7342					
2015	4446	AG	ND	1899	232 (5,2%)	46 (1,3%)
		prospectivas				

Tabla 25. Publicaciones sobre exposición prolongada a IFN- β y AG durante el embarazo.

	Gestaciones (N)	Tto	Tm exp	RN vivos	Abortos espontáneos	Malformaciones
Fragoso 2009	15	AG	12 completo	14	1 (6,6%)	0
Amato 2010	1	IFN β	completa	1	0	0
Fragoso 2010	11	AG	7 meses	12 (1 gem)	0	0
Salminen	14	AG	9 completo	13 (1 gem)	2 (13.3%)	0
2010						
Hellwig 2011	3	AG	completo	3	0	1
	7	IFN β	completo	7	0	1
Hellwig 2012	4	IFN β 1a	completo			
	1	AG	completo			
Dung 2014	1	IFN β 1a	completo	1	0	0

En Boskovic et al 2005, 2 mujeres expuestas después de 1er trimestre pero no padecían EM.

- **NTZ durante el embarazo.**

NTZ es una molécula de tamaño grande que probablemente no atraviese la placenta hasta el segundo trimestre del embarazo (Hellwig 2014; Cree 2013). El antígeno contra el que va dirigido, la α 4-integrina, se expresa en el epitelio uterino y en tejidos embrionarios por lo que, en teoría, podría interferir con la fertilidad, implantación y desarrollos uterino y cardíaco (Cree 2013; Coyle 2016). En animales de laboratorio no se han comprobado efectos teratógenos pero sí, en algunos casos, incremento de abortos y efectos hematológicos consistentes en trombopenia y esplenomegalia (Wehner et al. 2009).

Son muy escasas las experiencias acerca de la exposición a NTZ durante el embarazo en humanos.

Un estudio prospectivo de 35 gestaciones expuestas accidentalmente a NTZ, y en las que se retiró el tratamiento en el momento en el que se confirmó el embarazo (Hellwig et al. 2011), comunicó un 14,3% de abortos espontáneos en el primer trimestre (5 casos) y una malformación neonatal leve (hexadactilia). No se encontraron diferencias significativas

respecto a la edad gestacional, el peso o la talla de los recién nacidos respecto a un grupo control no expuesto a TME. A la luz de este estudio se comenzó a considerar que la exposición accidental a NTZ no tendría necesariamente que determinar una interrupción del embarazo.

En un estudio observacional prospectivo reciente, se compararon 101 mujeres con EM expuestas a NTZ en el primer trimestre del embarazo con 78 mujeres embarazadas sin exposición a TME y 97 mujeres sanas (Ebrahimi et al. 2015). No se observaron diferencias en cuanto a malformaciones mayores, bajo peso al nacer o partos prematuros. Sí se observaron mayores tasas de aborto espontáneo y menor peso al nacer en los dos grupos de pacientes con EM, pero sin diferencias significativas entre sí.

Después de la publicación de casos anecdóticos de exposición a NTZ en el último trimestre del embarazo, cuando se supone que pasa al feto, sin que se produjeran efectos negativos en el recién nacido (Hoevenaren et al. 2011), se describió una serie de 13 gestaciones en 12 mujeres con EM agresiva expuestas a NTZ en el tercer trimestre. A estas pacientes se les había retirado previamente NTZ y sufrieron brotes graves antes o durante el embarazo a pesar de que se intentaron otros tratamientos como corticoides, IFN- β o AG (Haghikia et al. 2014). Se observaron en 10 de los 13 RN efectos hematológicos transitorios leves, consistentes en trombopenia, anemia y leucocitosis. Se pudo detectar NTZ en la sangre de los recién nacidos.

Recientemente se ha publicado el registro de exposiciones a NTZ durante el embarazo en pacientes procedentes de ensayos clínicos y post-comercialización, la mayoría con EM (Friend et al. 2016). En este registro se comunican los resultados de 363 gestaciones, y se obtiene una tasa de abortos espontáneos del 9%, por debajo del rango esperado en la población general y una tasa de anomalías congénitas del 5,05%, superior a los registrados en la población general en EEUU que fue de 2,67%. El porcentaje de recién nacidos con bajo peso al nacer fue de 7,6% similar al 6,27% en la población estadounidense.

A la vista de estos resultados el uso de NTZ durante el embarazo debe considerarse sólo en caso de que los beneficios superen a los riesgos para el feto. Las recomendaciones respecto al tiempo de lavado antes de un embarazo oscilan entre 1 y 3 meses, pero dado que parece que NTZ no atraviesa la placenta en el primer trimestre de la gestación, debería ser lo más corto posible, y tal vez un mes sea la opción más recomendable.

La posibilidad de rebote de la EM, definido éste como un incremento de la actividad tras la interrupción de NTZ por encima de la actividad anterior al inicio del tratamiento (Vellinga et al. 2008; Fox & Kappos 2008; Sorensen et al. 2014), es un aspecto preocupante a la hora de valorar a pacientes que abandonan NTZ por planes de embarazo o por embarazo no programado (Haghikia et al. 2014; Verhaeghe et al. 2014; De Giglio et al. 2015; Martinelli et al. 2016; Vukusic et al. 2015). En la serie de Hellwig en 2011 tras la retirada de NTZ (Hellwig et al. 2011), un 24% de las pacientes presentó brotes durante el embarazo y un 20% tras el parto; no se encontró un incremento de TAB mayor que en el grupo control de pacientes no expuestas previamente a TME. En el caso de que tras abandonar NTZ, la paciente presente brotes graves durante el embarazo y otras medidas no tengan éxito, se podría valorar como último recurso el reinicio de NTZ, lo que obliga a considerar al embarazo como de alto riesgo y a que el parto se realice en un centro con pediatría para valorar posibles efectos hematológicos en el recién nacido.

- **Fingolimod durante el embarazo.**

El receptor de la esfingosina-1-fosfato está involucrado en el desarrollo vascular durante la embriogénesis (Vukusic & Marignier 2015; Coyle 2016). Fingolimod se ha asociado en modelos animales a malformaciones, muerte fetal, retraso del crecimiento y defectos de aprendizaje.

Se han publicado los resultados de 66 gestaciones en las que hubo exposición a fingolimod durante los programas de desarrollo clínico del fármaco, la mayoría entre 8 y 12 semanas (Karlsson et al. 2014). Excluyendo 4 gestaciones en curso y 1 en la que no se

conocieron los resultados finales; en las 61 gestaciones restantes se produjeron 24 abortos electivos (3 de ellos con anomalías fetales) y en las otras 37 gestaciones 9 abortos espontáneos (24%), 2 anomalías congénitas (5%) y 26 recién nacidos sanos. Si se tienen en cuenta las anomalías detectadas en los abortos electivos el porcentaje de anomalías congénitas sería del 8%.

El uso de fingolimod no está recomendado en mujeres embarazadas. Debe informarse a todas las mujeres con EM en edad fértil antes de iniciar tratamiento con fingolimod de los potenciales efectos sobre el feto y recomendar el uso de medidas anticonceptivas durante el tratamiento y hasta al menos dos meses después de su interrupción (EMA 2017b).

Se han descrito casos de rebote de la EM tras la suspensión de fingolimod (Faissner et al. 2015), alguno de ellos durante el embarazo (Sempere et al. 2013).

- **Teriflunomida en el embarazo.**

Teriflunomida ha demostrado capacidad teratógena y abortiva en animales y por tanto, su uso está contraindicado durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas. Se debe descartar el embarazo antes iniciar el tratamiento en mujeres fértiles (AEM 2016a). Sin embargo, en gestaciones expuestas a leflunomida, precursor de teriflunomida utilizado en artritis reumatoide, no se han demostrado efectos teratógenos (Coyle 2016; Bar-Or et al. 2014). Teriflunomida se puede encontrar en el semen por lo que puede existir exposición al fármaco en parejas de varones que toman el fármaco, aunque se estima que la dosis expuesta es 100 veces menor que si recibieran la medicación por vía oral (Coyle 2014) y se considera que el riesgo en parejas de varones expuestos a teriflunomida es bajo (AEM 2016a).

Datos publicados a partir de la base de datos del programa de desarrollo clínico de teriflunomida sobre 70 gestaciones con exposición al fármaco (Kieseier & Benamor 2014) no han revelado la existencia de ninguna anomalía congénita en los 26 recién nacidos

vivos, aunque hubo 29 abortos electivos y 13 espontáneos (18% del total de exposiciones y 31,7% si no se consideran los abortos electivos). En 19 gestaciones de parejas de varones que tomaban el fármaco, se produjo 1 aborto espontaneo (5,2%), 2 electivos y ninguna anomalía congénita.

Debido a la reabsorción gastrointestinal, teriflunomida puede persistir en el organismo hasta 2 años después de su interrupción. La concentración considerada segura para un embarazo debe ser inferior a 0,02 mg/ml. Las mujeres deben utilizar medidas anticonceptivas o utilizar un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado, que puede conseguir niveles seguros en 8-11 días y asegurar que los niveles de teriflunomida sean menores de 0,02 mg/ml antes de la concepción (Cree 2013; AEM 2016a).

- **DMF en el embarazo.**

DMF ha demostrado efecto embriotóxico y teratógeno en animales a dosis superiores a las aprobadas para uso humano (Cree 2013; Gold et al. 2015; AEM 2016b).

Datos publicados recientemente que recogen la experiencia en los programas de desarrollo preclínico del fármaco en EM, artritis reumatoide y psoriasis y datos obtenidos postcomercialización en EM han aportado información sobre unos pocos casos de embarazos con exposición a DMF al inicio del mismo (Gold et al. 2015). En los ensayos preclínicos se registraron 42 gestaciones expuestas a DMF, con resultados conocidos en 39. En estas se produjeron 3 abortos espontáneos (8%), 10 abortos electivos (26%) y 26 recién nacidos vivos. No se evidenciaron anomalías congénitas. En los casos registrados post-comercialización, la mayoría de gestaciones estaban en curso pero de 28 casos finalizados se informó de 10 recién nacidos vivos, 13 abortos espontáneos (46,4%) y 5 abortos electivos, uno de ellos con anomalías fetales (Gold et al. 2015; Alroughani et al. 2016).

Debido, fundamentalmente a la toxicidad demostrada en animales, no se recomienda el uso de DMF durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas y sólo debe usarse si los beneficios justifican el posible riesgo para el feto (AEM 2016b). Es posible, que debido a la corta vida media de DMF, no se requiera período de lavado antes de un embarazo (Coyle 2016) .

- **Alemtuzumab en el embarazo.**

Alemtuzumab, en animales de laboratorio y a dosis superiores a las utilizadas en humanos, ha demostrado aumentar la mortalidad embrionaria y provocar alteraciones hematológicas en las crías expuestas durante la gestación (AEM 2017). Existe muy escasa evidencia acerca de su seguridad durante el embarazo en humanos. En un estudio piloto con seguimiento a largo plazo se describen 15 gestaciones en 12 mujeres que habían recibido alemtuzumab una media de 26 meses antes sin que se detectara ninguna complicación (Tuohy et al. 2015).

Se ha comunicado la experiencia acumulada en los ensayos clínicos fase 2 y 3, dentro del programa de desarrollo clínico del fármaco (McCombe et al. 2014). De un total de 106 gestaciones finalizadas, la mayoría después de 4 meses de administrado el fármaco y con resultado conocido se ha comunicado un 63,2 % de recién nacidos vivos, un 17,3% de abortos espontáneos y un 10,1% de abortos electivos. Se concluyó que no existía evidencia de teratogenicidad (1 anomalía fetal en un aborto electivo) y sólo se destaca entre los efectos adversos fetales la aparición de 1 crisis tirotóxica en un recién nacido por la transferencia al feto a través de la placenta de anticuerpos estimulantes del receptor de la hormona estimulante del tiroides dado que las complicaciones autoinmunes tiroideas son frecuentes con este fármaco. En caso de embarazo en una paciente anteriormente expuesta a alemtuzumab debe vigilarse la función tiroidea.

Alemtuzumab no está totalmente contraindicado en el embarazo, pero sólo debe administrarse durante el embarazo si los posibles beneficios justifican los riesgos

potenciales para el feto. Aunque los niveles plasmáticos de alemtuzumab son indetectables a los 30 días de la última administración y parece que no atraviesa la placenta hasta después del primer trimestre del embarazo, se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos eficaces cuando reciban un curso de tratamiento y durante los 4 meses posteriores a ese curso de tratamiento (AEM 2017).

- **Mitoxantrone durante el embarazo.**

Mitoxantrone en animales produce retraso del crecimiento fetal y parto prematuro (AEMPS 2017b). Apenas utilizado hoy en día para el tratamiento de la EM, se ha relacionado, a pesar de la escasa experiencia en el embarazo, con retraso de crecimiento y con el síndrome de Pierre Robin (Hellwig et al. 2011).

Mitoxantrone está contraindicado durante el embarazo y se debe advertir a las pacientes que no deben quedar embarazadas hasta al menos 6 meses después de la última dosis. Además puede producir amenorrea (Cocco et al. 2008).

- **Anticuerpos antiCD-20 durante el embarazo.**

Aún pendientes de aprobación, no existe experiencia con ocrelizumab ni ofatumumab durante el embarazo, pero sí con rituximab en otras patologías. En primates, rituximab disminuye los linfocitos B en los tejidos linfoides del recién nacido con inmunosupresión que se normaliza en 6 meses y no se ha demostrado efecto teratógeno (Chakravarty et al. 2011).

Rituximab no atraviesa la placenta hasta el segundo trimestre; su uso antes de la concepción y en el primer trimestre no parece producir efectos negativos. A partir del segundo trimestre sus efectos son desconocidos, pero pasa al feto.

Una vez administrado rituximab puede permanecer detectable en sangre periférica en algunos pacientes hasta 6 meses después de su administración (Thurlings et al. 2010).

Se han publicado los resultados de 153 gestaciones con exposición a rituximab, en diferentes patologías, con un uso marginal en EM, (Chakravarty et al. 2011). Se comunicaron un 21% de abortos espontáneos, un 2,2% de anomalías congénitas y un 12% de anomalías hematológicas en los recién nacidos que en su mayoría fueron transitorias y se recuperaron en semanas o meses.

En una publicación reciente se realiza una revisión sistemática en las que se revisan 102 embarazos en los que había habido exposición a rituximab en los seis meses previos a la concepción por diversas patologías, y un análisis de 10 gestaciones de un mismo centro, 6 con EM y 3 con NMOSD (Das et al. 2018). En la revisión sistemática encuentran una tasa de aborto espontáneo del 12% y en un 39% de los RN en los que se realizó recuento de células B se obtuvieron niveles bajos que se recuperaron en los primeros 6 meses. En la serie propia de pacientes con EM no se produjeron abortos ni brotes durante el embarazo.

Rituximab no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Debido a su larga permanencia en el organismo y la duradera depleción de células B, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 12 meses después del tratamiento (CHMP 2017a).

- **Daclizumab durante el embarazo.**

No se han demostrado efectos perjudiciales de daclizumab sobre fertilidad, desarrollo embrionario o fetal y postnatal en animales (Gold et al. 2016). Durante el desarrollo de daclizumab se registraron 34 gestaciones con resultado final conocido de 20 RN vivos, 4

abortos, 8 interrupciones electivas y 2 embarazos ectópicos; uno de los RN presentó una anomalía cardíaca (transposición de los grandes vasos) (Gold et al. 2016).

Daclizumab únicamente debería utilizarse durante el embarazo si el posible beneficio para la madre justificara el posible riesgo para el feto (AEMPS 2017a).

- **Cladribina durante el embarazo.**

Cladribina tiene efectos embriotóxicos, fetotóxicos y teratógenos en animales de laboratorio (AEMPS 2017c; Daver et al. 2013). Ha sido clasificada por la FDA como fármaco de categoría D en el embarazo por lo que se recomienda el uso de medidas contraceptivas durante el tratamiento y hasta 6 meses tras la última dosis (AEM 2018b). A pesar de ello, en los programas de desarrollo clínico se produjeron embarazos: En el estudio CLARITY 18 gestaciones durante el estudio, de las cuales 2 acabaron en RN vivos sanos, 1 embarazo ectópico, 11 abortos electivos, 1 aborto terapéutico por un coriocarcinoma y 3 abortos espontáneos (Cook et al. 2011). En el estudio ORACLE 4 pacientes del grupo tratado con cladribina quedaron gestantes, 3 acabaron en RN sanos y en una de ellas el resultado fue desconocido (Leist et al. 2014). Debido a los efectos sobre las células que se generan rápidamente, incluido las testiculares, se debe recomendar igualmente a los hombres tratados con cladribina que eviten ser padres en los 6 meses posteriores al tratamiento (AEM 2018b).

1.3.3 Tratamiento de los síntomas asociados a la EM durante el embarazo.

La mayoría de pacientes gestantes con EM están en una fase temprana de la enfermedad y no suelen requerir tratamientos sintomáticos, más frecuentes en fases más avanzadas, como medicaciones para la espasticidad, disturbios urinarios, dolor, etc. En lugar de fármacos, se pueden conseguir algunos resultados con medidas no farmacológicas como, por ejemplo, fisioterapia.

En caso de que alguna de estas medicaciones sea necesaria, debe evaluarse cuidadosamente, elegir entre las opciones disponibles aquellas más seguras en el embarazo, intentar evitar su uso en el primer trimestre y en caso de ser necesarias utilizarlas a la menor dosis y por el menor periodo de tiempo posible.

Entre los tratamientos sintomáticos más utilizados baclofeno, fampridina, gabapentina, carbamazepina y amantadina están clasificados por la FDA como categoría C, la oxibutinina como categoría B y diazepam como categoría D.

1.3.4 El parto en mujeres con EM.

Las madres con EM con frecuencia tienen mayor edad y esto podría explicar una mayor tasa de complicaciones en el embarazo y parto. Sin embargo, algunos estudios han descrito que de manera independiente a la edad de la madre, la evolución del embarazo en las pacientes con EM podría ser diferente y que las pacientes podrían tener mayor probabilidad de parto instrumentado, de inducciones de parto, de cesáreas electivas y de RN de bajo peso para edad gestacional sin que se haya comprobado incremento en mortalidad perinatal ni defectos congénitos (Jalkanen et al. 2010; Kelly et al. 2009; Dahl et al. 2005; Chen et al. 2009; Dahl et al. 2006). Otros estudios no han encontrado esta relación (Mueller et al. 2002; Van Der Kop et al. 2011; Yalcin et al. 2017). Algún autor ha sugerido que a mayor discapacidad mayor probabilidad de precisar inducción para el parto (Lu, Zhu, et al. 2013) y mayor tendencia a cesárea (Van Der Kop et al. 2011).

Parece claro que la EM no entraña un mayor riesgo de aborto, mortalidad neonatal ni malformaciones fetales (Kelly et al. 2009; Sadovnick et al. 1994b; Worthington et al. 1994; Jalkanen et al. 2010; Mueller et al. 2002; Van Der Kop et al. 2011; Finkelsztejn, Frago, et al. 2011). Aunque algunos autores han reportado bajo peso para la edad gestacional (Kelly et al. 2009; Chen et al. 2009), estudios más recientes (Yalcin et al. 2017) y con más casos (Van Der Kop et al. 2011) no han encontrado mayor frecuencia de prematuridad, retraso de crecimiento o bajo peso al nacer.

1.3.5 Analgesia epidural durante el parto en mujeres con EM.

Pese a que no existen estudios que lo avalen, una supuesta neurotoxicidad de los anestésicos sobre las lesiones de EM ha llevado a restringir el uso de la analgesia epidural durante el parto en las pacientes con EM (Vukusic & Marignier 2015). Los estudios refieren porcentajes de uso desde el 20-30% los más antiguos (Confavreux et al. 1998; Pastò et al. 2012; E Lu, Zhao, et al. 2013; Fernandez Liguori et al. 2009) hasta 65-85% los más recientes (Fares et al. 2016; Benoit et al. 2016). En general no se han referido diferencias en su uso respecto a población control (Jalkanen et al. 2010; Lu, Zhao, et al. 2013), aunque se ha descrito mayor frecuencia de uso en mujeres multíparas con EM respecto a población sana y menor en mujeres con más años de evolución de la enfermedad (Lu, Zhao, et al. 2013).

La anestesia epidural no se ha relacionado con un aumento de brotes tras el parto (Confavreux et al. 1998; Pastò et al. 2012) por lo que no existe contraindicación para su uso durante el parto en pacientes con EM.

1.6 Manejo de la EM tras el parto.

1.6.1 Lactancia materna y EM. Clasificación de fármacos según el riesgo para la lactancia.

El efecto de la lactancia sobre la EM es controvertido, ya que mientras algunos estudios han demostrado que la lactancia materna disminuye el riesgo de brotes tras el parto, (Langer-Gould et al. 2009; Hellwig et al. 2012; Pakpoor et al. 2012; Hellwig et al. 2015) otros no han encontrado esta relación (Confavreux et al. 1998; Nelson et al. 1988; Portaccio et al. 2011; Airas et al. 2010). La explicación a esta discrepancia podría deberse a: 1) Un factor de confusión, ya que en algunos estudios se ha confirmado que las madres con mayor actividad antes y durante el embarazo se decidirían más probablemente por la lactancia artificial para poder iniciar o reiniciar TME de manera precoz tras el parto y si

optasen por la lactancia materna sería por tiempo más breve (Confavreux et al. 1998; Vukusic et al. 2004; Portaccio et al. 2011; Airas et al. 2010) ó 2) para que la lactancia materna sea protectora frente a la actividad de la enfermedad tras el parto, ésta debe ser exclusiva. El efecto protector no se daría en mujeres que la completan con la adición de suplementos o en aquellas que optan por la lactancia artificial. Sólo con la lactancia materna exclusiva queda suprimida la menstruación, se mantienen bajos los niveles de TNF- α y de LH mientras que los niveles de prolactina permanecen elevados (Langer-Gould & Hellwig 2013; Langer-Gould & Beaber 2013).

Se ha sugerido que la lactancia materna podría conferir cierta protección en el niño frente al riesgo de padecer EM en la vida adulta (Ragnedda et al. 2015).

Si se confirmaran los efectos beneficiosos de la lactancia materna sobre la enfermedad, además de los importantes beneficios que aporta en otros ámbitos a la madre y al niño se debería aconsejar mantenerla, pero persiste el dilema entre reiniciar precozmente TME o mantener lactancia materna.

Hasta ahora, la mayoría de mujeres con EM que optan por la lactancia artificial, lo hacen para iniciar o reiniciar el TME tras el parto, porque ambas medidas se consideraban excluyentes. Aunque la información sobre la seguridad de los TME en la lactancia aún es escasa, se considera que IFN- β y AG son relativamente seguros ya que debido a su gran tamaño molecular pasan a la leche en muy escasa cantidad. En el caso de IFN- β 1a im, un estudio piloto con 6 mujeres en tratamiento, objetivó que menos del 0.006% de la dosis materna llegó a los niños y no se describieron efectos adversos en los RN (Hale et al. 2012). Probablemente, tanto AG como IFN- β , ingeridos por vía oral, sean degradados en el intestino del lactante (Hellwig & Gold 2011). El escaso número de casos publicados de niños amamantados por madres en tratamiento con AG tampoco han señalado efecto adverso alguno (Fragoso et al. 2010; Hellwig & Gold 2011).

La información referente al resto de TME sigue siendo escasa (Almas et al. 2016) (tabla 26). Se ha comunicado que NTZ pasa a la leche materna y el niño está expuesto

aproximadamente a un 5% de la dosis materna (Baker et al. 2015) y aunque es poco probable que se absorba a través de la mucosa digestiva del lactante su seguridad no está establecida.

Fingolimod y mitoxantrone pasan a la leche y están contraindicados durante la lactancia. Teriflunomida pasa a la leche pero no se conocen sus efectos, por lo que se recomienda evitarla. Alemtuzumab pasa a la leche y se recomienda evitar lactancia hasta al menos tres meses tras su administración. No se conoce si DMF pasa a la leche materna pero su bajo peso molecular y escasa unión a proteínas hace que sea muy probable que lo haga de manera significativa; no existen datos pero se recomienda precaución en caso de lactancia. Se desconoce si daclizumab pasa a la leche materna pero debido a su bajo volumen de distribución y a su peso molecular no se espera que lo haga de manera significativa. Tampoco se sabe si cladribina pasa a la leche humana, pero dado su significativo paso al LCR se cree que debe pasar también a la leche materna. Por ello se recomienda evitar la lactancia natural al menos 48 horas tras la última dosis (Almas et al. 2016) (Tabla 26).

Tabla 26. Categorías de los TME en la lactancia para la FDA.

Tratamiento	Categoría lactancia
Interferón beta	L3
Acetato Glatiramer	L3
Natalizumab	L3
Fingolimod	L4
Mitoxantrone	L5
Teriflunomida	ND
Dimetilfumarato	ND
Alemtuzumab	ND
Daclizumab	ND
Anti CD20	ND

L1. Compatible con la lactancia materna.

L2. Compatible, vigilar lactante por efectos adversos.

L3. Evitar si es posible, vigilar lactante por efectos adversos.

L4. Evitar si es posible, pueden inhibir la lactancia.

L5. Evitar

ND. No disponible

1.6.2 Prevención de brotes tras el parto.

Tras el parto, especialmente los tres primeros meses, se produce un importante aumento del riesgo de brotes. Se han identificado algunos factores predictores de brotes tras el parto como la existencia de brotes el año previo al embarazo (Fernandez Liguori et al. 2009; Hughes et al. 2014; Pastò et al. 2012; Portaccio et al. 2011; Portaccio et al. 2014; Vukusic et al. 2004), la presencia de brotes durante el embarazo (Hughes et al. 2014; Pastò et al. 2012; Portaccio et al. 2014; Saraste 2007; Vukusic et al. 2004) y una puntuación más alta en la EDSS en el momento del embarazo (Hughes et al. 2014; Pastò et al. 2012; Portaccio et al. 2014; Vukusic et al. 2004).

Entre un 15 y un 30% de pacientes tendrá un brote en los primeros 3 meses tras el parto (Hughes et al. 2014; Confavreux et al. 1998; Fernandez Liguori et al. 2009) y alrededor de un 50% en los primeros 6 meses (Saraste 2007; Paavilainen et al. 2007; Hellwig, Brune, et al. 2008; Vukusic et al. 2004).

Las Igs intravenosas han demostrado en algunos estudios, a diferentes dosis y en diferentes pautas de administración, tanto durante el embarazo como inmediatamente tras el mismo, disminuir el riesgo de brotes postparto (Achiron et al. 2004; Orvieto et al. 1999; Haas & Hommes 2007; Hellwig, Beste, et al. 2009; Brandt-Wouters et al. 2016; Achiron et al. 1996) aunque otros estudios no han confirmado estos beneficios (Fragoso et al. 2015) por lo que el nivel de evidencia que soporte su uso rutinario aún no está establecido.

También se ha sugerido en un estudio de casos y controles históricos la eficacia de pulsos de 1 gramo de metil-prednisolona al mes durante 6 meses en la prevención de brotes postparto (de Seze et al. 2004). Otros estudios con escaso número de pacientes y pautas diferentes también sugieren un efecto positivo de los corticoides (Avila-Ornelas et al. 2011).

El intento de controlar el aumento de actividad postparto con terapia hormonal (progesterona y estradiol) no se ha demostrado eficaz (Durand-Dubief et al. 2014)

A pesar del lento mecanismo de acción de TME como interferón y AG, algunos trabajos sugieren que el reinicio temprano de TME tras el parto podría reducir el riesgo de brotes en el periodo posparto (Portaccio et al. 2014; Saraste et al. 2007; Hellwig, Beste, et al. 2009). El uso de tratamientos con inicio de acción más rápido como NTZ, podría controlar el incremento de brotes postparto en pacientes con EM muy agresivas (Vukusic et al. 2015).

II – HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La historia natural de la EM durante el embarazo en la actualidad, puede ser diferente a la descrita en estudios previos debido al uso cada vez más extendido de los TME.

Existe una gran variabilidad respecto a qué actitud tomar con los TME en la mujer con EM y deseo de embarazo o que queda embarazada de manera no programada. Algunos médicos y algunos centros recomiendan retirar o no iniciar TME antes de un embarazo no programado. En otros se recomienda mantener TME y retirarlo en el momento en el que se confirme la gestación e incluso en algunos casos se permite mantener TME toda la gestación. Pueden existir diferencias en la evolución de la EM en el embarazo y en el año posterior al mismo según las diferentes pautas de actuación con el TME.

La retirada o el retraso en el inicio de TME hasta conseguir un embarazo puede determinar una mala evolución de la EM durante el embarazo y el periodo postparto.

La retirada de TME antes de conseguir una gestación podría determinar un incremento en la actividad de la enfermedad antes, durante y después del embarazo y un mayor riesgo de discapacidad futura para las pacientes. Por el contrario, el uso de TME hasta la confirmación del embarazo y sobre todo durante el todo el embarazo podría determinar una mejor evolución de la enfermedad en el embarazo y en el crítico período postparto.

Tanto IFN- β como AG, los primeros TME aprobados para el tratamiento de la EM, son relativamente seguros para el feto y se podrían mantener hasta la confirmación de la gestación o incluso durante toda ella en pacientes consideradas de alto riesgo.

La exposición fetal durante el primer trimestre a IFN- β y AG parece ser segura y no determina un incremento de la tasa de abortos ni anomalías congénitas en el recién nacido.

III – OBJETIVOS

3. OBJETIVOS.

3.1 Objetivo general.

Analizar la evolución de la EM durante el embarazo y el primer año tras el parto en la era actual, donde el uso de TME es generalizado, y analizar los parámetros obstétricos y perinatales de las gestaciones en mujeres con EM.

3.2 Objetivos específicos

1. Analizar si existen diferencias en la evolución de la EM durante el embarazo y tras el parto entre pacientes expuestas o no a TME durante el embarazo.
2. Realizar un análisis descriptivo y comparativo de la evolución clínica durante el embarazo y el postparto de un grupo de pacientes que mantienen TME durante toda la gestación y valorar diferencias respecto a pacientes que retiran al TME antes o en el momento del embarazo.
3. Analizar si existen diferencias en las variables obstétricas y de los recién nacidos en función de la exposición o no durante el embarazo a TME.
4. Valorar posibles efectos adversos fetales y neonatales derivados de la exposición a TME durante el embarazo.

IV – PACIENTES Y METODOLOGÍA

4. PACIENTES Y METODOLOGIA.

4.1. Diseño del estudio.

Estudio observacional de dos cohortes de mujeres con EM, una de ellas prospectiva, formada por pacientes que de acuerdo con su neurólogo deciden mantener el TME durante toda la gestación, y la otra retrospectiva formada por las pacientes con EM incluidas en las bases de datos de 6 hospitales de las provincias de Murcia, Alicante y Albacete que programan una gestación o quedan embarazadas de manera no programada a partir del año 2005.

En ningún caso se realizó ninguna intervención sobre las pacientes y se siguió la práctica clínica habitual en todos los casos.

4.2 Ámbito y población del estudio.

Pacientes con EM seguidas en consultas específicas y Unidades de EM de los Hospitales Universitarios José María Morales Meseguer, Rafael Méndez y Reina Sofía en la provincia de Murcia, Hospitales Generales Universitarios de Alicante y Elda en la provincia de Alicante y el Complejo Hospital General Universitario de Albacete.

Las pacientes habían llegado a estas consultas procedentes mayoritariamente desde Urgencias hospitalarias, Centros de Salud de las Áreas de Salud correspondientes e Interconsultas de otras Unidades de los hospitales. En algunos casos las pacientes podían proceder de otras áreas de Salud de la Comunidad correspondiente para que fueran valoradas en dichas consultas específicas o Unidades de referencia.

En todo momento se siguieron las guías de buena práctica clínica. La recogida de datos se realizó de manera informatizada respetando la confidencialidad de las pacientes. Las pacientes que decidieron mantener TME con IFN- β o AG durante todo la gestación fueron informadas exhaustivamente por sus neurólogos de los riesgos para el feto y los posibles beneficios de mantener la medicación, de acuerdo con la bibliografía disponible en cada momento. En el caso de las pacientes que valoraron mantener IFN- β , se les suministró información sobre la ficha técnica del producto que en ese momento permitía mantener el tratamiento si las pacientes aceptaban el riesgo. En el caso de las pacientes en tratamiento con AG, dado que en ese momento en la ficha técnica aparecía como contraindicado su uso en el embarazo, tras el análisis bibliográfico actualizado y la discusión del balance riesgo-beneficio, las pacientes firmaron un Consentimiento Informado Específico que fue aprobado por el Comité Ético del hospital Rafael Méndez de Lorca (anexo 3).

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia). Se elaboró una hoja de información y se obtuvo el consentimiento informado de las pacientes.

4.3 Criterios de Inclusión

- Pacientes de género femenino diagnosticadas de EM de acuerdo a los criterios diagnósticos de Mc Donald revisados de 2005 (Polman et al. 2005). Se incluyeron las formas Recurrente Remitente y Secundariamente Progresivas de la enfermedad.

- Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que estaban en tratamiento con TME (cualquier interferón beta, acetato de glatiramero, fingolimod o natalizumab) o que estaban pendientes de iniciarlo en breve y que planeaban un embarazo programado o que bien quedaron embarazadas de manera no programada mientras estaban en tratamiento. Se consideró que las pacientes seguían TME si al menos estaban recibiendo un mismo TME durante el último año.
- Las pacientes incluidas debían estar diagnosticadas al menos un año de la enfermedad y seguidas ininterrumpidamente durante el embarazo.

4.4 Criterios de exclusión.

- Pacientes con formas primarias progresivas de EM.
- Pacientes en las que no se dispusiera de datos clínicos en el año previo a la gestación o a la decisión de embarazo.

4.5 Procedimientos.

Las pacientes con EM en tratamiento con interferón o acetato de glatiramero que quedaban embarazadas de manera programada o no programada y que de acuerdo con su neurólogo, y previa información detallada y firma de consentimiento informado, decidían continuar con el tratamiento durante toda la gestación fueron seguidas de manera prospectiva durante el embarazo y al menos un año tras el mismo. Se les proporcionó un informe detallado para la inclusión en programas de seguimiento de embarazo de alto riesgo y fueron evaluadas periódicamente en consulta, al menos en cada trimestre gestacional y tras el parto y en caso de complicación o brote. Se

obtuvieron datos referentes a brotes y exploración clínica, incidencias durante la gestación, etc. de manera prospectiva hasta el parto y posteriormente en el periodo postparto durante un año. Dos años después del parto las pacientes fueron examinadas y se calculó su puntuación en la escala EDSS en ese momento. (Figuras 23 y 24).

Los datos procedentes de pacientes con EM que quedaron embarazadas y decidieron retrasar el inicio del TME, retirar TME antes del embarazo o que lo retiraron en el momento en que se confirmó la gestación fueron obtenidos de manera retrospectiva de las bases de datos de los hospitales participantes por parte de los neurólogos habituales de las pacientes. Para el cálculo de la TAB pregestacional en el caso de las pacientes que decidieron retirar o no iniciar TME se calculó el número de brotes el año anterior a la fecha de la decisión de no iniciar o del momento de la retirada del TME para que un posible rebote de la enfermedad no influyera en los resultados. (Figuras 23 y 24).

Se realizará análisis descriptivo de la evolución del embarazo y postparto en toda la cohorte y en los diferentes subgrupos, para posteriormente establecer análisis comparativo entre gestaciones con exposición y no exposición a TME y entre el grupo de pacientes que mantuvo TME durante toda la gestación, aquellas que lo retiraron en el momento de la gestación y aquellas que no iniciaron o retiraron el TME antes del embarazo. Para el análisis de la evolución de la enfermedad durante y tras el embarazo sólo se analizaron aquellas gestaciones que se completaron.

Figura 23. Diagrama de selección de pacientes incluidas.

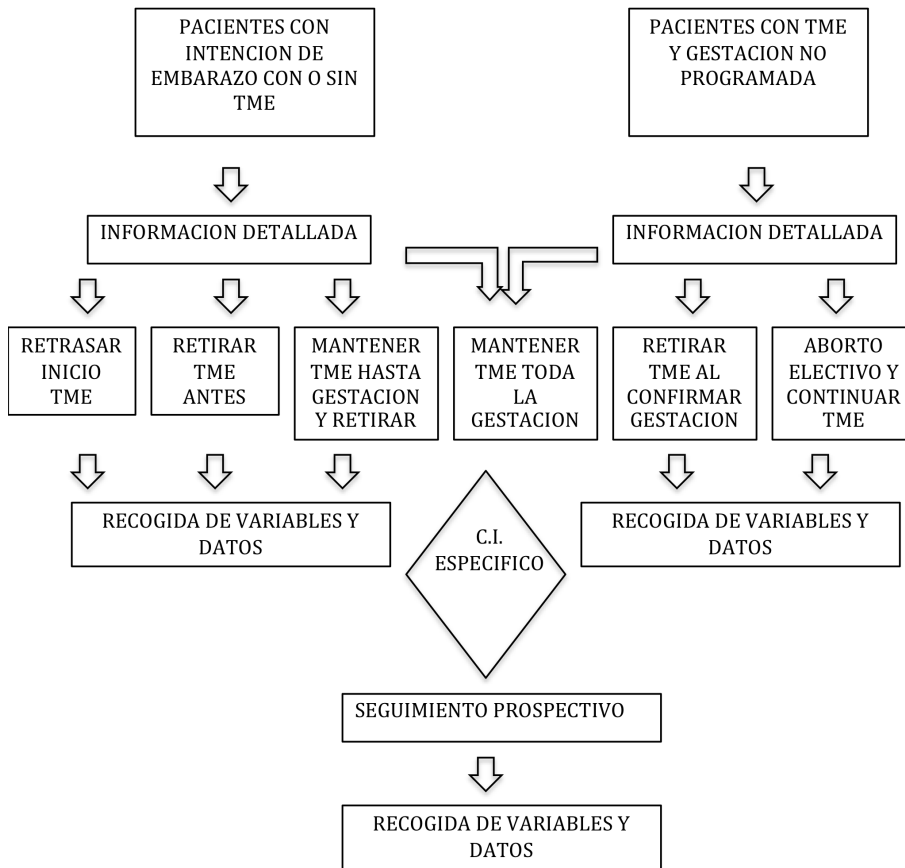
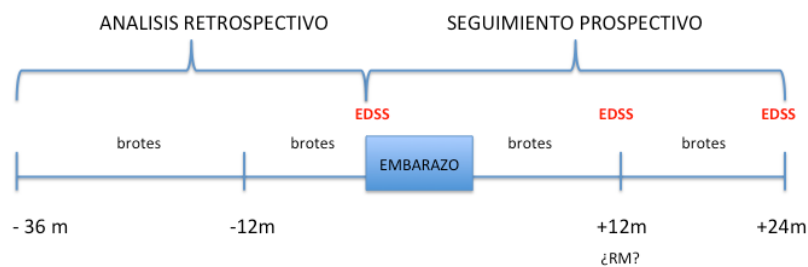
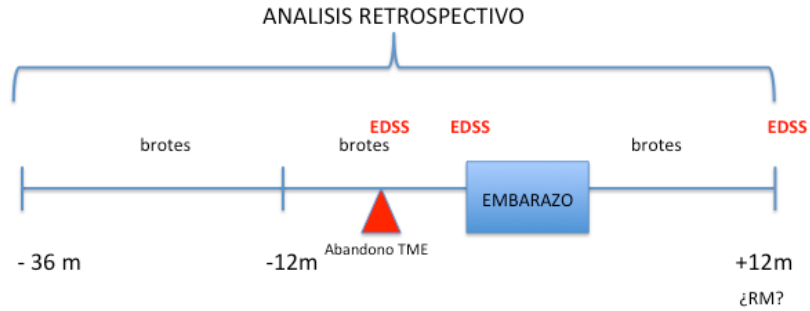


Figura 24. Cronograma seguimiento de los distintos grupos de pacientes.

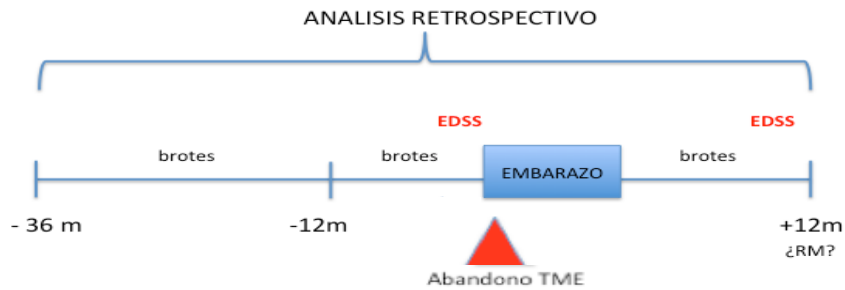
A) PACIENTES QUE DECIDEN MANTENER TME DURANTE TODA LA GESTACION



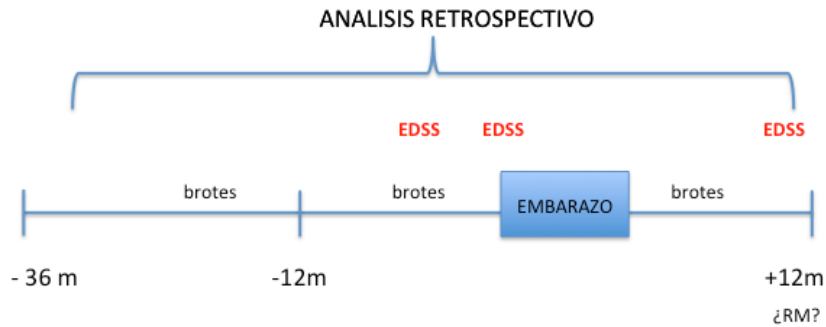
B) PACIENTES QUE RETIRAN TME ANTES DE LA GESTACION



C) PACIENTES QUE RETIRAN TME EN EL MOMENTO DE LA GESTACION



D) PACIENTES QUE DECIDEN NO INICIAR TME POR DESEO DE EMBARAZO



Los datos referentes a complicaciones durante el embarazo, variables obstétricas y perinatales, así como el peso del recién nacido fueron obtenidas a partir de entrevista con la madre, documentación sanitaria del RN y se contrastaron, cuando fue posible, con los informes de alta de los servicios correspondientes de Obstetricia y Ginecología.

Los neurólogos a cargo de las consultas monográficas y Unidades de EM, todos neurólogos experimentados en la valoración y tratamiento de la EM y en ensayos clínicos de la enfermedad, con más de 10 años de experiencia y certificados por www.neurostatus.com para la valoración de la EDSS en ensayos clínicos, obtuvieron las puntuaciones EDSS y valoraron la existencia o no de brotes. La definición utilizada de brote fue la de cualquier síntoma neurológico de al menos 24 horas de duración, atribuible a la aparición de una o más lesiones desmielinizantes/inflamatorias en el SNC, que aparece o empeora después de al menos 30 días de estabilidad clínica (Prieto González & Muñoz García 2014) en ausencia de fiebre o infección.

Se elaboró un fichero informatizado, anonimizando a los pacientes, para recogida de datos con el programa Microsoft Excel 2010 donde se incluyeron los siguientes parámetros:

- Datos demográficos.

Edad: variable cuantitativa continua. Se mide en años.

Hospital: variable cualitativa nominal politómica.

- Datos clínicos basales

Tiempo de evolución de la EM: variable cuantitativa continua, se mide en años.

Forma clínica de EM: variable cualitativa nominal politómica (EMRR, EMSP o EMPP).

Fármaco con el que seguía tratamiento: variable cualitativa nominal politómica.

Número de brotes en los 3 años y en el año anterior al embarazo o al momento en el que se decide retirar o no iniciar TME: variable cuantitativa discreta.

Actitud tomada con el TME: variable cualitativa nominal (mantener TME durante todo el embarazo, retirar TME antes del embarazo, retirar TME en el momento en que se confirmara el embarazo o retrasar el inicio del TME).

Tiempo desde el abandono de la medicación hasta el embarazo: variable cuantitativa continua. Se mide en meses; en el caso de mujeres que decidieron no iniciar o suspender el TME hasta conseguir un embarazo.

Número de brotes si existieron desde el abandono del TME hasta el embarazo en el grupo correspondiente: variable cuantitativa discreta.

Tiempo de seguimiento individual de cada paciente: variable cuantitativa continua. Se calculó en meses. En los grupos que mantuvieron TME toda la gestación o lo retiraron al confirmarse la misma desde 15 días después del último período menstrual hasta 1 año tras la gestación y en los grupos que retiraron o no iniciaron TME antes de la gestación desde la fecha en la que se retira el TME o se indica expresamente en la historia clínica que se retrasa inicio hasta conseguir la gestación y hasta un año después del parto.

Puntuación de la escala EDSS en el momento del embarazo y en el momento de decidir una gestación cuando ésta era programada: variable cuantitativa ordinal (ver anexo 2).

Los neurólogos responsables debían recoger en cada caso, si habían considerado la posibilidad de un embarazo antes de elegir el tipo de TME: variable cualitativa nominal dicotómica y si se había tomado, en el momento del inicio del TME, la decisión de qué actitud llevar a cabo con el TME en caso de embarazo: variable cualitativa nominal dicotómica.

-Datos durante el embarazo y parto

Fecha de la concepción: se estimó como 15 días después del último período menstrual.

Número de brotes durante el embarazo: variable cuantitativa discreta.

Existencia de complicaciones o no durante el embarazo: variable cualitativa nominal dicotómica.

Tipo de complicaciones durante el embarazo o parto si existieron: variable cualitativa nominal politómica. Se definió la amenaza de aborto como la presencia de hemorragia

de origen intrauterino antes de la 20ª semana completa de gestación, con o sin contracciones uterinas, sin dilatación cervical, sin expulsión de los productos de la concepción y con la presencia de signos vitales en el feto.

El aborto espontáneo se definió como un embarazo que termina espontáneamente antes de las 22 semanas completas de gestación. La muerte fetal tardía se define como la pérdida del feto después de las 22 semanas completas de gestación (en el útero, o durante el parto). Se define aborto electivo con defectos fetales a la terminación de una gestación inducida médicamente debido a un defecto fetal. Un aborto electivo sin defectos fetales se define como una terminación de la gestación inducida médicamente por un motivo distinto de un defecto fetal (por ejemplo, razón personal, condición médica en la madre, etc).

Se definió RN de bajo peso a los niños que nacieron con peso inferior a 2500 gramos, RN pretérmino a los niños nacidos antes de la semana 37 de gestación y RN pequeño para la edad gestacional a los nacidos vivos de más de 37 semanas gestacionales completas y peso fetal menor de 2500 gramos.

El parto pretérmino se definió como recién nacido vivo de menos de 37 semanas gestacionales.

La amenaza de parto pretérmino se definió como la existencia de presencia de dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas desde las 22 hasta las 37 semanas de gestación.

Semanas de gestación en el momento del parto: variable cuantitativa continua. Se mide en semanas.

Tipo de parto: variable cualitativa nominal dicotómica (parto vaginal o cesárea).

Peso del recién nacido: variable cuantitativa continua. Se mide en gramos.

Existencia o no de anomalías congénitas en el RN: variable cualitativa nominal dicotómica. Una anomalía congénita se clasifica como «mayor» si se trata de una anomalía estructural que pone en peligro la vida o que pueda causar un deterioro significativo de la salud o de la capacidad funcional y que puede requerir tratamiento médico o quirúrgico.

Resultado de la gestación: variable cualitativa nominal politómica. Se clasificó en una de las siguientes categorías (Sandberg-Wollheim et al. 2011): Nacidos vivos (con o sin anomalía congénita), aborto espontáneo (con defectos fetales, ausencia de defectos fetales o desconocidos), terminación electiva (defectos fetales, ausencia de defectos fetales o desconocidos), muerte fetal (defectos fetales, ausencia de defectos fetales o desconocidos), embarazo ectópico.

- Datos tras el parto

Número de brotes en los 3, 6 y 12 meses después del parto: variable cuantitativa discreta.

Puntuación de la escala EDSS 1 año tras el parto: variable cuantitativa ordinal.

Puntuación EDSS a los 2 años del parto en el grupo de pacientes que mantuvieron TME toda la gestación: variable cuantitativa ordinal.

Número de nuevas lesiones en RM captantes de Gd en secuencias T1: variable cuantitativa discreta.

Número de lesiones en RM hiperintensas en secuencias T2 que aumentan su tamaño: variable cuantitativa discreta.

Número de nuevas lesiones en RM hiperintensas en secuencias T2: variable cuantitativa discreta.

Utilización de corticoides o inmunoglobulinas para prevenir brotes tras el parto: variable cualitativa nominal dicotómica.

Tipo de lactancia elegida: variable cualitativa nominal dicotómica (lactancia natural o artificial).

4.6 Análisis estadístico.

4.6.1. Análisis descriptivo.

Para comprobar si la distribución de las variables continuas se ajustaba a una distribución normal se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, aceptando la normalidad si el valor de p era mayor de 0,05.

Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión: media y desviación típica (DT) si siguen una distribución normal o bien en forma de mediana, mínimo y máximo e intervalo intercuartílico (IIC) entre el percentil 25 y el percentil 75 si no se distribuyen de forma normal. Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas (n) y relativas (porcentajes).

El cálculo de la tasa de brotes se obtuvo de la división entre el número de brotes y el producto del número de casos expuestos por el tiempo de exposición.

4.6.2 Análisis comparativo entre grupos.

Para la comparación de variables cuantitativas y de una variable cualitativa con dos opciones se utilizó la prueba U de Mann-Whitney o la prueba T de Student con utilización previa de Levene para comprobar la homogeneidad de varianzas. El uso de una de estas pruebas fue determinado por la distribución paramétrica o no de la variable cuantitativa.

En el caso de comparaciones de más de 2 opciones se utilizó la ANOVA de un factor con el método de corrección de Bonferroni o la prueba de Kruskal-Wallis también dependiendo de la distribución paramétrica o no de las variables.

La comparación de una misma variable cuantitativa en 2 momentos diferentes se realizó mediante la prueba T de Student o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon dependiendo de la distribución paramétrica o no de las variables. Para más de 2 momentos diferentes se utilizó la prueba de Friedman.

Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 y el test exacto de Fisher en tablas 2x2 cuando los valores esperados fueron menores de 5 y la prueba de McNemar para el contraste de dos variables dicotómicas relacionadas.

Para el análisis de los grados de correlación se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r) en variables con distribución normal y la Rho de Spearman (rho) en variables no paramétricas.

Los análisis de supervivencia, para análisis de pacientes libres de brotes, se llevaron a cabo mediante el método de Kaplan-Meier, se construyeron gráficas de supervivencia y se compararon mediante la prueba del Log-Rank, calculando los *hazard ratio* (HR) con su intervalo de confianza del 95%.

Las asociaciones significativas entre variables categóricas se describieron utilizando el riesgo relativo (RR) y los intervalos de confianza del 95%.

Todas las comparaciones se han realizado mediante contraste bilateral y se ha determinado la significación estadística con un valor $\leq 0,05$.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 21 para Mac, excepto el cálculo RR y la comparación entre tasas que se realizó con el software gratuito OpenEpi versión 3.01 y el programa Medcalc® versión 17.9 .

V - RESULTADOS

5. RESULTADOS.

5.1 Resultados relacionados con el objetivo general: análisis de la evolución del embarazo en la EM.

5.1.1 Análisis descriptivo de la muestra.

Se incluyeron en el estudio 79 pacientes con EM que planificaron un embarazo o quedaron embarazadas de manera programada o no, 78 de ellas con la variante clínica recurrente-remitente y 1 con la forma secundariamente progresiva. Las características demográficas se detallan en la tabla 27.

Tabla 27. Características demográficas basales.

	MEDIA ± (DT)	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO	IIC
EDAD (años)	31,5 ± 4,3	31	20	41	
Diagnóstico	5,3 ± 3,4	5	1	12	
EM (años)					
Nº brotes año anterior	0,62 ± 0,7	0,5	0	3	0-1
Nº brotes 3 años antes	1,87 ± 1,5	2	0	6	0,25 - 3
EDSS inicial	1,38 ± 1	1	0	5,5	1-2

Las pacientes procedían de los Hospitales Universitarios José María Morales Meseguer, Rafael Méndez y Reina Sofía en la provincia de Murcia, Generales Universitarios de

Alicante y Elda en la provincia de Alicante y el Complejo General Universitario de Albacete. La procedencia de los pacientes estudiados se representa en la tabla 28.

Tabla 28. Número de pacientes incluidas en cada hospital.

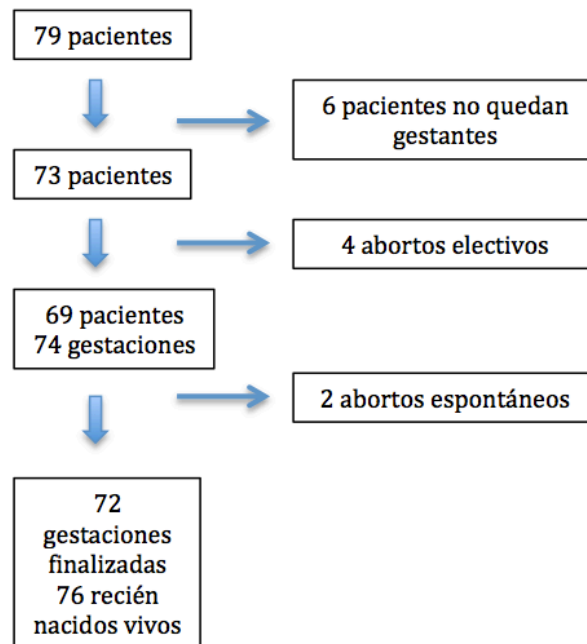
HOSPITALES DE PROCEDENCIA DE LAS PACIENTES	
H. G. U. Morales Meseguer de Murcia	27 pacientes (34,1%)
H. G. U. de Alicante	23 pacientes (29,1%)
Complejo H. U. de Albacete	10 pacientes (12,6%)
H. G. U. de Elda	8 pacientes (10,1%)
H. G. U. Rafael Méndez de Lorca	6 pacientes (7,5%)
H. G. U. Reina Sofía de Murcia	5 pacientes (6,3%)

De las 79 pacientes, 6 mujeres que abandonaron TME para quedar embarazadas no lo consiguieron tras un tiempo medio de $11,6 \pm 7,7$ meses sin tratamiento. Se trataba de 6 mujeres con una edad media de $32,3 \pm 5,3$ años, con una puntuación EDSS media de 1 en el momento en el que tomaron la decisión de retirar TME para intentar una gestación. Abandonaron la idea de la gestación tras haber sufrido 5 de ellas 6 brotes (TAB 1,03), siendo la TAB el año previo de 0,5. La EDSS media empeoró hasta 1,5; cuatro de ellas permanecieron estables en su puntuación, pero dos empeoraron 1 y 2 puntos respectivamente.

Las 73 pacientes restantes quedaron embarazadas, 4 pacientes que quedaron gestantes mientras recibían TME decidieron abortar de manera electiva por razones personales, sin que se comprobaran defectos fetales, y continuaron con su TME (2 en tratamiento con NTZ y 2 con IFN). De las 69 pacientes restantes (68 con EMRR y 1 con EMSP) resultaron 74 gestaciones; 1 paciente tuvo 3 gestaciones y 3 de ellas tuvieron 2 gestaciones durante el periodo del estudio. Dos de las 74 gestaciones (2,7%) acabaron en aborto espontáneo en el primer trimestre (una de las pacientes había retirado IFN- β 1a sc al confirmar la

gestación y la otra había retrasado inicio TME hasta después del embarazo). De las 72 gestaciones restantes, 4 (5,5%) fueron gemelares. Se obtuvieron, por tanto, 76 recién nacidos vivos. Figura 25.

Figura 25. Análisis de las gestaciones obtenidas.



De las 74 gestaciones, 26 fueron no programadas (35,1%) y 58 programadas. De acuerdo a las respuestas de los neurólogos responsables de las pacientes, en un 39,2% de las gestaciones no se había tenido en cuenta la posibilidad de una futura gestación antes de elegir el TME y en un 12,6 % no se había decidido previamente que actitud tomar con el TME en caso de deseo de embarazo.

Cuatro de las gestaciones (5,4%) se consiguieron mediante técnicas de reproducción asistida, una de ellas fue gemelar. De las 69 pacientes 5 tenían antecedentes de aborto espontáneo en gestaciones previas (7,24%). Sólo 1 de las 74 gestaciones no siguió un protocolo de seguimiento de embarazo de alto riesgo.

Diez de las 74 gestaciones (13,5%) ocurrieron en pacientes que una vez diagnosticadas y habiéndoseles recomendado tratamiento, decidieron no iniciar TME hasta después de un embarazo programado. En estas pacientes transcurrió una media de 9,4 meses desde su decisión de no iniciar TME hasta que se confirmó el embarazo. El resto de pacientes había recibido TME al menos durante 1 año: 42 INF β (31 IFN β -1a subcutáneo, 7 IFN β -1a intramuscular, 4 IFN β -1b), 18 AG, 3 NTZ y 1 fingolimod. En la tabla 29 se exponen los TME utilizados antes del embarazo.

Antes del TME actual 3 pacientes habían utilizado inmunosupresores, 2 de ellas, en tratamiento con NTZ, habían tomado previamente fingolimod y 1 paciente, en tratamiento con IFN β -1a subcutáneo, había recibido previamente azatioprina.

Tabla 29. TME utilizados antes de la gestación.

	N	%
NINGUNO	10	13,5
INTERFERON BETA	42	56,8
ACETATO GLATIRAMER	18	24,3
NATALIZUMAB	3	4,1
FINGOLIMOD	1	1,4
Total	74	100

Las características basales de las pacientes que quedaron gestantes se analizan en la Tabla 30.

Tabla 30. Características demográficas basales de las pacientes que quedaron gestantes .

	EDAD	Nº BROTES AÑO ANTERIOR	Nº BROTES 3 AÑOS ANTES	TIEMPO DE EVOLUCION DE EM (años)	EDSS DECISION EMBARAZO	EDSS MOMENTO EMBARAZO
Media	31,7	0,63	1,92	5,5	1,29	1,33
Mediana	31	1	2	5	1	1
Moda	30	0	2	3	1	1
Desv. típ.	4,05	0,70	1,52	3,44	0,93	0,95
Mínimo	22	0	0	1	0	0
Máximo	39	3	6	12	3,5	4
IIC		1-2	1-3		1-2	1-2

La EDSS inicial fue ≥ 2 en el 34,7% y la edad ≥ 30 años en el 61,1%.

El tiempo de evolución de la EM se correlacionó sólo débilmente con la EDSS inicial (χ^2 92,74; $r= 0,324$; $p=0,017$).

Respecto a la actitud tomada con el TME, en 14 gestaciones (18,9%) las pacientes decidieron, previa información detallada y firma de consentimiento informado (Anexo 3), mantener TME con IFN (n=7) o AG (n=7) durante todo el embarazo. El resto de gestaciones se obtuvo del análisis retrospectivo de las bases de datos de los hospitales participantes; en 21 gestaciones (28,4%) se había decidido retirar el TME antes del embarazo (14 IFN, 4 AG, 2 NTZ, 1 fingolimod), en 29 (39,2%) se retiró el TME en el momento en el que se confirmó la gestación (21 IFN, 7 AG, 1 NTZ) y en 10 (13,5%) se decidió no iniciar TME hasta conseguir y finalizar una gestación.

5.1.2 Evolución de la EM durante el embarazo y tras el parto.

Para el estudio de la evolución del embarazo se analizaron los datos de las 72 gestaciones completas, 71 con EMRR y 1 con EMSP. Las pacientes tenían una edad media de $31,7 \pm 4$ años, la media de tiempo de evolución desde el diagnóstico de EM fue de $5,6 \pm 3,4$ años. La puntuación EDSS media en el momento de la decisión de embarazo o en el momento de un embarazo no programado fue de $1,28 \pm 0,94$ (mediana de EDSS inicial = 1, IIC =1-2), la puntuación EDSS media al inicio del embarazo fue de $1,31 \pm 0,96$ (mediana de EDSS inicial = 1, IIC =1-2) y las pacientes habían tenido una media de brotes el año previo de $0,62 \pm 0,7$ (mediana 0-1, IIC =0-1) y de $1,93 \pm 1,5$ en los 3 años previos (mediana =2, IIC = 1-3). El tiempo de seguimiento medio fue de $24,1 \pm 6,2$ meses.

En 14 de las 72 gestaciones completas se mantuvo el TME durante todo el embarazo (19,4%), en 30 no se inició o se retiró antes de la gestación (41,7%) y en 28 se retiró en el momento en el que se confirmó la gestación (38,9%), lo que significa que en 42 gestaciones (58,3%) hubo exposición fetal a IFN o AG.

Se pudo demostrar la existencia de variabilidad en la práctica clínica. Así, en un centro se mantuvo IFN- β o AG durante toda la gestación a un 45% de todas las gestaciones, mientras que en otros hospitales no se mantuvo TME durante la gestación a ninguna paciente ($\chi^2 14,4$ p=0,045).

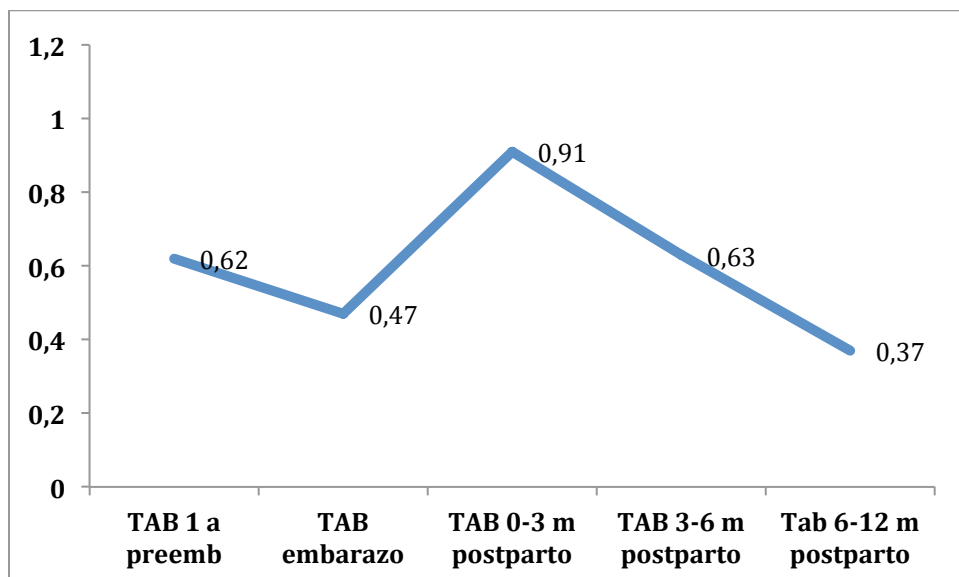
En 27 casos se retiró TME para conseguir un embarazo programado (19 abandonaron IFN- β , 5 AG, 2 NTZ y 1 fingolimod), 6 pacientes decidieron reiniciar su TME sin conseguir un embarazo tras una media de 11,6 meses y las 21 restantes consiguieron una gestación tras una media de 7 meses sin TME. En ese periodo medio de 8,04 meses las 27 pacientes sufrieron 17 brotes lo que supuso una TAB en ese periodo de 0,94 y un aumento significativo respecto a la TAB de 0,44 el año previo al abandono del TME

($p=0,04$) y de 0,43 los 3 años previos al abandono del TME ($p=0,006$). La puntuación EDSS media en el momento de la gestación o en el momento en el que abandonaron la idea de embarazo y reiniciaron un TME empeoró significativamente respecto a la puntuación media en el momento en el que abandonaron el TME (1,8 vs 1,36; $p=0,011$).

5.1.2.1 Brotes durante el embarazo y el tras el parto.

Durante el embarazo se evidenciaron brotes en 19 gestaciones, un 26,38% del total. En 15 gestaciones hubo 1 brote, en 2 gestaciones 2 brotes y en 2 gestaciones 3 brotes. La TAB durante el embarazo fue de 0,47 brotes/año. En los 3 primeros meses tras el parto se evidenció un incremento del número de brotes hasta alcanzar una TAB de 0,91, para descender a 0,63 entre el segundo trimestre postparto y a 0,37 entre 6 y 12 meses tras el parto (Figura 26).

Figura 26. Evolución de la TAB en los periodos pre-gestacional, gestacional y post-gestacional.



Durante el embarazo se produjo una disminución no significativa de la TAB respecto a la TAB el año pre-gestacional (0,62 vs 0,47; $p=0,249$). Inmediatamente tras el parto, en los 3 primeros meses, se produjo un aumento significativo de la TAB respecto a la TAB durante el embarazo (0,91 vs 0,47 $p=0,03$). La TAB en el primer trimestre postparto fue superior aunque no significativamente a la TAB pre-gestacional (0,91 vs 0,62; $p=0,18$). En el segundo trimestre tras el parto la TAB descendió y la TAB en el primer semestre postparto fue de 0,75 sin diferencias con la TAB durante el embarazo (0,75 vs 0,47; $p=0,08$) ni con la TAB pre-gestacional (0,75 vs 0,62; $p=0,44$) y entre los seis y doce meses tras el parto la TAB fue incluso inferior a la TAB pre-gestacional (0,37 vs 0,62; $p=0,1$).

La TAB del año de gestación, denominado así al año comprendido entre el embarazo y los 3 primeros meses tras el parto fue de 0,61, prácticamente idéntica a la TAB del año pre-gestación. La TAB del año completo post-gestacional fue de 0,57.

En un 26,38 % de las gestaciones hubo brotes durante el embarazo, en un 21,4% en los 3 primeros meses tras el parto, en un 37,5% en los primeros 6 meses tras el parto, en un 37,1 % en el año de gestación y en un 42,9% durante el año siguiente al embarazo. Menos de la mitad de las gestaciones (48,6%) estuvieron libres de brotes en todos los períodos: antes del embarazo (en los grupos que retiran o no inician TME), durante el embarazo y durante el año posterior.

En las gestaciones en las que se abandonó o no se inició TME antes del embarazo se produjeron brotes en el embarazo o en el primer año postparto en un 72,4% de los casos mientras que en las gestaciones en que se mantuvo TME al menos hasta el diagnóstico de embarazo sólo hubo brotes en un 38,1% (χ^2 7,47; $p=0,006$) lo que supuso un aumento de RR de brotes en el embarazo o tras el parto en la cohorte que abandonó el TME de 2,1 (1,1-4).

Por la posibilidad de que un hipotético efecto protector del embarazo sobre los brotes de

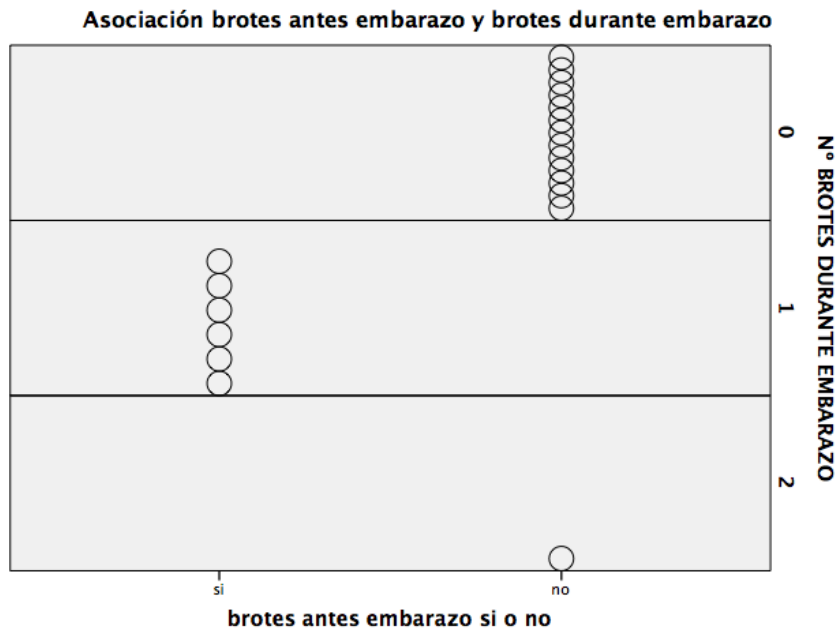
EM pudiera no ser evidente por la existencia de rebote de la enfermedad durante la gestación en las pacientes que abandonaron TME antes de la misma, se repitió el análisis de TAB sin incluir a las pacientes que habían abandonado TME antes del embarazo. De esta forma se evidenció un descenso cercano a la significación de la TAB durante el embarazo respecto a año previo a la gestación (0,44 vs 0,72; $p=0,09$), manteniéndose un empeoramiento significativo en los primeros 3 meses tras el parto respecto a la TAB durante el embarazo (1,02 vs 0,44; $p=0,02$).

El número de brotes durante el embarazo se correlacionó aunque de manera débil con el número de brotes el año antes del embarazo o la decisión de embarazo ($\rho=0,254$ $p=0,033$) y con el número de brotes en los 3 años anteriores ($\rho=0,297$ $p=0,02$). Sólo 1 de las 17 gestaciones (5,9%) en las que no se había presentado ningún brote en los 3 años anteriores al embarazo o a la decisión de embarazo presentó brotes durante la gestación mientras que un 33,3% de las que sí habían presentado algún brote en los 3 años previos al embarazo presentó brotes durante el mismo. El RR de presentar brotes durante el embarazo si no hubo brotes en los 3 años previos fue 5,6 veces menor (0,81-39,37) (χ^2 4,97 $p=0,07$; $\rho = 0,265$ $p=0,026$).

En las gestaciones que abandonaron o retrasaron el inicio de TME la presencia de brotes antes de conseguir el embarazo aumentó el riesgo de presentar brotes durante el embarazo con un RR= 4,3 (1,09-16,8); (χ^2 =6,1 $p=0,021$ ρ 0,461).

En las gestaciones en las que se abandonó TME antes del embarazo el RR de brotes durante el embarazo fue 11 veces superior (1,6-75 $p<0,05$) si se habían producido brotes antes del embarazo tras haber abandonado el TME ($p=0,001$; $\rho=0,780$). (Figura 27).

Figura 27. Relación entre número de brotes antes del embarazo y brotes durante el embarazo en el grupo que retiró TME antes del embarazo.



Las pacientes que abandonaron TME más de 3 meses antes del embarazo presentaron en mayor proporción brotes durante el embarazo (54,5% vs 19,6%; χ^2 5,77; $p=0,016$) que las pacientes que no abandonaron TME o lo hicieron menos de 3 meses antes de la gestación con un RR de 4,92 (1,5-16,12).

Las pacientes que presentaron brotes en el embarazo tenían una puntuación media EDSS en el momento de decisión del embarazo significativamente mayor (1,68 vs 1,12; $p=0,02$), una EDSS mayor en el momento del embarazo (1,73 vs 1,15; $p=0,014$), un mayor número de brotes el año anterior (0,89 vs 0,51; $p=0,038$) y 3 años antes del embarazo (2,63 vs 1,67; $p=0,013$) que las que no presentaron brotes durante el embarazo. No se encontraron diferencias en las medias de edad ni en el tiempo de evolución entre pacientes que sufrieron o no brotes en el embarazo.

La existencia de brotes durante el embarazo aumentó 3 veces (1,28-7,29) el RR de presentar brotes en el primer trimestre tras el parto. Como se representa en la figura 28 el número de brotes durante el embarazo se correlacionó débilmente con el número de brotes en el primer trimestre tras el parto ($\rho=0,299$; $p=0,012$).

De la misma forma, se comprobó asociación entre la presencia de brotes en el embarazo y la presencia de brotes en el año posterior al parto ($p=0,035$) obteniéndose un RR de 2 (1,25-3,36) ($\rho=0,337$; $p=0,004$), es decir el riesgo de presentar brotes durante el año posterior al parto fue doble en aquellas pacientes que presentaron brotes durante el embarazo. (Figura 29).

Figura 28. Relación entre número de brotes durante el embarazo y número de brotes en el primer trimestre tras el parto.

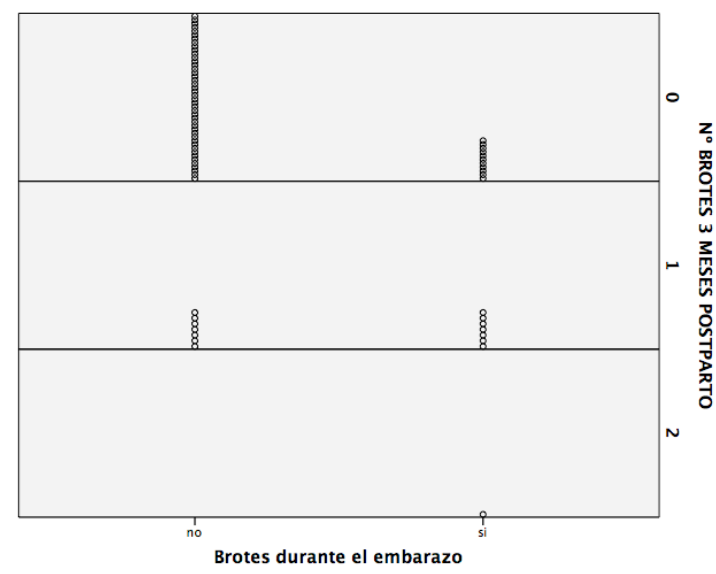
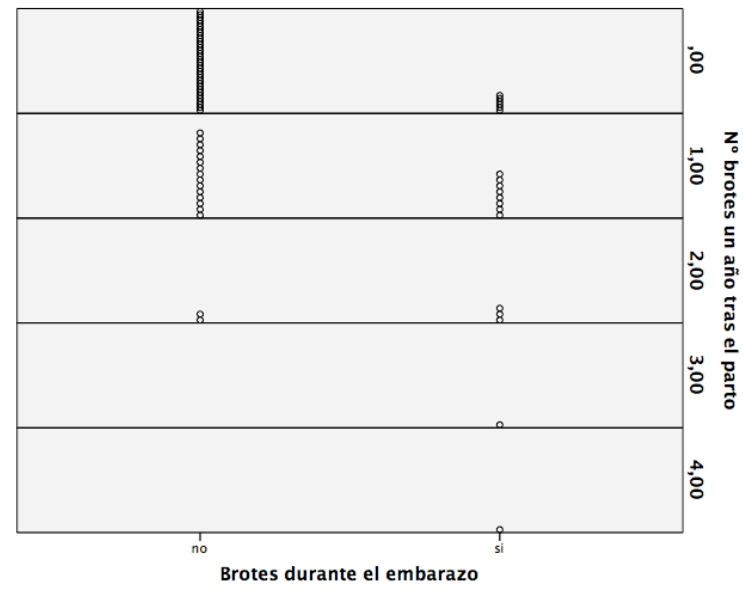


Figura 29. Relación entre número de brotes durante el embarazo y número de brotes en el año posterior al parto.



Aquellas gestaciones en las que se produjeron brotes durante el embarazo presentaron mayores probabilidades de empeorar en su puntuación EDSS 1 año tras el parto, con un incremento del RR de 2,6 (1,3-5,29) (χ^2 7,12; $p=0,008$; $\rho=0,321$; $p=0,007$).

La presencia de brotes el año anterior al embarazo también se asoció con el riesgo de brotes los 3 primeros meses tras el parto ($p < 0,001$) con un RR de 3,78 (1,16-12,23), pero no con la aparición de brotes en el año completo tras el parto ($p=0,36$).

En las gestaciones que abandonaron o retrasaron el inicio de TME, la presencia de brotes antes de conseguir el embarazo aumentó significativamente ($p=0,012$) el riesgo de brotes en el año posterior al parto con RR de 1.69 (1.04 - 2.743) pero no en el primer trimestre tras el parto ($p=0,75$); RR 1,58 (0,44-5,6).

La tabla 31 proporciona una visión general de las características basales de las pacientes según presentaron brotes o no durante la gestación. Las pacientes que tuvieron brotes

en el embarazo tenían una mayor TAB 1 y 3 años antes de la gestación y una mayor puntuación media en la EDSS. Un año tras el parto presentaron una EDSS media significativamente mayor (2,15 vs 1,33; $p=0,008$), la media de empeoramiento de EDSS también fue significativamente mayor (0,47 vs 0,18; $p=0,021$). No se encontraron diferencias en las medias de edad ni en el tiempo de evolución entre pacientes que tuvieron o no brotes en el embarazo. (Tabla 31).

Tabla 31. Características de las pacientes según tuvieran brotes o no durante la gestación.

Variable (media ± DT)	Brotos durante el embarazo	Sin brotes durante el embarazo	p
Edad	30,69 ± 4,33	32,16 ± 3,94	0,218
Años diagnóstico EM	4,75 ± 3,52	5,88 ± 3,37	0,289
EDSS inicial	1,68 ± 0,93	1,12 ± 0,91	0,02
EDSS momento embarazo	1,73 ± 0,94	1,15 ± 0,93	0,014
EDSS 1 año postparto	2,15 ± 1,21	1,33 ± 1,09	0,008
Nº brotes año anterior	0,89 ± 0,73	0,51 ± 0,67	0,038
Nº brotes 3 años anteriores	2,63 ± 1,46	1,67 ± 1,49	0,013
Diferencia EDSS inicial- final	0,47 ± 0,67	0,18 ± 0,43	0,021
Semanas gestación	38,21 ± 2,57	38,11 ± 2,41	0,88
Peso RN en gramos (media ± DT)	3135,28 ± 353,38	2993,46 ± 529,87	0,295

La presencia de brotes en el año posterior al parto se asoció de manera significativa con empeoramiento en la puntuación EDSS en ese periodo. Sólo un 12,8% de las gestaciones que no presentaron brotes en el año postparto empeoraron en su puntuación media de la EDSS frente a un 50% de aquellas que sí sufrieron brotes en el año postparto (χ^2 11,38

$p=0,001$; $\rho=0,406$ $p=0,001$) lo que supone un RR de discapacidad en caso de brote en el año postparto de 3,9 (1,59-9,52) respecto a aquellas pacientes sin brotes en ese intervalo.

Las pacientes que abandonaron TME más de 3 meses antes del embarazo presentaron en mayor proporción brotes el año posterior al parto (72,7% vs 30%) que las pacientes que no abandonaron TME o lo hicieron menos de 3 meses antes de la gestación (χ^2 7; $p=0,008$) con RR de 6,22 (1,65-23,45). No se observaron diferencias entre estos dos grupos en la proporción de pacientes con brotes en el primer trimestre postparto (18,2% vs 18%, χ^2 0 ; $p=1$).

Las pacientes que presentaron brotes en el año postparto habían tenido una mayor puntuación media de EDSS en el momento de la decisión de embarazo o en el momento de la confirmación del mismo, cuando éste no era programado, (1,60 vs 1,03) y en el momento del embarazo (1,68 vs 1,03). También habían sufrido un mayor número de brotes en los 3 años previos al embarazo, aunque no en el año previo. La puntuación media de la EDSS y la media de cambio de la puntuación EDSS 1 año tras el parto fue mayor en las pacientes con brotes en ese año. (Tabla 32).

Aquellas gestaciones en las que existieron brotes durante el embarazo presentaron el doble de riesgo de sufrir brotes durante el año posterior al parto (68,4% vs 33,33%), RR = 2 (1,2-3,3; $p=0,03$).

Tabla 32. Características de las pacientes según tuvieran brotes o no un año tras el parto.

Variable (media ± DT)	Brotos 1 año postparto	Sin brotes 1 año postparto	p
Edad	31,2 ± 4,1	32,2 ± 4,1	0,356
Años diagnóstico EM	5,70 ± 4	5,33 ± 2,9	0,719
EDSS inicial	1,6 ± 0,92	1,03 ± 0,91	0,014
EDSS momento embarazo	1,68 ± 0,93	1,03 ± 0,91	0,006
EDSS 1 año postparto	2,06 ± 1,2	1,16 ± 0,86	0,001
Diferencia EDSS inicial- final	0,46 ± 0,66	0,10 ± 0,30	0,001
Nº brotes año anterior	0,73 ± 0,69	0,55 ± 0,71	0,202
Nº brotes 3 años anteriores	2,4 ± 1,56	1,62 ± 1,42	0,028
TAB durante el embarazo	0,66	0,33	0,08

Las pacientes que tuvieron brotes en el embarazo o en el año tras el parto tenían puntuaciones iniciales medias de EDSS significativamente mayores tanto en el momento de la decisión de embarazo (1,56 vs 0,97; $p=0,007$) como en el momento del embarazo (1,63 vs 0,97; $p=0,003$).

Se encontró asociación muy débil entre el número de brotes durante el embarazo y la puntuación EDSS media en el momento de la decisión de embarazo ($\rho=0,280$), la EDSS media en el momento del embarazo ($\rho=0,294$), con el número de brotes 1 año antes ($\rho=0,254$) y 3 años antes del embarazo ($\rho=0,297$).

Una puntuación de EDSS media en el momento del embarazo mayor o igual a 1,5 se asoció con la presencia de brotes en el embarazo con un RR = 3,61 (1,46-8,95; $p=0,002$). (Figuras 30 y 31). Las pacientes con EDSS media igual o superior a 1,5 al inicio del

embarazo tenían un riesgo 3,6 veces superior de presentar brotes durante el embarazo que las pacientes con EDSS inicial media < de 1,5.

La presencia de una EDSS inicial $\geq 1,5$ también se asoció con casi el doble de riesgo de presentar brotes en el año posterior al parto con RR = 1,88 (1,08-3,3; $p=0,022$) pero no con la presencia de brotes en el primer trimestre tras el parto con RR= 1,88 (0,75-4,33; $p=0,16$).

Figura 30. Relación EDSS inicial con número de brotes durante el embarazo.

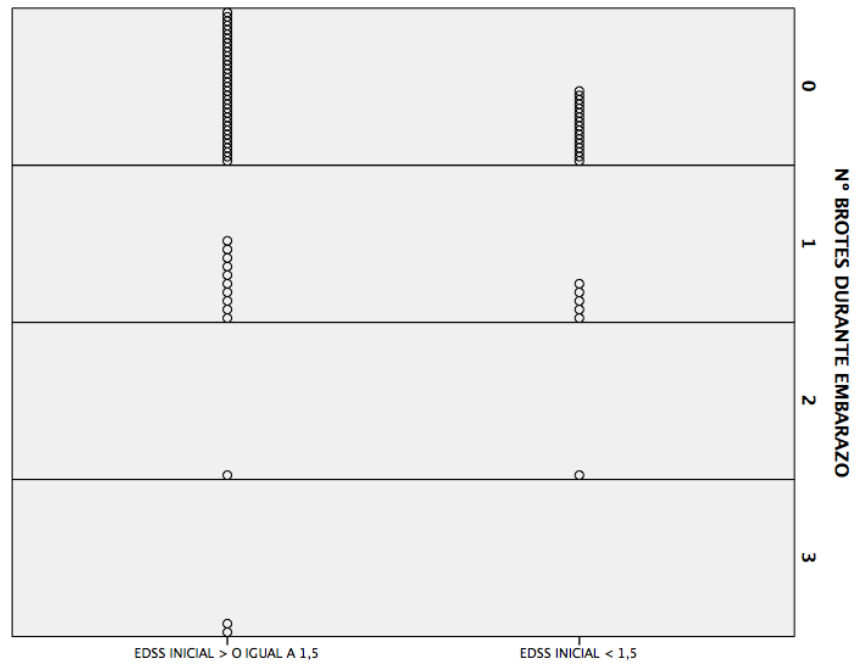
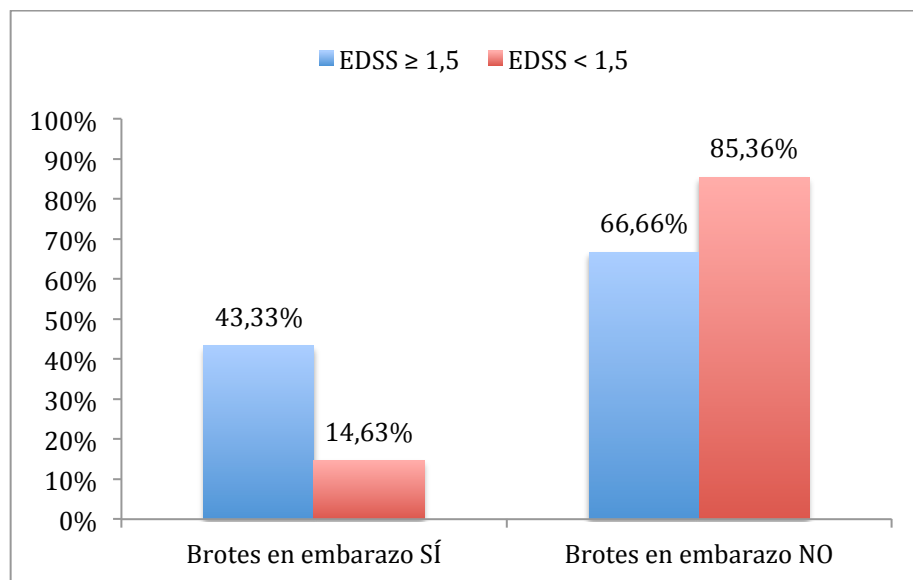


Figura 31. Relación EDSS inicial y proporción de pacientes con brotes en el embarazo.

Las pacientes que presentaron brotes en el primer trimestre tras el parto tenían una puntuación media EDSS inicial significativamente mayor (1,76 vs 1,14 $p=0,024$), un mayor número de brotes el año anterior (1 vs 0,52 $p=0,011$) y 3 años antes del embarazo (2,8 vs 1,72 $p=0,019$) que las que no presentaron brotes durante el embarazo.

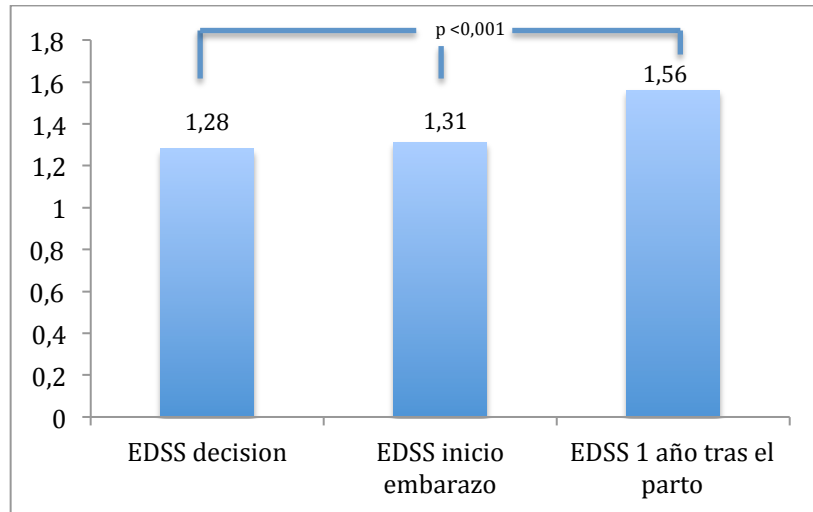
5.1.2.2. Discapacidad tras el parto.

La puntuación media de la EDSS fue de 1,28 en el momento de la decisión y de 1,31 en el momento del embarazo y empeoró significativamente hasta 1,56 calculada 1 año después del parto (Tabla 33). En un 26,4% de las gestaciones la puntuación media de la EDSS había empeorado 1 año después del parto, mientras que en un 70,8% permaneció estable.

Tabla 33. Evolución de la puntuación media de EDSS hasta un año tras el parto.

	EDSS DECISION EMBARAZO	EDSS MOMENTO EMBARAZO	EDSS 1 AÑO POSTPARTO
Media	1,28	1,31	1,56
Mediana	1	1	1,5
Des. típ.	0,94	0,96	1,17
Varianza	0,89	0,92	1,36
Mínimo	0	0	0
Máximo	3,5	4	5,5
IIC	1-2	1-2	1-2

La diferencia entre la puntuación media de la EDSS tanto en el momento de la decisión de embarazo como en el momento del embarazo respecto a la EDSS 1 año tras el parto fue significativa ($p < 0,001$). (Figura 32).

Figura 32. Diferencias en las puntuaciones medias en EDSS.

Si se analizan sólo las 42 gestaciones con exposición a TME, la puntuación media de la EDSS también empeoró significativamente desde $1,26 \pm 0,89$ al inicio del embarazo a $1,44 \pm 1,08$ 1 año tras el parto ($p=0,004$).

Un 43,1% de las pacientes no tuvo brotes ni progresó durante el periodo de observación.

El tiempo de evolución de la EM se correlacionó débilmente con la EDSS 1 año tras el parto ($r = 0,354$; $p=0,010$).

Así mismo, la EDSS media en el momento del embarazo se correlacionó débilmente con la existencia de brotes en el embarazo ($\rho= 0,294$; $p=0,013$), en los 3 primeros meses tras el parto ($\rho= 0,258$; $p=0,031$) y con el número de brotes en el año posterior al parto ($\rho= 0,320$; $p=0,007$).

En el grupo que abandonó TME antes de la gestación, la EDSS en el momento de la decisión de embarazo se correlacionó con la existencia de brotes antes del embarazo ($r= 0,395$; $p=0,031$).

En 47 gestaciones la EDSS en el momento del embarazo era igual o mayor a 2 y en 25 era menor de 2. La existencia de una EDSS inicial ≥ 2 no se asoció a brotes durante el embarazo (37,5% en el grupo de EDSS ≥ 2 vs 21,5% en EDSS inicial < 2 ; $\chi^2 2,13$; $p=0,14$), ni en el año posterior al parto, aunque en este último, la p estuvo cercana a la significación (34,8% de las gestaciones con EDSS inicial ≥ 2 presentaron brotes en el año postparto vs 58,3% de las gestaciones con EDSS inicial < 2 ; $\chi^2 3,57$ $p=0,059$).

Es importante destacar que las pacientes que presentaron algún brote durante el seguimiento presentaron una puntuación media de la EDSS 1 año después del parto significativamente peor que las pacientes que no tuvieron ningún brote durante el embarazo ($2 \pm 1,2$ vs 1 ± 1 ; $p < 0,001$).

La existencia de brotes durante el embarazo o el primer año tras el parto incrementó en más de 8 veces el riesgo de empeoramiento de la EDSS al año del parto (RR= 8,25 (2-32,8); χ^2 16,15; $p < 0,001$) mientras que la presencia de brotes en el año postparto lo aumento casi 7 veces (RR= 6,8 (3,3-13,9); χ^2 11,38; $p = 0,001$).

5.1.2.3 Resultados radiológicos.

En 38 gestaciones se pudo disponer de una RM encefálica en el año posterior al parto y en el año previo al embarazo. No hubo diferencias en los porcentajes de gestaciones en las que se dispuso de RM encefálica en función de las diferentes actitudes terapéuticas llevadas a cabo durante el embarazo. Así, se dispuso de RM previa y posterior en 7/14 (50%) pacientes del grupo que mantuvo TME todo el embarazo, en 11/21 (52,3%) del grupo que retiró TME antes del embarazo, 15/28 (53,6%) del grupo que retiró TME al confirmarse gestación y 4/9 (44,4%) del grupo que retrasó TME hasta después de embarazo. En el 50% de los casos la RM permaneció estable, en un 47,3% de los casos la RM mostró un empeoramiento respecto a la RM previa y sólo en un 2,6% la RM había mejorado (Tabla 34).

Tabla 34. Resultado de RM postparto.

	N	%
Sin cambios	19	50
Aumento de carga lesional en T2	14	36,8
Lesiones captantes de Gd	1	2,6
Aumento de carga lesional en T2 y lesiones captantes de Gd	3	7,9
Descenso de carga lesional en T2	1	2,6

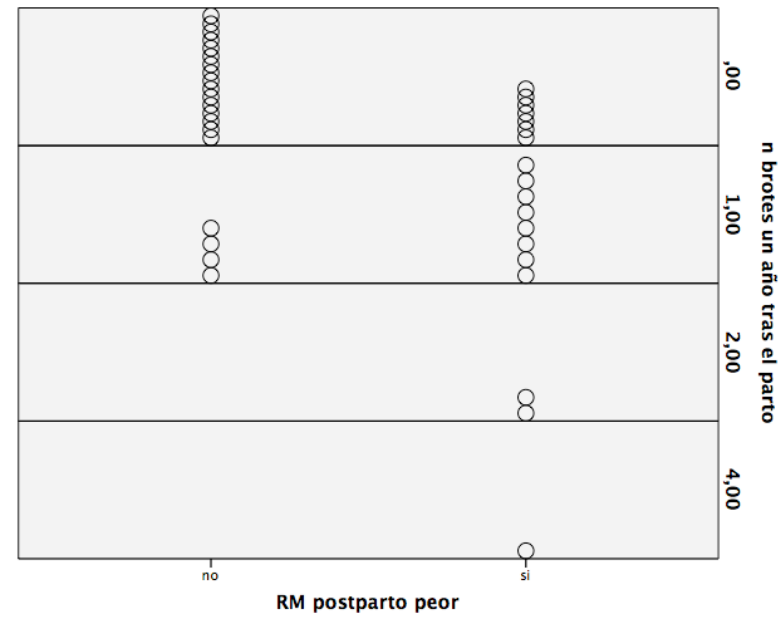
Un 33,3% (6/18) de las pacientes en las que se pudo demostrar actividad radiológica en

el primer año postparto presentó algún brote en el primer trimestre tras el parto frente a sólo un 5% (1/20) de las que no presentaron actividad radiológica (χ^2 5,06 p=0,038) con un RR = 6,66 (0,88-50,2).

Un 61,1% (11/18) de las pacientes en las que se pudo demostrar actividad por RM tras el parto presentaron al menos un brote en el año posterior a la gestación. Sólo un 20% (4/20) de las pacientes que no tuvo actividad radiológica sufrió brotes el año posterior al parto (χ^2 6,70 p=0,019) con un RR = 3,05 (1,39-9,64), o sea 3 veces inferior a las pacientes con actividad radiológica. (Figura 33).

No se encontró asociación entre la existencia de brotes en el embarazo y el empeoramiento en la RM tras el parto. Un 27,8% (5/18) de las gestaciones con actividad RM habían presentado brotes durante el embarazo frente a un 10% (2/20) que no tuvo actividad radiológica (χ^2 1,99 p=0,22).

En la Figura 33 se puede observar la relación entre actividad radiológica y actividad clínica tras el parto. Existe correlación leve pero significativa entre actividad radiológica y la existencia de brotes 3 meses postparto con RR de 6,6 (0,8-50,2) (rho= 0,365; χ^2 5 p=0,038) y un año tras el parto con RR de 3 (1,13-7,9) (rho= 0,42; χ^2 6,7 p=0,019).

Figura 33. Asociación entre actividad en RM y número de brotes tras el parto.

5.1.3 Resultados obstétricos y perinatales.

De las 74 gestaciones iniciales, se produjeron 2 abortos espontáneos en el primer trimestre (2,7%), una de las pacientes había retirado IFN- β 1a subcutáneo al confirmar la gestación y la otra había retrasado el inicio de TME.

De las 72 gestaciones restantes, 4 fueron gemelares (5,5%). Se obtuvieron, por tanto, 76 recién nacidos vivos.

Se registraron 9 complicaciones en las 72 gestaciones que se completaron (12,5%); se comunicaron 3 amenazas de aborto (4,1% de las 72 gestaciones), 2 amenazas de parto pretérmino (2,7%) por desprendimiento de placenta en una gestación gemelar y por una rotura prematura de membranas en otra. En otras 3 gestaciones (4,16%) se comunicó alguna otra complicación sin consecuencias (1 hematoma retroplacentario, 1 pre-

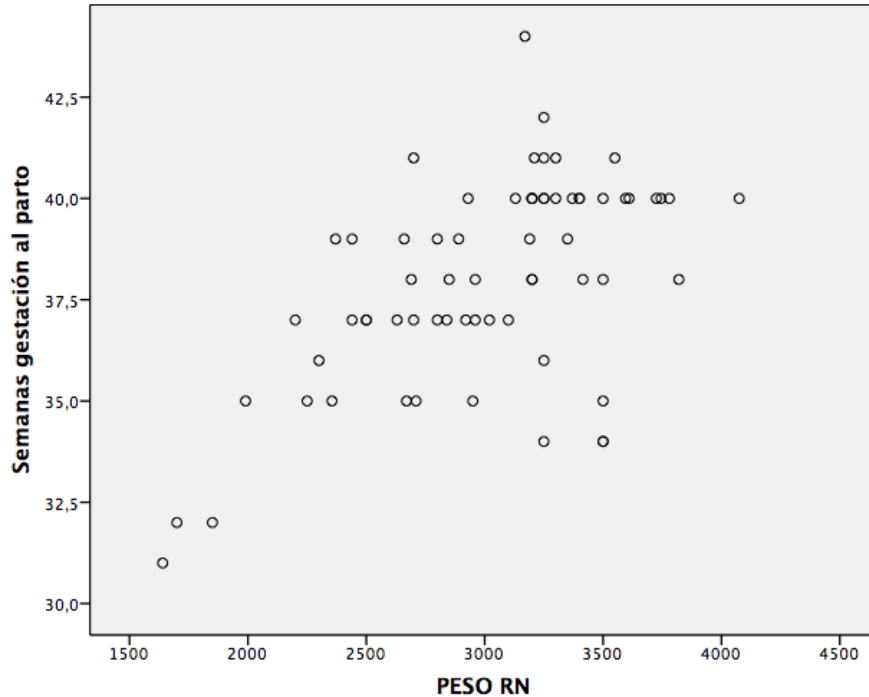
eclampsia y 1 oligoamnios).

La duración media de las gestaciones fue de $38,14 \pm 2,4$ semanas, y el peso medio del recién nacido de 2995 ± 510 gramos. (Tabla 35).

Tabla 35. Resultados obstétricos en el grupo completo de gestaciones.

	Peso RN (gramos)	Semanas de gestación
Media	2995,41	38,14
Mediana	3150	38
Desviación típica	510,84	2,442
Mínimo	1640	31
Máximo	4075	44
Percentiles		
25	2685	37
50	3150	38
75	3323,75	40

No se encontró correlación entre el peso del RN y la edad materna en el momento del embarazo ($r=0,122$; $p=0,342$), la puntuación media de la EDSS en el momento de la decisión o en el momento del embarazo ni con el tiempo de evolución de la EM ($r=0,145$; $p=0,295$). Se comprobó correlación moderada, como es lógico, entre el peso del RN y la edad gestacional ($r=0,576$; $p < 0,001$) (Figura 34). Tampoco encontramos asociación entre bajo peso y exposición fetal a IFN- β o a TME.

Figura 34. Correlación entre peso RN y edad gestacional.

Un 70,83% de los partos fueron vaginales (n= 51) y un 29,16% por cesárea (n=21).

Las gestaciones por cesárea habían tenido una media de brotes el año previo al embarazo más alta ($1,04 \pm 0,86$ vs $0,46 \pm 0,54$ $p=0,001$) y presentaron una menor edad gestacional ($37,16 \pm 2,41$ vs $38,54 \pm 2,36$ $p=0,036$). No se encontraron diferencias en la media de edad de las pacientes entre las gestaciones finalizadas por cesárea o parto vaginal ($32,65 \pm 4$ vs $31,34 \pm 4,14$ años; $p=0,27$), en la duración de la EM ($5,6 \pm 3,53$ vs $5,57 \pm 3,46$ años; $p=0,982$) ni en la media de brotes durante el embarazo ($0,48 \pm 0,81$ vs $0,31 \pm 0,61$; $p=0,4$). Aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa en la puntuación media de la EDSS en el momento de la decisión de embarazo ($1,54 \pm 0,75$ vs $1,2 \pm 1$; $p=0,066$) o en el momento del embarazo ($1,57 \pm 0,79$ vs $1,24 \pm 1$; $p=0,07$), ésta estuvo muy cercana a la significación.

La existencia de una EDSS en el momento de la decisión de embarazo mayor de 1,5 se asoció con mayor probabilidad de parto por cesárea (χ^2 4,03 p=0,045) con un RR de 2,09 (0,995-4,41). En un 42% de las gestaciones con EDSS media en el momento de la decisión de embarazo $\geq 1,5$ el parto fue por cesárea frente a un 20% de las de las gestaciones con EDSS media $< 1,5$. Las gestaciones en las que se había sufrido al menos un brote el año anterior a la decisión de embarazo acabaron mediante cesárea en un 40,54% de los casos frente a sólo un 17,64% de las gestaciones que no había presentado brotes el año previo (χ^2 4,45 p=0,035). La existencia de brotes el año previo a la decisión de embarazo se asoció con el riesgo de cesárea con un RR = 2,29 (1-5,23). Las gestaciones que acabaron en parto por cesárea no presentaron mayor proporción de brotes 1 año tras el parto (47,6% vs 41,7%; χ^2 0,211 p=0,646).

Un 18,8% (15/76) de los RN fue pre-término (menos de 37 semanas de gestación), un 15,8% (12/76) RN de bajo peso (menor de 2500 gramos) y un 5,2% (4/76) RN pequeños para la edad gestacional. No se encontró asociación entre prematuridad y puntuación EDSS inicial $\geq 1,5$ ó 2, con edad materna ≥ 30 años ni con la existencia de brotes durante el embarazo. La edad gestacional no se correlacionó con la edad materna ni con la puntuación media de la EDSS inicial.

El peso medio al nacer no fue diferente entre aquellas gestaciones en las que ocurrieron brotes respecto a aquellas en las que no (3135 ± 353 vs 2993 ± 529 ; p=0,295).

El peso medio del recién nacido de madres que posteriormente presentaron brotes en el primer trimestre tras el parto fue inferior al de los RN de madres que no tuvieron brotes en ese período (2753 ± 481 vs 3087 ± 470 p=0,021).

No se registró ninguna anomalía congénita en los RN.

Se obtuvieron datos referentes a la decisión de lactancia tras el parto en 60 pacientes; un 46,7% optó por la lactancia materna y un 53,3% por la lactancia artificial.

Aunque las madres con brotes durante el embarazo tuvieron menor tendencia a elegir lactancia natural, un 31,25 % (5/16) frente a un 52,27% (23/44), las diferencias no fueron significativas (χ^2 2,08 p=0,149) siendo el RR = 0,59 (0,27-1,3). Tampoco hubo diferencias en la media de brotes 1 año antes del embarazo entre madres que optaron por lactancia natural y las que optaron por lactancia artificial ($0,5 \pm 0,69$ vs $0,71 \pm 0,77$; p=0,233).

Las madres que optaron por lactancia natural tenían una puntuación media de la escala EDSS significativamente menor tanto en el momento de la decisión de embarazo ($0,87 \pm 0,76$ vs $1,55 \pm 0,99$; p=0,005) como al inicio del embarazo ($0,91 \pm 0,74$ vs $1,57 \pm 1$; p=0,005) (Tabla 36). No se encontraron diferencias en la variación media de EDSS entre las madres que optaron por lactancia natural o artificial ($0,23 \pm 0,44$ vs $0,27 \pm 0,51$; p=0,886).

Tabla 36. Características basales de las pacientes en función del tipo de lactancia elegida.

Variable (media \pm DT)	Lactancia natural N= 28	Lactancia artificial N=32	p
Edad	31,64 \pm 3,75	31,93 \pm 4,48	0,8
Duración EM	5,03 \pm 3,34	6,15 \pm 3,67	0,26
Brotos 1 año anterior	0,5 \pm 0,69	0,71 \pm 0,77	0,23
Brotos 3 años anterior	1,89 \pm 1,64	2,09 \pm 1,61	0,63
Brotos embarazo	0,25 \pm 0,64	0,47 \pm 0,76	0,151
EDSS decisión embarazo	0,87 \pm 0,76	1,54 \pm 0,99	0,012
EDSS inicio embarazo	0,97 \pm 0,64	1,57 \pm 1,02	0,014

Las probabilidades de que las madres eligieran lactancia natural fueron menores en aquellas gestaciones con EDSS media en el momento del embarazo ≥ 2 con RR = 0,3

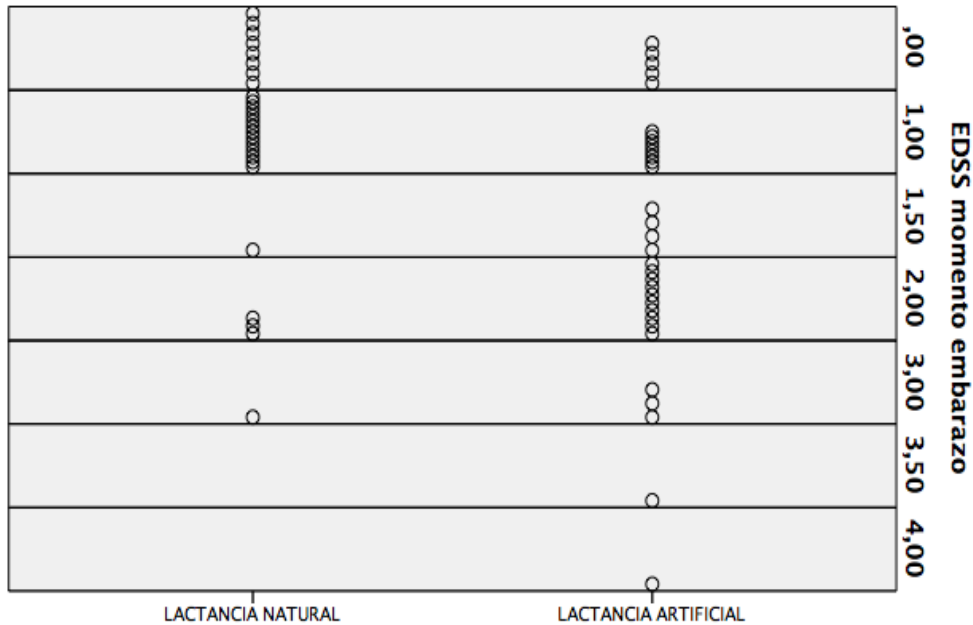
(0,11-0,81) y EDSS \geq 1,5 en el momento del embarazo con RR = 0,3 (0,13-0,7) (Tabla 37 y Figura 35).

Tabla 37. Proporción de pacientes que optan por lactancia natural según EDSS en el momento de decisión de embarazo y en el momento del embarazo.

		Lactancia natural	Lactancia artificial	p	RR
		%(N)	%(N)		
EDSS	momento	17,85 (5/28)	59,37 (19/32)	0,001	0,3 (0,13-0,7)
	embarazo \geq 1,5				
EDSS	momento	14,28 (4/28)	46,87 (15,32)	0,006	0,3 (0,11-0,81)
	embarazo \geq 2				

La exposición a TME, edad, tiempo de evolución de EM, prematuridad o peso de RN no se relacionaron con el tipo de lactancia elegida.

No hubo diferencias en la media de brotes 1 año tras el parto entre mujeres que optaron por lactancia natural y las que optaron por lactancia artificial ($0,60 \pm 0,87$ vs $0,58 \pm 0,80$; $p=0,89$).

Figura 35. Relación entre puntuación EDSS inicial y lactancia natural.

Las pacientes que habían abandonado TME antes o al inicio del embarazo lo reiniciaron una media de $9,5 \pm 9,4$ semanas después del parto (mediana 8 semanas, IIC = 2-13 semanas).

Se obtuvo información acerca del uso de tratamiento preventivo de los brotes tras el parto en 63 gestaciones. Se utilizó tratamiento preventivo de brotes tras el parto en 11 de ellas (17,5%). Las gestaciones en las que se decidió utilizar tratamiento preventivo de brotes postparto presentaron una TAB durante el embarazo significativamente mayor (0,84 vs 0,25; $p=0,01$). Se utilizó tratamiento preventivo en un 40% de las gestaciones que presentaron brotes durante el embarazo frente a un 10,4% de las gestaciones que no sufrieron brotes en el embarazo ($\chi^2 6,94$; $p=0,008$) con un de RR 3,84 (1,36-10,8).

Los tratamientos preventivos utilizados fueron pulsos de metil-prednisolona iv en 7 casos, inmunoglobulinas inespecíficas en 1 caso y metil-prednisolona iv junto con inmunoglobulinas inespecíficas en 3 casos.

5.2. Análisis descriptivo de la evolución de los diferentes grupos en función de la actitud tomada con el TME.

En 14 de las 74 gestaciones obtenidas se mantuvo el TME durante todo el embarazo (7 casos mantuvieron IFN- β y 7 AG) y fueron seguidas de manera prospectiva. De las 60 restantes, obtenidas a partir del análisis retrospectivo de las bases de datos de los hospitales participantes, en 29 se había retirado el TME en el momento en el que se confirmó el embarazo (21 IFN- β , 7 AG y 1 NTZ), en 21 gestaciones se había retirado el TME antes del embarazo (14 IFN- β , 4 AG, 2 NTZ y 1 fingolimod) y en 10 se decidió no iniciar TME para conseguir la gestación.

Las características demográficas basales de cada uno de los grupos en función de la actitud tomada con el TME se exponen en la tabla 38.

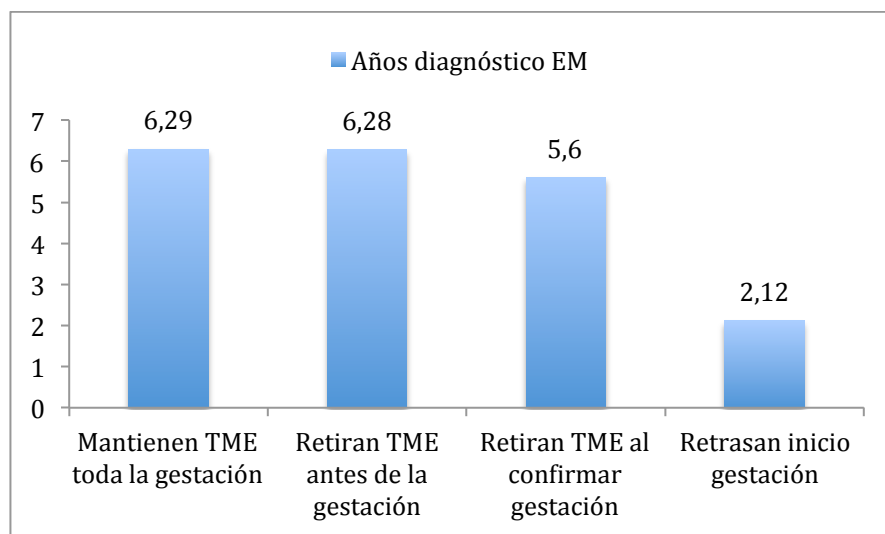
Las pacientes que retiraron TME antes de conseguir un embarazo presentaban una TAB significativamente menor tanto el año previo a la retirada de TME ($p=0,019$) como en los 3 años previos ($p=0,032$).

Las pacientes que retiraron TME se mantuvieron varios meses sin tratamiento (media de 7 meses) y en ese período sin TME la TAB se incrementó hasta 0,98 lo que supuso un aumento significativo respecto a las TAB 1 y 3 años antes de la retirada de TME.

Las pacientes que retrasaron el inicio de TME habían sido diagnosticadas más recientemente de su enfermedad, ($p=0,016$) (Figura 36).

Tabla 38. Características demográficas basales en los diferentes subgrupos según actitud con TME.

	Exposición a TME todo el embarazo n=14	Retiran TME antes embarazo n=21	Retiran TME al conocer el embarazo n=29	Retrasan inicio TME n=10
Edad media (± DT)	32,92 (3,9)	31,57 (3,7)	31,18 (4,5)	31,38 (3,7)
Media evolución EM (± DT)	6,29 (3)	6,28 (3,2)	5,6 (3,8)	2,12 (1)
mediana	6,5	6	4,5	2
EDSS media decisión (± DT)	1,21 (1)	1,35 (1,15)	1,28 (0,84)	1,25 (0,63)
Mediana	1	1	1	1
IIC	0-2	0,5-2	1-2	1-2
EDSS media embarazo (± DT)	1,21 (1)	1,45 (1,19)	1,31 (0,83)	1,35 (0,66)
Mediana	1	1	1	1
IIC	0-2	0,5-2	1-2	1-2
Rango	0-3	0-4	0-3	0-2
TAB 1 año antes	0,71	0,38	0,55	1,3
TAB 3 años antes	0,69	0,39	0,67	0,96

Figura 36. Tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de EM según actitud con TME.

Las pacientes que optaron por retirar el TME habían tenido significativamente menos brotes durante los 3 años anteriores a su decisión de retirar el TME y quedar embarazadas ($p=0,03$) y el año previo a la retirada del TME ($p=0,019$). (Figuras 37 y 38).

Figura 37. TAB año anterior al embarazo en los diferentes subgrupos.

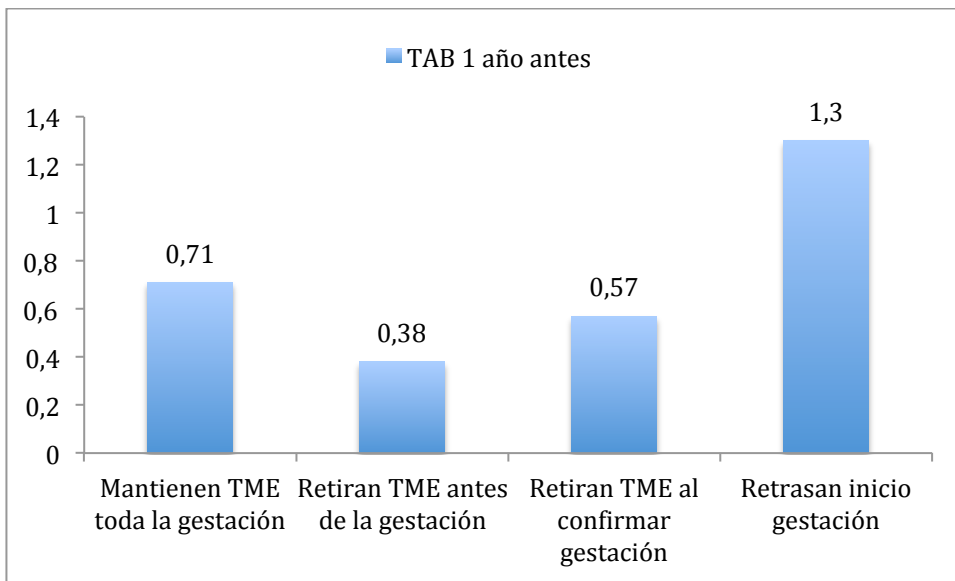
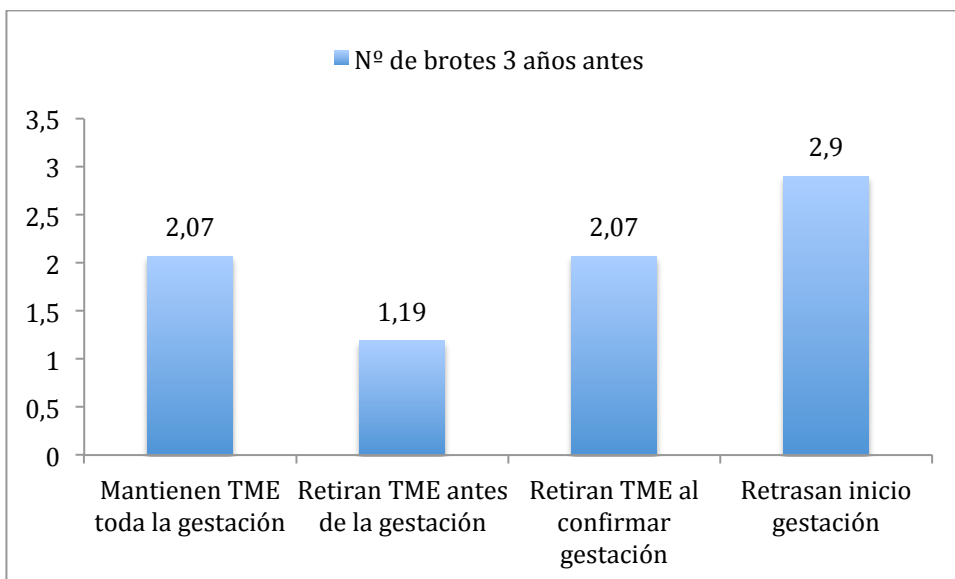


Figura 38. Número de brotes 3 años antes del embarazo en los diferentes subgrupos.



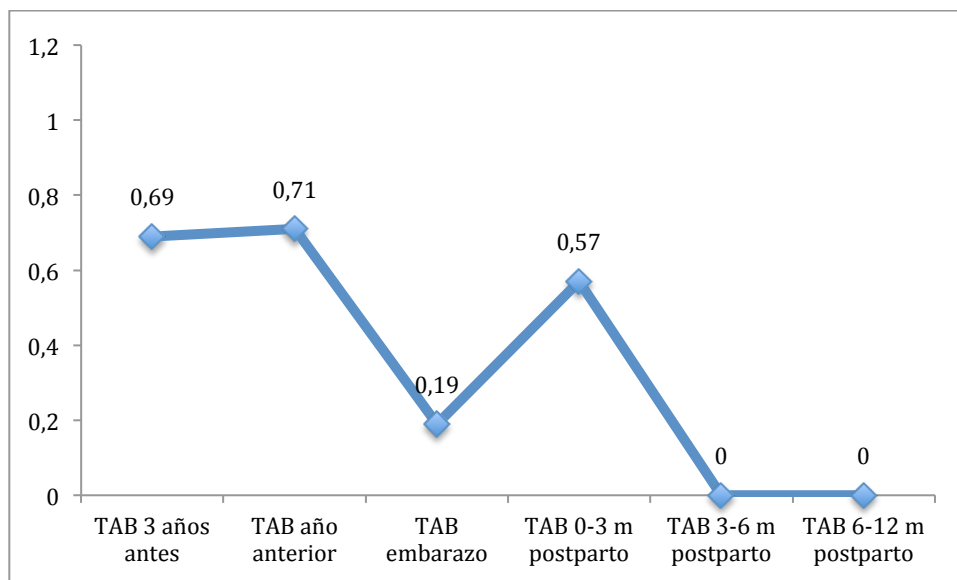
5.2.1 Pacientes que mantuvieron TME durante todo el embarazo.

5.2.1.1 Efectos sobre los brotes de EM.

En el grupo de mujeres que mantuvieron el TME durante todo el embarazo (n=14), en 2 gestaciones (14,3%) se produjo un brote durante el embarazo. En el primer trimestre tras el parto se produjeron 2 brotes en 2 pacientes (14,3%), uno de ellos en la paciente que ya había tenido un brote durante el embarazo. El resto de mujeres permanecieron sin brotes. No se observó ningún otro brote en el año postparto.

Se produjo disminución de TAB durante el embarazo (0,71 vs 0,19; $p=0,06$), empeoramiento de 3 veces, aunque no significativo (0,19 vs 0,57; $p=0,24$) en los tres primeros meses postparto y posteriormente la actividad medida en forma de brotes se redujo a 0 entre 3 y 6 meses tras el parto (0,57 vs 0; $p=0,17$) y en el segundo semestre postparto (0,57 vs 0; $p=0,05$). Un 71,4% de las pacientes que mantuvo TME durante todo el embarazo estuvo libre de brotes un año después del parto. La TAB del año postparto fue de 0,14. Figura 39.

El RR de presentar brotes el año posterior al parto fue de 0,28 (0,077-1,05) en las gestaciones en las que se mantuvo TME todo el embarazo frente al resto de gestaciones ($\chi^2 5,83$ $p=0,06$).

Figura 39. Evolución de TAB en el grupo que mantuvo TME todo el embarazo.

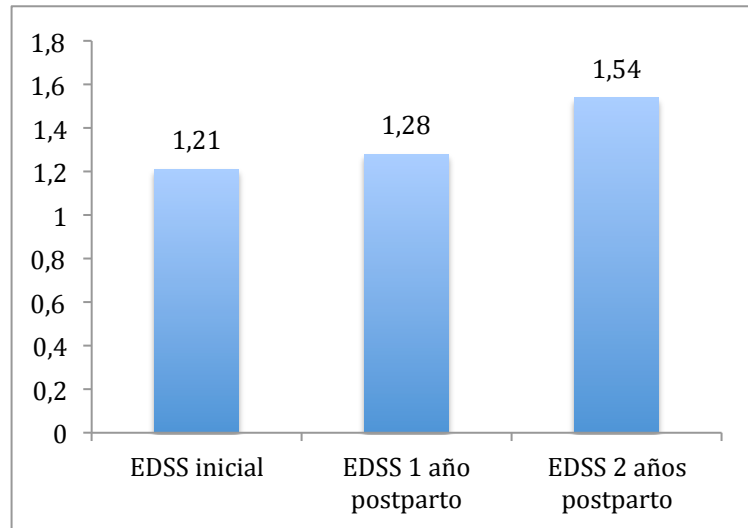
5.2.1.2 Efectos sobre la discapacidad.

Un 14,3% de las pacientes de este grupo empeoró su puntuación media de EDSS al año del parto.

La puntuación media en la EDSS en el grupo de pacientes expuestas todo el embarazo a TME empeoró de manera no significativa de $1,21 \pm 1,03$ a $1,28 \pm 1,05$ un año después del embarazo ($p=0,165$). La puntuación media EDSS a los 2 años del parto fue de 1,54, lo que significó un aumento significativo respecto a la EDSS inicial ($p=0,024$). Entre la EDSS media al año y 2 años del parto no hubo diferencias significativas ($p=0,082$). (Figura 40).

La probabilidad de permanecer sin brotes ni progresión 1 año después del parto fue casi el doble en este grupo de gestaciones respecto al resto de gestaciones, con $RR= 1,87$ (1,16-2,99); ($\chi^2 4,98$ $p=0,036$).

Figura 40. Evolución de la discapacidad en el grupo de pacientes que mantuvieron TME durante todo el embarazo.



5.2.1.3 Parámetros de RM.

Sólo en 8 gestaciones se dispuso de RM previa y posterior al embarazo, en 4 de ellas (50%) no se encontraron cambios, en 3 (37,5%) se evidenció incremento de carga lesional en T2 y en 1 (12,5%) se apreció disminución de la carga lesional en T2 .

5.2.1.4 Parámetros obstétricos y perinatales.

La edad gestacional media en este grupo fue de $38,33 \pm 2,10$ semanas y el peso medio del RN fue de 3009 ± 445 gramos. En 2 gestaciones (14,28%) se diagnosticó amenaza de aborto, en 1 un hematoma retroplacentario y 1 preeclampsia. Un 28,6% de los partos fue mediante cesárea, un 16,7% de los RN prematuro y un 14,3% de bajo peso.

El peso medio de los 7 RN expuestos durante todo el embarazo a IFN- β fue de 2890 ± 447 gramos, mientras que el de los expuestos a AG fue de 3128 ± 444 ($p=0,336$).

La puntuación media del test Apgar en el primer minuto fue de 9,1 y a los 5 minutos de 10. Los niños fueron seguidos durante un año al menos desde su nacimiento. Uno de los RN precisó seguimiento pediátrico por presentar perímetro cefálico en percentil alto sin que se confirmara patología más tarde y fue dado de alta. No se detectó ningún defecto estructural en los seguimientos pediátricos según la entrevista a sus padres .

En ninguna de las pacientes expuestas a TME durante todo el embarazo se utilizó tratamiento preventivo de brotes postparto. En un 66,7% de las gestaciones se optó por lactancia materna tras el parto.

5.2.2 Pacientes que retiraron TME antes del embarazo.

En 27 casos se retiró TME para conseguir un embarazo programado (19 abandonaron IFN- β , 5 AG, 2 NTZ y 1 fingolimod), 6 pacientes decidieron reiniciar su TME sin conseguir un embarazo tras una media de 11,6 meses y las 21 restantes consiguieron una gestación tras una media de 7 meses sin TME. En ese periodo medio de 8,04 meses las 27 pacientes sufrieron 17 brotes lo que supuso una TAB en ese periodo de 0,94 y un aumento significativo respecto a la TAB de 0,44 el año previo al abandono del TME ($p=0,04$) y de 0,43 los 3 años previos al abandono del TME ($p=0,006$). La puntuación EDSS media en el momento de la gestación o en el momento en el que abandonan la idea de embarazo y reinician un TME empeoró significativamente respecto a la puntuación media en el momento en el que abandonaron el TME (1,8 vs 1,36; $p=0,011$).

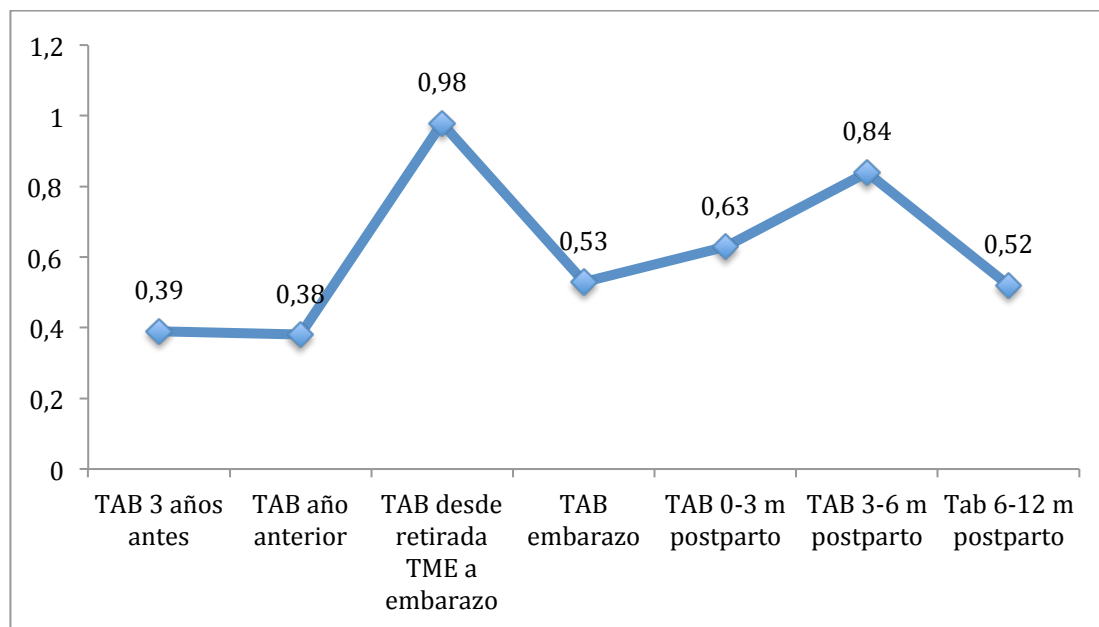
Para valorar el efecto de la gestación sobre la evolución de la enfermedad sólo se analizan las 21 gestaciones obtenidas.

5.2.2.1 Efectos sobre los brotes de EM.

De las 21 gestaciones conseguidas tras retirar TME una media de 7 meses, 14 de ellas habían retirado IFN- β , 4 AG, 2 NTZ y 1 fingolimod. Las 2 pacientes que retiraron NTZ consiguieron una gestación a los 4 y 6 meses y la que retiró fingolimod lo consiguió 1,5 meses tras la retirada del TME.

En 6 de las 21 gestaciones (28,6%) hubo brotes antes del embarazo; en 1 caso 4 brotes, en otro 3 brotes, en 1 de ellos 2 brotes y en otros 3 un brote, lo que determina una TAB en ese periodo de 0,98, lo que supuso una diferencia significativa respecto a su TAB de 0,38 el año anterior ($p=0,03$) y de 0,39 los 3 años anteriores ($p=0,0077$).

En este grupo se produjeron durante el embarazo 8 brotes en 7 gestaciones. La TAB en este periodo fue de 0,53 lo que supuso un aumento no significativo de la TAB respecto al año previo a la decisión de embarazo pero un descenso aunque no significativo ($p=0,17$) respecto a la TAB del periodo medio de 7 meses en el que se mantuvieron sin TME antes del embarazo. Tras el parto, la TAB fue de 0,63 en el primer trimestre y de 0,84 en el segundo trimestre, para reducirse a 0,52 en el segundo semestre postparto. La TAB en el año posterior al parto fue de 0,63. Un 55% de las pacientes de este grupo sufrieron brotes en el año posterior al parto. (Figura 41).

Figura 41. Evolución de la TAB en el grupo que retira TME antes de la gestación.

Las 2 pacientes que retiraron NTZ no presentaron brotes antes del embarazo pero sufrieron 1 brote durante el embarazo y un brote en los 6 primeros meses tras el parto. En la gestación tras retirada de fingolimod tampoco ocurrieron brotes antes del embarazo pero se produjeron 2 durante el mismo.

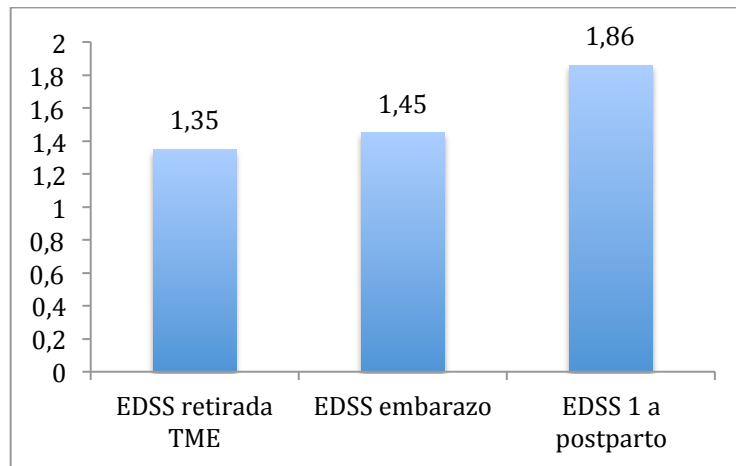
Tras la gestación, las pacientes reiniciaron TME una media de 14,5 semanas (rango 1-28, mediana 14,5 semanas) tras el parto.

5.2.2.2 Efectos sobre la discapacidad.

Un 31,6% de las pacientes de este grupo empeoró su puntuación media de EDSS al año del parto. La puntuación media de la EDSS aumentó significativamente desde el momento de la decisión de embarazo, al momento del embarazo y un año tras el parto ($p=0,004$).

La puntuación media en la EDSS en el grupo de pacientes que retiró TME antes del embarazo empeoró de manera no significativa de 1,35 en el momento de la retirada de TME a 1,45 en el momento del embarazo ($p=0,1$). Un año después del parto la puntuación media de la EDSS era de 1,86, un empeoramiento significativo respecto a la EDSS en el momento de la retirada de la medicación (1,86 vs 1,35 $p=0,027$) y a la EDSS en el momento del embarazo (1,86 vs 1,45 $p=0,026$). (Figura 42).

Figura 42. Empeoramiento puntuación media en EDSS en el grupo que retiró TME antes del embarazo.



5.2.2.3 Parámetros de RM.

Nueve de las 15 RM realizadas (60%) tras el parto mostraron incremento de volumen lesional en T2. Tres de ellas presentaron además lesiones captantes de Gd. Sólo en un 40% de las RM la carga lesional no mostró cambios respecto a la RM previa.

5.2.2.4 Parámetros obstétricos y perinatales.

La edad gestacional media en este grupo fue de $38,44 \pm 2,79$ semanas y el peso medio del RN fue de 3095 ± 548 gramos. No se recogió ninguna amenaza de aborto. Un 30 % de los partos fue mediante cesárea, un 16,7% de los RN fueron prematuros y un 10,5% de bajo peso.

En un 22,2% de las pacientes que suspendió TME antes del embarazo se utilizó tratamiento preventivo de brotes postparto. En un 31,3% de las gestaciones se optó por lactancia materna tras el parto.

5.2.3 Pacientes que retiraron TME al confirmarse la gestación.

En un total de 29 gestaciones se retiró el TME al confirmarse el embarazo. En 1 de ellas se produjo un aborto espontáneo en el primer trimestre. Se analizan las 28 gestaciones que se completaron.

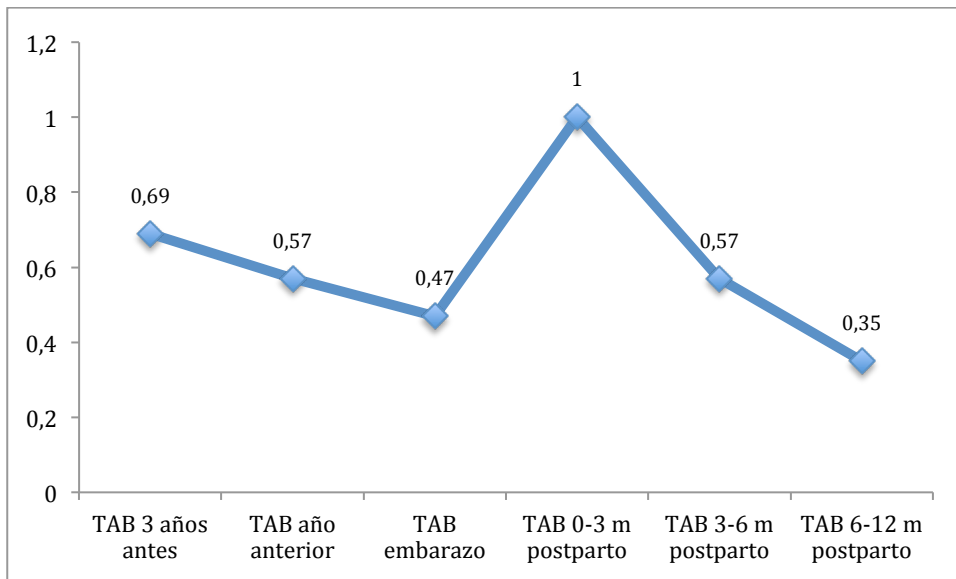
5.2.3.1 Efectos sobre los brotes de EM.

En 7 gestaciones (25%) se produjeron brotes durante el embarazo, en 5 gestaciones 1 brote, en 1 de ellas 2 brotes y en otra 3 brotes. En el primer trimestre tras el parto se produjeron 7 brotes en 6 gestaciones (21,4%), en 4 de las 6 gestaciones en las que se produjeron brotes en los 3 primeros meses tras el parto ya se habían producido brotes durante el embarazo. En el año siguiente al parto un 35,7% de las pacientes presentó brotes.

Se produjo una ligera disminución, no significativa, de la TAB durante el embarazo respecto a la TAB el año previo a la gestación (0,47 vs 0,57; $p=0,65$). En los tres primeros meses tras el parto se produjo un claro empeoramiento respecto a la TAB durante el embarazo, aunque no alcanzó significación (1 vs 0,47; $p=0,12$) y posteriormente la actividad medida en forma de brotes se redujo a 0,57 entre 3 y 6 meses tras el parto (1 vs 0,57; $p=0,36$) y a 0,35 en el segundo semestre postparto (1 vs 0,35; $p=0,06$). Figura 43.

Un 64,28% de las pacientes que retiró TME al confirmarse el embarazo se mantuvo libre de brotes un año después del parto. La TAB del año postparto fue de 0,57.

Figura 43. Evolución de la TAB en el grupo que retira TME en el momento de la gestación.

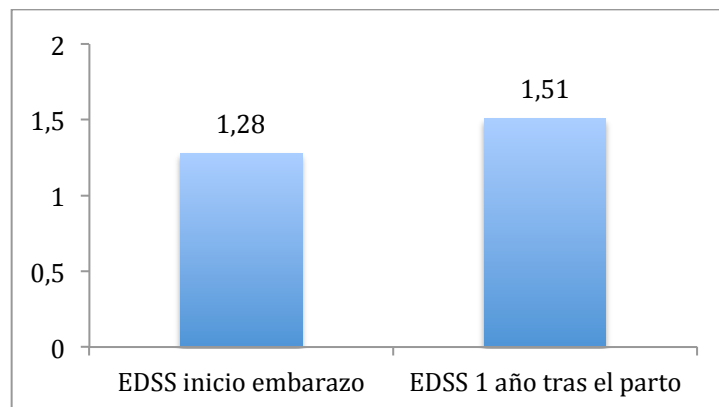


5.2.3.2 Efectos sobre la discapacidad.

Un 32,1 % de las pacientes de este grupo empeoró su puntuación media de EDSS al año del parto.

La puntuación media en la EDSS en el grupo de pacientes que retiró TME en el momento del embarazo empeoró de manera significativa desde 1,28 en el momento del embarazo a 1,51 un año tras el parto ($p=0,01$). (Figura 44).

Figura 44. Evolución de la puntuación de la EDSS en el grupo que retiró TME en el momento del embarazo.



5.2.3.3 Parámetros de RM.

Un 40% (6/15) de las RM realizadas tras el parto mostró incremento de volumen lesional en T2. En un 20% de éstas, además, se apreciaron lesiones captantes de Gd. En un 60% de las RM la carga lesional no mostró cambios respecto a la RM previa.

5.2.3.4 Parámetros obstétricos y perinatales.

Se produjo un aborto espontáneo en el primer trimestre (3,4%). En las 28 gestaciones restantes la edad gestacional media fue de $38,3 \pm 2,43$ semanas. El peso medio del RN fue de 3018 ± 508 gramos. Un 21,5 % de los partos acabó en cesárea, un 18,5% de los RN fue prematuro y un 25% de bajo peso. Se registró 1 amenaza de aborto (4,2%).

En un 21,7% de las pacientes que retiró TME antes del embarazo se utilizó tratamiento preventivo de brotes postparto. En un 37,5% de las gestaciones se optó por lactancia materna tras el parto.

Las pacientes reiniciaron TME una media de $7,1 \pm 6,1$ semanas tras el parto (rango 1-18, mediana 4 semanas).

5.2.4 Pacientes que retrasan el inicio de TME hasta después de una gestación.

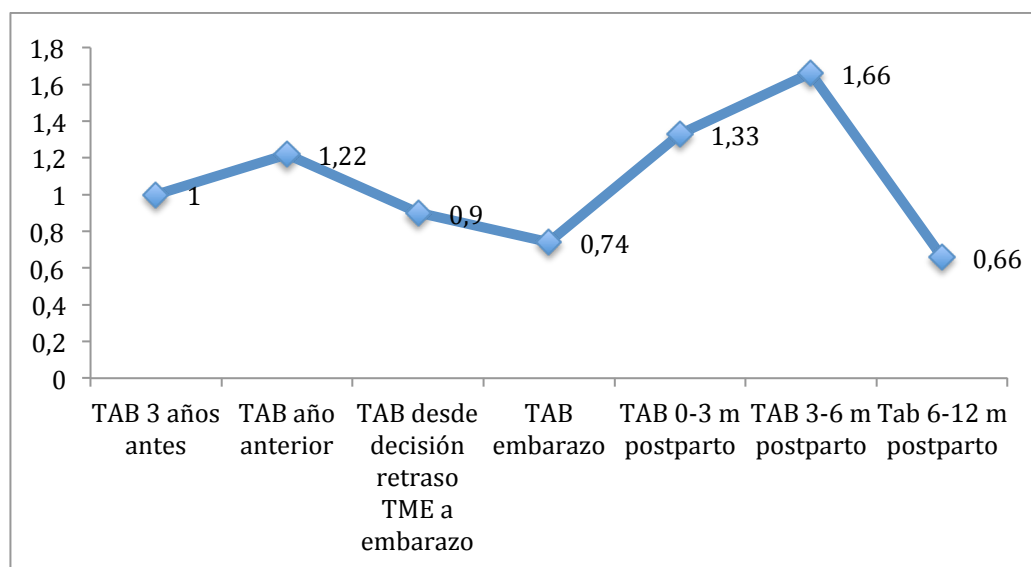
En un total de 10 gestaciones se demoró el inicio de TME hasta después de conseguido el embarazo. En 1 de ellas se produjo un aborto espontáneo en el primer trimestre. Se analizan las 9 gestaciones que se completaron.

5.2.4.1 Efectos sobre los brotes de EM.

De las 9 gestaciones conseguidas tras decidir no iniciar TME, tras una media de $8,9 \pm 2,2$ meses, en 4 de ellas (44,4%) hubo brotes antes del embarazo; en 2 casos 1 brote y en otros 2 casos 2 brotes, lo que determina una TAB en ese periodo de 0,9.

En este grupo se produjeron durante el embarazo 5 brotes en las 9 gestaciones. La TAB en este periodo fue de 0,74. Tras el parto la TAB aumentó hasta 1,77 en el primer trimestre postparto ($p=0,17$) y de 1,33 en el segundo trimestre, para reducirse a 0,66 en el segundo semestre postparto. La TAB en el año posterior al parto fue de 1,1. Un 77,7% de las pacientes de este grupo sufrió brotes en el año posterior al parto. (Figura 45).

Figura 45. Evolución de la TAB en el grupo que retrasa inicio TME.

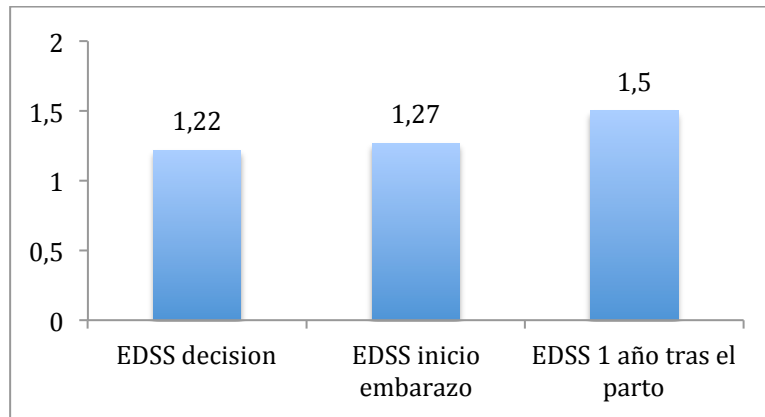


5.2.4.2 Efectos sobre la discapacidad

Un 33,3 % de las pacientes de este grupo empeoró su puntuación media de EDSS al año del parto. La puntuación EDSS media no aumentó desde la decisión del embarazo, al momento del embarazo y 1 año tras el parto ($p=0,061$).

La puntuación media en la EDSS en el grupo de pacientes que retrasó el inicio de TME empeoró de manera no significativa de 1,22 en el momento en el que decidieron no iniciar el TME hasta 1,27 en el momento del embarazo ($p=0,31$) y a 1,50 un año tras el parto ($p=0,1$). (Figura 46).

Figura 46. Empeoramiento EDSS en el grupo que decidió retrasar inicio TME.



5.2.4.3 Parámetros de RM.

Un 75% (3/4) de las RM realizadas tras el parto mostró incremento de volumen lesional en T2.

5.2.4.4 Parámetros obstétricos y perinatales.

Se produjo un aborto espontáneo en el primer trimestre (10%). En las 9 gestaciones restantes la edad gestacional media fue de $36,6 \pm 1,9$ semanas y el peso medio del RN fue de 2961 ± 446 gramos. Un 55,5 % de los partos fue mediante cesárea, un 37,5% de los RN fue prematuro y un 11,1% de bajo peso.

En un 25% de las pacientes que retiró TME antes del embarazo se utilizó tratamiento preventivo de brotes postparto. En un 75% de las gestaciones se optó por lactancia materna tras el parto.

Las pacientes iniciaron un TME una media de 18,5 semanas tras el parto (mediana 13, rango 8-40).

5.3 Resultados relacionados con objetivos específicos.

5.3.1 Análisis comparativo de la evolución de la EM durante el embarazo y tras el parto en pacientes expuestas y no expuestas a TME durante la gestación.

En un 58,3% de las gestaciones (n= 42) hubo exposición fetal a TME, en 14 de ellas la exposición fue durante toda la gestación, al decidir la madre y el neurólogo mantener el tratamiento, y en 28 la exposición fue corta, al retirarse el tratamiento en todos los casos dentro del primer trimestre.

De las 42 gestaciones expuestas a TME, 27 lo fueron a IFN- β , 14 a AG y 1 a NTZ. De las 27 pacientes que quedaron embarazadas en tratamiento con IFN- β , 7 (25,9%) decidieron mantenerlo durante toda la gestación. De las 14 pacientes en tratamiento con AG cuando quedaron embarazadas un 50% decidió mantenerlo todo el embarazo (n=7). El riesgo de mantener tratamiento durante todo el embarazo con TME fue más del doble con AG que con IFN (RR = 2,25 (0,93-5,4) χ^2 3,38; p=0,07).

De las 30 gestaciones no expuestas a TME, 9 no habían iniciado nunca TME y 21 habían recibido TME al menos durante el año previo, pero lo abandonaron antes del embarazo (14 habían recibido tratamiento con IFN- β , 4 con AG, 1 con fingolimod y 2 con NTZ). Las 21 pacientes que retiraron TME permanecieron una media de $7,02 \pm 7,5$ meses (mediana 4 meses, IIC = 1,75-9) sin tratamiento hasta confirmarse el embarazo. Las 9 pacientes que decidieron no iniciar TME tardaron en conseguir una gestación una media de $13,6 \pm 3,2$ meses (mediana 14, IIC = 10,7-16,5).

No hubo diferencias en la media de edad (31,79 vs 31,57; $p=0,83$) entre pacientes con gestaciones expuestas a TME y no expuestas; tampoco en la puntuación media de la EDSS en el momento de la decisión de embarazo (1,26 vs 1,31; $p=0,89$), ni en el momento del embarazo (1,26 vs 1,40; $p=0,67$). Tampoco se encontraron diferencias en la TAB el año anterior (0,61 vs 0,63 $p=0,93$), ni en los 3 años previos (0,69 vs 0,57 $p=0,3$) al embarazo. (Tabla 39).

La evolución media de la EM fue de 5,8 años en las gestaciones expuestas a TME y de 5,2 años en las no expuestas ($p=0,52$). No hubo diferencias entre la proporción de pacientes con puntuación media de EDSS ≥ 2 al inicio del embarazo entre gestaciones que estuvieron expuestas o no a TME durante el embarazo (33,3% vs 36,7%) ni en la de pacientes mayores de 30 años (61,8% vs 64,3%). (Tabla 39).

Tabla 39. Características basales según exposición a TME en el embarazo.

	Exposición a TME	No exposición a TME	p
Edad (media \pm DT)	31,79 (4,36)	31,57 (3,77)	0,83
Años diagnóstico EM (media \pm DT)	5,85 (3,49)	5,2 (3,33)	0,52
EDSS decisión embarazo (media \pm DT)	1,26 (0,89)	1,31 (1,02)	0,89
EDSS momento embarazo (media \pm DT)	1,26 (0,89)	1,40 (1,05)	0,67
Nº brotes año anterior (media \pm DT)	0,61 (0,69)	0,63 (0,71)	0,93
Nº brotes 3 años anteriores (media \pm DT)	2,07 (1,38)	1,73 (1,70)	0,3
% EDSS ≥ 2 al inicio embarazo	33,3	36,7	0,77
% mujeres > 30 años	61,8	64,3	0,83

5.3.1.1 Efectos de la exposición a TME sobre los brotes de EM durante el embarazo y tras el parto.

Las comparaciones entre las TAB durante y tras el embarazo en el grupo de gestaciones expuestas en algún momento del embarazo a TME y las no expuestas se exponen en la Tabla 40 y Figura 47.

Tabla 40. Diferencias en la TAB durante el embarazo y tras el parto entre las gestaciones expuestas y no expuestas a TME.

Períodos	TAB expuestas a TME	TAB no expuestas a TME	Comparación de tasas p =
Embarazo	0,38	0,59	0,23
0-3 meses postparto	0,85	1	0,75
3-6 meses postparto	0,39	1	0,11
6-12 meses postparto	0,24	0,57	0,12
Año embarazo (embarazo + 3 m postparto)	0,5	0,75	0,18
1 año postparto	0,42	0,78	0,052

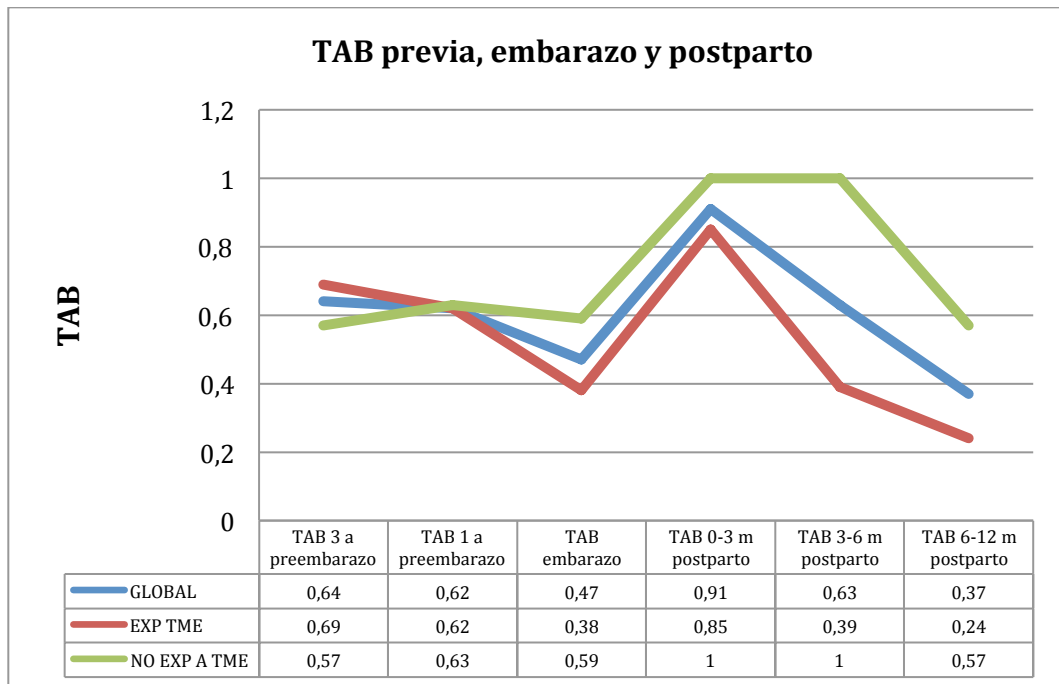
En las gestaciones expuestas a TME se produjeron brotes durante el embarazo en un 21,4% de las mismas mientras que en las no expuestas a TME se produjeron en un 34,5% (χ^2 1,49 p=0,22). En el primer trimestre tras el parto un 19% de las gestaciones expuestas a TME y un 25% de las no expuestas presentaron brotes (χ^2 0,354 p=0,55). En el año posterior al parto se produjeron brotes en un 28,6% de las gestaciones expuestas a TME frente a un 64,3% de las no expuestas (χ^2 8,75 p=0,003). (Tabla 41).

Tabla 41. Diferencias en la proporción de gestaciones con brotes en el embarazo y tras el parto en función de la exposición o no a TME.

Períodos	Gestaciones expuestas a TME (%)	Gestaciones no expuestas a TME (%)	p
Embarazo	21,4	34,5	0,22
0-3 meses postparto	19	25	0,55
3-6 meses postparto	9,5	23,3	0,18
6-12 meses postparto	11,9	26,7	0,10
Año embarazo (embarazo + 3 meses postparto)	28,65	46,7	0,11
1 año postparto	28,6	64,3	0,003

El grupo de gestaciones en las que no hubo exposición a TME tuvo más del doble de riesgo de sufrir brotes el año posterior al parto, con un RR de 2,25 (1,3–3,9).

Figura 47. TAB pregestacional, embarazo y postparto en todas las gestaciones y en los subgrupos con o sin exposición a TME durante el embarazo.



La TAB disminuyó de manera no significativa en el embarazo respecto al año previo al embarazo en el grupo con exposición a TME (0,62 vs 0,38; $p=0,16$) y se mantuvo estable en el grupo no expuesto a TME (0,63 vs 0,59; $p=0,87$).

Se produjo un aumento de la TAB en los 3 primeros meses tras el parto tanto en grupo expuesto a TME (0,38 vs 0,85; $p=0,058$) como en el no expuesto (0,59 vs 1; $p=0,26$); pero mientras en el grupo con exposición a TME la TAB se redujo rápidamente entre el tercer y sexto meses postparto (0,85 vs 0,39; $p=0,17$) y siguió reduciéndose aún más en el periodo entre 6 y 12 meses postparto (0,39 vs 0,24; $p=0,47$), de tal manera que la reducción entre el primer trimestre postparto y el segundo semestre fue significativa (0,85 vs 0,24; $p=0,016$); en el grupo no expuesto a TME, la TAB se mantuvo elevada los dos primeros trimestres (1 vs 1) y no se redujo, de manera no significativa, hasta el segundo semestre postparto (1 vs 0,57; $p=0,26$).

No hubo diferencias significativas en la TAB en el embarazo ni en los diferentes periodos tras el parto entre las gestaciones con y sin exposición a TME. La diferencia en la TAB 1 año tras el parto, en el grupo de gestaciones con exposición a TME respecto a aquellas sin exposición estuvo cercana a la significación estadística (0,42 vs 0,78 $p=0,052$). (Figuras 48 y 49).

Figura 48. TAB pre-embarazo, embarazo y postparto en todas las gestaciones y en los subgrupos con o sin exposición a TME durante el embarazo.

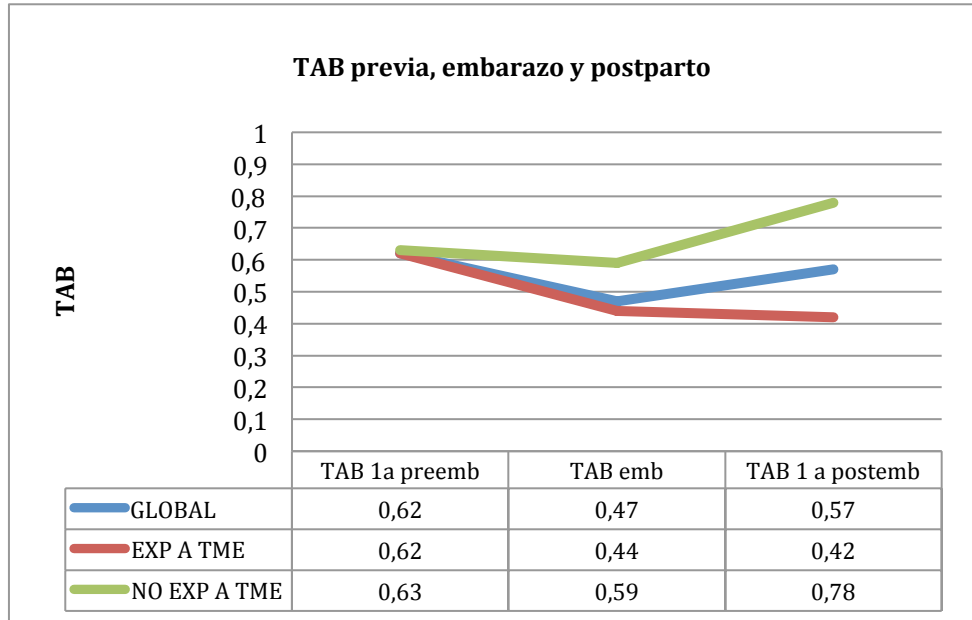
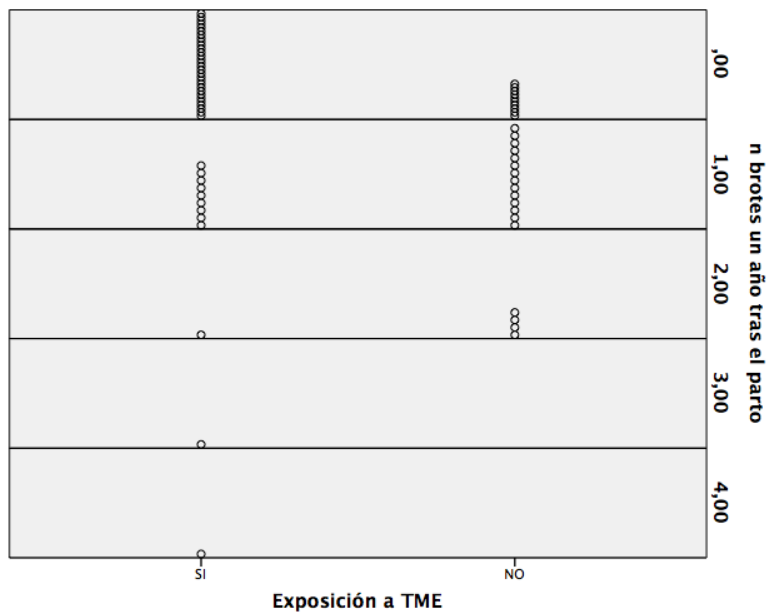


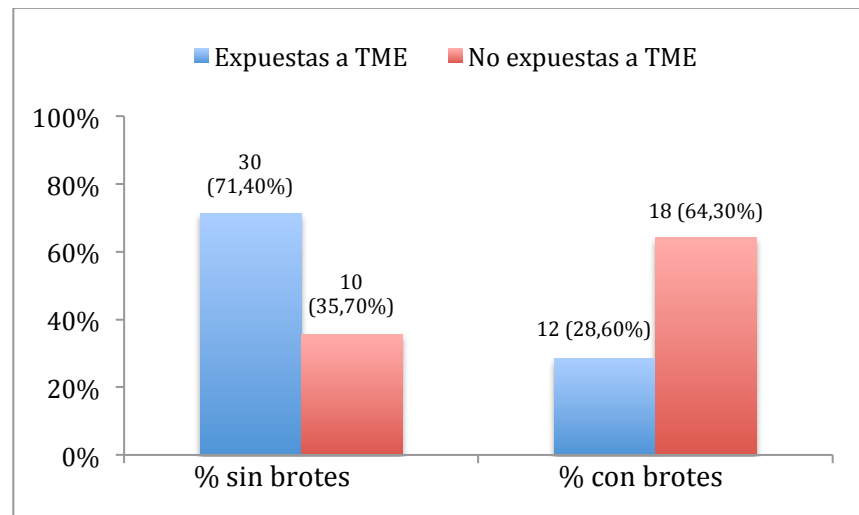
Figura 49. Número de brotes el año posterior al parto en gestaciones con exposición y sin exposición a TME.



La proporción de pacientes libres de brotes 1 año tras el parto fue significativamente mayor en las gestaciones con exposición a TME durante el embarazo respecto a las no expuestas (71,4% vs 35,7%; χ^2 8,75 p=0,003). (Figura 50).

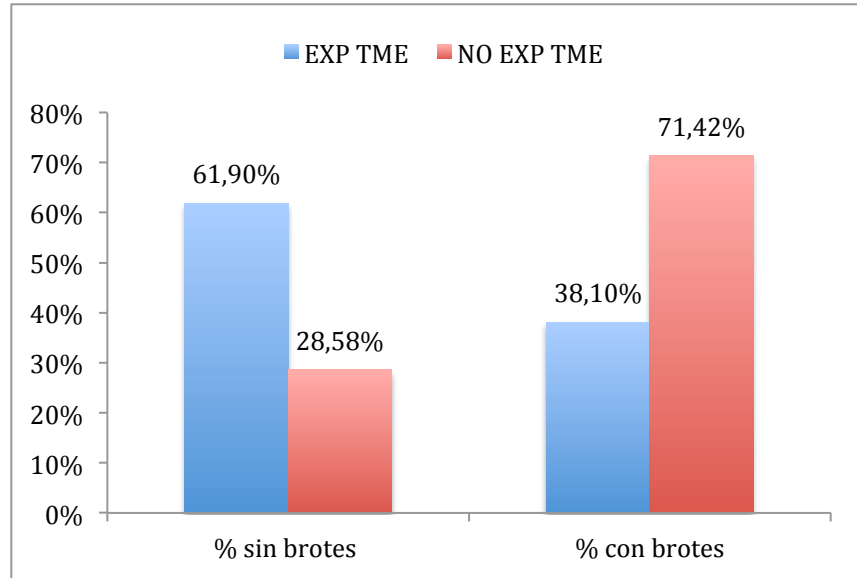
El riesgo de permanecer libre de brotes 1 año tras el parto fue el doble en las gestaciones expuestas a TME (RR = 0,44; 0,25-0,77).

Figura 50. Proporción de pacientes libres de brotes en el año posterior al parto según exposición o no a TME durante el embarazo.



La exposición a TME durante el embarazo se asoció a menor riesgo de brote tanto durante el embarazo como el año posterior al parto. Un 61,9% de las gestaciones expuestas a TME no tuvo brotes en el embarazo ni en el año posterior al parto frente a un 28,58 % de las gestaciones no expuestas a TME (χ^2 7,47 p=0,006). (Figura 51).

Figura 51. Proporción de pacientes libres de brotes en el embarazo y en el año posterior al parto según exposición o no a TME.



El riesgo de permanecer libre de brotes durante el embarazo y 1 año tras el parto fue el doble en las gestaciones expuestas a TME (RR = 0,53; 0,34-0,83).

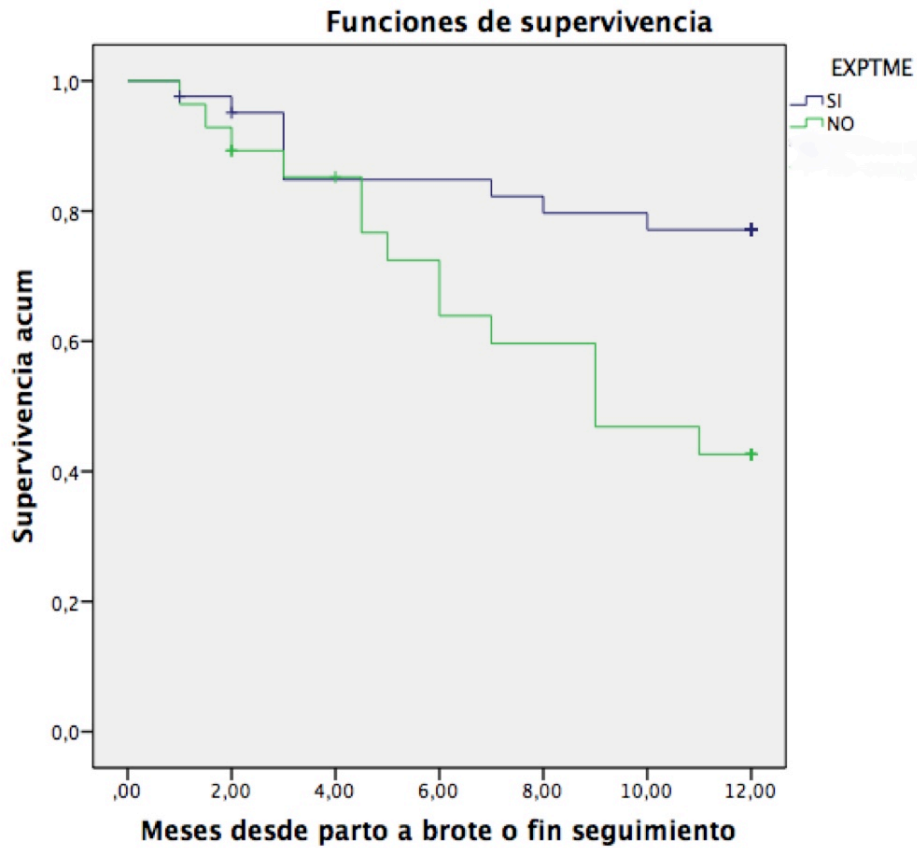
En las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se aprecian diferencias significativas entre las curvas de brotes tras el parto de las gestaciones expuestas y no expuestas a TME durante el embarazo. Las gestaciones expuestas a TME permanecían en mayor proporción sin brotes tras el parto con HR = 2,67 (1,28-5,5) (Tabla 42 y Figura 52).

Tabla 42. Comparaciones globales entre gestaciones con exposición y sin exposición a TME durante el embarazo, permanencia sin brotes tras parto.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,014	1	,008

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Exposición a TME.

Figura 52. Permanencia sin brotes tras el parto según exposición o no a TME durante la gestación.

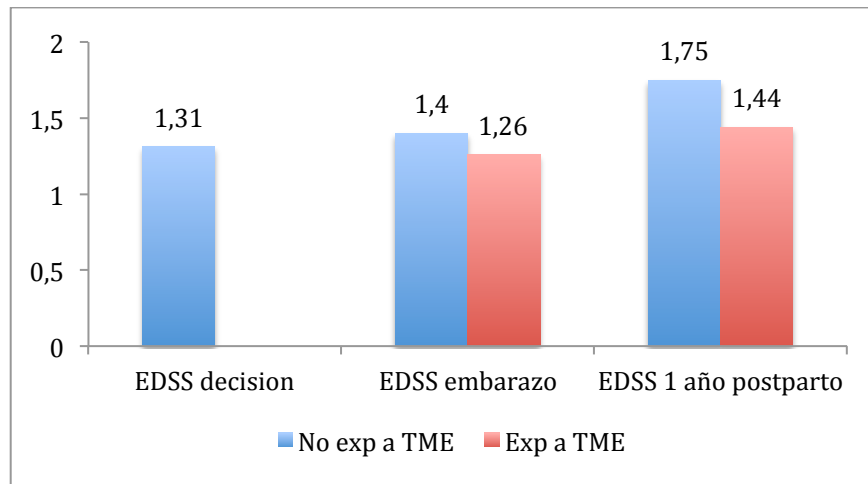


5.3.1.2 Análisis de los efectos de la exposición a TME durante el embarazo sobre la discapacidad.

La puntuación media en la EDSS 1 año tras el parto no fue significativamente diferente entre las pacientes que habían estado expuestas a TME y las que no (1,44 vs 1,75 $p=0,281$).

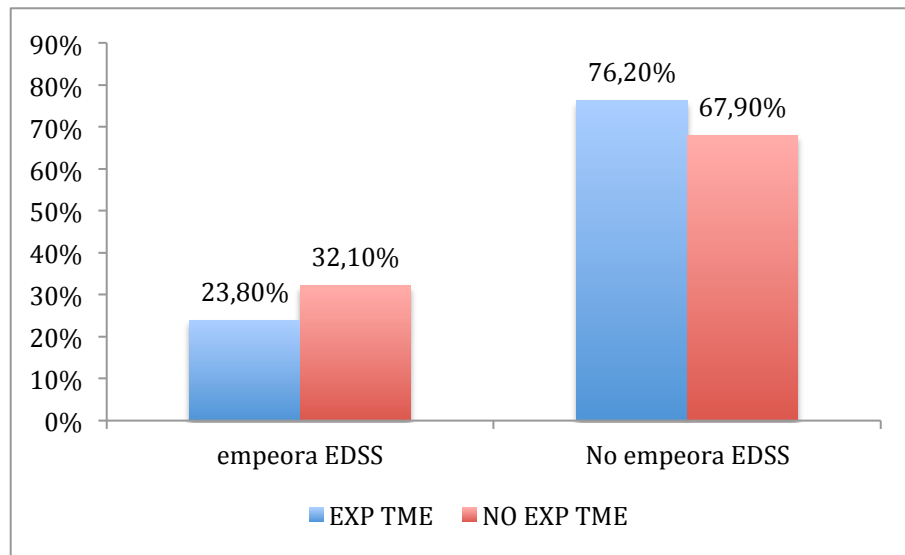
En las gestaciones en las que hubo exposición a TME la puntuación media de la EDSS empeoró significativamente desde 1,26 a 1,44 ($p=0,004$). En las que no estuvieron expuestas la puntuación media de la EDSS en el momento de decisión de embarazo pasó de 1,31 en el momento de decisión de retirada o retraso TME y 1,40 al inicio del embarazo a 1,75 un año después del parto ($p=0,007$). (Figura 53).

Figura 53. Evolución de la puntuación EDSS en el momento de retirada o retraso de TME, en el momento del embarazo y 1 año tras el parto según exposición o no a TME durante el embarazo.



La EDSS media 1 año tras el parto empeoró en un 23,8% de las pacientes expuestas a TME durante el embarazo y en 32,1% de las no expuestas ($\chi^2 0,29$ $p=0,589$). La exposición o no a TME durante el embarazo no se asoció a diferencias en la proporción de pacientes con empeoramiento en la EDSS final ($p=0,44$). (Figura 54).

Figura 54. Empeoramiento medio de la puntuación EDSS 1 año tras el parto en gestaciones con y sin exposición a TME durante el embarazo.



Tampoco se encontraron diferencias significativas entre las medias de empeoramiento de la puntuación EDSS entre las pacientes expuestas y no expuestas a TME durante el embarazo (0,18 vs 0,42; $p=0,31$).

Un 59,5 % (25/42) de las gestaciones expuestas a TME permaneció libre de brotes y de empeoramiento de EDSS en el periodo comprendido entre el embarazo y 1 año tras el mismo. Sólo un 22,2% de las gestaciones no expuestas a TME permaneció sin brotes ni progresión de discapacidad durante el embarazo y un año después. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (χ^2 9,2 $p=0,002$). El RR de permanecer sin brotes ni progresión de discapacidad durante el embarazo y un año después del parto fue de 2,68 (1,26-5,66) a favor de las gestaciones expuestas a TME.

5.3.1.3 Análisis de los resultados radiológicos en función de la exposición o no a TME en el embarazo.

Se dispuso de estudio RM cerebral 1 año tras el parto en 23 de las 42 gestaciones (54,76%) en las que hubo exposición a TME y en 15 de 30 (50%) de las que no hubo exposición. Se demostró actividad radiológica tras el parto en un 39,1% (9/23) de las pacientes expuestas a TME y en un 60 % (9/15) de las no expuestas (χ^2 1,58; $p=0,20$).

5.3.1.4 Análisis de los resultados obstétricos y perinatales en función de la exposición o no a TME en el embarazo.

No se hallaron diferencias en la edad gestacional ($38,31 \pm 2,3$ vs $37,88 \pm 2,65$ semanas; $p=0,498$) ni en el peso del recién nacido entre las gestaciones con exposición a TME y las no expuestas a TME (2982 ± 508 vs 3014 ± 520 gramos; $p=0,78$). Tabla 43.

Tabla 43. Media del peso del RN en las gestaciones expuestas o no a TME.

	Exposición a TME (media \pm DT)	No exposición a TME (media \pm DT)
Edad gestacional	38,31 \pm 2,30	37,88 \pm 2,65
Peso RN	2982,16 \pm 508	3014,83 \pm 520

Un 18,2% (8/44) de los RN con exposición intraútero a TME frente a un 12,5% (4/32) de los no expuestos a TME resultaron en recién nacidos de bajo peso. La exposición a TME durante el embarazo no se asoció con bajo peso al nacer (χ^2 0,45 $p=0,5$).

Un 20,5% (9/44) de los RN con exposición intraútero a TME acabaron en parto prematuro frente a 18,8% (6/32) de los RN no expuestos a TME (χ^2 0,03 $p=0,85$).

Un 23,8% de los partos en las gestaciones expuestas a TME fue por cesárea frente a un 37,9% en las gestaciones no expuestas (χ^2 1,64 p=0,2). La exposición a IFN- β tampoco se relacionó con diferencias en la proporción de parto por cesárea (25% de las gestaciones expuestas a IFN- β vs 32,6% de las no expuestas; χ^2 0,465 p=0,495).

Las gestaciones expuestas a TME sufrieron más complicaciones aunque no de manera estadísticamente significativa. Un 18,4%, sufrió complicaciones durante el embarazo; 7,9% amenaza de aborto y 10,5% otras complicaciones, frente a un 4% en el grupo no expuesto a TME, con ninguna amenaza de aborto (χ^2 2,83 p=0,093).

Se utilizó tratamiento preventivo de brotes tras el parto en el 13,5% de las gestaciones expuestas a TME y en un 23% de las no expuestas a TME (χ^2 0,969 p=0,325).

No se hallaron diferencias respecto al porcentaje de lactancia materna entre madres que habían estado expuestas a TME durante la gestación y las que no lo habían estado (47,22% vs 45,83%; χ^2 0,011 p=0,916).

Dado que en algunos estudios se ha relacionado la exposición fetal a IFN- β con bajo peso al nacer se analizaron los parámetros obstétricos y neonatales según exposición o no a IFN- β . Los niños expuestos a IFN- β no mostraron diferencias de peso respecto a los no expuestos a IFN- β (2993 gramos vs 3044 gramos; p=0,67). La exposición a IFN- β tampoco se relacionó con mayor porcentaje de bajo peso al nacer, 17,9% (5/28) en RN expuestos a IFN- β vs 13,6% (6/44) en los no expuestos (χ^2 0,263 p=0,627) ni con prematuridad 21,4% (6/28) vs 18,2% (8/44) (χ^2 0,11 p=0,73). Tabla 44.

Tabla 44. Media del peso del RN en las gestaciones expuestas o no a IFN- β .

	Exposición a IFN (media \pm DT)	No exposición a IFN (media \pm DT)
Peso RN	2993,21 \pm 520	3044,29 \pm 492

Tampoco hubo diferencias significativas entre gestaciones con exposición y sin exposición a IFN en los porcentajes de elección de lactancia (50% vs 44,4%; χ^2 0,179 $p=0,67$) ni en el uso de tratamiento preventivo de los brotes postparto (12,5% vs 20%; χ^2 0,662 $p=0,416$).

5.3.2 Evolución de los grupos en función de si hubo exposición reciente a TME antes del embarazo o no.

Para valorar un posible efecto prolongado de los TME se agruparon aquellas gestaciones que habían continuado con TME todo el embarazo, las que lo retiraron al confirmar la gestación y las que lo habían retirado menos de 3 meses antes de la gestación y se compararon con un segundo grupo de gestaciones que nunca habían recibido TME o lo habían retirado más de 3 meses antes del embarazo. Se obtuvieron 51 gestaciones en el primer grupo y 21 en el segundo. Sus características basales se exponen en la Tabla 45.

Tabla 45. Diferencias en características basales entre gestaciones con exposición reciente y no reciente a TME.

	Gestaciones expuestas a TME o que lo abandonaron < 3 meses de la gestación (N=51)	No TME previo o abandono > 3 meses antes de la gestación (N=21)	p
Edad (media ± DT)	31,65 ± 4,19	31,19 ± 3,91	0,9
Años duración enfermedad (media ± DT)	5,93 ± 3,34	4,49 ± 3,53	0,18
EDSS decisión embarazo (media ± DT)	1,24 ± 0,94	1,38 ± 0,97	0,573
EDSS inicio embarazo (media ± DT)	1,27 ± 0,95	1,42 ± 1	0,509
TAB 1 año antes embarazo	0,55	0,80	0,2
TAB 3 años antes embarazo	0,56	0,68	0,32

El grupo de gestaciones con exposición o abandono reciente de TME presentó en una menor proporción brotes durante el embarazo (19,6% vs 45%; χ^2 4,72 p=0,03); con un RR = 0,43 (0,2-0,91), en el año posterior al parto (30% vs 75%; χ^2 11,81 p=0,001); con un RR = 0,4 (0,24-0,65) y su RM postparto empeoró con menos frecuencia (36,6% vs 87,5%; χ^2 6,54 p=0,016); con un RR = 0,41 (0,24-0,71). Además la proporción de pacientes sin brotes ni empeoramiento de EDSS desde el inicio del embarazo hasta 1 año tras el parto fue mayor; un 58% de pacientes en este grupo no sufrió brotes ni empeoró su EDSS frente a sólo un 10,5% del grupo que nunca recibió TME o que lo retiró más de 3 meses antes del embarazo (χ^2 12,54 p< 0,001); con RR = 5,51 (1,45-20,87). Las pacientes que mantuvieron TME durante o hasta la gestación o que lo abandonaron menos de tres meses antes del embarazo tuvieron 5 veces mas probabilidades de permanecer libres de

brotos o progresión de EDSS 1 año tras el parto.

La TAB durante el embarazo en el grupo con exposición o abandono reciente de TME fue de 0,36 vs 0,73 ($p=0,07$). Las diferencias sí fueron significativas al año del parto (0,42 vs 0,95; $p=0,012$). No se encontraron diferencias en la media de EDSS ni en las variaciones de la puntuación media de EDSS 1 año tras el parto.

5.3.4 Análisis comparativo entre grupos según la actitud tomada con el TME.

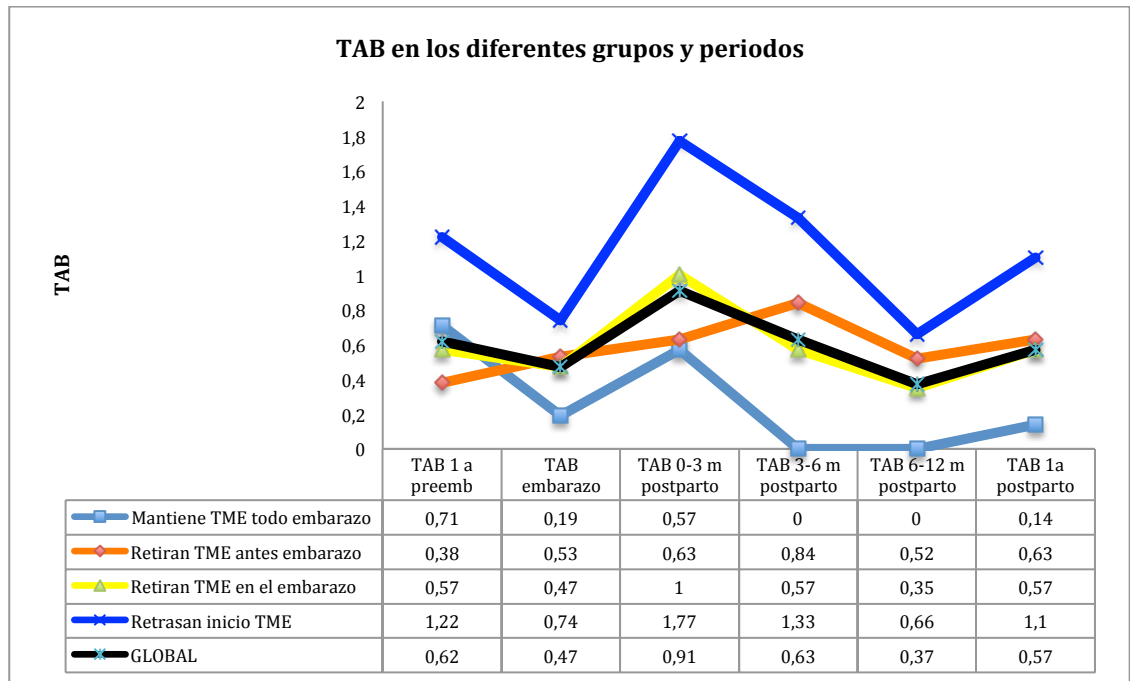
5.3.4.1. Diferencias en los brotes de EM.

La TAB durante el embarazo aunque fue menor en el grupo que mantuvo TME durante todo la gestación, no alcanzó significación estadística. Sí se alcanzaron diferencias significativas en el segundo semestre postparto entre el grupo que mantuvo TME y el que retrasó su inicio. La TAB del año posterior al parto fue significativamente menor en el grupo que mantuvo TME. (Tabla 46 y Figura 55).

Tabla 46. Comparación de TAB entre los distintos grupos según actitud con TME.

Períodos	TAB grupo expuesto todo el embarazo a TME	TAB grupo retira TME antes del embarazo	TAB grupo retira TME en el embarazo	TAB grupo retrasa inicio TME
Embarazo	0,19	0,53	0,47	0,74
0-3 meses postparto	0,57	0,63	1	1,77
3-6 meses postparto	0 p=0,03*	0,84	0,57	1,33*
6-12 meses postparto	0 p=0,03*	0,52	0,35	0,66*
Año embarazo (embarazo + 3 m postparto)	0,28 p=0,02*	0,57	0,60	1*
TAB 1 año postparto	0,14 p=0,03* p=0,04** p=0,001***	0,63*	0,57**	1,1***

La TAB el año posterior al parto en el grupo de gestaciones en las que no se había recibido previamente ningún TME fue significativamente mayor que la de las gestaciones que habían recibido previamente TME (1,11 vs 0,49; p=0,02).

Figura 55. Evolución de la TAB en los diferentes grupos según actitud con TME.

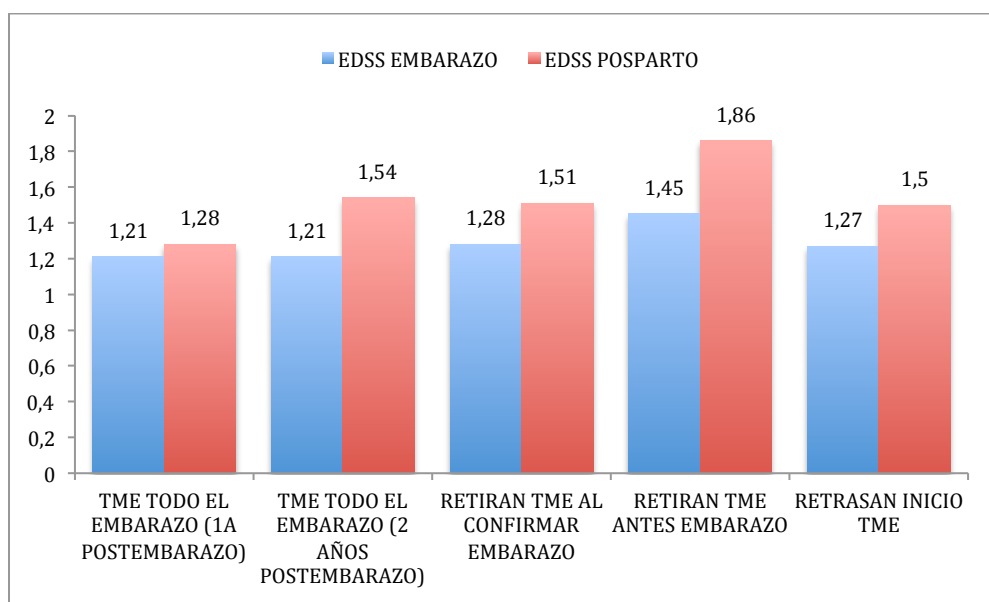
5.3.4.2 Evolución de la discapacidad en los diferentes grupos.

En el grupo que mantuvo TME toda la gestación, la puntuación media de la EDSS 1 año tras el parto no empeoró respecto a la EDSS al inicio el embarazo (1,28 vs 1,21 $p=0,157$). En el grupo que retiró TME al conocer embarazo la EDSS pasó de 1,28 al inicio del embarazo a 1,51 ($p=0,010$). En el grupo que retiró tratamiento antes del embarazo pasó de 1,55 al inicio del embarazo a 1,86 1 año tras el parto ($p=0,026$) y de 1,44 en el momento de la retirada del TME a 1,86 1 año tras el parto ($p=0,027$). En el grupo que decidió no iniciar TME la EDSS pasó de 1,27 al inicio de embarazo a 1,50 1 año tras el parto ($p=0,104$) y de 1,22 en el momento de la decisión de no iniciar TME a 1,50 1 año tras el parto ($p=0,095$). (Figura 56).

No se encontraron diferencias significativas en las medias de variación de la puntuación

EDSS desde la decisión de embarazo y desde el momento del embarazo hasta 1 año postparto entre los cuatro grupos.

Figura 56. Evolución de la EDSS desde inicio embarazo a 1 año postparto en los diferentes subgrupos.



5.3.4.3. Análisis comparativo de las variables de RM.

El 37,5% de las RM postparto en las gestaciones expuestas toda la gestación a TME habían empeorado respecto a la RM previa al embarazo frente a un 75% en el grupo que retrasó el inicio TME antes del embarazo, un 54,5% en el grupo que lo retiró antes del embarazo y a un 40% en el grupo que lo retiró en el momento del embarazo. Estas diferencias no fueron significativas.

5.3.4.4 Análisis comparativo de las variables obstétricas y perinatales.

No se observaron diferencias significativas entre los diferentes subgrupos respecto al peso medio del RN ($p=0,912$). Tampoco se encontraron diferencias en edad gestacional, porcentaje de RN con bajo peso, prematuridad, cesáreas, ni porcentaje de lactancia natural. Tampoco existieron diferencias significativas ($\chi^2 4,89$; $p=0,087$) en el porcentaje de gestaciones con complicaciones durante el embarazo, aunque fueron más frecuentes en el grupo que mantuvo TME todo el embarazo (28,6%). Las diferencias en el porcentaje de tratamiento preventivo postparto entre grupo que mantuvo TME todo el embarazo respecto al grupo que abandonó TME antes del embarazo y el que retrasó su inicio estuvo cerca de la significación ($p=0,059$ y $p=0,05$ respectivamente). (Tabla 47).

Tabla 47. Variables obstétricas y perinatales según actitud con TME.

	Grupo expuesto todo el embarazo a TME N=14	Grupo que retira TME antes embarazo N=21	Grupo que retira TME al conocer el embarazo N=28	Grupo que retrasa inicio TME N=9
Peso medio RN \pm DT	3009 \pm 445	3095 \pm 548	3018 \pm 508	3029 \pm 492
Edad gestacional media \pm DT	38,33 \pm 2,1	38,44 \pm 2,79	38,3 \pm 2,43	36,63 \pm 1,92
% Cesáreas	28,6	30	21,5	44,4
% Complicaciones embarazo	28,6	0	12,5	11,1
% RN < 37 semanas	16,7	16,7	18,5	37,5
% RN < 2500 gramos	14,3	10,5	25	11,1
% Lactancia materna	66,7	31,3	37,5	75
% Tratamiento preventivo postparto	0	22,2	21,7	25

5.3.5 Análisis comparativo entre mantener TME toda la gestación, retirar TME en el momento del embarazo y no iniciar o retirar TME antes del embarazo.

En 14 gestaciones se mantuvo el TME durante todo el embarazo (7 IFN- β y 7 AG) y fueron seguidas de manera prospectiva. De las 58 gestaciones restantes, obtenidas a partir del análisis retrospectivo de las bases de datos de los hospitales participantes, en 28 se había retirado el TME en el momento en el que se confirmó el embarazo (20 retiraron IFN- β , 7 AG y 1 NTZ) y en 30 se retiró antes de la gestación o se retrasó el inicio del TME. En 21 gestaciones se había retirado el TME antes del embarazo (14 IFN- β , 4 AG, 2 NTZ y 1 fingolimod) y en 9 gestaciones se decidió no iniciar TME para conseguir la gestación. (Tabla 48) .

Tabla 48. Distribución de las gestaciones según actitud tomada con TME.

DECISION TOMADA CON EL TME	
Mantener TME toda la gestación	14 gestaciones
Retirar TME al confirmar gestación	28 gestaciones
Retirar o no iniciar TME antes de la gestación	30 gestaciones

Las características demográficas basales de cada uno de los grupos en función de la actitud tomada con el TME se exponen en la tabla 49.

Tabla 49. Características demográficas basales en los subgrupos según actitud con TME.

	Exposición a TME todo el embarazo n=14	Retiran o retrasan inicio TME antes embarazo n=30	Retiran TME al conocer el embarazo n=28
Edad media (\pm DT)	32,92 (\pm 3.9)	31,57 (\pm 3,7)	31,18 (\pm 4,5)
T medio evolución EM (\pm DT)	6,29 (\pm 3)	5,2 (\pm 3,3)	5,6 (\pm 3,8)
mediana	6,5	4,5	4,5
EDSS media decisión (\pm DT)	1,21 (\pm 1)	1,31 (\pm 1,02)	1,28 (\pm 0,84)
Mediana	1	1	1
IIC	0-2	0-3,5	1-2
EDSS media embarazo (\pm DT)	1,21 (\pm 1)	1,40 (\pm 1,05)	1,28 (\pm 0,84)
Mediana	1	1	1
IIC	0-2	1-2	1-2
Rango	0-3	0-4	0-3
TAB 1 año antes	0,71	0,63	0,57
TAB 3 años antes	0,69	0,57	0,69

No existieron diferencias significativas en la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, puntuación media de EDSS en el momento de la decisión de embarazo, puntuación media de EDSS en el momento del embarazo, ni en el número de brotes 1 y 3 años antes de la decisión de embarazo.

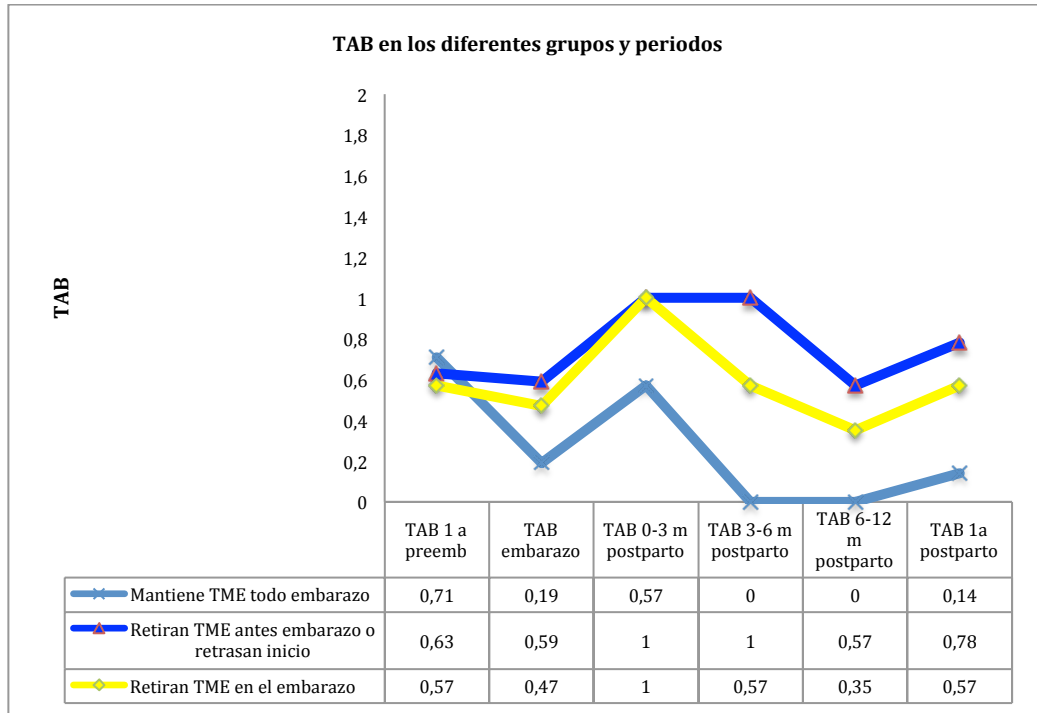
5.3.5.1. Diferencias en los brotes de EM.

La TAB durante el embarazo, aunque fue menor en el grupo que mantuvo TME durante todo el embarazo, no alcanzó significación estadística. En el segundo semestre postparto las diferencias entre el grupo que mantuvo TME todo el embarazo con el que retrasó su inicio o lo retiró antes del embarazo estuvieron cercanas a la significación (0 vs 0,57 vs 1 $p=0,053$). La TAB del año posterior al parto fue significativamente menor en el grupo que mantuvo TME respecto al grupo que retiró el TME antes del embarazo o retraso su inicio

(0,14 vs 0,78 $p=0,009$) y con el grupo que retiró TME al conocer el embarazo (0,14 vs 0,57 $p=0,04$). (Tabla 50 y Figura 57).

Tabla 50. Comparación en la TAB entre los distintos grupos según actitud con TME.

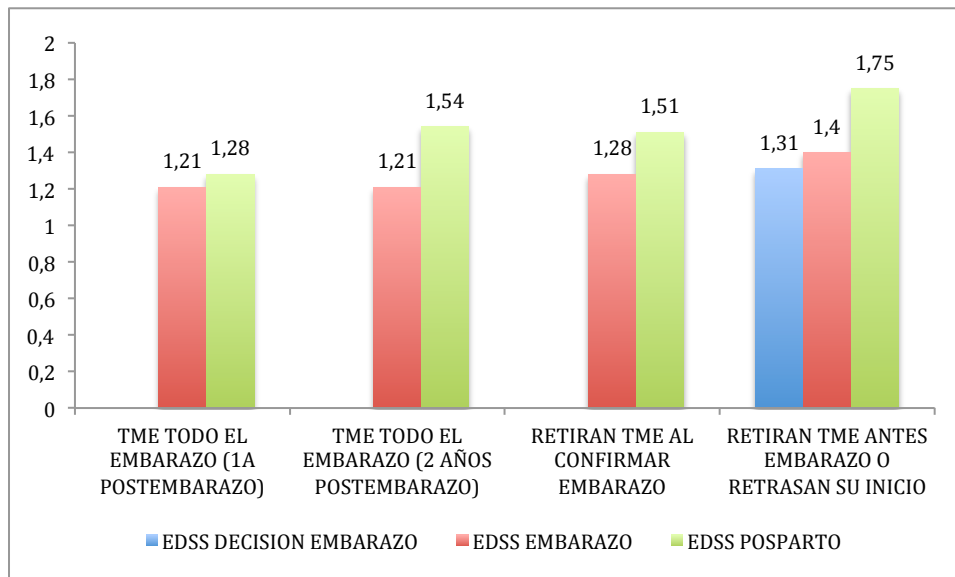
Períodos	TAB grupo expuesto todo el embarazo a TME N=14	TAB grupo retrasa o no inicia TME antes embarazo N=30	TAB grupo retira TME al conocer el embarazo N=28
Embarazo	0,19	0,59	0,47
0-3 meses postparto	0,57	1	1
3-6 meses postparto	0	1	0,57
6-12 meses postparto	0	0,57	0,35
Año embarazo (embarazo + 3 m postparto)	0,28	0,69	0,60
TAB 1 año postparto	0,14	0,78*	0,57**
	$p=0,009^*$		
	$p=0,04^{**}$		

Figura 57. Evolución de la TAB en los diferentes grupos.

5.3.5.2 Evolución de la discapacidad en los diferentes grupos.

En el grupo que mantuvo TME toda la gestación la puntuación media de la EDSS 1 año tras el parto no empeoró respecto a la EDSS al inicio el embarazo (1,28 vs 1,21 $p=0,157$). En el grupo que retiró TME al conocer embarazo la puntuación media de la EDSS pasó de 1,28 al inicio del embarazo a 1,51 ($p=0,010$). En el grupo que retiró o no inició TME la EDSS media pasó de 1,37 en el momento de la decisión del embarazo a 1,46 al inicio del embarazo y a 1,75 1 año tras el parto ($p < 0,001$). (Figura 58).

Figura 58. Evolución de la puntuación EDSS desde inicio embarazo a 1 año tras parto en los diferentes subgrupos.



5.3.5.3. Análisis comparativo de las variables de RM.

El 37,5% de las RM postparto habían empeorado en las gestaciones expuestas todo el embarazo a TME frente a un 60 % en el grupo que retiró o no inicio TME antes del embarazo y a un 40% en el grupo que lo retiró en el momento del embarazo. Estas diferencias no fueron significativas.

5.3.5.4 Análisis comparativo de las variables obstétricas y perinatales.

Respecto a las variables obstétricas y perinatales, las complicaciones durante el embarazo fueron más frecuentes en el grupo que mantuvo TME todo el embarazo, ya que se produjeron complicaciones en 4 de 14 gestaciones (28,6%) (2 amenazas de

aborto, 1 hematoma retroplacentario y 1 preeclampsia) (Tabla 51) aunque las diferencias no fueron significativas (χ^2 5,5; $p=0,13$).

Tabla 51. Variables obstétricas y perinatales según actitud con TME.

	Grupo expuesto todo el embarazo a TME N=14	Grupo que retrasa o no inicia TME antes embarazo N=30	Grupo que retira TME al conocer el embarazo N=28
Peso medio RN \pm DT	3009 \pm 445	3051 \pm 513	3018 \pm 508
Edad gestacional media \pm DT	38,33 \pm 2,1	37,88 \pm 2,65	38,3 \pm 2,43
% Cesáreas	28,6	37,9	21,5
% Complicaciones embarazo	28,6	4	12,5
% RN < 37 semanas	16,7	23,1	18,5
% RN < 2500 gramos	14,3	10,7	25
% Lactancia materna	66,7	45,8	37,5
% Tratamiento preventivo brotes postparto	0	23,1	21,7

5.3.6 Análisis comparativo entre grupos: Análisis comparativo entre el grupo que mantiene TME durante toda la gestación, con el resto de gestaciones que retiraron o no iniciaron TME.

La edad media de la enfermedad no fue diferente entre el grupo de pacientes que mantuvo TME todo el embarazo, respecto al resto de pacientes ($p=0,25$). Tampoco se encontraron diferencias en el tiempo de evolución de la EM ($p=0,42$), en la puntuación media de la EDSS al inicio del embarazo ($p=0,63$), ni entre la TAB 1 ($p=0,63$) y 3 años antes del embarazo ($p=0,67$). (Tabla 52).

Tabla 52. Diferencias en características basales entre las gestaciones en las que se mantuvo TME todo el embarazo y el resto de gestaciones.

	Exposición a TME todo el embarazo n=14	Resto de pacientes n=58
Edad media (\pm DT)	32,92 (\pm 3.9)	31,4 (\pm 4)
T medio evolución EM (\pm DT)	6,29 (\pm 3)	5,39(\pm 3,5)
mediana	6,5	4,5
EDSS decisión embarazo (\pm DT)		1,30 (\pm 0,9)
Mediana		1
IIC		1-2
EDSS embarazo media (\pm DT)	1,21 (\pm 1)	1,34 (\pm 0,955)
mediana	1	1
IIC	0-2	1-2
TAB 1 año antes	0,71	0,60
TAB 3 años antes	0,69	0,63

5.3.6.1 Diferencias en los brotes de EM.

No se encontraron diferencias en la media de brotes durante el embarazo ($p=0,21$) ni en el primer trimestre ($p=0,45$), segundo trimestre ($p=0,084$) y segundo semestre ($p=0,056$) tras el parto entre los 2 grupos, pero si existieron diferencias en la media de brotes del año completo tras el parto.

Se pudo comprobar una TAB significativamente menor el año posterior al parto en el grupo de gestaciones expuestas todo el embarazo a TME ($p=0,017$).

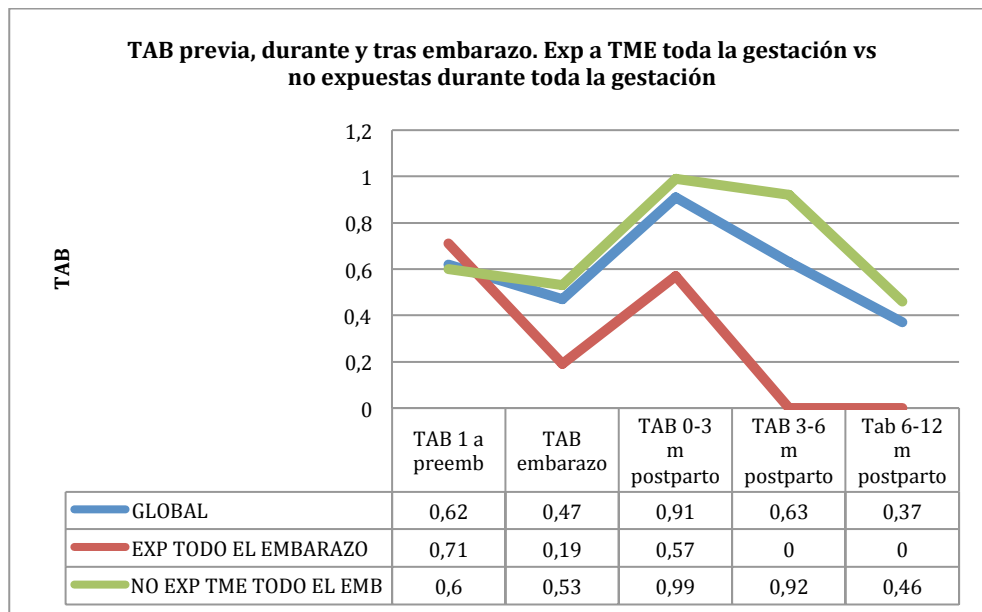
Las comparaciones entre las TAB en el grupo de pacientes expuestas y no expuestas durante todo el embarazo a TME se exponen en la tabla 53.

Tabla 53. Comparación entre TAB antes, durante y después del embarazo entre las gestaciones en las que se mantuvo TME todo el embarazo y el resto de gestaciones.

Periodos	TAB expuestas todo el embarazo a TME	TAB no expuestas todo el embarazo a TME	Comparación de tasas (p)
3 años preembarazo	0,69	0,63	0,67
1 año preembarazo	0,71	0,60	0,63
Embarazo	0,19	0,53	0,14
0-3 meses postparto	0,57	1	0,45
3-6 meses postparto	0	0,92	0,08
6-12 meses postparto	0	0,46	0,08
Año embarazo (embarazo + 3 m postparto)	0,28	0,66	0,1
1 año postparto	0,14	0,67	0,017

La evolución de la TAB durante el embarazo y tras el parto se exponen en la figura 59.

Figura 59. Evolución de la TAB entre gestaciones expuestas a TME todo el embarazo y el resto de gestaciones.



En la población expuesta todo el embarazo se produjo una disminución de TAB durante el embarazo (0,71 vs 0,19; $p=0,06$), un empeoramiento no significativo en los tres primeros meses tras el parto (0,19 vs 0,57; $p=0,24$) y posteriormente la actividad medida en forma de brotes se redujo a 0 entre 3 y 6 meses tras el parto (0,57 vs 0; $p=0,17$) y en el segundo semestre postparto (0,57 vs 0; $p=0,05$).

En la población no expuesta a TME todo el embarazo se produjo la misma curva de descenso en el embarazo respecto a la TAB pre-embarazo y un aumento cercano a la significación en los tres primeros meses tras el parto (0,53 vs 1; $p=0,063$) que se mantuvo en el segundo trimestre postparto (TAB=0,92) y no se redujo significativamente hasta el segundo semestre tras el parto (1 vs 0,46; $p=0,04$).

La TAB del año postparto fue significativamente menor en las pacientes que recibieron TME durante todo el embarazo respecto a las que no lo recibieron (0,14 vs 0,67 $p=0,017$). (Figuras 60 y 61).

Figura 60. Diferencias en TAB pre-gestacional, embarazo y postparto entre gestaciones expuestas a TME todo el embarazo y el resto de gestaciones.

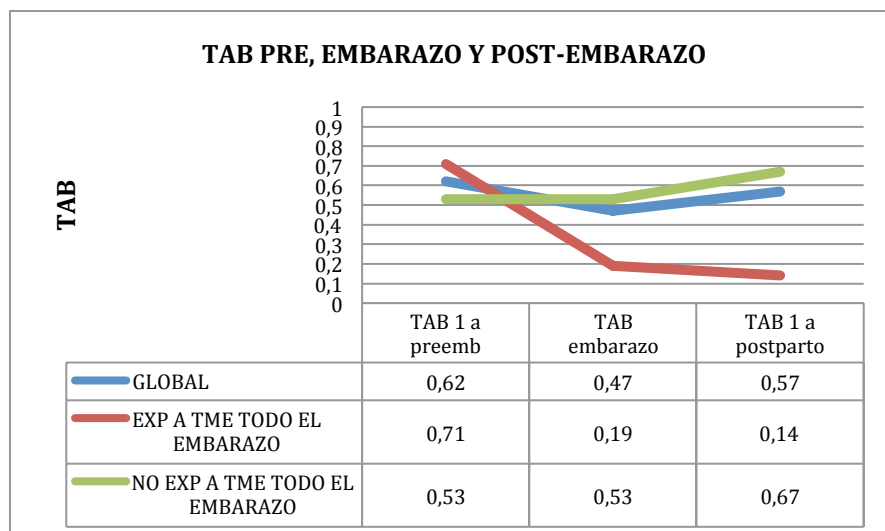
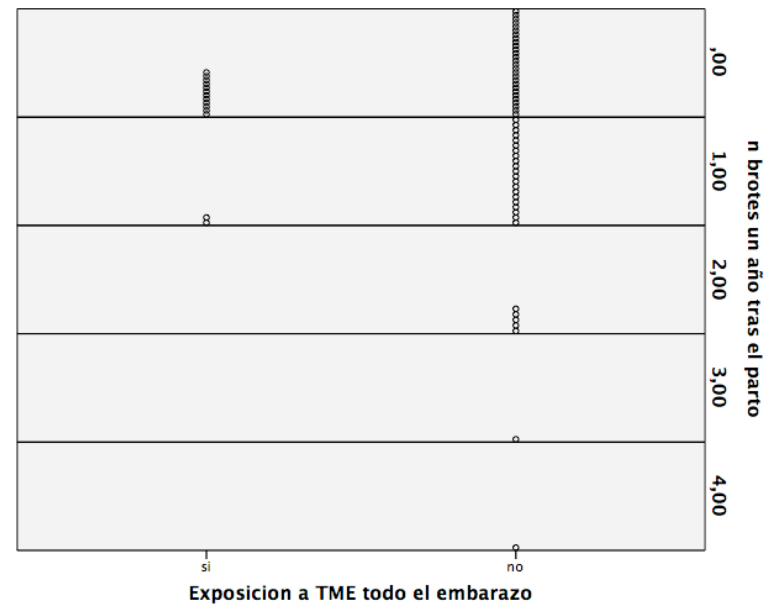


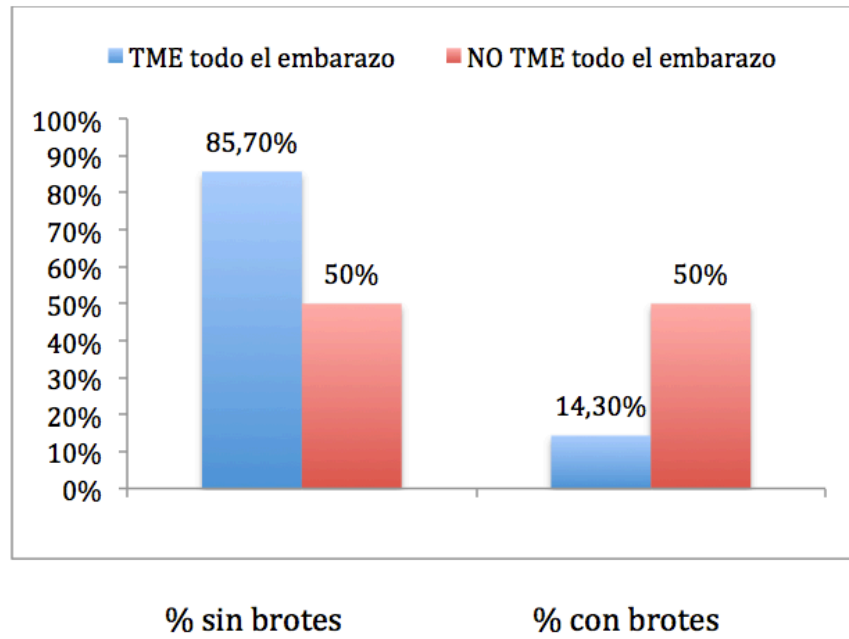
Figura 61. Distribución del número de brotes tras el parto en gestaciones expuestas a TME todo el embarazo y el resto de gestaciones.



Un 85,7% de pacientes en el grupo que mantuvo TME durante todo el embarazo habían estado libres de brotes 1 año después el parto frente a un 50% de las pacientes que no siguieron con TME todo el embarazo; estas diferencias fueron estadísticamente significativas (χ^2 5,83 $p=0,018$). (Figura 62).

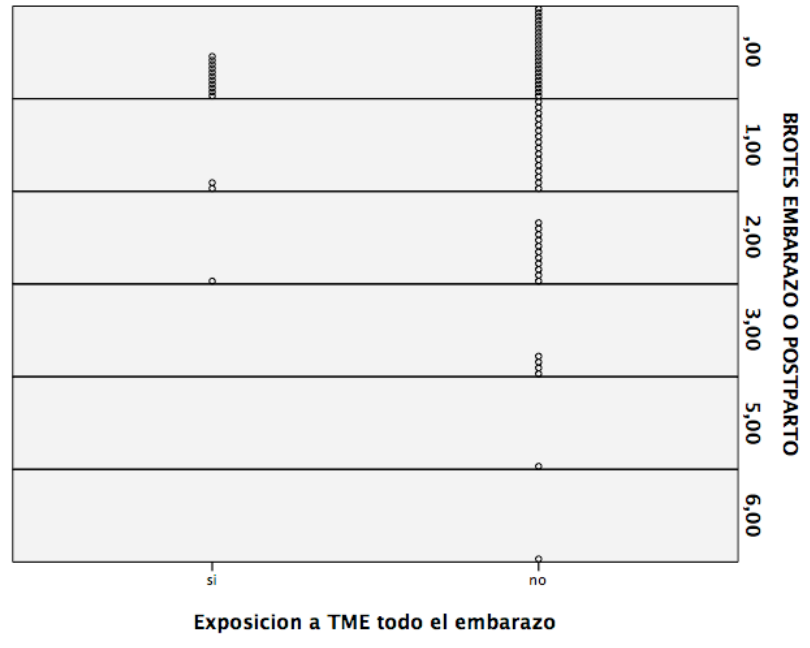
Las pacientes que recibieron TME durante toda la gestación tuvieron menos riesgo, (RR = 0,28 (0,08-1,06); $p=0,06$) de presentar brotes en el año posterior al parto.

Figura 62. Proporción de pacientes libres de brotes según exposición o no durante todo el embarazo a TME.



En un 78,6% de las gestaciones en las que se mantuvo todo el embarazo el TME no se produjeron brotes durante el embarazo ni un año tras el parto. En el resto de gestaciones sólo un 41,1% estuvo libres de brotes en embarazo y un año tras el parto (χ^2 6,3 $p=0,017$). La probabilidad de permanecer libre de brotes en embarazo o tras el parto fue casi 3 veces superior en las pacientes expuestas a TME durante todo el embarazo con RR= 0,36 (0,13-1,01) ($p=0,053$). (Figura 63).

Figura 63. Brotes durante el embarazo o tras el parto en pacientes expuestas y no expuestas toda la gestación a TME.



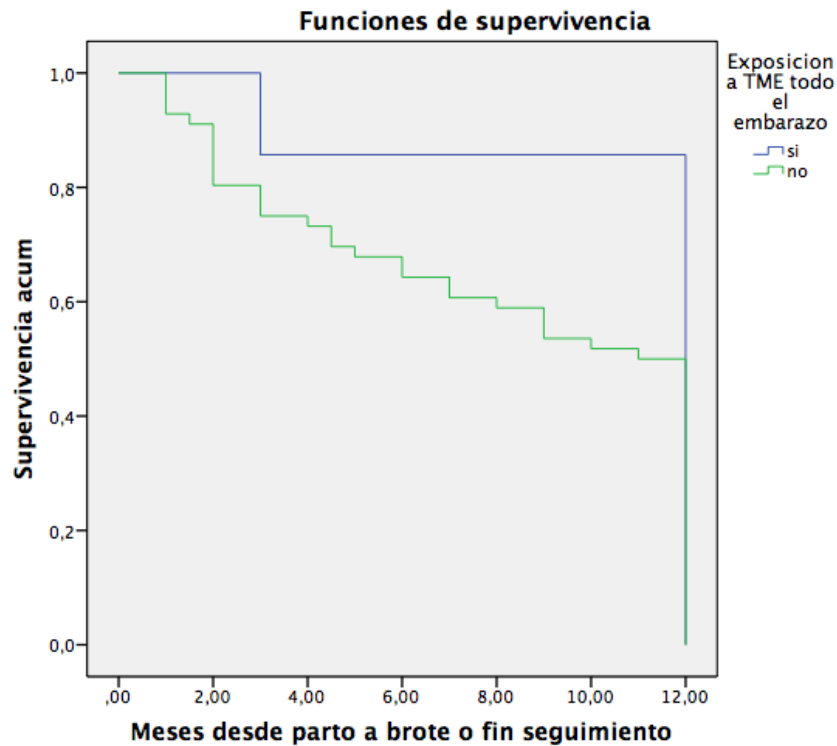
En las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se aprecian diferencias significativas entre las curvas de pacientes expuestas y no expuestas durante toda la gestación a TME. Las pacientes que continuaron todo el embarazo con TME permanecían en mayor proporción sin brotes tras el parto. Esta diferencia fue significativa ($p=0,027$) con una HR de 4,4 (1,02-18,02) ($p=0,014$). (Tabla 54, Figura 64).

Tabla 54. Comparaciones globales, permanencia sin brotes tras parto en gestaciones expuestas y no expuestas todo el embarazo a TME.

	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	4,90	1	,027

Prueba de igualdad de distribuciones para diferentes niveles de exposición a TME.

Figura 64. Supervivencia acumulada sin brotes en gestaciones expuestas y no expuestas todo el embarazo a TME.



5.3.6.2 Efectos sobre la discapacidad.

La puntuación media en la EDSS 1 año tras el parto no fue diferente entre las pacientes que habían estado expuestas y las que no a TME toda la gestación (1,28 vs 1,63 $p=0,323$).

La puntuación media de la EDSS en el grupo de pacientes expuestas todo el embarazo a TME pasó de 1,21 a 1,28 un año después del embarazo ($p=0,165$). En el grupo que no recibió TME durante todo el embarazo la puntuación media de la EDSS pasó de 1,34 al inicio del embarazo a 1,63 un año después del parto ($p < 0,001$). La puntuación media de la EDSS a los 2 años del parto en el grupo de pacientes expuestas todo el embarazo a

TME fue de 1,54 lo que significa un aumento significativo respecto a la EDSS inicial ($p=0,024$). Entre la EDSS al año y 2 años del parto no hubo diferencias significativas ($p=0,082$). (Figuras 65 y 66).

Figura 65. Variación en la puntuación media EDSS en el grupo que mantiene TME todo el embarazo.

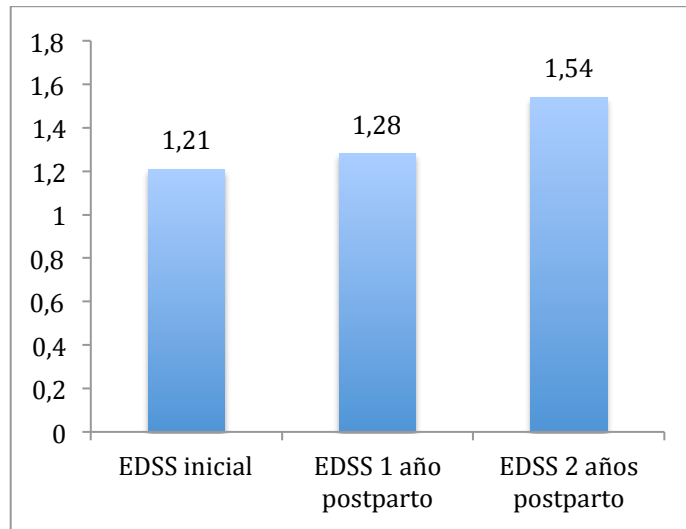
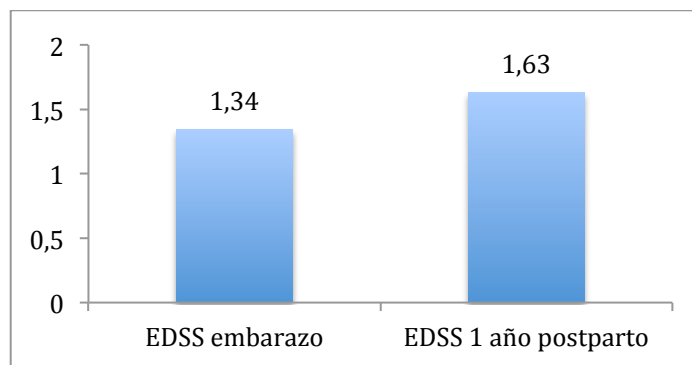


Figura 66. Variación en la puntuación media EDSS en el grupo no expuesto a TME durante todo el embarazo.



La puntuación media de la EDSS 2 años tras el parto en el grupo que mantuvo TME durante todo el embarazo no difería de la EDSS 1 año tras el parto en el resto de pacientes (1,54 vs 1,63 $p=0,83$).

La variación media en la puntuación EDSS desde el inicio del embarazo hasta 1 año después de parto empeoró menos aunque de manera no significativa en el grupo que mantuvo TME todo el embarazo (0,07 vs 0,26 $p=0,188$).

En el grupo que recibió TME durante todo el embarazo la puntuación media de la EDSS 1 año tras el parto empeoró en un 14,3% de las pacientes, en el grupo que no recibió TME durante todo el embarazo empeoraron su puntuación un 32,1% ($\chi^2 1,75$ $p=0,32$).

Un 71,4% de las gestaciones expuestas durante todo el embarazo a TME permaneció libres de brotes y de empeoramiento de EDSS en el periodo comprendido entre embarazo y 1 año tras el mismo. Sólo un 38,2% de las gestaciones no expuestas durante todo el embarazo a TME permaneció sin brotes ni progresión de discapacidad durante el embarazo y un año después. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($\chi^2 4,98$ $p=0,036$). El RR de permanecer sin brotes ni progresión de discapacidad durante el embarazo y un año después del parto fue de casi el doble, RR = 1,8 (1,16-2,99) en las gestaciones expuestas todo el embarazo a TME respecto al resto de gestaciones.

5.3.6.3 Diferencias en los parámetros de RM.

Un 37,5% (3/8) de las pacientes que mantuvo TME todo el embarazo mostraron empeoramiento en al RM postparto frente a un 50% (15/30) de las gestaciones que no mantuvo TME durante toda la gestación ($\chi^2 0,39$ $p=0,69$).

5.3.6.4 Análisis de los resultados obstétricos y perinatales en función de la exposición o no a TME durante el embarazo.

Las diferencias en las variables obstétricas y perinatales se resumen en la tabla 55.

No se hallaron diferencias en la edad gestacional (38,33 vs 38,09 semanas; $p=0,762$) ni en el peso del recién nacido entre las gestaciones con exposición a TME durante todo el embarazo y las no expuestas durante toda la gestación a TME (3009 ± 445 vs 3035 ± 506 gramos; $p=0,862$).

Un 28,6% de los partos en las gestaciones expuestas todo el embarazo a TME fue por cesárea frente a un 29,8% en el resto de gestaciones ($\chi^2 0,008$ $p=0,927$).

Las gestaciones expuestas todo el embarazo a TME sufrieron más complicaciones, esta diferencia resultó cercana a la significación estadística. Un 28,6% sufrió complicaciones durante el embarazo, en 2 gestaciones (14,3%) se comunicaron amenazas de aborto y en 2 gestaciones (14,3%) otras complicaciones; frente a un 8,2% de complicaciones en el grupo no expuesto todo el embarazo a TME ($\chi^2 4,89$ $p=0,065$), con sólo 1 amenaza de aborto.

Un 14,3% de las gestaciones con exposición completa a TME acabó en parto prematuro frente a 19 % del resto de gestaciones ($\chi^2 0,167$ $p=1$). Un 14,3 % de las gestaciones con exposición todo el embarazo a TME frente a un 13,8 % del resto de gestaciones resultó en RN de bajo peso. La exposición a TME durante todo el embarazo no se asoció con bajo peso al nacer ($\chi^2 0,002$ $p=1$).

Aunque un mayor porcentaje de madres que habían estado expuestas a TME optaron por lactancia materna las diferencias no fueron significativas (66,7% vs 41,7%; $\chi^2 2,41$ $p=0,195$).

No se utilizó tratamiento preventivo de brotes tras el parto en ninguna de las gestaciones expuestas a TME durante todo el embarazo y se utilizó en un 22,4% de las no expuestas todo el embarazo a TME.

Tabla 55. Comparación en variables obstétricas y perinatales entre gestaciones con exposición a TME durante el embarazo y el resto de gestaciones.

	Exposición todo el embarazo a TME	No exposición todo el embarazo a TME
Peso RN medio ± DT	3009 ± 445	3035 ± 506
Edad gestacional media ± DT	38,33 ± 2,1	38,09 ± 2,52
% Cesáreas	28,6	29,8
% Complicaciones embarazo	35,7	8,2
% RN < 37 semanas	16,7	20,8
% RN < 2500 gramos	14,3	17,9
% Lactancia materna	66,7	41,7
% Tratamiento preventivo brotes postparto	0	22,4

VI – DISCUSIÓN

6. DISCUSION

Los aspectos del embarazo y el parto son especialmente relevantes en la EM fundamentalmente por su predominancia en el sexo femenino y su inicio habitualmente en la edad fértil (Noseworthy et al. 2000; Compston & Coles 2002; Amato & Portaccio 2015; Capra et al. 2017; Trojano et al. 2012; Cocco et al. 2008). En los últimos años, además, ha adquirido un renovado interés por la aparición de un buen número de nuevos TME, por la instauración del paradigma del tratamiento precoz en la EM y en el SCA (lo que hace que las mujeres se expongan de manera temprana a TME) y por el retraso en la edad en la que se producen las gestaciones. Esto ha conducido a que cuestiones como la influencia del embarazo sobre la gestación y viceversa y los posibles efectos de una exposición fetal a los TME sean cada vez más importantes a la hora de informar y asesorar a las pacientes, tanto al inicio de la enfermedad como durante su curso.

Aspectos tan importantes como la planificación familiar, la decisión de tratamiento o no, la actitud ante una gestación no programada, técnicas de reproducción asistida, interrupción de embarazo, lactancia, etc. son temas que se afrontan cada vez más en la consulta de EM y que la mayoría de las pacientes consultan a sus neurólogos antes del embarazo. Sin embargo, en nuestra cohorte según contestaron los propios neurólogos encargados de las pacientes, en un 39% de las gestaciones no se había tenido en cuenta la posibilidad de una futura gestación antes de elegir el TME y en un 12,6 % no se había decidido previamente que actitud tomar con el TME en caso de deseo de embarazo.

Como se ha visto, los estudios de historia natural de la EM durante el embarazo en la era anterior a la existencia de TME (Confavreux et al. 1998; Korn-Lubetzki et al. 1984; Frith & McLeod 1988; Gezzi & Caputo 1981; Bernardi et al. 1991), han demostrado que durante el embarazo se produce una disminución en la actividad de la enfermedad que se sigue después del parto, sobre todo en el primer trimestre, de un incremento en la actividad

de la enfermedad superior incluso a la previa al embarazo. De este modo la actividad global en el año de embarazo, considerando como tal la gestación y el primer trimestre tras el parto, es similar a la del año previo al embarazo. La conclusión de estos trabajos es que el embarazo no afecta negativamente a la evolución de la EM.

Los principales estudios de evolución de la EM en el embarazo y tras el parto están realizados antes del uso generalizado de TME (Gezzi & Caputo 1981; Korn-Lubetzki et al. 1984; Frith & McLeod 1988; Bernardi et al. 1991; Confavreux et al. 1998) o, en el caso de los más recientes, en pacientes a las que, en su gran mayoría, se retiraba el TME antes del embarazo o en las primeras semanas del mismo (Achiron et al. 2004; Haas & Hommes 2007; Saraste et al. 2007; De las Heras et al. 2007; Fernandez Liguori et al. 2009; Hellwig et al. 2012; Finkelsztejn, Brooks, et al. 2011; Hughes et al. 2014; Fares et al. 2016; Sandberg-Wollheim et al. 2005; Sandberg-Wollheim et al. 2011; Boskovic et al. 2005; Patti et al. 2008; Hellwig, Beste, et al. 2009; Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009; Thiel et al. 2016; Herbstritt et al. 2016; Lu et al. 2012; Cuello et al. 2017). Estos trabajos, en su mayoría confirman que durante el embarazo se reduce el riesgo de brotes y que tras el parto se produce un incremento, sobre todo en el primer trimestre, por encima de la TAB durante el embarazo y el año previo al mismo. Sólo en unas pocas publicaciones se comunica alguna serie con pocas mujeres que mantienen TME durante toda la gestación (Fragoso et al. 2009; Fragoso et al. 2010; Salminen et al. 2010; Hellwig & Gold 2011; Hellwig et al. 2012; Dung & Panda 2014), la mayor de ellas constituida por 12 mujeres que mantuvieron AG durante todo el embarazo (Fragoso et al. 2009).

Por lo general los estudios publicados hasta la fecha no reflejan de manera fidedigna la situación actual, ya que incluso en publicaciones relativamente recientes, se describen series de pacientes en las que el porcentaje de uso previo de TME antes del embarazo oscila entre el 22 y el 57% (Hellwig, Brune, et al. 2008; Fernandez Liguori et al. 2009; Jalkanen et al. 2010; Saraste et al. 2007; Hughes et al. 2014; Amato et al. 2010; Patti et al. 2008; Thiel et al. 2016; Cuello et al. 2017).

Por otra parte, la mayoría de series publicadas refieren muestras con porcentajes de gestaciones expuestas a TME muy bajos; desde 5-16% (Lu et al. 2012; Paavilainen et al. 2007; Yalcin et al. 2017; Hughes et al. 2014; Saraste et al. 2007; Fernandez Liguori et al. 2009; Jalkanen et al. 2010; Cuello et al. 2017) al 35-40% (De las Heras et al. 2007; Fragoso et al. 2013; Hellwig et al. 2012) y además no incluyen pacientes tratadas con fármacos de segunda línea. Estas cifras reflejan una gran variabilidad en la práctica clínica entre diferentes áreas pero también diferencias en las prácticas individuales entre los neurólogos. Por otra parte no parece que representen la situación actual de la EM, en la cual la mayor parte de los pacientes están en tratamiento. Según el barómetro de EM de 2015, un 65% de los pacientes con EM están en tratamiento en España. Si descontamos las formas progresivas (10-15%) y benignas prácticamente todas las formas RR están en tratamiento (European Multiple Sclerosis Platform 2015). En un reciente estudio acerca de los costes de la EM en nuestro país un 78% de los pacientes recibía algún TME (84% de los pacientes con EDSS entre 0-3, 75% de con EDSS entre 4-6,5 y sólo 50% de formas entre 7-9). Estas cifras son similares a las de un estudio norteamericano en el que se refiere que hasta el 80% de las formas RR de EM está en tratamiento, a pesar de que en algunos países determinados pacientes no pueden acceder a los tratamientos por problemas de aseguramiento (Wang et al. 2016).

Si se tiene en cuenta que cerca del 50% de los embarazos en nuestro medio ocurre sin planificación previa (Fernandez Liguori et al. 2009; Singh et al. 2010; Finer & Zolna 2016), y aunque existen variaciones geográficas y en otras series de gestaciones en EM se aportan cifras menores (Hellwig, Brune, et al. 2008) el porcentaje de embarazos con exposición a TME por embarazo accidental o no programado debería ser mayor en las series representativas de la población real. En nuestra cohorte un 35% de los embarazos no fue programado, una cifra idéntica a la comunicada en otro estudio reciente en población general en nuestro país (Lete et al. 2015).

Las series más recientes sobre embarazo y EM reflejan porcentajes más elevados de exposición durante el embarazo a TME (Thiel et al. 2016; Herbstritt et al. 2016) pero la serie que refleja mayores porcentajes de exposición a TME durante el embarazo es la brasileña con cifras cercanas al 70% (Fragoso et al. 2009; Finkelsztejn, Fragoso, et al. 2011).

Para el estudio de la evolución de la EM durante el embarazo y tras el parto, ya que no se pueden realizar estudios aleatorizados doble ciego, los expertos opinan que la mejor evidencia se obtendría a partir de estudios abiertos en los que la información sea obtenida por los propios médicos (Fragoso et al. 2013) para evitar sesgos que se pueden producir en aquellos registros voluntarios en los que son las propias pacientes las que proporcionan la información a través de encuestas por correo postal o por internet (Thiel et al. 2016; Hellwig, Brune, et al. 2008; Fernandez Liguori et al. 2009).

En este estudio se analiza la evolución de la EM durante el embarazo y tras el parto en dos cohortes de pacientes, una de ellas seguida prospectivamente, formada por pacientes que mantuvieron un TME (IFN- β o AG) durante toda la gestación y la otra, analizada de manera retrospectiva a partir de las bases de datos de las consultas específicas y Unidades de EM de seis hospitales de tres Comunidades Autónomas de nuestro país, compuesta por pacientes que quedaron embarazadas tras el diagnóstico de EM. En total se analizó la evolución de 78 gestaciones, de las cuales 72 de ellas, de 69 madres distintas, finalizaron con el nacimiento de 76 RN vivos. En nuestra serie un 87,5% (63/72) de las gestaciones había recibido TME hasta el momento del embarazo o poco antes, en un 58,33% (42/72) hubo exposición a TME al menos durante el primer trimestre del embarazo y en un 19,4% (14/72) se mantuvo TME durante toda la gestación lo que consideramos una situación más “realista” acerca de cual es la situación actual de las mujeres con EM.

Consideramos relevante la alta proporción de gestaciones expuestas a TME ya que hasta la fecha, como se ha visto, la mayoría de la información sobre el curso de la EM durante y tras el embarazo procede de gestaciones sin exposición a TME.

La resolución sobre la actitud a tomar con el TME se basó en la experiencia de los neurólogos responsables y en la opinión de las pacientes basada en la información recibida de sus médicos. Estas decisiones se vieron influenciadas, sin duda, por la actividad previa de la enfermedad, y así las pacientes que abandonaron TME para programar un embarazo habían tenido una TAB significativamente menor en los 3 años anteriores. Se pudo demostrar la existencia de variabilidad en la práctica clínica entre los diferentes centros. En un centro se mantuvo IFN- β o AG durante toda la gestación a un 45% de todas las gestaciones, mientras en otros centros no se les mantuvo TME durante toda la gestación a ninguna paciente.

Las características basales de las pacientes estudiadas son muy similares al estudio PRIMS (Confavreux et al. 1998; Vukusic et al. 2004), que al tratarse de un estudio multicéntrico, internacional, prospectivo y con 227 gestaciones se puede considerar como el estudio de referencia sobre embarazo y EM. La edad media de las pacientes en el momento de la gestación fue de 31,6 años (30 años en PRIMS), habían sido diagnosticadas una media de 5,6 años antes (en PRIMS 6 años), presentaban una puntuación media de EDSS en el momento de embarazo de 1,3 (idéntica a PRIMS) y una TAB el año previo al embarazo o a la decisión de embarazo de 0,62 (0,7 en PRIMS) por lo que un sesgo de selección es poco probable dada la similitud con la población analizada en PRIMS. Las pacientes habían sido tratadas según la práctica clínica habitual y atendidas en consultas monográficas o Unidades de EM y habían sido seguidas por sus neurólogos habituales, lo que reduce las posibilidades de sesgo de memoria en la cohorte retrospectiva, aunque no se puede descartar por completo (brotos por los que no se consulta o se consulta de manera no programada y no son anotados en la historia clínica, complicaciones leves durante el embarazo, etc.).

Dado que aspectos relacionados con la actividad y pronóstico de la enfermedad pueden intervenir a la hora de planificar o no una gestación en pacientes con EM, se decidió no utilizar un grupo control de pacientes con EM sin gestaciones y se compararon los datos clínicos y radiológicos durante el embarazo y tras el parto con el periodo pre-gestacional, actuando las propias pacientes como controles de sí mismas.

Se pudo confirmar en la serie completa de 72 gestaciones un descenso, aunque no estadísticamente significativo, de la TAB durante el embarazo respecto al año anterior y un incremento significativo, prácticamente del doble, durante el primer trimestre postparto respecto a la TAB durante el embarazo para reducirse a partir del segundo trimestre postparto y sobre todo en el segundo semestre postparto. Este patrón de descenso de brotes durante el embarazo con incremento en el primer trimestre postparto ha sido ampliamente descrito en la literatura (Gezzi & Caputo 1981; Korn-Lubetzki et al. 1984; Frith & McLeod 1988; Bernardi et al. 1991; Confavreux et al. 1998; Achiron et al. 2004; Salemi et al. 2004; Saraste et al. 2007; De las Heras et al. 2007; Paavilainen et al. 2007; Fernandez Liguori et al. 2009; Airas et al. 2010; Finkelsztejn, Fragoso, et al. 2011; Portaccio et al. 2011; Pastò et al. 2012; Hellwig et al. 2012; Hughes et al. 2014; Benoit et al. 2016) y confirmado en el meta-análisis de Finkelsztejn con más de 1200 gestaciones (Finkelsztejn, Brooks, et al. 2011) y se ha comprobado también en estudios radiológicos (Paavilainen et al. 2007; Saraste et al. 2006).

En otras series similares a la nuestra, aunque se ha apreciado un importante aumento de brotes en el postparto inmediato, el descenso de la actividad clínica durante el embarazo no ha sido significativo (Poser & Poser 1983; Nelson et al. 1988; Birk et al. 1990; Roullet et al. 1993; Worthington et al. 1994). Pensamos que la reducción de brotes en el embarazo podría no haber sido significativa debido a la posibilidad de aparición de fenómenos de rebote de la enfermedad durante el embarazo en pacientes que retiraron TME antes del mismo. Al excluir del análisis a las pacientes que habían retirado TME antes de la gestación, la TAB durante el embarazo se redujo respecto a la TAB el año

previo a la gestación aunque sin alcanzar la significación estadística. Quizás con un mayor número de pacientes en este grupo se podría haber confirmado la existencia de fenómenos de rebote tras abandono de TME.

Sí se ha podido demostrar la existencia de fenómeno de rebote en el grupo de pacientes que abandonaron TME para conseguir un embarazo, ya que la TAB en los meses transcurridos hasta que conseguía la gestación o abandonaron la idea del embarazo y reiniciaron TME, aumentó de manera significativa respecto a la TAB el año anterior al abandono del tratamiento.

Dado que los datos de actividad pre-gestacional de la enfermedad se obtuvieron de manera retrospectiva puede que ésta estuviera infraestimada, pero en ese caso las diferencias entre actividad pre-gestacional y gestacional serían todavía más acentuadas, pero por el contrario se podría infravalorar un efecto mayor del embarazo como supresor de la actividad de la EM.

Al igual que se describió en el estudio PRIMIS (Vukusic et al. 2004), en nuestra serie la TAB del llamado año de embarazo, que comprende la gestación y el primer trimestre postparto, fue idéntica a la TAB el año pre-gestacional (0,61 vs 0,62) lo que confirma que el embarazo no tiene un efecto perjudicial sobre el curso y evolución de la EM.

A pesar de la alta proporción de gestaciones expuestas a TME, hasta en un 26% de ellas se evidenció actividad en forma de brotes durante el embarazo, cifra similar a las que se recogen en la mayoría de series publicadas y que está entre el 20 y el 32% (Haas & Hommes 2007; Worthington et al. 1994; Vukusic et al. 2004; Jalkanen et al. 2010; Saraste et al. 2007; Paavilainen et al. 2007; Hellwig, Brune, et al. 2008; Cuello et al. 2017). Por tanto, aunque se considere al embarazo como una época en la que la actividad de la enfermedad disminuye, ésta no se detiene y hasta 1 de cada 4 mujeres presentará un brote durante el embarazo.

En nuestro estudio hemos encontrado que la presencia de brotes en el año y 3 años anteriores al embarazo como también se ha descrito por otros autores (Benoit et al. 2016); la existencia de brotes antes del embarazo en las pacientes que retiran TME para conseguir una gestación y las puntuaciones más elevadas en la EDSS en el momento de la gestación se asociaron también con un mayor riesgo de brotes durante el embarazo.

A pesar de que existía una débil correlación entre el número de brotes 1 y 3 años antes del embarazo y el número de brotes durante el embarazo, en nuestro estudio el riesgo de presentar brotes durante el embarazo fue menor en las pacientes que no habían presentado brotes en los 3 años previos al embarazo. Las gestaciones con EDSS inicial $\geq 1,5$ tuvieron un riesgo relativo 3,6 veces mayor de presentar brotes durante la gestación.

Dos estudios recientes han comunicado que las gestaciones expuestas durante el primer trimestre a IFN- β (Thiel et al. 2016) y a AG (Herbstritt et al. 2016) podrían presentar menos brotes durante el embarazo que las gestaciones no expuestas a TME. En nuestra serie los datos son similares, ya que la TAB durante el embarazo en la cohorte prospectiva de pacientes que mantuvieron IFN- β o AG durante toda la gestación fue más de un 60% menor que la TAB en el resto de gestaciones. Este dato nos parece interesante a pesar de que la diferencia entre tasas no fuese estadísticamente significativa, probablemente debido al pequeño tamaño muestral de esta cohorte.

Por otra parte, las mujeres que abandonaron su TME para conseguir un embarazo y que sufrieron brotes antes del embarazo multiplicaron su riesgo de brotes durante la gestación por 11. De esta forma, muchas de las pacientes que deciden retirar sus TME por miedo a los posibles efectos sobre el feto, tendrían un alto riesgo de brotes durante el embarazo y podrían requerir el uso de corticoides que no están exentos de riesgo de malformaciones y bajo peso al nacer (Carmichael et al. 2007; Park-Wyllie et al. 2000; Thiel et al. 2016).

En nuestro estudio, un 21,4% de las gestaciones se siguió de un brote en el primer trimestre tras el parto, dato similar al de otras series (De las Heras et al. 2007; Nelson et al. 1988; Fernandez Liguori et al. 2009) y un poco superior al 16,3% observado por Yalcin *et al* (Yalcin et al. 2017) y al obtenido por Hughes *et al* (Hughes et al. 2014). Aunque la mediana de tiempo de evolución de la EM era idéntica a la de nuestra serie (5,6 años), en este último estudio las pacientes fueron más jóvenes (mediana 24,4 años), la mediana de EDSS era algo mayor (1,5 vs 1) y tenían una TAB pre-gestacional menor (0,32); por lo que quizás en el estudio de Hughes *et al* existan sesgos de selección (las pacientes más benignas probablemente decidieran con más probabilidad un embarazo) y sesgo de memoria ya que la mediana de tiempo desde el embarazo hasta la selección fue de 11 años.

Otros estudios tienen porcentajes de pacientes con brotes en los primeros meses postparto mucho más elevados (Benoit et al. 2016; Roullet et al. 1993; Beaber et al. 2014; Cuello et al. 2017; Jalkanen et al. 2010). Quizá no sea casual el hecho de que estos trabajos presentan porcentajes de exposición a TME durante y antes del embarazo muy bajos. Si el uso de TME antes y durante la gestación previene la aparición de brotes postparto, las diferencias en la utilización de TME entre nuestra serie y éstas podrían explicar esta disparidad.

Se pudieron confirmar algunos factores predictores de brotes postparto ya encontrados en otros estudios como fueron la presencia de brotes el año previo a la gestación (Vukusic et al. 2004; Portaccio et al. 2011; Fernandez Liguori et al. 2009; Hughes et al. 2014; Pastò et al. 2012), la existencia de brotes durante el embarazo (Vukusic et al. 2004; Saraste et al. 2007; Hughes et al. 2014; Pastò et al. 2012) y una mayor puntuación en la EDSS en el momento del embarazo (Vukusic et al. 2004; Pastò et al. 2012; Hughes et al. 2014). Podría parecer sorprendente que una mayor puntuación en EDSS se relacione con mayor actividad de brotes, pero se podría explicar por tratarse de pacientes jóvenes, con

puntuaciones medias de EDSS bajas y con pocos años de evolución de enfermedad por lo que aún se encuentran en la fase inflamatoria de la EM.

A pesar de que la presencia de brotes en el embarazo fue predictora de brotes tras el parto, un 33% de las gestaciones que no tuvo brotes durante el embarazo sufrió algún brote tras el parto. Cifras similares han sido descritas por otros autores (Portaccio et al. 2014), y por tanto el hecho de no presentar brotes durante la gestación no impide que el periodo postparto, sobre todo el primer trimestre, sea un período crítico de riesgo para sufrir brotes de la enfermedad.

Hellwig *et al* en 2012 comunicaron, a partir de los datos obtenidos de 335 gestaciones de la base de datos de gestaciones en pacientes con EM en Alemania, que las gestaciones que habían estado expuestas a IFN- β (78 pacientes con media de exposición $8,8 \pm 0,5$ semanas, 4 de ellas lo mantuvieron toda la gestación) o a AG (41 pacientes con media de exposición $6,5 \pm 6,7$ semanas, 1 de ellas lo mantuvo toda la gestación) presentaron significativamente menos brotes en el primer trimestre postparto (Hellwig et al. 2012). De la misma forma Fragoso *et al* en 2013 (Fragoso et al. 2013), observaron un menor número de brotes postparto en un grupo de 61 gestaciones expuestas a TME una media de $18,4 \pm 13,2$ semanas (41 a IFN- β , 17 a AG, 2 a Igs y 1 a corticoides orales a altas dosis), que se mantenía una vez excluidas, por su probable efecto en prevención de brotes postparto, las pacientes que habían recibido Igs o corticoides en cualquier momento. En nuestra serie también pudimos demostrar que la exposición durante la gestación a TME se asoció de manera significativa a un menor riesgo de brotes tras el parto, con un RR de 0,44. Tanto las pacientes con exposición a TME hasta la confirmación del embarazo (excepto una paciente con NTZ, el resto recibían IFN- β o a AG), como las que mantuvieron durante toda la gestación el tratamiento con IFN- β o a AG, presentaron menos brotes, con una menor TAB y una significativa mayor proporción de pacientes libres de brotes el año posterior al parto. Este dato nos parece muy importante ya que probablemente las pacientes que mantuvieron el TME todo el embarazo o al menos

hasta el momento de la gestación podrían ser *a priori* para sus médicos y para ellas mismas *a priori* más graves o activas a diferencia de las pacientes más proclives a abandonar o retrasar el inicio del TME que podrían ser consideradas en principio menos graves o activas. De hecho las mujeres que retiraron TME antes de conseguir un embarazo presentaban una TAB significativamente menor en los 3 años anteriores al embarazo que las pacientes que lo retiraron en el momento en el que se confirmó la gestación (0,39 vs 0,67; $p=0,019$) y que las que lo mantuvieron todo el embarazo (0,39 vs 0,69; $p=0,03$).

Las pacientes que retiraron TME se mantuvieron varios meses sin tratamiento (media de 7 meses) y en ese período sin TME la TAB se incrementó hasta 0,98 lo que supuso un aumento significativo respecto a las TAB 1 y 3 años antes de la retirada de TME.

Por tanto las pacientes que retiraron el TME antes del embarazo, a pesar de presentar menos actividad clínica de la enfermedad en los años previos al embarazo presentaron más actividad clínica en el año posterior al parto.

Como novedad no descrita previamente, nuestro estudio aporta dos nuevos factores que se asociaron directamente con los brotes tras el parto: las pacientes que mantuvieron IFN- β o AG durante toda la gestación presentaron una TAB el año postparto significativamente menor que el resto de pacientes y por el contrario las pacientes que habían abandonado el TME más de 3 meses antes del embarazo presentaron un riesgo más elevado de presentar brotes tras el parto.

Algunos autores han descrito que la exposición a TME los 2 años anteriores al embarazo podría prevenir la aparición de brotes tras el parto (Hughes et al. 2014). En nuestro análisis se confirman datos similares ya que, a pesar de que el grupo de gestaciones en las que no se había recibido previamente ningún TME era muy pequeño, la TAB el año

posterior al parto en este grupo fue significativamente mayor que la de las gestaciones que habían recibido previamente TME.

Dado que la presencia de brotes los años anteriores del embarazo se relaciona con la presencia de brotes durante el embarazo y tras el parto, que el uso de TME en los 2 años previos al embarazo previene brotes postparto, que las gestaciones expuestas a IFN- β o AG sufren menos brotes durante el embarazo (Thiel et al. 2016; Herbstritt et al. 2016) y como hemos comprobado en nuestra serie y en otras (Hellwig et al. 2012; Fragoso et al. 2013) también pueden presentar menos brotes tras el parto y que, como aportamos en nuestro estudio, el abandono de TME más de tres meses antes del embarazo aumenta el riesgo de brotes tras el parto, parece fundamental conseguir el control de la enfermedad antes de la gestación iniciando un TME antes de la misma hasta preferiblemente no tener brotes en 1 año e intentar mantener a las pacientes con un TME de bajo riesgo para el feto y no abandonarlo al menos hasta la gestación.

Tras el parto, con la reversión de los cambios hormonales (descenso de estrógenos y progesterona) se produce el retorno a la situación inmunológica anterior al embarazo. En algunos casos se puede producir lo que algunos autores (Airas 2015) han denominado un estado similar al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) o a un rebote en la actividad de la enfermedad. Este fenómeno se puede ver potenciado en aquellas pacientes que han retirado el TME antes al inicio del embarazo. En el caso de NTZ ha sido bien definido y se ha demostrado en algunos casos, tras el abandono del tratamiento un aumento de la actividad de la enfermedad por encima de los niveles previos al inicio del mismo (Vellinga et al. 2008; Kerbrat et al. 2011; Killestein et al. 2010; Baumgartner et al. 2012; Sorensen et al. 2014). También se ha descrito fenómeno de rebote en algunos pacientes tras abandono de fingolimod (Berger et al. 2015; Havla et al. 2012; Beran et al. 2013; Alroughani et al. 2014; Faissner et al. 2015; Hatcher et al. 2016) y DMF (Beran et al. 2013). En el caso de IFN- β se ha descrito una recuperación de la actividad clínica y radiológica previa al tratamiento generalmente tras un periodo refractario de varios

meses (Siger et al. 2011; Richert et al. 2000; Wu et al. 2005) aunque hasta en un 20% de pacientes puede ocurrir en el primer mes tras su retirada (Siger et al. 2011). En nuestra muestra se puede demostrar que las 27 gestaciones que abandonan TME (19 casos IFN- β , 5 AG, 2 NTZ y 1 fingolimod) sufren un rebote en la actividad clínica de la enfermedad en forma de incremento significativo del número de brotes antes de conseguir una gestación o reconsiderar su decisión de embarazo respecto a la TAB en los años anteriores al abandono del TME.

El fenómeno de rebote podría explicar por qué en la cohorte de pacientes que retiró TME antes del embarazo (en nuestra serie una media de 7 meses) la TAB no disminuyó durante el embarazo, sino que incluso aumentó (aunque no significativamente). Este grupo incluía a 2 pacientes que retiraron NTZ y 1 paciente que retiró fingolimod, las 3 sufrieron 4 brotes durante el embarazo.

En nuestro estudio comunicamos la serie más numerosa comunicada hasta ahora de gestaciones en las que se mantiene tratamiento con IFN- β o AG durante todo el embarazo. En estas gestaciones, la TAB el año posterior al parto fue significativamente inferior al resto de pacientes que no iniciaron TME, o que lo retiraron antes o en el momento del embarazo. Además este fue el único grupo en el que la TAB en el primer trimestre tras el parto no superó la TAB previa a la gestación, lo que abre la posibilidad de que el mantenimiento de IFN- β o AG durante la gestación prevenga el aumento de la actividad postparto en la EM. No tenemos conocimiento de que este hallazgo se haya publicado por otros grupos, aunque en otros estudios se ha comunicado que las gestaciones expuestas a IFN- β o AG durante el embarazo presentaban menor TAB postparto (Hellwig et al. 2012; Fragoso et al. 2013) y en la serie de 14 gestaciones expuestas durante todo el embarazo a AG (Salminen et al. 2010) la TAB durante el embarazo y un año tras el parto fueron muy bajas, similares a las obtenidas en nuestra cohorte de pacientes expuestas durante toda la gestación a TME, pero no se disponía de grupo control.

Pero, a pesar del alto porcentaje de uso de TME antes del embarazo en nuestra serie (87,5%, 63/72 gestaciones) y que en un 58,3% de las gestaciones el TME no se retiró antes del embarazo se produjeron brotes en el año posterior al parto en un 43% de los casos, cifra similar a la obtenida por Portaccio *et al* (Portaccio *et al.* 2011; Portaccio *et al.* 2014) a pesar de que en esta serie el porcentaje de gestaciones que había recibido TME antes del embarazo era menor del 50% y en ninguna de las gestaciones se mantuvo TME todo el embarazo. Interpretamos estas diferencias por el hecho de que tal vez las pacientes de nuestra serie eran más graves, ya que habían recibido, en algunos casos, tratamientos de segunda línea y en muchos casos la percepción de las pacientes y sus médicos debió ser así porque se mantuvo TME durante el embarazo a varias pacientes y a otro número importante no se le retiró hasta la confirmación del embarazo. Otra posible explicación es la aparición de fenómenos de rebote o reactivación de la enfermedad tras la interrupción de los TME. Así, en una serie reciente con una exposición previa a TME de casi el 100%, se registraron brotes durante los primeros 6 meses tras el parto en el 47% de las pacientes (Beaber *et al.* 2014).

Se ha comunicado que los brotes postparto son más graves (Roullet *et al.* 1993; Worthington *et al.* 1994) y se asocian con mayor riesgo de discapacidad (Portaccio *et al.* 2014; Pastò *et al.* 2012). En nuestra cohorte el RR de empeoramiento de la puntuación media de EDSS fue de 6,8 en las gestaciones en las que hubo algún brote el año posterior, similar a lo descrito en otras series (Portaccio *et al.* 2014; Pastò *et al.* 2012). En nuestra serie las pacientes que presentaron brotes durante el embarazo o en el año posterior al parto presentaron significativamente mayor riesgo de progresión de su discapacidad, demostrando así que actividad clínica y discapacidad están claramente relacionadas y que por tanto, las medidas encaminadas a reducir los brotes tras el parto podrían prevenir discapacidad futura en las pacientes con EM tras la gestación.

De acuerdo a la literatura disponible varias medidas podrían ser eficaces en prevención de brotes postparto:

- La utilización de TME los 2 años previos a la gestación (Hughes et al. 2014). Los datos obtenidos en nuestro estudio, y a pesar de que el número de pacientes que no habían recibido TME en los 2 años previos al embarazo fue muy pequeño, permiten confirmar este punto.
- Estabilización de la enfermedad antes del embarazo. La presencia de brotes el año previo al embarazo tanto en nuestra serie como en otras (Vukusic et al. 2004; Portaccio et al. 2011; Fernandez Liguori et al. 2009; Hughes et al. 2014; Pastò et al. 2012) se asoció con un mayor riesgo de brotes tras el parto, por tanto sería recomendable no programar una gestación hasta no permanecer al menos 1 año libre de brotes clínicos.
- El reinicio precoz de TME (mayoritariamente inmunomoduladores) tras el parto (Saraste et al. 2007; Portaccio et al. 2014). Este hecho que puede parecer sorprendente debido a su lento mecanismo de acción y a la eficacia modesta de estos fármacos y que otros autores no han podido confirmar (Beaber et al. 2014; Hellwig et al. 2015), aunque en el caso de Beaber *et al* la diferencia en el primer año postparto estuvo cercana a la significación y quizás con un mayor tamaño muestral sí se habría podido confirmar diferencias.
- El uso de Igs intravenosas a diferentes dosis y en diferentes pautas de administración, tanto durante el embarazo como inmediatamente tras el mismo (Achiron et al. 2004; Orvieto et al. 1999; Haas & Hommes 2007; Hellwig, Beste, et al. 2009; Brandt-Wouters et al. 2016; Achiron et al. 1996) han demostrado disminuir el riesgo de brotes postparto, aunque otros estudios no han confirmado estos beneficios (Fragoso et al. 2015).
- Algunos autores han demostrado un efecto protector de los corticosteroides sobre el riesgo de brotes tras el parto (de Seze et al. 2004; Avila-Ornelas et al. 2011).
- Algunos expertos recomiendan el uso de NTZ postparto en casos muy agresivos (Vukusic et al. 2015).

- Como hemos visto en nuestro trabajo el mantenimiento de IFN- β o AG durante toda la gestación parece atenuar el empeoramiento en el primer trimestre y en el año posterior al parto.

Existe controversia acerca de si la lactancia natural exclusiva, como defienden algunos autores, ejerce un efecto protector sobre los brotes postparto (Hellwig et al. 2012; Hellwig et al. 2015; Langer-Gould et al. 2009) probablemente a través de mecanismos inmunológicos relacionados con la amenorrea (Langer-Gould et al. 2010). En un meta-análisis se encontró que las pacientes que elegían lactancia natural tenían la mitad de probabilidades de sufrir un brote tras el parto (Pakpoor et al. 2012). Según otros autores, el efecto encontrado en estos estudios se debería a factores de confusión, ya que habitualmente las pacientes con EM más agresivas optan con menor frecuencia por la lactancia natural que madres con EM menos agresivas (Portaccio et al. 2011; Airas et al. 2010; Langer-Gould et al. 2009; Vukusic et al. 2004).

El principal motivo para suspender la lactancia natural en madres con EM es el reinicio del TME (Fernandez Liguori et al. 2009), y por ello es probable que las madres con EM más agresivas decidan reiniciar de manera precoz los TME con mayor frecuencia que las madres con EM menos agresivas y por tanto suspenden la lactancia natural, ya que no está habitualmente recomendada si se usan TME (Beaber et al. 2014; Langer-Gould et al. 2009).

Se ha especulado que los efectos de la lactancia natural sólo son evidentes en el caso de la lactancia materna exclusiva (Hellwig et al. 2012; Hellwig et al. 2015), que quizás el efecto ocurra sólo en los primeros 6 meses tras el parto y que en el segundo semestre postparto incluso la frecuencia de brotes sea incluso mayor por lo que el efecto en el año postparto completo pudiera ser neutro (Hellwig et al. 2015).

La lactancia materna sigue siendo un tema conflictivo y además de los indudables beneficios generales sobre la madre y el RN, podría disminuir el riesgo futuro de EM en el

hijo (Ragnedda et al. 2015) y el riesgo de brotes postparto, pero la mayoría de guías de tratamiento y recomendaciones de expertos en EM recomiendan no utilizar TME durante la lactancia (Cree 2013; Moral Torres 2014; Bove et al. 2014; Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS y FEM/Cemcat 2012; D. H. Miller et al. 2014) lo que podría inducir a las madres a retrasar el inicio o reinicio de los tratamientos tras el parto y podría contribuir de esta manera a un agravamiento de la enfermedad. Sin embargo, aunque la información sobre la seguridad de los TME sigue siendo escasa, se considera que tanto IFN- β como AG son relativamente seguros debido a que su gran tamaño molecular impide su paso a la leche materna (Almas et al. 2016; Hale et al. 2012; Fabian 2016), además de que probablemente aunque fueran ingeridos por vía oral serían degradados en el intestino del lactante (Hellwig & Gold 2011). Por tanto, se debería reconsiderar la compatibilidad con la lactancia materna de estos dos tratamientos, ya que se sumarían los posibles efectos beneficiosos de la lactancia con los del TME. Tal vez un registro multicéntrico nacional y/o internacional de gestaciones en pacientes con EM podría resolver muchas de estas cuestiones pendientes.

Se ha intentado prevenir la aparición de brotes postparto intentando prolongar la situación hormonal del embarazo mediante el suplemento con progesterona y estriol, pero el estudio, que contaba con un brazo de placebo, tuvo que ser suspendido por su bajo reclutamiento y al no encontrar diferencias después de incluir alrededor de 200 mujeres (Vukusic et al. 2012).

A la vista de nuestros hallazgos, cabría añadir a las medidas para prevenir brotes tras el parto, la recomendación de acortar el lavado de TME lo máximo, si es posible a menos de 3 meses antes de la gestación y en el caso de TME relativamente seguros para el feto, sobre todo AG y menos IFN- β , mantenerlos hasta una vez confirmada la gestación o incluso mantenerlos todo el embarazo.

Los efectos del embarazo sobre la discapacidad permanente en pacientes con EM no están bien establecidos. Mientras que los estudios de seguimiento a corto plazo (Confavreux et al. 1998; Vukusic et al. 2004; Worthington et al. 1994), algunos a largo plazo (Weinshenker et al. 1989; Roullet et al. 1993) y otros análisis retrospectivos (Koch et al. 2009) no han encontrado efectos positivos ni negativos del embarazo sobre la progresión de la discapacidad, otros estudios evolutivos a largo plazo sugieren un efecto protector sobre la discapacidad, al retrasar el tiempo hasta alcanzar una puntuación determinada en la EDSS (Damek & Shuster 1997; Runmarker & Andersen 1995; Verdrú et al. 1994; D'hooghe et al. 2010; D'hooghe et al. 2014). Algún otro trabajo ha encontrado incluso un débil incremento del riesgo de conversión a EMSP (Karp et al. 2014). Un estudio clásico de cohortes retrospectivas comparando pacientes con EM sin gestaciones y con gestaciones antes o después del diagnóstico de la enfermedad no encontró diferencias en el índice de progresión (Poser & Poser 1983).

Hay que ser cauteloso a la hora de valorar, con las evidencias disponibles, los efectos del embarazo sobre la progresión de la EM, ya que es difícil controlar factores que influyen en los resultados. El más importante puede ser que las mujeres con mejor pronóstico *a priori* sean más proclives a conseguir una gestación que mujeres con EM con peor pronóstico.

En nuestra serie completa las pacientes empeoraron ligeramente, pero de manera estadísticamente significativa, su puntuación media en la EDSS 1 año tras el parto respecto a las puntuaciones tanto en el momento de la decisión de embarazo como al inicio del embarazo. Pensamos que es importante considerar también la puntuación en el momento en el que se decide retirar o no iniciar TME para programar una gestación dado que el tiempo hasta conseguirlo puede prolongarse y las pacientes pueden presentar brotes y empeoramiento en ese periodo. De hecho 6 pacientes que abandonaron TME para conseguir una gestación, abandonaron la idea del embarazo tras presentar varios brotes y empeorar algunas su discapacidad. Los resultados del grupo en

el que se retiró TME aún serían peores si se hubiera analizado el resultado de estas pacientes que abandonaron la idea de embarazo tras suspender el TME y presentar brotes antes de conseguir una gestación.

La estimación de la progresión típica en una enfermedad tan heterogénea como la EM es muy difícil, y la escala de valoración utilizada, la EDSS (Kurtzke 2015; Kurtzke 1983; Kurtzke 2008; Noseworthy 1994), ofrece varios inconvenientes derivados principalmente de que se trata de una escala lineal en las puntuaciones entre 0 y 6,5 pero éstas no son equidistantes (no tiene la misma relevancia incrementar un punto en tramos bajos que en tramos altos de la escala), presenta poca sensibilidad para puntuaciones medias y altas, hace mucho énfasis en la deambulacion y valora menos otras funciones y además existe gran variabilidad intra y sobre todo inter-observador (Meyer-Moock et al. 2014). Sin embargo la EDSS permite una buena comparabilidad entre diferentes estudios, es una buena medida para seguir la evolución a largo plazo y se correlaciona bastante bien con otras escalas como la de Barthel, la dimensión física de la SF-36, con la Escala de Medida de independencia funcional y con el índice de ambulacion (Balcer 2001; Meyer-Moock et al. 2014; Fischer et al. 1999) y se considera tiene una buena validez (Amato & Ponziani 1999; Ebers et al. 2008). Las medidas en el rango entre 0 y 6,5 se ha demostrado que tienen validez empírica para las operaciones aritméticas (Fisk et al. 2005).

Establecer comparaciones entre diferentes series en cuanto a la progresión de discapacidad es difícil, existen varios factores que explican la gran variabilidad en las estimaciones entre las series, pero destacan la frecuencia en las visitas y exploraciones, el período en el que se llevó a cabo el estudio, la proporción entre mujeres y hombres y la diferente valoración e interpretación de las escalas de discapacidad (Tremlett et al. 2010; Brown et al. 2014; Trojano et al. 2011; Capra et al. 2017). Además la sensibilidad de la escala EDSS para detectar cambios en pacientes jóvenes, con escasa discapacidad y corto tiempo de evolución es baja ya que la discapacidad significativa en la enfermedad

suele aparecer en la mayoría de pacientes en una media de 20 años (Confavreux et al. 2006; Debouverie et al. 2008; Scalfari et al. 2014).

La mediana de EDSS en nuestra serie completa pasó de 1 a 1,5 puntos 1 año tras el parto al igual que publicaron Hughes et al (Hughes et al. 2014). El empeoramiento medio de la EDSS en nuestra serie completa fue de 0,25 puntos tras un seguimiento medio de 24,1 meses similar al descrito en otras series de historia natural de la enfermedad (Brown et al. 2014) y a otras series de evolución de la EM durante y tras el embarazo (Benoit et al. 2016) e inferior a cifras comunicadas en otras (Paavilainen et al. 2007; Confavreux et al. 1998; Vukusic et al. 2004; Jalkanen et al. 2010). Otros trabajos, sin embargo, han encontrado que sus pacientes se han mantenido estables sin progresión tras el periodo de observación postparto respecto el inicio del embarazo (Saraste et al. 2007; De las Heras et al. 2007; Haas & Hommes 2007; Worthington et al. 1994; Cuello et al. 2017).

Las razones para esta variabilidad pueden residir en las diferencias en la TAB y EDSS previas al embarazo, el tiempo de evolución y el momento en el que se realiza la valoración tras el parto. Por ejemplo, en un estudio español reciente (Cuello et al. 2017), la puntuación media de la EDSS al inicio del embarazo que fue de 0,7 continuó estable 2 años después, a pesar de que presentaban una evolución media de la enfermedad al inicio del embarazo de 8,5 años y de que 3 de las 35 pacientes presentaban una forma progresiva de EM; por lo que si esta serie está libre de sesgos, según el criterio de algunos autores, se podría considerar esta serie como EM benigna (Sayao et al. 2007; Pittock, McClelland, et al. 2004).

La proporción de pacientes de nuestra muestra que se mantuvieron estables en su puntuación EDSS 1 año tras el parto fue del 70,8 % similar a otras series publicada (Poser & Poser 1983) pero inferior a la serie italiana que alcanzó un 87% (Pastò et al. 2012; Portaccio et al. 2014) a pesar de que en ésta el porcentaje de pacientes con brotes 1 año

tras el parto fue idéntica a la nuestra y de que encontraron como factor predictivo de la discapacidad la existencia de brotes tras el parto.

El único grupo en el que la progresión de EDSS desde el inicio del embarazo a 1 año tras el parto no empeoró significativamente fue la cohorte de seguimiento prospectivo formado por gestaciones en las que se mantuvo el TME durante todo el embarazo, mientras que sí empeoró en los demás grupos. Las pacientes que mantuvieron toda la gestación el tratamiento con IFN- β o AG, además de presentar menos brotes en el año posterior al parto se mantuvieron estables durante este periodo en su puntuación EDSS.

Las gestaciones en las que hubo exposición a TME durante el embarazo tuvieron una mayor probabilidad de permanecer libres de brotes y progresión durante el embarazo y 1 año tras el parto que las gestaciones en las que se había retirado o no iniciado el TME antes del embarazo. Lo mismo ocurrió con las gestaciones que mantuvieron el TME todo el embarazo respecto a las que no lo mantuvieron. Este aspecto refuerza las, hasta ahora, escasas aportaciones en el sentido de que el abandono o retraso en el inicio de TME antes del embarazo aumenta la probabilidad de sufrir brotes y la discapacidad en el año posterior al parto (Hellwig et al. 2012; Fragoso et al. 2013; Hughes et al. 2014).

Respecto a los datos de neuroimagen, se recogieron los datos de las RM encefálicas de aquellas gestaciones en las que se disponía de al menos una RM en el año previo a la gestación y en el año posterior al parto. Las RM se realizaron según la decisión clínica de los neurólogos responsables de las pacientes. Finalmente, en 38 gestaciones se dispuso de RM antes de la gestación y un año postparto y en un 47% de ellas se apreció un empeoramiento (aumento de tamaño o número de lesiones en T2 y/o aparición de lesiones captantes de Gd). Hasta el momento no se han publicado muchos estudios sobre RM en la EM durante el embarazo o tras el parto. Sólo en una serie de 28 pacientes se había analizado la actividad radiológica de la EM tras el parto (Paavilainen et al. 2007) y de manera similar a nuestra serie, en un 50% de los casos se produjo un aumento de

carga lesional en las secuencias T2 de la RM encefálica a los 6 meses del parto. Como es lógico las pacientes con actividad radiológica en la RM postparto sufrieron también en mayor proporción brotes tras el parto. Estos datos, junto con otros casos aislados (Saraste et al. 2006; van Walderveen et al. 1994) confirman que al igual que sucede con los brotes clínicos, los primeros meses tras el parto son un período crítico de la enfermedad durante el cual se produce también un incremento de la actividad radiológica.

Entre las pacientes en las que se disponía de RM realizada durante el año anterior al embarazo y el posterior al parto sólo un 16% estuvo libres de brote, progresión o actividad radiológica (NEDA) el año posterior al parto. En el estudio de Paavilainen un 75% de las pacientes presentó actividad clínica o radiológica en los primeros 6 meses tras el parto (Paavilainen et al. 2007).

Se ha comunicado que las mujeres con EM utilizan con más frecuencia terapias de reproducción asistida que el resto de la población, en un estudio finés de 2010 se calculó en un 5%, hasta 5 veces más que la población general (Jalkanen et al. 2010). En nuestra serie de gestaciones en pacientes con EM obtuvimos una cifra similar, del 5,4%, aunque no diferente de las cifras de la población general en España, uno de los países con mayor uso de técnicas de reproducción asistida, que se estimaba en el 2011 en el 6% (Lorente et al. 2013).

La tasa de embarazos gemelares está aumentando de manera significativa debido casi exclusivamente a 2 factores: el retraso del embarazo y las terapias de reproducción asistida. En Andalucía se pasó de una tasa 10,9/1000 en el año 2000 a 16,2/1000 en el 2009 (Mesa & Peral 2011). Estas cifras ya han aumentado en Europa hasta 20/1000 (Europeristat Network 2010) y en Estados Unidos pueden llegar hasta el 30/1000 (Refuerzo 2012). Nuestros resultados muestran que un 5,4% de las gestaciones fue

gemelar, probablemente como reflejo de una alta tasa de utilización de las técnicas de reproducción asistida y una edad materna elevada.

Aunque algunos trabajos difieren (Dahl et al. 2008; Dahl et al. 2005), la mayoría de las investigaciones dirigidas hacia el análisis del curso del embarazo y el parto en la EM no han encontrado mayor riesgo de mala evolución durante el embarazo y el parto, ni tampoco parece existir mayor riesgo para el RN como también se ha comprobado en un meta-análisis sobre este aspecto (Finkelsztejn, Brooks, et al. 2011; Jalkanen et al. 2010; Lu, Zhao, et al. 2013; Van Der Kop et al. 2011; Yalcin et al. 2017). Sin embargo, se ha sugerido una posible relación entre grado de discapacidad y probabilidad de complicaciones, y aunque las madres con EM suelen tener mayor edad (Kelly et al. 2009), incluso ajustando por edad materna se ha descrito en algunos estudios una menor progresión en la segunda fase del parto, mayores tasas de inducción y de necesidad de parto instrumentado que se han atribuido a mayor grado de fatiga y debilidad de musculatura perineal (Jalkanen et al. 2010; Lu, Zhu, et al. 2013; Lu et al. 2013; Dahl et al. 2006; Dahl et al. 2005; Chen et al. 2009). Otros trabajos no confirman estos extremos (Van Der Kop et al. 2011).

Algunos autores han comunicado también una mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario en madres con EM (Dahl et al. 2005; Yalcin et al. 2017; Chen et al. 2009) probablemente como resultado de la compresión del útero grávido sobre la vejiga neurógena.

También se ha encontrado en algunos de estos estudios mayores tasas de cesárea en madres con EM (Dahl et al. 2005; Chen et al. 2009; Kelly et al. 2009). En nuestra serie de gestaciones en mujeres con EM con una edad media de 31 años un 29% de los partos acabó en cesárea, cifra un poco superior a la tasa de cesáreas en nuestro país (Ministerio de Sanidad 2013) y a otras series de pacientes con EM en España (De Las Heras et al. 2007; Cuello et al. 2017) y similar a las descritas en otras series de gestaciones en EM (Lu

et al. 2012; Herbstritt et al. 2016; Lu et al. 2013; Hellwig, Brune, et al. 2008). Existe gran variabilidad entre las series, con cifras que oscilan desde menos del 20% (Worthington et al. 1994; Jalkanen et al. 2010; Confavreux et al. 1998) hasta el 70% o más (Fragoso et al. 2013; Patti et al. 2008) lo que refleja las grandes diferencias geográficas e incluso culturales en este aspecto (OECD 2017). La mayor tasa de cesárea encontrada en nuestro estudio probablemente pueda ser explicado por la edad de las pacientes, ya que la edad es el principal factor que influye en la tasa de cesáreas (Ministerio de Sanidad 2013; OECD 2017) aunque no se puede descartar una mayor predisposición de los profesionales a practicar cesáreas en pacientes aparentemente más complicadas o con patologías asociadas.

Se ha postulado que un mayor nivel de discapacidad puede dificultar la progresión del parto y se podría asociar con una mayor necesidad de parto instrumentado o cesárea (Van Der Kop et al. 2011; Yalcin et al. 2017; De Las Heras et al. 2007). Nuestro trabajo apunta en esa dirección ya que el riesgo de cesárea fue mayor en pacientes con una puntuación de EDSS en el momento del embarazo y con una TAB el año anterior a la gestación más altas. Otros autores orientan a que puede ser un efecto de la tendencia de los médicos a utilizar medidas más conservadoras en estas pacientes (Bove et al. 2014).

Algunos investigadores han encontrado una mayor índice de cesáreas en embarazos que habían estado expuestos a IFN- β (Thiel et al. 2016), mientras que otros no han hallado asociación entre exposición a TME y mayor tasa de cesáreas pero sí con mayor riesgo de parto vaginal asistido o instrumentado (Lu et al. 2012; Amato et al. 2010). Esta asociación se podría explicar porque las mujeres expuestas a TME en estos estudios tenían una mayor puntuación de EDSS y una mayor duración de la enfermedad. En nuestra muestra, las gestaciones expuestas a TME no mostraban diferencias en la edad, puntuación media de EDSS en el momento del embarazo ni en la TAB en el año previo y la proporción de cesáreas no fue significativamente diferente aunque fue ligeramente más frecuente en

las gestaciones sin exposición a TME. La exposición a IFN- β no se relacionó con diferencias en el tipo de parto.

Se ha demostrado que tanto la cesárea como la anestesia epidural no afectan a la tasa de brotes ni a la discapacidad tras el parto (Pastò et al. 2012; Confavreux et al. 1998; Fernandez Liguori et al. 2009). En nuestra serie el parto por cesárea no se relacionó con mayor TAB el año posterior. Aunque los datos acerca del uso de anestesia epidural faltaron en muchas de las gestaciones analizadas retrospectivamente, en la cohorte prospectiva se utilizó anestesia epidural en el 92% de los casos.

El riesgo de aborto espontáneo aumenta con la edad y oscila entre el 11 y el 22%, y varía entre el 12 y el 15% en mujeres entre 25 y 35 años (Regan & Rai 2000; Nybo Andersen et al. 2000; Avalos et al. 2012). Aunque nuestro estudio no estaba diseñado para identificar abortos se observaron 2 abortos espontáneos en las 74 gestaciones conseguidas (2,7%). Es posible que esta cifra no represente la verdadera tasa de abortos en nuestra muestra debido a que no se puede descartar que algún aborto en las primeras semanas de gestación pasara desapercibido.

Se han comunicado cifras de aborto espontáneo en el primer trimestre de hasta 12% mientras que los abortos tardíos son menos frecuentes y afectan aproximadamente al 1% de las gestaciones (Delabaere et al. 2014). En otras publicaciones las tasas de aborto espontáneo son mayores, entre el 4 y el 10% (Portaccio et al. 2011; Thiel et al. 2016; Herbstritt et al. 2016; Sadovnick et al. 1994; Fragoso et al. 2009; Roullet et al. 1993; Amato et al. 2010) e incluso alrededor y por encima del 15% (Fernandez Liguori et al. 2009; De Las Heras et al. 2007; Ebrahimi et al. 2015; Salminen et al. 2010; Hellwig, Brune, et al. 2008; Vanya et al. 2014) aunque alguna serie ha referido cifras del 0% (Jalkanen et al. 2010).

En uno de los abortos de nuestra cohorte de pacientes había habido exposición fetal a TME, pero la madre había retirado IFN- β al confirmarse el embarazo por lo que la exposición fue corta. Tanto estudios preclínicos en animales, aunque a dosis superiores a las utilizadas en clínica humana (Boskovic et al. 2005; Sandberg-Wollheim et al. 2011), como las primeras series pequeñas de casos (Sandberg-Wollheim et al. 2005; Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009; Boskovic et al. 2005) sugerían que IFN- β podía tener capacidad abortiva, pero las series publicadas más tarde con mayor número de gestaciones y los grandes registros pre y post-comercialización de las empresas responsables de las diferentes formulaciones de IFN- β para la EM (Amato et al. 2010; Finkelsztejn et al. 2011; Foulds et al. 2010; Hellwig et al. 2012; Sandberg-Wollheim et al. 2011; Thiel et al. 2016; Tomczyk & Sperling 2012) no han encontrado mayor índice de abortos espontáneos en las gestaciones expuestas al fármaco.

En nuestra cohorte, en un 58,3% (42/72) de las gestaciones hubo exposición a TME, la mayoría de ellas a IFN- β con un 64,28% (27/42), un 33,33% a AG (14/42) y sólo en 1 caso a NTZ. En 2/3 de los casos la exposición ocurrió sólo durante el primer trimestre, pero en 1/3 la exposición fue durante toda la gestación. Además del aborto espontáneo en la paciente que había abandonado IFN- β al confirmarse el embarazo, en nuestra serie se observaron 2 amenazas de aborto. En general las complicaciones durante el embarazo fueron más frecuentes en el grupo que mantuvo el TME durante todo el embarazo. Pensamos que es debido a un posible sesgo derivado de las diferencias entre seguimiento prospectivo de las primeras y retrospectivo del grupo de pacientes que no mantuvo TME durante todo el embarazo. Las pacientes que mantuvieron TME probablemente fueron más vigiladas al ser consideradas y seguidas como gestación de riesgo y en las gestaciones de la cohorte retrospectiva pudo haberse dado un sesgo de memoria por el que se pierden eventos menos graves.

La incidencia del parto pre-término actualmente oscila entre el 8 y el 10% de todas las gestaciones. Ha ido aumentando sobre todo en los países europeos, a partir de los años

90 hasta 2006 y desde entonces parece que se ha estabilizado. Los motivos de este aumento, entre otros, pueden ser el incremento de la edad materna y de las terapias de reproducción asistida y por tanto de embarazos múltiples (Aguarón de la Cruz 2013). El porcentaje de partos pre-término en nuestro estudio está dentro de lo esperado para la población general y lo publicado en el estudio PRIMs (Confavreux et al. 1998) lo que confirma la validez de los datos obtenidos.

Tampoco hemos encontrado diferencias respecto a la población general en el porcentaje de RN pequeños para la edad gestacional que en nuestro caso fue de un 5,2% (4/76), cifra similar a las descritas en otras series en nuestro país (Labarta Aizpún & De Arriba Muñoz 2013; Paisán Grisolia et al. 2008). Ninguno de los casos ocurrió en la serie expuesta durante toda la gestación a IFN- β o AG (2 RN gemelares en dos gestaciones en las que se mantuvo TME hasta la confirmación de la gestación, 1 en una gestación en la que se había retirado previamente TME y 1 en el grupo que retraso inició TME). Las edades de las madres oscilaron entre los 22 y 37 años y en uno de los casos había habido exposición intraútero a corticoides por un brote durante el embarazo. En el diseño del estudio no se contempló la recogida de datos acerca de variables que influyen en la incidencia de RN pequeño para la edad gestacional como los hábitos tóxicos de la madre.

Existe controversia en si los niños nacidos de madres con EM presentan menor peso y talla al nacer (Coyle 2016; Dahl et al. 2005; Dahl et al. 2008; Chen et al. 2009; Hellwig, Brune, et al. 2008). Se ha sugerido que esta observación podría tratarse de un efecto de confusión, ya que las madres con EM pueden tener más edad en el momento de la gestación, y cuando se tienen en cuenta éste y otros factores no se confirma esta asociación entre madres con EM y bajo peso al nacer (Van Der Kop et al. 2011).

Según varios indicadores de salud perinatal europeos, en España la cifra de RN de bajo peso se ha incrementado en los últimos años para situarse entre un 8 y un 9% de los RN. Entre las causas de este incremento están el aumento de la prematuridad, de los

embarazos múltiples y de los tratamientos de fertilidad. También influyen el consumo de alcohol y tabaco por parte de la madre y el bajo nivel socioeconómico (OECD 2014; Europeristat Network 2010). En nuestra serie encontramos un 15,8% de RN de bajo peso, cifra que, aunque elevada, es similar a la descrita por otros autores (Salminen et al. 2010; Fragoso et al. 2009) e incluso menor a otras series (Yalcin et al. 2017). Entre los factores relacionados con este porcentaje de RN de bajo peso podrían estar el hecho de que 4 de las 72 gestaciones fueron gemelares y también el que en 4 de ellas se utilizaran TRA.

Se ha comunicado que la exposición intrauterina a IFN- β se asocia a menor peso del recién nacido (Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009; Boskovic et al. 2005; Amato et al. 2010; Fragoso et al. 2013; Giannini et al. 2012), mayor tasa de prematuridad y menor duración de la gestación (Patti et al. 2008; Hellwig et al. 2012; Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009; Giannini et al. 2012) y así se confirmó en una revisión sistemática de 15 estudios con 893 gestaciones con exposición a TME en pacientes con EM, de las cuales 761 lo fueron a IFN- β (Lu et al. 2012). En esta revisión se encontró una asociación entre exposición a IFN- β y menor peso, menor talla y con parto pre-término (antes de 37 semanas). Sin embargo, recientemente, un análisis de 251 gestaciones con exposición fetal a IFN- β no encontró diferencias en peso ni longitud respecto a 194 gestaciones sin exposición fetal a TME (Thiel et al. 2016). De manera similar, en nuestro análisis, al igual que han comunicado otros autores (Hellwig et al. 2012; Finkelsztejn et al. 2011; Romero et al. 2015; Lu et al. 2012), tampoco hemos podido encontrar una asociación entre bajo peso al nacer o prematuridad y exposición a TME o a IFN- β , lo cual es trascendente porque tanto el bajo peso al nacer como la prematuridad se han asociado con déficit de aprendizaje y alteraciones conductuales (Pharoah et al. 1994; Elgen et al. 2013). La explicación a las discrepancias entre estudios podría estar en la existencia de factores de confusión como son proporciones altas de hábito tabáquico del 11% (Amato et al. 2010) y 13% (Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009) o factores indirectamente asociados a la EM (por ejemplo, mayor edad gestacional) más que con la exposición a IFN- β (Dahl et al. 2008; Dahl et al. 2005; Ebrahimi, Herbstritt, et al. 2015), aunque un estudio en el que se

compararon 432 gestaciones en madres con EM con 2975 gestaciones en madres sin EM, no ha encontrado menor peso ni menor edad gestacional en pacientes con EM (Van Der Kop et al. 2011). En nuestro estudio el peso medio de los RN expuestos durante todo el embarazo a IFN- β fue más de 200 gramos inferior al peso medio de los RN expuestos a AG durante toda la gestación. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa probablemente por el escaso numero de casos ya que diferencias menores si fueron significativas en otros estudios (Amato et al. 2010; Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009).

En algún estudio se ha evidenciado que el peso medio de los RN de madres que habían sufrido brotes en el embarazo era inferior al de RN de madres sin brotes durante el embarazo tanto en RN expuestos a IFN o AG como en controles (Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009) lo que sugerido un posible efecto de la actividad de la enfermedad sobre el curso del embarazo aunque quizás el uso de corticoides pueda ser una factor de confusión (Thiel et al. 2016). En nuestro estudio el peso de RN no fue diferente entre gestaciones en las que hubo brotes durante el embarazo y en las que no los hubo (3135 vs 2993 $p=0,29$), aunque la media fue 140 gramos superior en las gestaciones en las que no se observaron brotes lo que quizá en una muestra de mayor tamaño podría suponer diferencias significativas. De hecho en un gran registro nacional en Noruega se confirmó que el peso de los RN de madres con EM era significativamente menor que el de los controles sin EM cuando la diferencia fue de 108 gramos (Dahl et al. 2006).

A favor de que la actividad de la EM pueda influir sobre el peso del RN, quizás a través de mediadores inflamatorios capaces de atravesar la placenta, podría apuntar el hecho de que el peso medio del RN fue significativamente menor en aquellas gestaciones que sufrieron brotes en el primer trimestre postparto. Aunque no podemos confirmar una influencia de la actividad de la enfermedad sobre el peso del RN el análisis de series con un mayor número de casos podría permitir aclarar esa hipótesis.

En nuestra serie, el porcentaje de madres que optaron por lactancia natural tras el parto fue similar al publicado en otras series (Pastò et al. 2012). En este aspecto la literatura disponible refleja importantes diferencias, desde cifras mayores del 75% (Airas et al. 2010; Hellwig, Brune, et al. 2008; Fragoso et al. 2010; Finkelsztejn, Fragoso, et al. 2011; Fernandez Liguori et al. 2009; Haas & Hommes 2007; Fares et al. 2016; Fragoso et al. 2013) a menores del 35% (De Las Heras et al. 2007; Beaver et al. 2014) lo que refleja probablemente diferentes realidades geográficas y culturales, pero también factores relacionados con la enfermedad como agresividad de la misma o uso previo de TME. Así, se ha descrito menor proporción de lactancia natural en pacientes con mayor número de brotes (Pastò et al. 2012), en general en EM más agresivas (Portaccio et al. 2011; Vukusic et al. 2004; Langer-Gould et al. 2009; Airas et al. 2010) y en gestaciones expuestas a TME (Fragoso et al. 2013; Hellwig et al. 2012; Portaccio et al. 2011). En este sentido, algunos autores han comunicado que otro de los factores determinantes para renunciar a la lactancia natural es el inicio o reinicio de TME tras el parto (Langer-Gould et al. 2009; Fernandez Liguori et al. 2009). A favor de este razonamiento está el hecho de que el porcentaje de mujeres que optan por lactancia natural es menor en las que previamente ya habían recibido TME respecto a aquellas que nunca lo habían recibido (Hellwig et al. 2015; Portaccio et al. 2011; Beaver et al. 2014; Langer-Gould et al. 2009).

Por otro lado, uno de los factores que interviene en la decisión de inicio o reinicio precoz de TME es el uso previo al embarazo de TME (Portaccio et al. 2014); ello puede explicar también diferencias entre series en los porcentajes de lactancia natural. El hecho de que en nuestra serie el uso de TME antes de la gestación fuera alto podría explicar un porcentaje medio o bajo de elección de lactancia materna para así poder reiniciar de manera precoz el tratamiento tras el parto. En las gestaciones en las que hubo exposición fetal a TME durante todo el embarazo la proporción de lactancia natural fue mayor; por tanto las madres que decidieron evitar la exposición fetal a TME, eligen en mayor proporción lactancia artificial para poder reiniciar los TME y evitar la exposición del RN a TME a través de la leche materna.

Como ya se ha comunicado previamente la opción de lactancia natural es contemplada con menor probabilidad en mujeres con EM más agresivas (Portaccio et al. 2011; Airas et al. 2010; Vukusic et al. 2004; Langer-Gould et al. 2009). En apoyo de esta idea en nuestra cohorte se confirman algunos factores ya descritos que reducen las probabilidades de elegir lactancia natural como son la existencia de brotes durante el embarazo y una mayor discapacidad inicial (Hellwig et al. 2015; Portaccio et al. 2011; Vukusic et al. 2004).

En nuestra serie la TAB postparto no fue diferente entre mujeres que optaron por lactancia natural y las que no a diferencia de lo defendido por otros autores (Pakpoor et al. 2012; Hellwig et al. 2012; Langer-Gould et al. 2009; Hellwig et al. 2015). Este hecho, unido a que las pacientes más benignas elegían con mayor frecuencia la lactancia natural, no apoya la teoría de que la lactancia materna previene la actividad inflamatoria postparto en la EM.

Es importante clarificar el efecto de la lactancia natural sobre la prevención de brotes postparto antes de recomendarla a las pacientes, ya que esta elección puede retrasar el reinicio de los TME, habitualmente no recomendados durante la lactancia. El retraso de TME tras el parto podría ser perjudicial ya que, en algunos trabajos, el reinicio precoz ha demostrado reducir los brotes postparto (Saraste et al. 2007; Portaccio et al. 2014) aunque este efecto no se ha podido demostrar en otros (Beaber et al. 2014; Hellwig et al. 2015). La escasa experiencia con IFN- β y AG durante la lactancia no ha demostrado efectos perjudiciales sobre el RN. Por otra parte, las características farmacológicas de estos dos productos hacen poco probable que pasen a la leche de manera relevante por lo que tal vez habría que plantear la posibilidad de que lactancia materna y uso de IFN- β o sobre todo de AG no fueran excluyentes. Y dado que ambas opciones pueden presentar efectos positivos en prevención de actividad postparto de la EM, su uso podría estar justificado, al menos en pacientes de alto riesgo o actividad.

Debido al todavía escaso número de gestaciones con exposición a TME, hasta ahora no ha existido evidencia suficiente para recomendar con seguridad el uso de TME durante el embarazo. Como consecuencia, no existe consenso en la actualidad sobre cuál es la mejor actitud respecto al uso de TME en las mujeres con deseo de embarazo. Las recomendaciones actuales respecto a su uso durante el embarazo, basadas en opiniones de expertos ante la ausencia de estudios controlados, son evitarlos durante el mismo, retirarlos antes de una gestación programada y en caso de que se produzca un embarazo no programado, suspenderlos tan pronto se confirme la gestación (Cree 2013; National Multiple Sclerosis Society s. f.; Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS y FEM/Cemcat 2012; Moral Torres 2014; Lu et al. 2012; Bove et al. 2014; Tornatore et al. 2016; Ghezzi et al. 2013; Gajofatto & Benedetti 2015). La mayoría de médicos, amparándose en estas recomendaciones y en la reducción de brotes que habitualmente se produce en el embarazo, retiran los TME a las pacientes antes de una gestación programada uno o varios ciclos menstruales antes de la concepción según recomendaciones individuales para cada fármaco (Voskuhl & Momtazee 2017) o los suspenden en el momento en el que se confirma una gestación no programada. Así, como hemos visto, moléculas como AG clasificadas como categoría B en el embarazo por la FDA no se recomiendan durante el embarazo en las guías de tratamiento de la EM y sin embargo se permite el uso de prednisona o metilprednisolona, en caso de brote, que están clasificados como fármacos de categoría C (Coyle 2016).

Sin embargo, la información disponible indica que alrededor de un 30% de mujeres con EM (en nuestra serie un 26%) tendrán brotes durante el embarazo y un 50-55 % (en nuestra serie un 43%) tras el parto (Saraste et al. 2007; Jalkanen et al. 2010; Paavilainen et al. 2007). Además los brotes postparto suelen ser más graves (Roullet et al. 1993; Worthington et al. 1994) e incrementan de manera muy importante las probabilidades de empeoramiento de discapacidad (Portaccio et al. 2014; Pastò et al. 2012) por lo que el embarazo y sobre todo el período postparto no deberían tomarse como una fase poco

activa de la enfermedad y deben identificarse medidas encaminadas a disminuir los riesgos de brotes y discapacidad futura derivados del incremento de actividad postparto y del posible rebote por abandono de TME. En nuestro análisis también hemos podido demostrar que la presencia de brotes en el año posterior al parto se relacionaba con empeoramiento de la discapacidad.

La EM es una enfermedad grave, que condiciona con frecuencia discapacidad futura y para la que en la actualidad disponemos de tratamientos que reducen las posibilidades de progresión de discapacidad. Según el paradigma actual de tratamiento la EM debe tratarse pronto y “fuerte” (Noyes & Weinstock-Guttman 2013; Dargahi et al. 2017; Trojano et al. 2009; Goodin, Reder, et al. 2012; Goodin, Ebers, et al. 2012; Giovannoni et al. 2016; Freedman 2009). Incluso en pacientes estables durante largos periodos de tiempo bajo TME no se recomienda la retirada porque la enfermedad se podría reactivar (Gajofatto & Benedetti 2015). El embarazo es una causa importante de suspensión o no inicio de TME; parece una contradicción recomendar no iniciar o retirar el TME en mujeres que tienen la intención de conseguir un embarazo, que muchas veces tarda en producirse.

En nuestro estudio la cohorte de pacientes que retrasaron el inicio de TME hasta el embarazo tardó 9 meses de media en quedar embarazadas y la cohorte de pacientes que retiró TME tardó 7 meses de media hasta la gestación, lo que unidos a los meses de gestación y el tiempo que tardan en reiniciar el TME tras el parto (18 semanas el grupo que retraso el inicio de TME y 14,5 el que retiró TME) y lo que tarda éste en ser eficaz supone muchos meses sin tratamiento en los cuales la enfermedad puede progresar y determinar mal pronóstico para el futuro. Por otra parte la retirada de TME antes del embarazo puede significar la aparición de brotes antes del embarazo que como se ha visto se correlaciona con la aparición de brotes durante el embarazo y tras el parto y con riesgo de discapacidad. En nuestro estudio la presencia de brotes en el embarazo o el

primer año tras el parto aumentó en 8 veces el riesgo de progresión en la puntuación media EDSS.

En nuestro medio, por otra parte, muchas de las gestaciones no son programadas, en nuestra serie un 35%, con lo cual cuando se retira el TME en muchos casos la exposición del embrión en fases críticas del desarrollo ya se ha producido.

Otras evidencias recientes obligan a poner en duda las recomendaciones actuales respecto a la retirada de TME antes del embarazo:

- Algunos estudios han sugerido que el uso de IFN- β o AG antes del embarazo (Hughes et al. 2014) o inmediatamente tras el parto podrían disminuir la posibilidad de presentar brotes en el postparto (Saraste et al. 2007).
- En otros trabajos, las pacientes expuestas durante las primeras semanas del embarazo a IFN- β o AG presentaron menos brotes durante el embarazo (Thiel et al. 2016; Herbstritt et al. 2016; Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009) y tras el parto (Giannini et al. 2012; Fragoso et al. 2009; Fragoso et al. 2010; Fragoso et al. 2013) y las mujeres que no recibieron TME durante las primeras semanas del embarazo, al sufrir más brotes, requirieron con más frecuencia tratamientos con corticoides (Thiel et al. 2016; Herbstritt et al. 2016; Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009) no exentos de riesgos para el feto (Thiel et al. 2016; Norberg et al. 2011; Carmichael et al. 2007; Park-Wyllie et al. 2000). En nuestro estudio, tanto las gestaciones que mantuvieron TME todo el embarazo como las gestaciones con exposición a TME en algún momento tuvieron una menor TAB el año posterior al parto.
- Algún autor ha encontrado que en las gestaciones con exposición a TME, a pesar de tener una puntuación media inicial de EDSS superior a las no expuestas, la progresión al final del seguimiento tras el parto no empeoró significativamente a diferencia de las gestaciones sin exposición a TME en las que su puntuación

media de EDSS sí empeoró significativamente (Fragoso et al. 2013). En nuestra serie se produjo un hallazgo similar. En las gestaciones que mantuvieron IFN- β o AG durante toda la gestación, su puntuación EDSS no empeoró desde el inicio del embarazo hasta un año tras el parto mientras que los demás grupos sí empeoraron significativamente su discapacidad medida por la EDSS. Nuestros hallazgos confirmaron que las pacientes con exposición a TME durante la gestación tuvieron significativamente más probabilidades de permanecer libres de brotes y progresión un año tras el parto que las gestaciones sin exposición a TME, a pesar de que pudiera existir un sesgo y que las pacientes con una supuesta enfermedad más ligera pudieran ser más proclives a retirar o no iniciar TME antes del embarazo.

- El principal factor limitante para el uso de TME durante el embarazo y la lactancia es la seguridad del feto y el RN. Aunque los primeros estudios publicados sugerían que IFN- β podría asociarse con mayores tasa de aborto (Boskovic et al. 2005) y bajo peso al nacer (Weber-Schoendorfer & Schaefer 2009; Boskovic et al. 2005; Amato et al. 2010; Lu et al. 2012) otros estudios no han confirmado la capacidad abortiva (Sandberg-Wollheim et al. 2011; Coyle et al. 2014; Amato et al. 2010; Foulds et al. 2010; Thiel et al. 2016; Finkelsztejn, Fragoso, et al. 2011; K Hellwig et al. 2012) ni el bajo peso al nacer (Hellwig et al. 2012; Finkelsztejn, Fragoso, et al. 2011; Romero et al. 2015; Thiel et al. 2016; Lu et al. 2012). Los estudios publicados hasta la fecha en los que existe exposición fetal a AG durante el embarazo no han detectado un impacto negativo de éste sobre el peso del RN, riesgo de abortos, ni prematuridad (Herbstritt et al. 2016; Giannini et al. 2012; Salminen et al. 2010; Hellwig et al. 2012; Fragoso et al. 2013).

Desde la aprobación de IFN- β en 1993 y de AG en 1996, los primeros tratamientos con utilidad para modificar la evolución de la EM (McGraw & Lublin 2013), hemos podido recopilar publicadas 2345 gestaciones expuestas a IFN- β y 2594 expuestas a AG (Tablas 24 y 25), aunque en el caso de AG 2234 casos corresponden al registro de la empresa

comercializadora de AG (de los 4446 de esta serie sólo incluimos las gestaciones con resultado conocido) presentados como comunicación en forma de resumen (Neudorfer et al. 2015) y publicados recientemente (Sandberg-Wollheim et al. 2018). Para este cálculo sólo hemos incluido los casos publicados en revistas médicas, sólo se incluyeron las comunicaciones a Congresos si el resumen con los datos de exposición había sido publicado. No se han incluido aquellas publicaciones en las que no se aclarara el número de gestaciones expuestas a cada fármaco (De Las Heras et al. 2007; Fernandez Liguori et al. 2009). Es posible que algunos de los casos, procedentes de las mismas bases de datos (Coyle et al. 2014; Romero et al. 2015; Foulds et al. 2010; Tomczyk & Sperling 2012; Hellwig et al. 2012; Thiel et al. 2016), hayan sido incluidos en diferentes publicaciones, y por tanto duplicados. Cuando este problema era evidente no se contabilizado (por ejemplo, cuando existían registros post-comercialización de diferentes fechas sólo se contabilizó el último).

En el caso de RN expuestos a IFN- β hemos contabilizado en las series publicadas un total 52 casos de anomalías congénitas mayores o menores, que no se agrupan en un patrón determinado o característico, aunque en los registros de IFN- β 1a im no se especifican que tipo de anomalías se encontraron (Foulds et al. 2010; Tomczyk & Sperling 2012). De las 37 anomalías congénitas descritas en el resto de series, 23 de ellas se pueden considerar mayores y aunque no parecen agruparse en ningún tipo específico destacan las anomalías cardíacas: 2 defectos septales de VD (Hellwig et al. 2012; Romero et al. 2015), 2 estenosis de arteria pulmonar que probablemente se trate de un sólo caso incluido en dos estudios diferentes (Hellwig et al. 2012; Thiel et al. 2016) y una tetralogía de Fallot.

En el caso de RN expuestos a AG, hemos podido contabilizar 57 anomalías congénitas mayores o menores, que tampoco se agrupan en un patrón determinado y que no se describen detalladamente en la serie de más casos (Neudorfer et al. 2015).

Según la evidencia disponible en la actualidad la tasa de anomalías congénitas en RN expuestos a IFN- β o a AG es similar o inferior a la descritas en registros internacionales de población general (EUROCAT 2016; MACDP 2016) y no se agrupan en ningún órgano ni sistema determinado. Si bien hay que referir que los periodos de exposición son variables durante los estudios, la exposición durante el primer trimestre es la que suele asociarse a malformaciones mayores. Además, hay que advertir que generalmente las características de los estudios, habitualmente registros retrospectivos, suelen incluir sesgos de selección, al incluir con mayor predominancia los casos de anomalías congénitas ante los cuales médicos y madres están más sensibilizados.

En nuestra serie no hemos detectado ningún caso de anomalía congénita mayor. Esto es importante porque en nuestro estudio en 42 gestaciones hubo exposición a TME en las primeras semanas de gestación y es entre la tercera y octava semanas embrionarias, en la organogénesis, cuando la sensibilidad a los teratógenos y el riesgo de malformaciones es máximo (Selevan et al. 2000) .

Si bien no se aplicó un protocolo específico de exploración, los RN fueron valorados por los pediatras según práctica clínica habitual y las madres fueron interrogadas *a posteriori* en consultas. El seguimiento fue más estrecho en la cohorte prospectiva y los RN que estuvieron expuestos durante todo el embarazo a IFN- β o a AG fueron objeto de un seguimiento más estrecho solicitado desde Consultas de Neurología a sus pediatras. En 1 caso se produjo un seguimiento especial transitorio por percentil alto de perímetro cefálico durante los primeros meses postnatales que más tarde se descartó.

No se puede descartar la existencia de problemas del desarrollo o conductuales a largo plazo en niños expuestos a IFN- β o a AG, aunque Fragoso *et al* en 2013 no encontraron alteraciones significativas en el desarrollo de los niños de al menos 1 año de edad que estuvieron expuestos intraútero a AG o IFN- β respecto a los hijos de madres con EM que no fueron expuestos a TME (Fragoso et al. 2013) y Patti *et al* en 2008 no hallaron

alteraciones del desarrollo un año tras el parto en RN expuestos una media de 9 semanas durante el embarazo a IFN- β (Patti et al. 2008). Dadas las características farmacocinéticas de IFN- β y de AG, es lógico que no produzcan efectos adversos fetales ya que la placenta no parece ser permeable a ambas moléculas (Coyle 2016; Thiel et al. 2016).

Los datos sobre el uso de otros TME son aún muy escasos. En el caso de NTZ, considerado como fármaco de categoría C por la FDA se ha descrito un ligero incremento de anomalías congénitas (Friend et al. 2016) y algunas anomalías hematológicas transitorias en RN expuestos (Haghikia et al. 2014). Teriflunomida y fingolimod están contraindicados por su capacidad teratógena (Coyle 2016; Alroughani et al. 2016) y en el caso de alemtuzumab y DMF apenas existen datos de exposición fetal por lo que de momento debe evitarse su uso (Gold et al. 2015; Cree 2013; Alroughani et al. 2016).

Se puede concluir que los datos existentes hasta ahora sobre los riesgos de exposición fetal a AG o IFN- β no han mostrado eventos adversos significativos sobre la madre, el feto o el RN. Por ello, quizás en algunas pacientes con EM, sobre todo aquellas consideradas más activas o con peor pronóstico, los beneficios potenciales del uso de AG o IFN- β durante el embarazo podrían superar a los riesgos. En el caso de otros TME de segunda línea, en el caso de embarazos programados, se podría plantear desescalado previo a inmunomoduladores ya que existen experiencias relativamente exitosas con esta estrategia (Rossi et al 2013; Villaverde-González et al 2017).

Algunos expertos ya advierten que se podría mantener el tratamiento con IFN- β o AG hasta el momento de la gestación ya que no se han demostrado efectos perjudiciales sobre el feto o la madre (Bodiguel et al. 2014; Fragoso 2014; Ghezzi et al. 2013). En el caso de EM muy activas, en las que se considere que los beneficios del tratamiento superan los riesgos para el feto y de acuerdo con los estudios de farmacovigilancia, se podría mantener el tratamiento con IFN- β o AG durante toda la gestación (Miller et al. 2014; Bodiguel et al. 2014). Así, aunque está contraindicado su inicio durante el

embarazo, muchas pacientes ya en tratamiento con TME y sus médicos, de manera programada retrasan la retirada de los TME hasta el momento del embarazo e incluso en el caso de IFN- β y sobre todo de AG, lo mantienen, previa información sobre riesgos y beneficios, durante toda la gestación tal y como aparece en la ficha técnica de ambos fármacos y recomiendan algunos expertos (AEMPS 2016; CHMP 2017b; Lu, et al. 2013). En este estudio, en el 38% de las gestaciones programadas (11/29) hubo exposición a TME lo que significa que muchos de los neurólogos confían en el bajo riesgo materno fetal de los TME utilizados y, a pesar de las recomendaciones de las guías, la información proporcionada a sus pacientes conduce al mantenimiento de los TME en muchos casos.

En las guías de la Sociedad Europea de Neurología, presentadas en la reunión del Comité Europeo y Americano para el Tratamiento y la Investigación en EM celebrada en París en octubre 2017, y publicadas recientemente, se establece que en pacientes con alto riesgo de reactivación de la enfermedad se podría considerar mantener IFN- β o AG hasta confirmar la gestación o incluso continuar el tratamiento durante el embarazo aunque con evidencia débil (Montalban, et al. 2018).

Los datos obtenidos en este estudio respaldan la opción, en el caso de IFN- β o AG, de no retirar el TME antes de una gestación al no encontrar eventos adversos maternos ni fetales y confirmarse la reducción de brotes y progresión de discapacidad en las madres que mantienen tratamiento durante parte o toda la gestación frente a aquellas que retrasan el inicio o retiran el tratamiento antes del embarazo. Presentamos una de las series más numerosa con exposición completa a IFN- β o AG durante todo el embarazo. Hasta ahora, han sido presentados pocos casos de exposición completa durante la gestación a IFN- β (la mayor de 7 casos) (Hellwig & Gold 2011) y a AG, la mayor de 12 casos (Fragoso et al. 2009).

VII - LIMITACIONES

7. LIMITACIONES

Es necesario considerar una serie de limitaciones de este estudio. En primer lugar, el tamaño muestral puede no ser lo suficientemente grande para demostrar diferencias en algunas variables exploradas. Aunque los datos disponibles en la literatura sobre exposición durante la gestación completa a TME se limitan a casos individuales o pequeñas series de casos, en este estudio la cohorte de pacientes que mantienen TME todo el embarazo a pesar de ser una de las mayores publicadas sigue siendo de pequeño tamaño y le puede faltar potencia para detectar efectos negativos de los TME sobre las madres o los RN.

Además pueden haberse producido sesgos derivados del seguimiento de las pacientes. Existe una cohorte de pacientes que se analizó retrospectivamente, en la que, como se ha comunicado previamente, por el sesgo de memoria se tiende a minusvalorar la actividad de la enfermedad (Worthington et al. 1994). Sin embargo dadas las diferencias encontradas entre la cohorte de seguimiento prospectivo y retrospectivo esto no haría sino aumentar las diferencias encontradas. Por el contrario, la diferencia en los eventos adversos obstétricos y perinatales se magnificarían en la cohorte prospectiva, aunque podrían haberse producido una subestimación de abortos tempranos en los grupos de gestaciones en las que se retrasa el inicio o se retira TME antes de la gestación.

Se podría considerar una limitación metodológica el hecho de que no exista un grupo control de pacientes sanas. La decisión parte de la posibilidad de que las características de las pacientes con EM que deciden una gestación pueden no ser las mismas que las pacientes que no gestan. Por ello se utilizaron las propias pacientes en su fase pre-gestacional como controles.

Otras limitaciones a tener en cuenta tendrían que ver con la representatividad de las pacientes y de los centros. No se puede descartar que exista un sesgo de concepción y las mujeres con EM que quedaron gestantes no sean representativas de la población general de mujeres con EM. Los hospitales participantes podrían no ser representativos del conjunto de centros del país ya que los neurólogos podrían tener un especial interés en el tema del embarazo y la EM. Respecto a este punto hay que tener en cuenta que las valoraciones se realizaron en diferentes centros, por observadores diferentes. Sin embargo, las pacientes de cada centro fueron valoradas siempre por el mismo neurólogo, que era el encargado de seguir su enfermedad antes, durante y después de la gestación y los datos fueron obtenidos por los mismos neurólogos de acuerdo a la práctica clínica habitual con lo que se eliminan sesgos presentes en otros estudios en los que la información procede de las propias pacientes que se registran voluntariamente o contestan encuestas por correo (Thiel et al. 2016; Fernandez Liguori et al. 2009; Hellwig, Brune, et al. 2008).

Aunque la proporción de gestaciones expuestas a TME es más elevada que en otros estudios (Lu et al. 2012; Paavilainen et al. 2007; Yalcin et al. 2017; Hughes et al. 2014; Saraste et al. 2007; Fernandez Liguori et al. 2009; Jalkanen et al. 2010; Cuello et al. 2017; De las Heras et al. 2007; Fragoso et al. 2013; Hellwig et al. 2012) e incluye a una de las series más grandes de pacientes con exposición durante todo el embarazo a AG o IFN- β , el período de exposición a TME en el grupo de gestaciones que retiró TME en el momento del embarazo no estuvo bien determinado en todos los casos y dado que este periodo es crítico para el desarrollo fetal podría ser corto para valorar efectos adversos. No se puede excluir que exposiciones medias más prolongadas hubieran producido efectos negativos.

Debido al carácter descriptivo y no intervencionista del estudio, las RM se realizaron según la decisión clínica de los neurólogos responsables, en diferentes momentos tanto

el año anterior como el posterior al parto; por tanto no reflejan un período similar de tiempo y las comparaciones son poco fiables.

Se debe tener en cuenta otros aspectos a la hora de interpretar las conclusiones y resultados aquí obtenidos. No se registró adecuadamente el uso de corticoides en los brotes acontecidos durante la gestación y no se tuvieron en cuenta otros factores que intervienen en la salud obstétrica y fetal como son el índice de masa corporal materno, hábito tabáquico y consumo de alcohol u otros tóxicos. Por último, aunque todos los RN expuestos durante toda la gestación fueron seguidos por sus pediatras, la información acerca de su desarrollo psicomotor hasta los 2 años fue obtenida a partir de las madres. No se estableció un programa de seguimiento específico por neuropediatría, por lo que no se pueden excluir efectos secundarios a largo plazo ni trastornos conductuales, del lenguaje o adaptativos, ya que no se utilizó un protocolo específico para detección de anomalías como Denver II (Fragoso et al. 2013; De Andrés Beltrán et al. 2015).

A pesar de estas limitaciones, consideramos que las conclusiones obtenidas en este estudio son relevantes a la hora de aconsejar y decidir el manejo de las pacientes con EM en edad fértil.

VIII – CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Los datos de nuestro estudio incrementan los conocimientos sobre los aspectos del embarazo y el periodo postparto en las pacientes con Esclerosis Múltiple.
2. Durante el embarazo se produce un descenso de actividad de la enfermedad que aumenta inmediatamente tras el parto. Nuestros resultados confirman los hallazgos ya descritos en estudios previos.
3. La gestación en pacientes con Esclerosis Múltiple no parece asociarse a mayor riesgo de efectos adversos materno o fetales.
4. Nuestros resultados refuerzan los datos ya conocidos sobre la seguridad para la madre y el feto de interferón beta y acetato de glatiramer en las primeras semanas e incluso durante toda la gestación. El mantenimiento de estos tratamientos, al menos hasta que se confirme el embarazo, es seguro, bien tolerado y probablemente conveniente. En caso de Esclerosis Múltiple activas se podría considerar su uso durante toda la gestación.
5. La retirada del tratamiento modificador de la enfermedad para conseguir un embarazo produce incremento de la actividad en forma de brotes, tanto antes como después de la gestación.
6. El número de brotes 1 y 3 años antes de la gestación, mayores puntuaciones de la escala EDSS y el abandono de TME más de 3 meses antes de la gestación se asociaron con la aparición de brotes durante el embarazo.
7. La existencia de brotes 1 año antes del embarazo, tras el abandono de TME y durante el embarazo se asociaron con mayor riesgo de brotes postparto.

8. La existencia de brotes durante el embarazo y un año tras el parto se relacionó con un mayor riesgo de progresión de la discapacidad.
9. Las gestaciones en las que existió exposición a tratamientos modificadores de la enfermedad presentaron un menor riesgo de brotes y de progresión de discapacidad el año posterior al parto.
10. El mantenimiento del tratamiento modificador de la enfermedad durante toda la gestación se asoció a un descenso significativo de brotes o progresión el año posterior al parto.
11. Es recomendable informar a las mujeres en edad fértil con Esclerosis Múltiple en el momento del diagnóstico o al menos antes del inicio del tratamiento sobre los aspectos relacionados con el embarazo y tener en cuenta los planes de familia antes de elegir el tratamiento.
12. A la luz de nuestros resultados debería iniciarse un tratamiento modificador de la enfermedad y mantener la enfermedad controlada antes de un embarazo.
13. La retirada o el retraso del inicio de un tratamiento modificador de la enfermedad para programar un embarazo no es conveniente y puede tener consecuencias sobre el curso de la enfermedad al provocar incremento de brotes y discapacidad futura.
14. El mantenimiento de acetato de glatiramer o interferón beta durante el embarazo podría mantener baja la actividad de la Esclerosis Múltiple tras el parto. En circunstancias determinadas se puede considerar el mantenimiento de glatiramer o interferón beta durante el embarazo.

15. Es fundamental la confianza y buena comunicación entre médico y paciente. El médico debe informar al inicio de la enfermedad de manera clara de los beneficios y riesgos de mantener y retirar los tratamientos modificadores de la enfermedad de cara a un futuro embarazo.

16. Se requieren series con mayor número de casos de embarazos en mujeres Esclerosis Múltiple para mejorar el conocimiento sobre el impacto de los tratamientos modificadores de la enfermedad sobre el curso del embarazo y la salud materno-fetal. La implantación de registros nacionales o internacionales en la *web* de gestaciones en pacientes con Esclerosis Múltiple podría ayudar a aumentar el conocimiento en esta área y permitirían una mejor información a las pacientes acerca de la seguridad de los tratamientos modificadores de la enfermedad durante el embarazo y la lactancia.

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Achiron, A. et al., 2004. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 251(9), pp.1133-1137.
- Achiron, A. et al., 1996. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. *Journal of Neurology*, 243 (1), pp.25-28.
- AEM, 2016a. Ficha técnica Aubagio. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133467/anx_133467_es.pdf [Accedido 27 enero 2017].
- AEM, 2016b. Ficha técnica de Tecfidera. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf [Accedido 8 diciembre 2016].
- AEM, Ficha técnica Lemtrada. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf [Accedido 27 enero 2017].
- AEMPS, 2016. Ficha técnica Copaxone. Available at: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983_ft.pdf [Accedido 17 enero 2017].
- AEMPS, 2017a. Ficha técnica de Zinbryta. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003862/WC500210598.pdf.
- AEMPS, 2017b. Ficha técnica Novantrone. Available at: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57408/57408_ft.pdf [Accedido 27 enero 2017].
- AEMPS, 2017c. Ficha técnica de Leustatin. Available at: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61380/FichaTecnica_61380.html.pdf [Accedido 21 agosto 2017].
- AEM, 2018. EMA press release: EMA urgently reviewing multiple sclerosis medicine Zinbryta following cases of inflammatory brain disorders
Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002917.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- AEM, 2018b. Ficha técnica de Mavenclad. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170822138481/anx_138481_es.pdf. [Accedido 5 noviembre 2017].
- Aguarón de la Cruz, A., 2013. Amenaza, Parto Pretérmino y Complicaciones Neonatológicas Derivadas de la Prematuridad. En Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.), ed. *Amenaza de parto pretérmino y complicaciones*

- derivadas de la prematuridad*. Madrid, pp. 11-22.
- Airas, L. et al., 2010. Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*, 75(5), pp.474-6.
- Airas, L., 2015. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(99), pp 62-70.
- Airas, L. et al., 2008. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 151(2), pp.235-43.
- Almas, S. et al., 2016. Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother. *Multiple Sclerosis International*, 2016, p.6527458.
- Alonso, A. et al., 2005. Recent Use of Oral Contraceptives and the Risk of Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 62(9), pp.1362-1365.
- Alonso, A. & Hernán, M.A., 2008. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 71(2), pp.129-35.
- Alping, P. et al., 2016. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology*, 79(6), pp.950-958.
- Alroughani, R. et al., 2014. Multiple sclerosis reactivation postfingolimod cessation: is it IRIS? *BMJ Case Reports*, 2014(oct15), pii:bcr2014206314.
- Alroughani, R. et al., 2016. Pregnancy and the Use of Disease-Modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: Benefits versus Risks. *Multiple Sclerosis International*, 2016, pp.1-8. Article ID 1034912
- Alwan, S. et al., 2013. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis Journal*, 19(3), pp.351-358.
- Amato, M.P. et al., 2010. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology*, 75(20), pp.1794-1802.
- Amato, M.P. & Ponziani, G., 2000. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 21(4 Suppl2), pp.S831-S838.
- Amato, M.P. & Ponziani, G., 1999. Quantification of impairment in MS: discussion of the scales in use. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 5(4), pp.216-9.
- Amato, M.P. & Portaccio, E., 2015. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: Impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*, 29(3), pp.207-220.
- Amato, M.P., Zipoli, V. & Portaccio, E., 2008. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(10), pp.1585-1596.
- Ammon Avalos, L., Galindo, C. & Li, D.-K., 2012. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 94(6), pp.417-423.
- Andersson, M. et al., 1994. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 57(8), pp.897-902.
- De Andrés Beltrán, B. et al., 2015. Evaluation of the psychometric properties of the Spanish version of the Denver Developmental Screening Test II. *European Journal of Pediatrics*, 174(3), pp.325-329.

- Arrambide, G. et al., 2018. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*, 141(4), pp.1075-1084.
- Ascherio, A. et al., 2014. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*, 71(3), pp.306-314.
- Aung, L.L. et al., 2015. MMP-9 expression is increased in B lymphocytes during multiple sclerosis exacerbation and is regulated by microRNA-320a. *Journal of Neuroimmunology*, 278, pp.185-189.
- Avila-Ornelas, J. et al., 2011. The Role of Postpartum Intravenous Corticosteroids in the Prevention of Relapses in Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*, 13(2), pp.91-93.
- Baker, T.E. et al., 2015. Transfer of natalizumab into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *Journal of Human Lactation*, 31(2), pp.233-6.
- Balcer, L.J., 2001. Clinical outcome measures for research in multiple sclerosis. *Journal of Neuro-ophthalmology*, 21(4), pp.296-301.
- Bar-Or, A. et al., 2008. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial. *Annals of Neurology*, 63(3), pp.395-400.
- Bar-Or, A. et al., 2014. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*, 74(6), pp.659-674.
- Barkhof, F. et al., 1997. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 120(Pt11), pp.2059-69.
- Barkhof, F., 1999. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 5(4), pp.283-6.
- Barkhof, F., 2002. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Current Opinion in Neurology*, 15(3), pp.239-45.
- Barkhof, F. & van Walderveen, M., 1999. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 354(1390), pp.1675-86.
- Barnes, D. et al., 1997. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet*, 349(9056), pp.902-6.
- Baumgartner, A., Stich, O. & Rauer, S., 2012. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *The International Journal of Neuroscience*, 122(1), pp.35-9.
- Beaber, B. E. et al., 2014. Immunomodulatory Agents and Risk of Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *The Permanente Journal 2014 Winter*, 18(1), pp.9-13.
- Beard, S., Hunn, A. & Wight, J., 2003. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technology Assessment*, 7(40), p.iii, ix-x, 1-111.
- Beck, R.W. et al., 1992. A Randomized, Controlled Trial of Corticosteroids in the Treatment of Acute Optic Neuritis. *New England Journal of Medicine*, 326(9), pp.581-588.
- Beck, R.W. et al., 2002. Interferon β -1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Annals of Neurology*, 51(4), pp.481-490.

- Beck, R.W. et al., 2004. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *American Journal of Ophthalmology*, 137(1), pp.77-83.
- Beecham, A.H. et al., 2013. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nature Genetics*, 45(11), pp.1353-1360.
- Belbasis, L. et al., 2015. Environmental risk factors and multiple sclerosis : an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurology*, 14(3), pp.263-273.
- Benedict, R.H.B. et al., 2006. Neocortical Atrophy, Third Ventricular Width, and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 63(9), p.1301-1306.
- Benoit, A. et al., 2016. History of multiple sclerosis in 2 successive pregnancies. A French and Italian cohort. *Neurology*, 87(13), pp.1360-1367.
- Beran, R.G. et al., 2013. Rebound exacerbation multiple sclerosis following cessation of oral treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2(3), pp.252-255.
- Berenguer-Ruiz, L. et al., 2016. Rescue Therapy Using Rituximab for Multiple Sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*, 39(4), pp.178-181.
- Berger, B. et al., 2015. Severe disease reactivation in four patients with relapsing–remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation. *Journal of Neuroimmunology*, 282, pp.118-122.
- Berger, J.R. 2017. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 12, pp.59-63
- Berger, J.R. et al., 2010. Considerations on discontinuing natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 68(3), pp.409-411.
- Bernardi, S. et al., 1991. The influence of pregnancy on relapses in multiple sclerosis: a cohort study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 84(5), pp.403-406.
- Bernitsas, E. et al., 2015. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis and relationship with disability across clinical phenotypes. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(1), pp.47-51.
- Bhise, V. & Dhib-Jalbut, S., 2016. Further understanding of the immunopathology of multiple sclerosis: impact on future treatments. *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(10), pp.1069-1089.
- Biberacher, V. et al., 2015. Atrophy and structural variability of the upper cervical cord in early multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(7), pp.875-884.
- Bielekova, B., 2013. Daclizumab Therapy for Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 10(1), pp.55-67.
- Birk, K. et al., 1990. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Archives of Neurology*, 47(7), pp.738-742.
- Birk, K. & Rudick, R., 1986. Pregnancy and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 43(7), pp.719-726.
- Bitsch, A. et al., 2000. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain : a journal of neurology*, 123(Pt 6)pp.1174-83.

- Bjartmar, C. et al., 2001. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology*, 57(7), pp.1248-52.
- Blair, P.A. et al., 2010. CD19(+)CD24(hi)CD38(hi) B Cells Exhibit Regulatory Capacity in Healthy Individuals but Are Functionally Impaired in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Immunity*, 32(1), pp.129-140.
- Blanford, A.T. & Murphy, B.E., 1977. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 127(3), pp.264-7.
- Bloomgren, G. et al., 2012. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 366(20), pp.1870-1880.
- Boddy, A.M. et al., 2015. Fetal microchimerism and maternal health: A review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. *Bioessays*, 37(10), pp.1106-1118.
- Bodiguel, E. et al., 2014. Multiple sclerosis and pregnancy. *Revue Neurologique*, 170(4), pp.247-265.
- Bos, S.D. et al., 2016. From genetic associations to functional studies in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 23(5), pp.847-853.
- Boskovic, R. et al., 2005. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology*, 65(6), pp.807-811.
- Bot, J.C. et al., 2004. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology*, 62(2), pp.226-233.
- Bouman, A., Heineman, M.J. & Faas, M.M., 2005. Sex hormones and the immune response in humans. *Human Reproduction Update*, 11(4), pp.411-423.
- Bove, R. et al., 2014. Management of Multiple Sclerosis During Pregnancy and the Reproductive Years. *Obstetrics & Gynecology*, 124(6), pp.1157-1168.
- Bove, R.M. et al., 2012. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(10), pp.1472-1479.
- Brandt-Wouters, E., Gerlach, O.H. & Hupperts, R.M., 2016. The effect of postpartum intravenous immunoglobulins on the relapse rate among patients with multiple sclerosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 134(2), pp.194-196.
- Brenner, P. & Piehl, F., 2016. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(Suppl 200), pp.47-54.
- Brex, P.A. et al., 2002. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 346(3), pp.158-64.
- Brex, P.A. et al., 2001. Assessing the risk of early multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes: the role of a follow up MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 70(3), pp.390-3.
- Brønnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N. & Stenager, E., 2004. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 127(Pt 4), pp.844-50.
- Brown, M.G. et al., 2014. Estimating Typical Multiple Sclerosis Disability Progression Speed from Clinical Observations. *PLoS One*, 9(10), p.e105123.

- Brownlee, W.J. et al., 2017. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(5), pp.665-674.
- Brück, W. et al., 1994. Oligodendrocytes in the early course of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 35(1), pp.65-73.
- Brucklacher-Waldert, V. et al., 2009. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain. a journal of neurology*, 132(12), pp.3329-3341.
- Bsteh, G. et al., 2016. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: Insights from a 10-Year observational study. *PLoS One*, 11(7), e0158978.
- Buckle, G.J., Höllsberg, P. & Hafler, D.A., 2003. Activated CD8+ T cells in secondary progressive MS secrete lymphotoxin. *Neurology*, 60(4), pp.702-5.
- Von Büdingen, H.C. et al., 2015. Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B-cells as disease-drivers and therapeutic targets. *European Neurology*, 73(3-4), pp.238-246.
- Cadavid, D. et al., 2009. Efficacy of treatment of MS with IFN -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 72(23), pp.1976-1983.
- Calabrese, P., 2006. Neuropsychology of multiple sclerosis--an overview. *Journal of Neurology*, 253 (Suppl 1) pp.110-5.
- Calabresi, P.A. et al., 2014. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *The Lancet Neurology*, 13(7), pp.657-665.
- Calabresi, P. et al., 2014. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 13(6), pp.545-56.
- Candeliere-Merlicco, A. et al., 2016. Prevalence of multiple sclerosis in Health District III, Murcia, Spain. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9, pp.31-35.
- Capello, E. et al., 1997. Multiple sclerosis: re-expression of a developmental gene in chronic lesions correlates with remyelination. *Ann Neurol*, 41(6), pp.797-805.
- Capra, R. et al., 2017. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 23 (13), pp: 1757-61.
- Carmichael, S.L. et al., 2007. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 197(6), p.585.e1-7; discussion 683-4, e1-7.
- Carson, D.A. et al., 1983. Specific toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward resting and proliferating human lymphocytes. *Blood*, 62(4), pp.737-43.
- Casanova, B., Coret, F. & Landete, L., 2000. Estudio de diversas escalas de fatiga e impacto en la calidad de vida de los pacientes afectos de esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30(12), pp.1235-1241.
- Castillo-Álvarez, F. & Marzo-Sola, M.E., 2017. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurología*, 32(3), pp.175-184.
- Cavalla, P. et al., 2006. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurological Sciences*, 27(4), pp.231-239.
- Chakravarty, E.F. et al., 2011. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab.

- Blood*, 117(5), pp.1499-1506.
- CHAMPS Study Group, C.S., 2002. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology*, 59(7), pp.998-1005.
- Chan, W.F. et al., 2012. Male Microchimerism in the Human Female Brain. *PLoS One*, 7(9).e45592.
- Chen, L. & Gordon, L.K., 2005. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Current Opinion in Ophthalmology*, 16(5), pp.315-320.
- Chen, Y.H., Lin, H.L. & Lin, H.C., 2009. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(5), pp.606-12.
- CHMP, 2017a. Ficha técnica de Mabthera. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [Accedido 27 enero 2017].
- CHMP, FICHA TECNICA DE MAVENCLAD. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx_138481_es.pdf [Accedido 5 noviembre 2017].
- CHMP, 2017b. Rebif SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf [Accedido 5 agosto 2017].
- Claussen, M.C. & Korn, T., 2012. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clinical immunology*, 142(1), pp. 49-56.
- Cocco, E. et al., 2008. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(9), pp.1225-33.
- Cohen, A.B. et al., 2012. The Relationships among MRI-Defined Spinal Cord Involvement, Brain Involvement, and Disability in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, 22(2), pp.122-128.
- Cohen, J.A., 2017. 2017 proposed revisions to the McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *7th JointECTRIMS-ECTRIMS MEETING*.
- Cohen, J.A. et al., 2012. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380(9856), pp.1819-28.
- Cohen, J.A. et al., 2010. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), pp.402-415.
- Cohen, J.I., 2000. Epstein-Barr Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 343(7), pp.481-492.
- Coles, A.J. et al., 2012. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380(9856), pp.1829-39.
- Coles, A.J. et al., 2012. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*, 78(14), pp.1069-78.

- Comabella, M. & Khoury, S.J., 2012. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clinical Immunology*, 142(1), pp.2-8.
- Comabella, M., Sastre-Garriga, J. & Montalban, X., 2016. Precision medicine in multiple sclerosis: biomarkers for diagnosis, prognosis, and treatment response. *Current Opinion in Neurology*, 29(3), pp.254-262.
- Comi, G. et al., 2013. Cladribine tablets for the treatment of relapsing -- remitting multiple sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(1), pp.123-136.
- Comi, G. et al., 2012. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurology*, 11(1), pp.33-41.
- Comi, G. et al., 2001. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet*, 357(9268), pp.1576-1582.
- Comi, G. et al., 1999. Evoked potentials in diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 49, pp.13-8.
- Comi, G., Radaelli, M. & Soelberg Sørensen P., 2017. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*, 389(10076), pp.1347-1346.
- Comi, G., Filippi, M. & Wolinsky, J.S., 2001. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Annals of Neurology*, 49(3), pp.290-7.
- Compston, A. & Coles, A., 2008. Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), pp.1502-1517.
- Compston, A. & Coles, A., 2002. Multiple Sclerosis. *Lancet*, 359(9313), pp.1221-1231.
- Confavreux, C. et al., 1998. Is it possible to predict the evolution of multiple sclerosis?. *Revue Neurologique*, 154(8-9), pp.624-8.
- Confavreux, C. et al., 2014. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 13(3), pp.247-256.
- Confavreux, C. et al., 1998. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *The New England Journal of Medicine*, 339(5), pp.285-291.
- Confavreux, C., Aimard, G. & Devic, M., 1980. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain : a journal of neurology*, 103(2), pp.281-300.
- Confavreux, C. & Compston, A., 2006. The natural history of multiple sclerosis. En A Compston; C Confavreux; H Lassman; I McDonald; D Miller; J Noseworthy; K Smith; H Wekerle, 4th ed. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone Elsevier, pp. 183-272.
- Confavreux, C. & Vukusic, S., 2014. The clinical course of multiple sclerosis. *Hanbook of Clinical Neurology*, 122, pp.343-369.
- Confavreux, C., Vukusic, S. & Adeleine, P., 2003. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process. *Brain: a journal of*

- neurology*, 126(4), pp.770-782.
- Confavreux, C., & Vukusic, S., 2006. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 129(Pt 3), pp.595-605.
- Cook, S. et al., 2011. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: The CLARITY (CLAdRi bine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(5), pp.578-593.
- Coret, F. et al., 2010. Early diffuse demyelinating lesion in the cervical spinal cord predicts a worse prognosis in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(8), pp.935-941.
- Correale, J. & Farez, M., 2007. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 61(2), pp.97-108.
- Correale, J., Farez, M.F. & Ysrraelit, M.C., 2012. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Annals of Neurology*, 72(5), pp.682-694.
- Correale, J. & Gaitán, M.I., 2015. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(199), pp.46-55.
- Correale, J., Ysrraelit, M. & Fiol, M., 2012. Benign Multiple Sclerosis: Does it exist? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(5), pp.601-609.
- Costelloe, L. et al., 2008. Long-term clinical relevance of criteria for designating multiple sclerosis as benign after 10 years of disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 79(11), pp.1245-8.
- Coyle, P.K., 2014. Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 20(1), pp.42-59.
- Coyle, P.K. et al., 2003. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone). *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 74, p.443 (poster).
- Coyle, P.K. et al., 2014. Final results from the Betaseron (interferon β -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open*, 4(5), p.e004536.
- Coyle, P.K., 2016. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 9(3), pp.198-210.
- Cree, B.A. et al., 2004. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology*, 63(11), pp.2039-45.
- Cree, B.A. et al., 2016. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of Neurology*, 80(4), pp.499-510.
- Cree, B.A., 2013. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(7), pp.835-43.
- Cuello, J.P. et al., 2017. Esclerosis múltiple y embarazo: estudio unicéntrico prospectivo y comparativo. *Neurología*, 32(2), pp.92-98.
- D'hooghe, M.B. et al., 2012. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 259(5), pp.855-861.

- D'hooghe, M.B. et al., 2014. Multiparity in women with multiple sclerosis causes less long-term disability: Yes. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(11), pp.1432-1434.
- D'hooghe, M.B., Nagels, G. & Uitdehaag, B.M., 2010. Long-term effects of childbirth in MS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(1), pp.38-41.
- Dahl, J. et al., 2006. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(Suppl 183), pp.51-54.
- Dahl, J. et al., 2005. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology*, 65(12), p.1961-1963.
- Dahl, J. et al., 2008. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 255(5), pp.623-627.
- Damek, D.M. & Shuster, E.A., 1997. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clinic proceedings*, 72(10), pp.977-989.
- Dargahi, N. et al., 2017. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sciences*, 7(7), p.E78.
- Kisic-Tepavcevic, D. et al., 2015. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A 6-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 358(1-2), pp.317-323.
- Das, G. et al., 2018. Rituximab before and during pregnancy. A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 5(3):e453.
- Daver, N. et al., 2013. Treatment of hairy cell leukemia during pregnancy: Are purine analogues and rituximab viable therapeutic options. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 13(1), pp.86-89.
- Debouverie, M., 2009. Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France. *Journal of the Neurological Sciences*, 286(1-2), pp.14-17.
- Debouverie, M. et al., 2007. More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France. *Neurology*, 68(1), pp.29-32.
- Debouverie, M. et al., 2008. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *European Journal of Neurology*, 15(9), pp.916-921.
- Delabaere, A. et al., 2014. Épidémiologie des pertes de grossesse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 43(10), pp.764-775.
- Demirhan, O. et al., 2013. Are there fetal stem cells in the maternal brain? *Neural Regeneration Research*, 8(7), pp.593-8.
- Dendrou, C. A., Fugger, L. & Friese, M. A., 2015. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 15(9), pp.545-558.
- Dhib-Jalbut, S., 2002. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*, 58(8 Suppl 4), pp.S3-9.
- DiMarco, J.P. et al., 2014. First-dose effects of fingolimod: Pooled safety data from three phase 3 studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3(5), pp.629-38.
- Dombrowski, Y. et al., 2017. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system. *Nature Neuroscience*, 20(5), pp.674-680.
- Dung, A.A. & Panda, A.K., 2014. Interferon beta-1a therapy for multiple sclerosis during pregnancy: an unresolved issue. *BMJ Case Reports*, 2014, bcr-2013-201273.
- Durand-Dubief, F. et al., 2014. The POPARTMUS French-Italian multicentric trial of

- postpartum progestin and estradiol in multiple sclerosis: MRI findings. *Multiple Sclerosis Journal*, Supp Sept 20(1), p.95.
- Durelli, L. et al., 1986. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology*, 36(2), pp.238-43.
- Ebers, G.C. et al., 2008. Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology*, 71(9), pp.624-631.
- Ebers, G.C., 1994. Genetics and multiple sclerosis: An overview. *Annals of Neurology*, 36(S1), pp.S12-S14.
- Ebers, G.C. et al., 1998. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 352(9139).
- Ebrahimi, N., et al., 2015. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(2), pp.198-205.
- El-Etr, M. et al., 2015. Progesterone and nestorone promote myelin regeneration in chronic demyelinating lesions of corpus callosum and cerebral cortex. *Glia*, 63(1), pp.104-117.
- Elgen, I.B., Holsten, F. & Odberg, M.D., 2013. Psychiatric disorders in low birthweight young adults. Prevalence and association with assessments at 11 years. *European Psychiatry*, 28(7), pp.393-396.
- EMA, 2017a. EMA Restricts Use of Daclizumab (Zinbryta) in MS. , pp.1-10.
- EMA, 2017b. FICHA TÉCNICA de Gilenya.
- Engell, T., 1989. A clinical patho-anatomical study of clinically silent multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 79(5), pp.428-30.
- Eriksson, M., Andersen, O. & Runmarker, B., 2003. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 9(3), pp.260-74.
- EUROCAT, 2016. EUROCAT. Available at: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables> [Accedido 26 enero 26 2017].
- European Multiple Sclerosis Platform, MSBarometer 2015. Available at: <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2017/02/BAROMETER-2015-Final-10.05.2017.pdf> [Accedido 17 julio 17 2017].
- Europeristat network, 2010. EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. Available at: <http://www.europeristat.com>.
- Fabian, M., 2016. Pregnancy in the Setting of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(3), pp.837-850.
- Faissner, S. et al., 2015. Tumefactive multiple sclerosis lesions in two patients after cessation of fingolimod treatment. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 8(5), pp.233-8.
- Fares, J. et al., 2016. Pregnancy outcomes in Lebanese women with multiple sclerosis (the LeMS study): a prospective multicentre study. *BMJ Open*, 6(5), p.e011210.
- Fazekas, F. et al., 1988. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in

- elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 38(12), pp.1822-5.
- Ferguson, B. et al., 1997. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain : a journal of neurology*, 120(Pt 3) pp.393-9.
- Fernández, O. et al., 2012. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(3), pp.372-6.
- Fernández, V. et al., 2013. Recomendaciones para la utilización clínica del estudio de potenciales evocados motores en la esclerosis múltiple. *Neurología*, 28(7), pp.408-416.
- Fernandez Liguori, N. et al., 2009. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Multiple Sclerosis*, 15(5), pp.555-562.
- Filippi, M. et al., 2016. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurology*, 15(3), pp.292-303.
- Filippi, M. et al., 1994. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology*, 44(4), pp.635-41.
- Filippini, G. et al., 2000. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (4), p.CD001331.
- Finer, L.B. & Zolna, M.R., 2016. Declines in Unintended Pregnancy in the United States, 2008– 2011. *New England Journal of Medicine*, 374(9), pp.843-852.
- Finkelsztejn, A., Fragoso, Y., et al., 2011. The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113(4), pp.277-280.
- Finkelsztejn, A., Brooks, J.B., et al., 2011. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 118(7), pp.790-797.
- Fischer, J.S. et al., 1999. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 5(4), pp.244-250.
- Fisk, J.D. et al., 2005. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 76(1), pp.58-63.
- Fisniku, L.K. et al., 2008. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 131(Pt 3), pp.808-17.
- Fitzner, D. et al., 2011. Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis. *Journal of Cell Science*, 124(3), pp.447-458.
- de Flon, P. et al., 2016. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology*, 87(2), pp.141-7.
- Foulds, P. et al., 2010. Pregnancy outcomes from the Avonex (interferon beta-1a) Pregnancy Exposure Registry. *Multiple Sclerosis*, 16(Suppl 10), p.P894.
- Fox, R.J. et al., 2012. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 367(12), pp.1087-97.

- Fox, R.J. & Kappos, L., 2008. Is natalizumab overshooting its rebound? *Neurology*, 70(13 Part 2), pp.1073-1074.
- Fragoso, Y.D. et al., 2013. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(2), pp.154-159.
- Fragoso, Y.D., 2014. Glatiramer acetate to treat multiple sclerosis during pregnancy and lactation: a safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(12), pp.1743-1748.
- Fragoso, Y.D. et al., 2013. Long-term effects of exposure to disease-modifying drugs in the offspring of mothers with multiple sclerosis: A retrospective chart review. *CNS Drugs*, 27(11), pp.955-961.
- Fragoso, Y.D. et al., 2010. Long-Term Use of Glatiramer Acetate by 11 Pregnant Women with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 24(11), p.p.969-976.
- Fragoso, Y.D. et al., 2015. Post-Partum Treatment With Immunoglobulin Does Not Prevent Relapses of Multiple Sclerosis in the Mother. *Health Care for Women International*, 36(10), pp.1072-1080.
- Fragoso, Y.D. et al., 2009. Pregnancy and multiple sclerosis: The initial results from a Brazilian database. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 67(3A), pp. 657-60.
- Franklin, G.M. & Tremlett, H., 2009. Multiple sclerosis and pregnancy: what should we be telling our patients? *Neurology*, 73(22), pp.1820-2.
- Fraussen, J. et al., 2014. Targets of the humoral autoimmune response in multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 13(11), pp.1126-1137.
- Freedman, M.S., 2009. «Time is brain» also in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(10), pp.1133-1134.
- Freedman, M.S. et al., 2013. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 40(3), pp.307-23.
- Friend, S. et al., 2016. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurology*, 16(1), p.150.
- Frith, J.A. & McLeod, J.G., 1988. Pregnancy and multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 51(4), pp.495-498.
- Frohman, E.M. et al., 2005. Characterizing the Mechanisms of Progression in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 62(9), pp.1345-1356.
- Frohman, E.M., Racke, M.K. & Raine, C.S., 2006. Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), pp.942-955.
- Frohman, T.C. et al., 2016. Neurotherapeutic Strategies for Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*, 34(3), pp.483-523.
- Frohman, T.C. et al., 2013. Uthoff's phenomena in MS—clinical features and pathophysiology. *Nature Reviews Neurology*, 9(9), pp.535-540.
- Gafson, A., Giovannoni, G. & Hawkes, C.H., 2012. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 1(1), pp.9-14.
- Gajofatto, A. & Benedetti, M.D., 2015. Treatment strategies for multiple sclerosis: When

- to start, when to change, when to stop? *World Journal of Clinical Cases*, 3(7), pp.545-55.
- Galassi, S. et al., 2016. A lesion topography-based approach to predict the outcomes of patients with multiple sclerosis treated with Interferon Beta. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 8, pp.99-106.
- Gammill, H.S. et al., 2010. Effect of parity on fetal and maternal microchimerism: Interaction of grafts within a host? *Blood*, 116(15), pp.2706-2712.
- García-Moreno, J.M. & Izquierdo, G., 2002. [Lhermitte's sign]. *Neurologia*, 17(3), pp.143-50.
- Garg, N., Smith, T.W. & Garg, C.N., 2015. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, 5(9).e00362.
- Gezzi, A. & Caputo, D., 1981. Pregnancy: A factor influencing the course of multiple sclerosis? *European Neurology*, 20(2), pp.115-117.
- Ghezzi, A. et al., 2013. Current recommendations for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium. *Expert Review of Clinical Immunology*, 9(7), p.683-91
- Giannini, M. et al., 2012. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurology*, 12(1), p.124.
- De Giglio, L. et al., 2015. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(5), pp.336-40.
- Gilli, F. et al., 2010. Learning from nature: Pregnancy changes the expression of inflammation-related genes in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*, 5(1), p.e8962.
- Giorgio, A. et al., 2011. Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 77(21), pp.1896-1899.
- Giovannoni, G. et al., 2016. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9(Suppl 1), pp.S5-S48.
- Giovannoni, G. et al., 2015. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(4), pp.329-333.
- Giovannoni, G. et al., 2011. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: A post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurology*, 10(4), pp.329-337.
- Giunti, D. et al., 2003. Phenotypic and functional analysis of T cells homing into the CSF of subjects with inflammatory diseases of the CNS. *Journal of Leukocyte Biology*, 73(5), pp.584-90.
- Glad, S., Nyland, H. & Myhr, K.M., 2006. Benign multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(183), pp.55-57.
- Glad, S.B. et al., 2009. Long-term follow-up of benign multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(8), pp.942-50.
- Gnoth, C. et al., 2005. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction*, 20(5), pp.1144-1147.
- Goebels, N. et al., 2000. Repertoire dynamics of autoreactive T cells in multiple sclerosis

- patients and healthy subjects Epitope spreading versus clonal persistence. *Brain: a journal of neurology*, 123(Pt 3), pp.508-518.
- Golan, D. et al., 2008. Impact of exposure to war stress on exacerbations of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 64(2), pp.143-8.
- Gold, R. et al., 2013. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 381(9884), pp.2167-2175.
- Gold, R. et al., 2015. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 21(1), pp.57-66.
- Gold, R. et al., 2012. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 367(12), pp.1098-107.
- Gold, R. et al., 2016. Pregnancy Experience: Nonclinical Studies and Pregnancy Outcomes in the Daclizumab Clinical Study Program. *Neurology and Therapy*, 5(2), pp.169-182.
- Gold, S.M. & Voskuhl, R.R., 2016. Pregnancy and multiple sclerosis: from molecular mechanisms to clinical application. *Seminars in Immunopathology*, 38(6), pp.709-718.
- Goodin, D., Ebers, G., et al., 2012. Cause of death in MS: long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b study. *BMJ Open*, 2(6), p.e001972.
- Goodin, D., Reder, A.T., et al., 2012. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology*, 78(17), pp.1315-22.
- Gosselink, R., Kovacs, L. & Decramer, M., 1999. Respiratory muscle involvement in multiple sclerosis. *European Respiratory Journal*, 13(2), pp.449-454.
- Grigoriadis, N. & van Pesch, V., 2015. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *European Journal of Neurology*, 2(Suppl 2), pp.3-13.
- Grinsted, L. et al., 1989. Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *Journal of Internal Medicine*, 226(4), pp.241-4.
- Gronseth, G.S. & Ashman, E.J., 2000. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 54(9), pp.1720-5.
- Gruber, M.F., 2015. The US FDA pregnancy lactation and labeling rule – Implications for maternal immunization. *Vaccine*, 33(47), pp.6499-6500.
- Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS y FEM/Cemcat, C., 2012. *Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple*. A. i Q. en S. S. C. de la S. D. de S. G. de C. 2012 Agència d'Informació, ed., Barcelona.
- Gur, C. et al., 2004. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reproductive Toxicology*, 18(1), pp.93-101.
- Haas, J. & Hommes, O.R., 2007. A dose comparison study of IVIG in postpartum

- relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(7), pp.900-8.
- Hafler, D.A. et al., 2007. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *New England Journal of Medicine*, 357(9), pp.851-62.
- Haghikia, A. et al., 2014. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurology*, 71(7), pp.891-5.
- Hale, T.W., Siddiqui, A.A. & Baker, T.E., 2012. Transfer of interferon β -1a into human breastmilk. *Breastfeeding Medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 7(2), pp.123-5.
- Hämäläinen, P. & Rosti-Otajärvi, E., 2016. Cognitive impairment in MS: rehabilitation approaches. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(Suppl 200), pp.8-13.
- Harding, K. et al., 2017. Seasonal variation in multiple sclerosis relapse. *Journal of Neurology*, 264(6), pp.1059-1067.
- Hartung, H.-P. et al., 2000. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 360(9350), pp.2018-25.
- Hatcher, S.E. et al., 2016. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurology*, 73(7), pp.790-794.
- Hauser, S.L. et al., 2008. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 358(7), pp.676-688.
- Hauser, S.L. et al., 2017. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), pp.221-234.
- Havla, J.B. et al., 2012. Rebound of Disease Activity After Withdrawal of Fingolimod (FTY720) Treatment. *Archives of Neurology*, 69(2), pp.262-264.
- Havrdova, E. et al., 2009. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurology*, 8(3), pp.254-260.
- Hawker, K., 2011. Progressive Multiple Sclerosis: Characteristics and Management. *Neurologic Clinics*, 29(2), pp.423-434.
- Hawkins, S.A. & McDonnell, G. V., 1999. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 67(2), pp.148-52.
- Healy, B.C. et al., 2009. Smoking and Disease Progression in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 66(7), pp.858-64.
- Hedström, A.K. et al., 2013. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *European Journal of Epidemiology*, 28(11), pp.867-874.
- Hedstrom, A.K., Olsson, T. & Alfredsson, L., 2012. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(9), pp.1334-1336.
- Hellwig, K. et al., 2011. A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 307(1-2), pp.164-165.

- Hellwig, K. et al., 2015. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurology*, 72(10), pp.1132-1138.
- Hellwig, K., Beste, C., et al., 2009. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2(1), pp.7-11.
- Hellwig, K., Schimrigk, S., et al., 2009. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *European Neurology*, 61(2), pp.65-68.
- Hellwig, K., Beste, C., et al., 2008. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *Journal of Neurology*, 255(4), pp.592-593.
- Hellwig, K. et al., 2012. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 5(5), pp.247-253.
- Hellwig, K., 2014. Pregnancy in multiple sclerosis. *European Neurology*, 72(Suppl 1), pp.39-42.
- Hellwig, K., Brune, N., et al., 2008. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 118(1), pp. 24-8.
- Hellwig, K. & Correale, J., 2013. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clinical Immunology*, 149(2), pp.219-224.
- Hellwig, K. & Gold, R., 2011. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 258(3), pp.502-503.
- Hellwig, K., Haghikia, A. & Gold, R., 2012. Natalizumab and Pregnancy - Results from the German MS and Pregnancy Registry. *Neurology*, 78(Meeting Abstracts 1), P06.187.
- Hellwig, K., Haghikia, A. & Gold, R., 2011. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(8), pp.958-63.
- Hemmer, B. et al., 2002. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Current Opinion in Neurology*, 15(3), pp.227-231.
- Hemmer, B., Kerschensteiner, M. & Korn, T., 2015. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 14 (4), pp. 406-19.
- Herbstritt, S. et al., 2016. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(6), pp.810-816.
- Hernan, M.A. et al., 2005. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 128(6), pp.1461-1465.
- Hernán, M.A. et al., 2000. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 55(6), pp.848-54.
- Hoebenaren, I.A. et al., 2011. Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases. *Acta Neurologica Scandinavica*, 123(6), pp.430-3.
- Housley, W.J., Pitt, D. & Hafler, D.A., 2015. Biomarkers in multiple sclerosis. *Clinical*

- Immunology*, 161(1), pp.51-58.
- Hu, X. et al., 2012. A Novel PEGylated Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis: Safety, Pharmacology, and Biology. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 52(6), pp.798-808.
- Hughes, S.E. et al., 2014. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis for the MSBase study group. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(6), pp.739-746.
- Huppert, J. et al., 2010. Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption. *FASEB journal*, 24(4), pp.1023-1034.
- Huseby, E.S. et al., 2001. A pathogenic role for myelin-specific CD8(+) T cells in a model for multiple sclerosis. *The Journal of Experimental Medicine*, 194(5), pp.669-76.
- Hutas, G., 2008. Ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody against CD20 for inflammatory disorders and B-cell malignancies. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 9(11), pp.1206-15.
- Hviid, A. & Molgaard-Nielsen, D., 2011. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Canadian Medical Association Journal*, 183(7), pp.796-804.
- Imrell, K. et al., 2006. Multiple sclerosis with and without CSF bands: clinically indistinguishable but immunogenetically distinct. *Neurology*, 67(6), pp.1062-4.
- Izquierdo, G. et al., 2015. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(2), pp.111-117.
- Jacobs, L.D. et al., 1996. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 39(3), pp.285-294.
- Jacobs, L.D. et al., 2000. Intramuscular Interferon Beta-1A Therapy Initiated during a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(13), pp.898-904.
- Jalkanen, A. et al., 2010. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(8), pp.950-955.
- Jeffery, N.D. & Blakemore, W.F., 1997. Locomotor deficits induced by experimental spinal cord demyelination are abolished by spontaneous remyelination. *Brain*, 120, pp.27-37.
- Jiang, H., Zhang, S.I. & Pernis, B., 1992. Role of CD8+ T cells in murine experimental allergic encephalomyelitis. *Science (New York, N.Y.)*, 256(5060), pp.1213-5.
- Johnson, K.P. et al., 2000. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Multiple Sclerosis*, 6(4), pp.255-266.
- Jokubaitis, V.G. et al., 2016. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 80(1), pp.89-100.
- Joseph, F.G. et al., 2009. CSF oligoclonal band status informs prognosis in multiple sclerosis: a case control study of 100 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 80(3), pp.292-6.
- Kaaja, R.J. & Greer, I.A., 2005. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *Journal of the American Medical Association*, 294(21), pp.2751-2757.
- Kalkers, N.F. et al., 2001. Optimizing the association between disability and biological

- markers in MS. *Neurology*, 57(7), pp.1253-1258.
- Kantarci, O. et al., 1998. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology*, 51(3), pp.765-72.
- Kappos, L. et al., 2010. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), pp.387-401.
- Kappos, L. et al., 2015. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 373(15), pp.1418-1428.
- Kappos, L. et al., 2011. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 378(9805), pp.1779-1787.
- Kappos, L. et al., 2006. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67(7), pp.1242-1249.
- Karabudak, R. et al., 2015. Functional clinical outcomes in multiple sclerosis: Current status and future prospects. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(3), pp.192-201.
- Karlsson, G. et al., 2014. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, 82(8), pp.674-680.
- Karp, I. et al., 2014. Does pregnancy alter the long-term course of multiple sclerosis? *Annals of Epidemiology*, 24(7), p.504-508.
- Kavak, K.S. et al., 2015. Higher weight in adolescence and young adulthood is associated with an earlier age at multiple sclerosis onset. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(7), pp.858-865.
- Kavaliunas, A. et al., 2017. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(9), pp.1233-1240.
- Kearney, H. et al., 2015. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS. *Neurology*, 84(4), pp.367-73.
- Kearney, H. et al., 2014. Magnetic resonance imaging correlates of physical disability in relapse onset multiple sclerosis of long disease duration. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(1), pp.72-80.
- Kearney, H., Miller, D.H. & Ciccarelli, O., 2015. Spinal cord MRI in multiple sclerosis — diagnostic, prognostic and clinical value. *Nature Reviews. Neurology*, 11(6), pp.327-338.
- Keegan, M. et al., 2005. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet*, 366(9485), pp.579-82.
- Kelly, V.M., Nelson, L.M. & Chakravarty, E.F., 2009. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology*, 73(22), pp.1831-6.
- Kerbrat, A. et al., 2011. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: An observational study in very active relapsing remitting Multiple Sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 308(1-2), pp.98-102.
- Kieseier, B.C. et al., 2015. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from

- ADVANCE. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(8), pp.1025-1035.
- Kieseier, B.C. & Benamor, M., 2014. Pregnancy Outcomes Following Maternal and Paternal Exposure to Teriflunomide During Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology and Therapy*, 3(2), pp.133-138.
- Kieseier, B.C. & Calabresi, P.A., 2012. PEGylation of Interferon- β -1a. *CNS Drugs*, 26(3), pp.205-214.
- Killestein, J. et al., 2010. Natalizumab Drug Holiday in Multiple Sclerosis: Poorly Tolerated. *Annals of Neurology*, 68(3), pp.392-395.
- Kivisäkk, P. et al., 2003. Human cerebrospinal fluid central memory CD4+ T cells: evidence for trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(14), pp.8389-94.
- Kleinschmidt-DeMasters, B.K. & Tyler, K.L., 2005. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 353(4), pp.369-74.
- Koch, M. et al., 2009. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(6), pp.676-678.
- Koch, M. et al., 2010. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 81(9), pp.1039-1043.
- Van Der Kop, M.L. et al., 2011. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 70(1), pp.41-50.
- Kopadze, T. et al., 2009. Cladribine impedes in vitro migration of mononuclear cells: a possible implication for treating multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 16(3), pp.409-12.
- Korn-Lubetzki, I. et al., 1984. Activity of multiple sclerosis during pregnancy and puerperium. *Annals of Neurology*, 16(2), pp.229-31.
- Kremenutzky, M. et al., 2006. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain: a journal of neurology*, 129 (Pt 3), pp.584-594.
- Krieger, S.C. et al., 2016. The topographical model of multiple sclerosis: A dynamic visualization of disease course. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 3(5), p.e279.
- Krupp, L., 2006. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 12(4), pp.367-8.
- Kuhle, J. et al., 2015. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(8), pp.1013-24.
- Kurtzke, J.F., 2008. Historical and Clinical Perspectives of the Expanded Disability Status Scale. *Neuroepidemiology*, 31(1), pp.1-9.
- Kurtzke, J.F., 2015. On the origin of EDSS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(2), pp.95-103.

- Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), pp.1444-52.
- Kwon, H.-K. et al., 2013. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response. *Clinical Immunology*, 146(3), pp.217-27.
- Labarta Aizpún, J.I. & De Arriba Muñoz, A., 2013. Consecuencias de nacer pequeño para la edad gestacional. *Boletín de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría XLV*(1), pp.32-33.
- Langdon, D.W., 2011. Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 24(3), pp.244-249.
- Langer-gould, A. et al., 2017. Breastfeeding , ovulatory years , and risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 89(6), pp.583-589.
- Langer-Gould, A. et al., 2013. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*, 80(6), pp.548-552.
- Langer-Gould, A. et al., 2006. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Archives of Neurology*, 63(12), pp.1686-91.
- Langer-Gould, A. et al., 2009. Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in Women With Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 66(8), pp.958-963.
- Langer-Gould, A. et al., 2010. Interferon-gamma-producing T cells, pregnancy, and postpartum relapses of multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 67(1), pp.51-57.
- Langer-Gould, A. et al., 2005. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *The New England Journal of Medicine*, 353(4), pp.375-81.
- Langer-Gould, A. et al., 2011. Vitamin D, pregnancy, breastfeeding, and postpartum multiple sclerosis relapses. *Archives of Neurology*, 68(3), pp.310-3.
- Langer-Gould, A. & Beaber, B.E., 2013. Effects of pregnancy and breastfeeding on the multiple sclerosis disease course. *Clinical Immunology*, 149(2), pp.244-250.
- Langer-Gould, A. & Hellwig, K., 2013. One can prevent post-partum MS relapses by exclusive breast feeding: yes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(12), pp.1567-1568.
- Laplaud, D.-A. et al., 2006. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology*, 66(8), pp.1280-1281.
- Larochelle, C., Alvarez, J.I. & Prat, A., 2011. How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Letters*, 585(23), pp.3770-3780.
- De las Heras, V. et al., 2007. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Multiple Sclerosis*, 13(8), pp.981-984.
- Lassman, H. & Wekerle, H., 2006. The pathology of multiple sclerosis. En A Compston; C Confavreux; H Lassman; I McDonald; D Miller; J Noseworthy; K Smith; H Wekerle, ed. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, Elsevier, pp. 557-599.
- Lebrun, C. et al., 2012. Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort. *Multiple Sclerosis*, 18(9), pp.1297-

- 1302.
- Lehmann-Horn, K. et al., 2016. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: How does lymphopenia matter? *Neurology*, 87(4), pp.440-441.
- Leibowitz, U. et al., 1966. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 29(1), pp.60-8.
- Leist, T.P. et al., 2014. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): A phase 3 randomised trial. *Lancet Neurology*, 13(3), pp.257-267.
- Leocani, L., Rocca, M.A. & Comi, G., 2016. MRI and neurophysiological measures to predict course, disability and treatment response in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 29(3), pp.243-253.
- Leray, E. et al., 2016. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 172(1), pp.3-13.
- Leray, E. et al., 2010. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 133(7), pp.1900-13.
- Leray, E. et al., 2015. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS One*, 10(7), p.e0132033.
- Lerdal, A. et al., 2007. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 14(12), pp.1338-43.
- Lete, I. et al., 2015. Direct costs of unintended pregnancy in Spain. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 20(4), pp.308-318.
- Lin, X. et al., 2003. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis over four years: application of a reproducible automated technique in monitoring disease progression in a cohort of the interferon beta-1a (Rebif) treatment trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 74(8), pp.1090-4.
- Linker R.A. & Haghikia A, 2017. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 7(4), pp.198 –207
- Lisak, R.P. et al., 2012. Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro. *Journal of Neuroimmunology*, 246(1-2), pp.85-95.
- Lorente, M.R., Hernández, J. & Antoñanzas, F., 2013. Pharmaceutical costs of assisted reproduction in Spain. *Clinical Drug Investigation*, 33(11), pp. 789-794.
- Losseff, N.A. et al., 1996. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain: a journal of neurology*, 119(Pt 3), pp.701-708.
- Lovett-Racke, A. et al., 1998. Decreased dependence of myelin basic protein-reactive T cells on CD28-mediated costimulation in multiple sclerosis patients. A marker of activated/memory T cells. *Journal of Clinical Investigation*, 101(4), pp.725-730.
- Lu, E. et al., 2013. Birth hospitalization in mothers with multiple sclerosis and their newborns. *Neurology*, 80(5), pp.447-52.
- Lu, E. et al., 2012. Disease-Modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy; A

- systematic review. *Neurology*, 79(11), pp.1130-1135.
- Lu, E., Zhu, F., et al., 2013. Labor induction and augmentation in women with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(9), pp.1182-9.
- Lu, E., Zhao, Y., et al., 2013. Obstetrical epidural and spinal anesthesia in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 260, pp.2620-2628.
- Lu, E. et al., 2012. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(4), pp.460-7.
- Lu, E., Wang, B., et al., 2013. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(3), p.251-60.
- Lublin, F. et al., 2016. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 387(10023), pp.1075-1084.
- Lublin, F.D. et al., 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), pp.278-286.
- Lublin, F.D. & Reingold, S.C., 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), pp.907-11.
- Lucchinetti, C. et al., 2000. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*, 47(6), pp.707-17.
- Lucchinetti, C.F. et al., 1996. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathology*, 6(3), pp.259-74.
- Lukas, C. et al., 2015. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 86(4), pp.410-418.
- Lycklama, G. et al., 2003. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 2(9), pp.555-562.
- Lycklama à Nijeholt, G.J. et al., 1998. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain: a journal of neurology*, 121(Pt 4), pp.687-697.
- Lycklama à Nijeholt, G.J. et al., 1997. MR of the spinal cord in multiple sclerosis: Relation to clinical subtype and disability. *American Journal of Neuroradiology*, 18(6), pp. 1041-1048.
- MACDP, 2016. MACDP. Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/macdp.html> [Acceso 26 enero 2017].
- Mahad, D.H. et al., 2015. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 14(2), pp.183-93.
- La Mantia, L. et al., 2015. Comparative efficacy of interferon β versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(9), pp.1016-1020.
- Manzel, A. et al., 2014. Role of «Western Diet» in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, 14(1), p.404.

- Marriott, J.J. et al., 2010. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 74(18), pp.1463-70.
- Martinelli, V. et al., 2009. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology*, 73(22), pp.1842-8.
- Martinelli, V. et al., 2011. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology*, 77(21), pp.1887-1895.
- Martinelli, V. et al., 2016. Recurrent disease-activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(11), pp.1506-1508.
- Martinez, M.A. et al., 2015. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(5), pp.550-561.
- Masjuan, J. et al., 2006. Clinically isolated syndromes: A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology*, 66(4), pp.576-578.
- Matsushita, T. et al., 2008. Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression. *Journal of Clinical Investigation*, 118(10), pp.3420-3430.
- Matthews, P.M. et al., 2016. A practical review of the neuropathology and neuroimaging of multiple sclerosis. *Practical Neurology*, 16(4), pp.279-87
- McAlpine, D., 1964. The benign form of multiple sclerosis: results of long-term study. *British Medical Journal*, 2(5416), pp.1029-1032.
- McCombe, P. et al., 2014. Pregnancy Outcomes in the Alemtuzumab Multiple Sclerosis Clinical Development Program. En *Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) – European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*. P842.
- McDonald, I. & Compston, A., 2006. Chapter 6 - The symptoms and signs of multiple sclerosis. En A Compston; C Confavreux; H Lassman; I McDonald; D Miller; J Noseworthy; K Smith; H Wekerle, 4th ed. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone Elsevier, pp. 285-346
- McDonald, W. et al., 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), pp.121-127.
- McGraw, C.A. & Lublin, F.D., 2013. Interferon Beta and Glatiramer Acetate Therapy. *Neurotherapeutics*, 10(1), pp.2-18.
- McMahon, E.J. et al., 2005. Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis. *Nature Medicine*, 11(3), pp.335-339.
- van Meerten, T. & Hagenbeek, A., 2010. CD20-Targeted Therapy: The Next Generation of Antibodies. *Seminars in Hematology*, 47(2), pp.199-210.
- Melis, M. et al., 2014. Post-natalizumab clinical and radiological findings in a cohort of multiple sclerosis patients: 12-month follow-up. *Neurological Sciences*, 35(3), pp.401-408.
- Menge, T. et al., 2016. Ocrelizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple

- sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16(10), pp.1131-1139.
- Mesa, E.G. & Peral, J.A.H., 2011. Incidence and Costs of Multifetal Pregnancies in Andalusia (2000–2010). *Twin Research and Human Genetics*, 14(5), pp.484-489.
- Meyer-Moock, S. et al., 2014. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 14, 58.
- Michel, L. et al., 2012. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(8), pp.796-802.
- Mielcarz, D.W. & Kasper, L.H., 2015. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, 17(4), 344
- Mikol, D.D. et al., 2008. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurology*, 7(10), pp.903-914.
- Miller, A. et al., 2014. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 13(10), pp.977-986.
- Miller, D.H. et al., 2007. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*, 68(17), pp.1390-1401.
- Miller, D.H. et al., 2014. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(5), pp.527-36.
- Miller, D.H. et al., 1988. The early risk of multiple sclerosis after optic neuritis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 51(12), pp.1569-71.
- Miller, D.H. et al., 1989. The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord. *Annals of Neurology*, 26(5), pp.635-639.
- Milo, R., 2016. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 15(7), pp.714-718.
- Ministerio de Sanidad, S.S. e I., 2013. Evolución de la Tasa de Cesáreas en los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud: Años 2001-2011. *Serie Informes Breves CMBD.*, (1), pp.1-5. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Ev_de_Tasa_Cesareas.pdf.
- Mitosek-Szewczyk, K. et al., 2010. Impact of cladribine on soluble adhesion molecules in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 122(6), pp.409-13.
- Modvig, S. et al., 2016. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain levels predict visual outcome after optic neuritis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(5), pp.590-8.
- Mohr, D.C. et al., 2004. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *British Medical Journal*, 328(7442), p.731.
- Molnarfi, N. et al., 2013. MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies. *Journal of Experimental Medicine*, 210(13), pp.2921-2937.

- Montalban, X. et al., 2018.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 2018 Feb;25(2), pp.215-237.
- Montalban, X. et al., 2010. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 74(5), pp.427-434.
- Montalban, X. et al., 2017. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), pp.209-220.
- Moral Torres, E., 2014. Problemas médico-sociales relacionados con la Esclerosis Múltiple. En E. Moral Torres et al., eds. *Guía oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple*. Madrid: Luzán 5, pp. 103-109.
- Morrissey, S.P. et al., 1993. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain. a journal of neurology*, 116(1), pp. 135-146.
- Morrow, S.A. et al. 2018. Effect of Treating Acute Optic Neuritis With Bioequivalent Oral vs Intravenous Corticosteroids: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, Mar 5. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0024. [Epub ahead of print]
- Mosley, J.F. et al., 2015. An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information. *Pharmacy Practice*, 13(2), p.605.
- Moutsianas, L. et al., 2015. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nature Genetics*, 47(10), pp.1107-1113.
- Mueller, B.A., Zhang, J. & Critchlow, C.W., 2002. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186(3), pp.446-52.
- Multidisciplinary Expert Group, 2008. *Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation : From Data To Labelling Draft Agreed By Multidisciplinary Expert Group Draft Agreed By the Safety Working Party / Efficacy Working Party / Pharmacovigilance Working*. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf
- Multiple Sclerosis International Federation, 2013. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. *Multiple Sclerosis International Federation*, pp.1-28. Disponible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
- Multiple Sclerosis Study Group, 1999. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*, 53(3), pp.457-65.
- Munger, K.L. et al., 2006. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Journal of the American Medical Association*, 296(23), pp.2832-2838.
- Munger, K.L. et al., 2013. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(10), pp.1323-9.
- Munger, K.L., Chitnis, T. & Ascherio, A., 2009. Body size and risk of MS in two cohorts of

- US women. *Neurology*, 73(19), pp.1543-50.
- Murphy, J.A., Harris, J.A. & Crannage, A.J., 2010. Potential short-term use of oral cladribine in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6, pp.619-625.
- National Multiple Sclerosis Society. Pregnancy and Reproductive Issues. Available at: <http://www.nationalmssociety.org/Living-Well-With-MS/Family-and-Relationships/Pregnancy#section-4> [Accedido 5 febrero 2017].
- Nelson, L.M., Franklin, G.M. & Jones, M.C., 1988. Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. *JAMA*, 259(23), pp.3441-3.
- Neudorfer, O. et al., 2016. Effect of exposure to branded glatiramer acetate during pregnancy on rates of pregnancy loss. P1226. Presented at the 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis September 14-17, 2016 London, United Kingdom.
- Neudorfer, O. et al., 2015. The Glatiramer acetate pregnancy database. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(S11), p.793.
- Neuhaus, O. et al., 2001. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*, 56(6), pp.702-708.
- Neumann, H., 2003. Molecular mechanisms of axonal damage in inflammatory central nervous system diseases. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), pp.267-73.
- Neuteboom, R.F. et al., 2009. First trimester interleukin 8 levels are associated with postpartum relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(11), pp.1356-8.
- Neuteboom, R.F. et al., 2010. Pregnancy-induced fluctuations in functional T-cell subsets in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(9), pp.1073-8.
- Norberg, H. et al., 2011. Antenatal corticosteroids for preterm birth: dose-dependent reduction in birthweight, length and head circumference. *Acta Paediatrica*, 100(3), pp.364-369.
- Noseworthy, J.H. et al., 2000. Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(13), pp.938-952.
- Noseworthy, J.H., 1994. Clinical scoring methods for multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 36 Suppl, pp.S80-5.
- Noyes, K. & Weinstock-Guttman, B., 2013. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *American Journal of Managed Care*, 19(17 Suppl.), pp.321-331.
- Ntranos, A. & Lublin, F., 2016. Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(10), pp.90
- Nunan-Saah, J. et al., 2015. Neuropsychological correlates of multiple sclerosis across the lifespan. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(11), pp.1355 –1364.
- Nybo Andersen, A.M. et al., 2000. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *British Medical Journal*, 320(7251), pp.1708-1712.
- O'Connor, P.W. et al., 2011. Disease activity return during natalizumab treatment

- interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 76(22), pp.1858-1865.
- O'Connor, P. et al., 2011. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 365(14), pp.1293-303.
- O'Gorman, C. et al., 2013. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology*, 40(1), pp.1-12.
- O'Riordan, J.I. et al., 1998. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS A 10-year follow-up. *Brain: a journal of neurology*, 121(3), pp.495-503.
- Ochoa-Reparaz, J. et al., 2010. Central Nervous System Demyelinating Disease Protection by the Human Commensal *Bacteroides fragilis* Depends on Polysaccharide A Expression. *Journal of Immunology*, 185(7), pp.4101-4108.
- Ochoa-Reparaz, J. et al., 2009. Role of Gut Commensal Microflora in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Journal of Immunology*, 183(10), pp.6041-6050.
- Ochoa-Repáraz, J. et al., 2010. Induction of a regulatory B cell population in experimental allergic encephalomyelitis by alteration of the gut commensal microflora. *Gut Microbes*, 1(2), pp.103-108.
- OECD, 2017. Caesarean sections. Available at: <https://data.oecd.org/healthcare/caesarean-sections.htm> [Accedido 29 julio 2017].
- OECD, 2014. *Health at a Glance: Europe 2014*, Disponible en: http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2014_health_glance_eur-2014-en.
- Okada, H. et al., 2010. The «hygiene hypothesis» for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical and Experimental Immunology*, 160(1), pp.1-9.
- Okuda, D.T. et al., 2011. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 76(8), pp.686-92.
- Okuda, D.T. et al., 2009. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72(9), pp.800-805.
- Okuda, D.T. et al., 2014. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PloS one*, 9(3), p.e90509.
- Ontaneda, D. et al., 2012. Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(8), pp.1074-80.
- van Oosten, B.W. et al., 1996. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology*, 47(6), pp.1531-4.
- Optic neuritis study Group, 1991. The Clinical Profile of Optic Neuritis Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Archives of Ophthalmology*, 109(12), p.1673-8.
- Oreja-Guevara, C. et al., 2017. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Multiple Sclerosis Journal*, 23 (2S), pp.166-78.
- Orton, S.-M. et al., 2006. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurology*, 5(11), pp.932-936.

- Orvieto, R. et al., 1999. Pregnancy and multiple sclerosis: A 2-year experience. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 82(2), pp.191-194.
- Otto, A. Number of PML diseases under Tysabri (December 2017).
https://chefarztfrau.de/?page_id=716. Último acceso 4 de mayo de 2018.
- Paavilainen, T. et al., 2007. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 14(11), pp.1216-21.
- Pachner, A.R. & Steiner, I., 2009. The multiple sclerosis severity score (MSSS) predicts disease severity over time. *Journal of the Neurological Sciences*, 278(1-2), pp.66-70.
- Paisán Grisolia, L. et al., 2008. El recién nacido de bajo peso. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP. Sociedad Española de Neonatología, ed. *Protocolos de Neonatología*. pp. 78-84.
- Pakpoor, J. et al., 2012. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Journal of Neurology*, 259(10), pp.2246-8.
- Pakpoor, J. et al., 2015. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurology, Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2(6), p.e158.
- Park-Wyllie, L. et al., 2000. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 62(6), pp.385-92.
- Park, K., Tanaka, K. & Tanaka, M., 2014. Uhthoff's Phenomenon in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica. *European Neurology*, 72(3-4), pp.153-156.
- Pasch, L.A. et al., 2012. Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility*, 98(2), pp.459-464.
- Pastò, L. et al., 2012. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurology*, 12, p.165.
- Patas, K. et al., 2013. Pregnancy and multiple sclerosis: Feto-maternal immune cross talk and its implications for disease activity. *Journal of Reproductive Immunology*, 97(1), pp.140-6.
- Patti, F. et al., 2008. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *Journal of Neurology*, 255(8), pp.1250-1253.
- Patti, F. et al., 2007. Predictors of quality of life among patients with multiple sclerosis: An Italian cross-sectional study. *Journal of the Neurological Sciences*, 252(2), pp.121-129.
- Paty, D.W. et al., 1988. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*, 38(2), pp.180-5.
- Paty, D.W. & Arnold, D.L., 2002. The Lesions of Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 346(3), pp.199-200.
- Pender, M.P. et al., 2014. Deficiency of CD8+ effector memory T cells is an early and persistent feature of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(14), pp.1825-32.

- Peters, A. et al., 2011. Th17 Cells Induce Ectopic Lymphoid Follicles in Central Nervous System Tissue Inflammation. *Immunity*, 35(6), pp.986-996.
- Pette, M. et al., 1990. Myelin basic protein-specific T lymphocyte lines from MS patients and healthy individuals. *Neurology*, 40(11), pp.1770-6.
- Pharoah, P.O. et al., 1994. Prevalence of behaviour disorders in low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood*, 70(4), pp.271-4.
- Phiel, K.L. et al., 2005. Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations. *Immunology Letters*, 97(1), pp.107-113.
- Phillips, J. & Fox, R., 2013. BG-12 in Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology*, 33(1), pp.56-65.
- Pitt, D., Werner, P. & Raine, C.S., 2000. Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis. *Nature Medicine*, 6(1), pp.67-70.
- Pittas, F. et al., 2009. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 256(4), pp.577-85.
- Pittock, S.J., Mayr, W., et al., 2004. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology*, 62(1), pp.51-9.
- Pittock, S.J., McClelland, R., et al., 2004. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Annals of Neurology*, 56(2), pp.303-6.
- Plavina, T. et al., 2014. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of Neurology*, 76(6), pp.802-12.
- Polman, C.H. et al., 2006. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), pp.899-910.
- Polman, C.H. et al., 2005. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the «McDonald Criteria». *Annals of Neurology*, 58(6), pp.840-846.
- Polman, C.H. & Rudick, R.A., 2010. The multiple sclerosis functional composite: A clinically meaningful measure of disability. *Neurology*, 74(Suppl 3), pp.S8-S15.
- Polman, C.H. et al., 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), pp.292-302.
- Polman, C.H., Wolinsky, J.S. & Reingold, S.C., 2005. Multiple sclerosis diagnostic criteria: three years later. *Multiple Sclerosis*, 11(1), pp.5-12.
- Ponsonby, A.L. et al., 2012. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: the autoimmune study. *Neurology*, 78(12), pp.867-74.
- Portaccio, E. et al., 2011. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology*, 77(2), pp.145-50.
- Portaccio, E. et al., 2014. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 85(8), pp.845-50.
- Poser, C.M. et al., 1983. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13(3), pp.227-231.
- Poser, C.M. & Brinar, V. V., 2004. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical

- review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 106(3), pp.147-158.
- Poser, S. & Poser, W., 1983. Multiple sclerosis and gestation. *Neurology*, 33(11), pp.1422-1427.
- Pozzilli, C. et al., 2003. «Gender gap» in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. *European Journal of Neurology*, 10(1), pp.95-7.
- Prieto González, J.M. & Muñoz García, D., 2014. Manifestaciones clínicas. En E. Moral Torres et al., eds. *Guía oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple*. Madrid: Luzán 5, pp. 11-16.
- Prineas, J.W. et al., 1993. Multiple sclerosis. Pathology of recurrent lesions. *Brain : a journal of neurology*, 116(Pt 3), pp.681-93.
- Prunty, M.C. et al., 2008. The motherhood choice: A decision aid for women with multiple sclerosis. *Patient Education and Counseling*, 71(1), pp.108-115.
- Radue, E.-W. et al., 2015. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology*, 84(8), pp.784-793.
- Ragnedda, G. et al., 2015. Reduced duration of breastfeeding is associated with a higher risk of multiple sclerosis in both Italian and Norwegian adult males: the EnvIMS study. *Journal of Neurology*, 262(5), pp.1271-7.
- Raine, C., McFarland, H. & Tourtellotte, W., 2000. La lesión en la esclerosis múltiple y la encefalitis alérgica experimental recidivante crónica: una comparación estructural. E. En E. M. S.A., ed. *Esclerosis Múltiple. Bases clínicas y patogénicas*. Madrid, pp. 243-286.
- Ramagopalan, S. et al., 2012. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 83(8), pp.793-5.
- Ramagopalan, S. V et al., 2010. Congenital abnormalities and multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 10, p.115.
- Ramsaransing, G.S.M. & De Keyser, J., 2006. Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(6), pp.359-369.
- Ransohoff, R.M. & Engelhardt, B., 2012. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nature Reviews. Immunology*, 12(9), pp.623-35.
- Ransohoff, R.M., Kivisäkk, P. & Kidd, G., 2003. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nature Reviews. Immunology*, 3(7), pp.569-581.
- Rao, S.M. et al., 1991. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), pp.685-91.
- Rashid, W. et al., 2006. Increasing cord atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3 year study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 77(1), pp.51-5.
- Refuerzo, J.S., 2012. Impact of multiple births on late and moderate prematurity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 17(3), pp.143-145.
- Regan, L. & Rai, R., 2000. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 14(5), pp.839-854.

- Reich, D.S., Lucchinetti, C.F., & Calabresi, P.A., 2018. Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 378(2), pp 169-180.
- Reinherz, E.L. et al., 1980. Loss of Suppressor T Cells in Active Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 303(3), pp.125-129.
- Renoux, C., 2011. Natural History of Multiple Sclerosis: Long-Term Prognostic Factors. *Neurologic Clinics*, 29(2), pp.293-308.
- Rice, G.P., Hartung, H.P. & Calabresi, P., 2005. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology*, 64(8), pp.1336-1342.
- Richert, N.D. et al., 2000. MRI and clinical activity in MS patients after terminating treatment with interferon beta-1b. *Multiple Sclerosis*, 6(2), pp.86-90.
- Río, J., Comabella, M. & Montalban, X., 2009. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 5(10), pp.553-560.
- Rizzo, M.A. et al., 2004. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10(5), pp.589-95.
- Robinson, D.P. & Klein, S.L., 2012. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Hormones and Behavior*, 62(3), pp.262-271.
- Rocca, M.A. et al., 2002. Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Annals of Neurology*, 51(3), pp.330-339.
- Rocca, M.A. et al., 2015. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 14(3), pp.302-317.
- Rodríguez-Antigüedad Zarranz, A. et al., 2014. Mortality and Cause of Death in Multiple Sclerosis: Findings from a Prospective Population-Based Cohort in Bizkaia, Basque Country, Spain. *Neuroepidemiology*, 42(4), pp.219-225.
- Rojas, J., Patrucco, L. & Cristiano, E., 2010. Oligoclonal bands and MRI in clinically isolated syndromes: Predicting conversion time to multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 257(7), pp.1188-1191.
- Romero, R.S., Lünzmann, C. & Bugge J.P., 2015. Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(5), pp.587-589.
- Rommer, P.S. et al., 2016. Safety and Clinical Outcomes of Rituximab Treatment in Patients with Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: Experience from a National Online Registry (GRAID). *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 11(1), pp.1-8.
- Rossi S. et al., 2013. Effect of glatiramer acetate on disease reactivation in MS patients discontinuing natalizumab. *European Journal of Neurology*, 20(1), pp. 87-94.
- Rotstein, D.L. et al., 2015. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurology*, 72(2), pp.152-8.
- Roudbari, S.A., Ansari, M.M. & Yousefzad, A., 2013. Smoking as a risk factor for development of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A study in IRAN, Guilan. *Journal of the Neurological Sciences*, 330(1-2), pp.52-55.

- Roullet, E. et al., 1993. Pregnancy and multiple sclerosis: A longitudinal study of 125 remittent patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 56(10), pp.1062-1065.
- Roux, T. et al., 2015. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *Journal of Neurology*, 262(4), pp.957-960.
- Rovira, À. et al., 2015. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nature Reviews. Neurology*, 11(8), pp.471-482.
- Roxburgh, R.H.S.R. et al., 2005. Multiple Sclerosis Severity Score disease severity. *Neurology*, 64(7), pp.1144-1151.
- Rudick, R. et al., 2013. Natalizumab: bench to bedside and beyond. *JAMA Neurology*, 70(2), pp.172-182.
- Rudick, R.A. et al., 2006. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis for the SENTINEL Investigators*. *New England Journal of Medicine*, 354(9), pp.911-23.
- Ruggieri, M. et al., 2007. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: a review. *CNS drug reviews*, 13(2), pp.178-91.
- Runia, T.F. et al., 2015. The influence of vitamin D on postpartum relapse and quality of life in pregnant multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology*, 22(3), pp.479-484.
- Runmarker, B. et al., 1994. Prediction of outcome in multiple sclerosis based on multivariate models. *Journal of Neurology*, 241(10), pp.597-604.
- Runmarker, B. & Andersen, O., 1995. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 118(1), pp.253-261.
- Runmarker, B. & Andersen, O., 1993. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain : a journal of neurology*, 116(1), pp.117-34.
- Sadovnick, A.D. et al., 1994. Pregnancy and multiple sclerosis. A prospective study. *Archives of Neurology*, 51(11), pp.1120-4.
- Salemi, G. et al., 2004. The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: A cohort study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(1), pp.23-26.
- Salminen, H.J., Leggett, H. & Boggild, M., 2010. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: Preliminary safety and birth outcomes. *Journal of Neurology*, 257(12), pp.2020-2023.
- Salzer, J. et al., 2013. Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(8), pp.1022-1027.
- Sánchez-Ramón, S. et al., 2005. Pregnancy-induced expansion of regulatory T-lymphocytes may mediate protection to multiple sclerosis activity. *Immunology Letters*, 96(2), pp.195-201.
- Sandberg-Wollheim, M. et al., 2005. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 65(6), pp.802-806.
- Sandberg-Wollheim, M. et al., 2011. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following

- subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(4), pp.423-30.
- Sandberg-Wollheim, M. et al., 2018. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. *International Journal of MS Care*, 20, pp.9-14.
- Saraste, M. et al., 2007. Clinical and immunologic evaluation of women with multiple sclerosis during and after pregnancy. *Gender Medicine*, 4(1), pp.45-55.
- Saraste, M.H., Kurki, T. & Airas, L.M., 2006. Postpartum activation of multiple sclerosis: MRI imaging and immunological characterization of a case. *European Journal of Neurology*, 13(1), pp.98-9.
- Sawcer, S. et al., 2011. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 476(7359), pp.214-219.
- Sayao, A.-L., Devonshire, V. & Tremlett, H., 2007. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*, 68(7), pp.496-500.
- Scalfari, A. et al., 2013. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 81(2), pp.184-92.
- Scalfari, A. et al., 2014. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 85(1), pp.67-75.
- Schlaeger, R. et al., 2014. Spinal cord gray matter atrophy correlates with multiple sclerosis disability. *Annals of Neurology*, 76(4), pp.568-80.
- Schoonheim, M.M. et al., 2012. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*, 79(17), pp.1754-61.
- Schumacher, G. et al., 1965. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 122, pp.552-568.
- Schumacher, M. et al., 2014. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: Resurgence of the progesterone receptors. *Progress in Neurobiology*, 113, pp.6-39.
- Selevan, S.G., Kimmel, C.A. & Mendol, P., 2000. Identifying Critical Windows of Exposure for Children's Health. *Environmental Health Perspectives*, 108(Suppl 3), pp.451-455.
- Sellebjerg, F. et al., 1998. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology*, 51(2), pp.529-34.
- Sellner, J. et al., 2011. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmunity Reviews*, 10(8), pp.495-502.
- Sempere, A.P., Berenguer-Ruiz, L. & Feliu-Rey, E., 2013. Rebound of disease activity during pregnancy after withdrawal of fingolimod. *European Journal of Neurology*, 20(8), pp.109-110.
- de Seze, J. et al., 2004. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10(5), pp.596-7.
- Shechter, R., London, A. & Schwartz, M., 2013. Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates. *Nature Reviews. Immunology*, 13(3), pp.206-218.
- Scotte, N.L. et al., 2002. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone

- estriol. *Annals of Neurology*, 52(4), pp.421-428.
- Siger, M. et al., 2011. Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity. *Journal of the Neurological Sciences*, 303(1-2), pp.50-52.
- Singh, S., Sedgh, G. & Hussain, R., 2010. Unintended pregnancy: Worldwide levels, trends and outcomes. *Studies in Family Planning*, 41(4), pp.241-250.
- Siritho, S. & Freedman, M.S., 2009. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 279(1-2), pp.21-25.
- Smith, A., 1982. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual (revised). Western Psychological Services. Los Angeles
- Smith, K.J. & McDonald, W.I., 1999. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 354(1390), pp.1649-73.
- Sombekke, M.H. et al., 2013. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome A powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology*, 80(1), pp.69-75.
- Sorensen, P.S. et al., 2014. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *Journal of Neurology*, 261(6), pp.1170-1177.
- Sorensen, P.S., 2017. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136(3), pp.168-186.
- Sorensen, P.S. et al., 2005. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 12(11), pp.817-827.
- Sorensen, P.S. et al., 2014. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2 study. *Neurology*, 82(7), pp.573-581.
- Sorensen, P.S. & Blinkenberg, M., 2016. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 9(1), pp.44-52.
- Sormani, M. et al., 2013. Refining response to treatment as defined by the Modified Rio Score. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(9), pp.1246-1247.
- Sormani, M.P., 2009. The Will Rogers phenomenon: the effect of different diagnostic criteria. *Journal of the Neurological Sciences*, 287(Suppl 1), pp.S46-S49.
- Stevenson, V.L., 2010. Rehabilitation in practice: Spasticity management. *Clinical Rehabilitation*, 24(4), pp.293-304.
- Stone, L.A. et al., 1995. Blood-brain barrier disruption on contrast-enhanced MRI in patients with mild relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship to course, gender, and age. *Neurology*, 45(6), pp.1122-6.
- Stroud, M.L. et al., 2008. Vitamin D - A review. *Australian Family Physician*, 37(12), p.1002-5.
- Stüve, O., Marra, C.M., et al., 2006. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 63(10), pp.1383-7.

- Stüve, O., Marra, C.M., et al., 2006. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Annals of Neurology*, 59(5), pp.743-747.
- Stys, P.K. et al., 2012. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nature Reviews Neuroscience*, 13(7), pp.507-514.
- Sumowski, J.F., 2015. Cognitive Reserve as a Useful Concept for Early Intervention Research in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 6, pp.176
- Swanton, J.K. et al., 2010. Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 16(2), pp.156-165.
- Swanton, J.K. et al., 2009. Early MRI in optic neuritis: The risk for disability. *Neurology*, 72(6), pp.542-550.
- Swanton, J.K. et al., 2006. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 77(7), pp.830-833.
- Swanton, J.K. et al., 2007. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurology*, 6(8), pp.677-686.
- Sweeney, W., 1953. Pregnancy and multiple sclerosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 66(1), pp.124-130.
- Tavakolpour, S. & Rahimzadeh, G., 2016. New Insights into the Management of Patients with Autoimmune Diseases or Inflammatory Disorders During Pregnancy. *Scandinavian Journal of Immunology*, 84(3), pp.146-149.
- Tedeholm, H. et al., 2015. The outcome spectrum of multiple sclerosis: disability, mortality, and a cluster of predictors from onset. *Journal of Neurology*, 262(5), pp.1148-63.
- Telesford, K., Ochoa-Repáraz, J. & Kasper, L.H., 2014. Gut Commensalism, Cytokines, and Central Nervous System Demyelination. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 34(8), pp.605-614.
- Thiel, S. et al., 2016. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis--A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(6), pp.801-809.
- Thompson, A.J. et al., 1989. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology*, 39(7), pp.969-71.
- Thompson, D.S. et al., 1986. The effects of pregnancy in multiple sclerosis: A retrospective study. *Neurology*, 36(8), pp.1097-1099.
- Thompson, A.J. et al., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*, 17(2), pp.162-173.
- Thompson, A.J. et al., 2018. Multiple sclerosis. *Lancet*, 391(10130), pp.1622-1636.
- Thone, J. et al., 2014. Serum anti-Mullerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(1), pp.41-47.
- Thorogood, M. & Hannaford, P.C., 1998. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 105(12), pp.1296-9.

- Thurlings, R.M. et al., 2010. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(2), pp.409-12.
- Tintore, M. et al., 2015. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 138(Pt 7), pp.1863-1874.
- Tintoré, M. et al., 2006. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67(6), pp.968-72.
- Tintoré, M. et al., 2005. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Annals of Neurology*, 57(2), pp.210-215.
- Tintoré, M. et al., 2000. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 21(4), pp.702-6.
- Tintoré, M. et al., 2003. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*, 60(1), pp.27-30.
- Tomczyk, S. & Sperling, B., 2012. Post-marketing pregnancy outcomes in patients exposed to intramuscular interferon- β -1a. *Multiple Sclerosis*, 18(4), p.100.
- Torkildsen, O., Myhr, K.M. & Bø, L., 2016. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *European Journal of Neurology*, 23 (Suppl 1), pp.18-27.
- Tornatore, C. et al., 2016. Consensus opinion of US neurologists on practice patterns in RIS, CIS, and RRMS Evolution of treatment practices. *Neurology Clinical Practice*, 6(4), pp.329-338.
- Trapp, B.D. et al., 1998. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 338(5), pp.278-285.
- Trapp, B.D. et al., 1999. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *Journal of Neuroimmunology*, 98(1), pp.49-56.
- Trapp, B.D. & Nave, K.-A., 2008. Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder? *Annual Review of Neuroscience*, 31, pp.247-269.
- Tremlett, H. et al., 2009. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*, 73(20), pp.1616-23.
- Tremlett, H., van der Mei, I.A.F., et al., 2008. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 31(4), pp.271-9.
- Tremlett, H. et al., 2010. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*, 74(24), pp.2004-2015.
- Tremlett, H. & Devonshire, V., 2006. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*, 67(6), pp.954-959.
- Tremlett, H., Paty, D. & Devonshire, V., 2006. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*, 66(2), pp.172-177.
- Tremlett, H., Yinshan, Z. & Devonshire, V., 2008. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(3), pp.314-24.

- Trojano, M. et al., 2012. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One*, 7(10), p.e48078.
- Trojano, M. et al., 2011. Natural History of Multiple Sclerosis: Have Available Therapies Impacted Long-Term Prognosis? *Neurologic Clinics*, 29, pp.309-321.
- Trojano, M. et al., 2009. Real-life impact of early interferon β therapy in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 66(4), pp.513-520.
- Tuohy, O. et al., 2015. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 86(2), pp.208-215.
- Tuohy, V.K. et al., 1999. Spontaneous Regression of Primary Autoreactivity during Chronic Progression of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis. *Journal of Experimental Medicine*, 189(7), pp.1033-1042.
- Tur, C. et al., 2008. Very early scans for demonstrating dissemination in time in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(5), pp.631-635.
- Tzartos, J.S. et al., 2008. Interleukin-17 Production in Central Nervous System-Infiltrating T Cells and Glial Cells Is Associated with Active Disease in Multiple Sclerosis. *The American Journal of Pathology*, 172(1), pp.146-155.
- Tzelepis, G.E. & McCool, F.D., 2015. Respiratory dysfunction in multiple sclerosis. *Respiratory Medicine*, 109(6), pp.671-679.
- Uitdehaag, B.M., 2014. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 122, pp.393-404.
- US Food and Drug Administration, 2014. Guidance for Industry: Clinical Studies Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry Clinical Studies Section of Labeling for Human Prescription Drug and Federal Register (December 2014).
- Vanya, M. et al., 2014. Pregnancy and perinatal outcomes among women with multiple sclerosis: a retrospective case-controlled study in South Hungary. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 27(6), pp.577-581.
- Vellinga, M. et al., 2008. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology*, 70(13 Pt 2), pp.1150-1151.
- Verdru, P. et al., 1994. Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 96(1), pp.38-41.
- Verhaeghe, A., Deryck, O.M. & Vanopdenbosch, L.J., 2014. Pseudotumoral rebound of multiple sclerosis in a pregnant patient after stopping natalizumab. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3(2), pp.279-81.
- Vermersch, P. et al., 2014. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(6), pp.705-716.
- Viglietta, V. et al., 2004. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *The Journal of Experimental Medicine*, 199(7), pp.971-9.
- Villar et al., 2005. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids. *Journal of Clinical Investigation*, 115(1), pp.187-194.
- Villar, L. et al., 2003. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis.

- Annals of Neurology*, 53(2), pp.222-226.
- Villar, L.M. et al., 2005. Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. *Archives of Neurology*, 62(4), pp.574-577.
- Villar, L.M. et al., 2014. Immunoglobulin M oligoclonal bands: Biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 76(2), pp.231-240.
- Villard-Mackintosh, L. & Vessey, M.P., 1993. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception*, 47(2), pp.161-8.
- Villaverde-González, R. et al., 2017. Observational Study of Switching from Natalizumab to Immunomodulatory Drugs. *European Neurology*, 77(3-4), pp.130-136
- Voskuhl, R. & Momtazee, C., 2017. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics*, 14(4), pp.974-984.
- Voskuhl, R.R. et al., 2016. Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurology*, 15(1), pp.35-46.
- Voskuhl, R.R. & Gold, S.M., 2012. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nature Reviews Neurology*, 8(5), pp.255-263.
- Vukusic, S. et al., 2015. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(7), pp.953-955.
- Vukusic, S. et al., 2004. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 127(6), pp.1353-1360.
- Vukusic, S. et al., 2012. The POPARTMUS French-Italian multicentric trial of Post Partum Progesterin and Estriol in Multiple Sclerosis: final results. En *28th Congress of the European Committee For Treatment and Research in Multiple Sclerosis; Lyon, France*.
- Vukusic, S. & Marignier, R., 2015. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nature Reviews Neurology*, 11(5), pp.280-289.
- van Walderveen, M.A. et al., 1994. Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. *Neurology*, 44(2), pp.327-9.
- Wang, G. et al., 2016. Health insurance affects the use of disease-modifying therapy in multiple sclerosis. *Neurology*, 87(4), pp.365-374.
- Weber-Schoendorfer, C. & Schaefer, C., 2009. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Multiple Sclerosis*, 15(9), pp.1037-1042.
- Wehner, N.G. et al., 2009. Effects of natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor, on the development of Hartley guinea pigs. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 86(2), pp.98-107.
- Weier, K. et al., 2012. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(11), pp.1560-1569.
- Weinshenker, B.G. et al., 1999. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Annals of Neurology*, 46(6), pp.878-86.
- Weinshenker, B.G. et al., 1989. The influence of pregnancy on disability from multiple

- sclerosis: A population-based study in Middlesex County, Ontario. *Neurology*, 39(11), pp.1438-1440.
- Weinshenker, B.G. et al., 1991. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain : a journal of neurology*, 114 (Pt 2), pp.1045-56.
- Wekerle, H. & Senior, H., 2015. Nature plus Nurture: the triggering of multiple sclerosis. *Swiss Medical Weekly*, 145, w14189.
- Weller, R.O., 1998. Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57(10), pp.885-894.
- West, T.W. & Cree, B.A., 2010. Natalizumab dosage suspension: Are we helping or hurting? *Annals of Neurology*, 68(3), pp.395-399.
- Whitacre C.C., Reingold, S.C. & O'Looney, P.A., 1999. A gender gap in autoimmunity. *Science*, 283(5406), pp.1277-8.
- Wiendl, H. & Gross, C.C., 2013. Modulation of IL-2R α with daclizumab for treatment of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 9(7), pp.394-404.
- Willis, M.D. & Robertson, N.P., 2016. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(9), p.84.
- Wingerchuk, D.M., 2012. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 5(1), pp.13-22.
- Wingerchuk, D.M., Noseworthy, J.H. & Weinshenker, B.G., 1997. Clinical outcome measures and rating scales in multiple sclerosis trials. *Mayo Clinic Proceedings*, 72(11), pp.1070-9.
- Wingerchuk, D.M. & Weinshenker, B.G., 2016. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *British Medical Journal*, 354, p.i3518.
- Winkelmann, A. et al., 2016. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, 12(4), pp.217-233.
- Worthington, J. et al., 1994. Pregnancy and multiple sclerosis--a 3-year prospective study. *Journal of Neurology*, 241(4), pp.228-233.
- Wray, S. et al., 2017. Pregnancy Outcomes Following Ocrelizumab Treatment in Patients with Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases (2017 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers).
- Wu, X. et al., 2005. Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFN- β -1a in secondary progressive MS. *Acta Neurologica Scandinavica*, 112(4), pp.242-247.
- Yahr, M. & Kabat, E., 1957. Cerebrospinal fluid and serum gamma globulin levels in multiple sclerosis: changes induced by large doses of prednisone. En *Transactions of the American Neurological Association 82nd Meeting*, 115-118.
- Yalcin, S.E. et al., 2017. Maternal and perinatal outcomes in pregnancies with multiple sclerosis : a case-control study. *Journal of Perinatal Medicine*, 45 (4), pp.455-460.
- Yamasaki, R. et al., 2014. Differential roles of microglia and monocytes in the inflamed central nervous system. *The Journal of Experimental Medicine*, 211(8), pp.1533-1549.
- Yednock, T.A. et al., 1992. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*, 356(6364), pp.63-6.

- Zecca, C. et al., 2016. Relevance of asymptomatic spinal MRI lesions in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(6), pp.782-91.
- Zheng, Y. et al., 2010. Role of conserved non-coding DNA elements in the Foxp3 gene in regulatory T-cell fate. *Nature*, 463(7282), pp.808-12.
- Ziemssen, T. et al., 2002. Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. Brain-derived neurotrophic factor. *Brain : a journal of neurology*, 125(Pt 11), pp.2381-91.
- Zivadinov, R. & Leist, T.P., 2005. Clinical-Magnetic Resonance Imaging Correlations in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, 15(Suppl 4), p.10S-21S.

X - ANEXOS

10. ANEXOS

Anexo 1. SISTEMAS FUNCIONALES DE LA EDSS

SISTEMA FUNCIONAL VISUAL

- 0. Normal
- 1. Papiledema/pequeño escotoma/agudeza visual (AV) corregida en el peor ojo <20/20 (1.0) y >20/30 (0.67)
- 2. Peor ojo con agudeza visual de 20/30 a 20/59 (0.67-0.34)
- 3. Peor ojo con escotoma grande/alteración campimétrica moderada/AV corregida 20/60 a 20/99 (0.33-0.21)
- 4. Peor ojo con marcada disminución de campos y/o agudeza visual (corregido) de 20/100 del 20/200(0,2-0,1); grado 3 más agudeza máxima de ojo mejor de 20/60 (0.33) o menos.
- 5. Peor ojo con AV de <20/200 (0,1) // Grado 4 + la AV del mejor ojo 20/ 60 (0.33) o menos.
- 6. Grado 5 + AV del ojo mejor de 20/ 60 (0.33) o menos

SISTEMA FUNCIONAL TRONCO-ENCEFALO

- 0. Normal
- 1. Sólo signos
- 2. Nistagmo moderado o alteración de MOE y/o otra alteración leve (2)
- 3. Nistagmo severo y/o empeoramiento grave de la motilidad ocular o discapacidad moderada de otros nervios craneales.
- 4. Disartria marcada u otra discapacidad grave/marcada
- 5. Incapaz de tragar o habla

SISTEMA FUNCIONAL PIRAMIDAL

- 0. Normal
- 1. Signos anormales sin discapacidad.
- 2. Discapacidad mínima: fatigabilidad o limitación en actividades extenuantes (rendimiento motor de grado 1) y / o BMRC de 4 en uno o dos grupos musculares.
- 3. Paraparesia leve a moderada o hemiparesia: BMRC 4 en más de 2 grupos musculares; y / o de grado 3 en uno o dos grupos musculares ; y / o hemiparesia severa: BMRC grado 2 o menos en un grupo muscular
- 4. Marcados paraparesia o hemiparesia: BMRC de 2 en dos extremidades o monoplejía con BMRC grado 0 o 1 en una extremidad; y / o tetraparesia moderada: BMRC grado 3 en tres o más miembros.
- 5. Paraplejía: BMRC grado 0 ó 1 en todos los grupos musculares de los miembros inferiores; y / o marcada tetraparesia: BMRC grado 2 o menos en tres o más miembros; y / o hemiplejía;
- 6. Tetraplejía: BMRC grado 0 ó 1 en todos los grupos musculares de extremidades superiores e inferiores

FUNCIONES CEREBELOSAS

- 0. Normales
 - 1. Signos anormales sin discapacidad
 - 2. Ataxia leve y / o ataxia moderada en test de Romberg) y / o tándem imposible
 - 3. Ataxia moderada de extremidades y / o ataxia de la marcha moderada o grave / ataxia troncal
 - 4. Ataxia severa de la marcha / ataxia troncal y ataxia severa en tres o cuatro extremidades.
 - 5. Incapaz de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia.
- X = debilidad piramidal (BMRC grado 3 o peor en fuerza de las extremidades) o déficits sensoriales que interfieren con las pruebas cerebelosas

FUNCIONES SENSORIALES

- 0 . Normales
- 1. Sólo signos en una o dos extremidades
- 2. Disminución leve de la sensibilidad táctil o algésica o propioceptiva o disminución moderada de la vibratoria en uno o dos miembros; o "sólo signos" en más de dos extremidades
- 3. Disminución moderada del tacto o el dolor o la propiocepción o marcada reducción de la sensibilidad vibratoria en una o dos extremidades; y / o una disminución leve en el tacto o el dolor o disminución moderada en todas las pruebas propioceptiva en más de dos extremidades
- 4 . Disminución "marcada" del tacto o dolor en 1-2 miembros; y / o disminución moderada del tacto o el dolor y / o marcada reducción de la propiocepción en más de dos extremidades
- 5. Pérdida de la sensibilidad en uno o dos miembros; y / o disminución moderada del tacto o el dolor y / o marcada reducción de la propiocepción la mayor parte del cuerpo por bajo la cabeza
- 6 . Pérdida de sensibilidad caudal a la cabeza

Anexo 1. SISTEMAS FUNCIONALES DE LA EDSS**FUNCIONES INTESTINALES Y GENITOURINARIAS**

0. Normales

1. Vacilación urinaria leve, urgencia y / o estreñimiento
2. Moderado retención urinaria y / o moderada urgencia urinaria / incontinencia y / o disfunción intestinal moderada.
3. Incontinencia urinaria frecuente o intermitente auto-cateterización; necesita enemas o medidas manuales para evacuar las heces
4. Necesidad de cateterismo casi constante
5. Pérdida de la función de los esfínteres; catéter externo o mora
6. Pérdida de la función intestinal y vesical.

FUNCIONES CEREBRALES

0. Normales

1. Sólo signos de deterioro cognitivo; fatiga leve
2. Leve deterioro cognitivo; fatiga moderada o grave
3. Moderado deterioro cognitivo
4. Deterioro cognitivo importante
5. Demencia

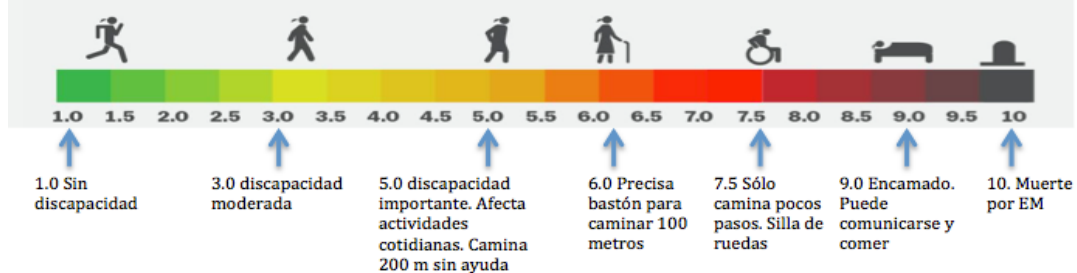
DEAMBULACION-MARCHA

0. Deambulación sin restricciones

1. Completamente ambulante
2. Camina más de 300 metros pero menos de 500 sin ayuda o apoyo (EDSS 4.5-5)
3. Camina más de 200 metros pero menos de 300 sin ayuda o apoyo (EDSS 5)
4. Camina más de 100 metros pero menos de 200 sin ayuda o apoyo (EDSS 5.5)
5. Camina menos de 100 m sin asistencia (EDSS 6.0)
6. Camina con apoyo unilateral más de 50 metros (EDSS 6.0)
7. Camina con apoyo bilateral más de 120 metros (EDSS 6)
8. Camina con apoyo unilateral menos de 50 metros (EDSS 6.5)
9. Camina con apoyo bilateral más de 5 metros pero menos de 120 (EDSS 6.5)
10. Uso de la silla de ruedas sin ayuda; incapaz de caminar 5 metros incluso con ayuda; no necesita ayuda para las transferencias . En silla unas 12 h al día. (EDSS 7.0)
11. Uso de la silla de ruedas con ayuda, incapaz de dar más de unos pasos; restringido a la silla de ruedas; puede necesitar ayuda en las transferencias. (EDSS 7.5)
12. Fundamentalmente, vida cama-sillón; encamado la mayor parte del día. (EDSS 8.0)

Anexo 2. ESCALA DE DISCAPACIDAD DE KURTZKE (EDSS)

0. **Normal:** todos los sistemas funcionales (functional systems, FS) grado 0.
1. **0 Sin discapacidad,** signos mínimos en una FS (un FS de grado 1).
- 1.5 **Sin discapacidad, signos mínimos** en más de un FS (más de un FS de grado 1).
2. **0 Discapacidad mínima en un FS** (un FS de grado 2, otros 0 ó 1).
- 2.5 **Incapacidad mínima en dos FS** (dos FS de grado 2, otros 0 ó 1).
3. **0 Discapacidad moderada en un FS** (un FS de grado 3, otros 0 ó 1), aunque deambulación conservada (score 1); o discapacidad leve en tres o cuatro FS (tres / cuatro FS de grado 2, otros 0 ó 1), con deambulación conservada (score1).
- 3.5 **Deambulación conservada (Score1), pero con discapacidad moderada en un FS** (un FS grado 3) **y leve discapacidad en uno o dos FS** (uno / dos FS de grado 2) y otros 0 ó 1; o deambulación conservada con dos FS de grado 3 (otros 0 ó 1), o deambulación conservada con cinco FS de grado 2 (otros 0 ó 1).
4. **0 Deambula sin ayuda o descanso 500 metros;** en pie unas 12 horas al día. **Discapacidad relativamente grave** que consiste en un **FS de grado 4** (otros 0 ó 1) o combinaciones de grados menores que superan los límites de los anteriores.
- 4.5 **Deambulación sin ayuda o descanso 300 metros;** discapacidad relativamente severa; un FS de grado 4 y la combinación de grados menores que exceden los criterios de EDSS de 4.0.
5. **0 Deambulación sin ayuda 200 metros (al menos un FS grado 5,** o combinaciones de menores grados por lo general superiores a las especificaciones para 4.5).
- 5.5 **Deambulación sin ayuda o descanso 100 metros.**
6. **0 Apoyo unilateral para caminar al menos 100m** con o sin reposo.
- 6.5 **Apoyo bilateral** constante (bastones o muletas) para caminar al menos 20m sin parar.
7. **0 Incapaz de caminar 5 m,** incluso con ayuda, esencialmente restringido a la silla de ruedas que maneja sin ayuda; realiza transferencias sin ayuda; permanece en la silla 12 horas /día 7.0.
- 7.5 **Restringido a la silla de ruedas;** pueden requerir ayuda en transferencias y para conducir la silla.
8. **0 Restringido a la cama o silla;** fuera de la cama la mayor parte del día; conserva muchas de las funciones de autocuidado; generalmente tiene un uso eficaz de los brazos.
- 8.5 **En cama gran parte del día;** tiene algún uso eficaz de los brazo (s); conserva algunas funciones de auto-cuidado.
9. **0 Encamado;** se pueden comunicar y comer.
- 9.5 **En cama, incapaz de comunicarse** de manera efectiva o comer / tragar.
- 10 **Muerte** debida a EM.



Anexo 3. Consentimiento informado para uso de AG durante el embarazo



Hospital Rafael Méndez
Ctra. Nacional 340, Km. 589
30817 Lorca (Murcia)
Teléfono 968445500 Fax 968442421



SERVICIO DE MEDICINA INTERNA-NEUROLOGIA

Nº HISTORIA.....HAB
Nº.....
NOMBRE Y
APELLIDOS.....
NÚM.
S.S...../.....
.....

(Espacio destinado a la etiqueta identificativa)

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO CON ACETATO DE GLATIRÁMERO (COPAXONE) DURANTE EL EMBARAZO EN PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE O SU REPRESENTANTE

Nombre y apellidos del paciente:, Nº DNI:

Nombre y apellidos del representante (si procede):, Nº DNI:

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL MÉDICO INFORMANTE

Nombre y apellidos del MÉDICO:, Nº de Colegiado:.....

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO:

Come usted sabe se le ha diagnosticado esclerosis múltiple recurrente remitente, y actualmente se está tratando con el medicamento **Copaxone**, que contiene acetato de **glatirámero** 20 mg **sc** (diarios).

Antes de iniciar el tratamiento con acetato de **glatirámero** (**Copaxone**) usted ha firmado un consentimiento en que se le informa de lo siguiente:

"El acetato de **glatirámero** (**Copaxone**) está **contraindicado durante el embarazo y las mujeres fértiles deben tomar medidas contraceptivas adecuadas**. En el embarazo no ha sido establecida la seguridad del tratamiento, sólo debe administrarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto. En la lactancia debe tenerse en cuenta la relación riesgo y beneficio para la madre y el feto (1)".

El motivo de esta advertencia es que los estudios en animales que se han llevado a cabo con acetato de **glatirámero** (**Copaxone**) son insuficientes para predecir los efectos de este medicamento sobre el embarazo, el desarrollo **embrional/fetal**, el parto y el desarrollo postnatal. No se conoce el riesgo potencial en humanos, razón por la que acetato de **glatirámero** (**Copaxone**) está **CONTRAINDICADO** durante el embarazo. Además tampoco se dispone de datos sobre la excreción de acetato de **glatirámero**, sus metabolitos o anticuerpos en leche materna, por lo que, asimismo, se debe tener precaución cuando acetato de **glatirámero** (**Copaxone**) se administra a madres lactantes. Se debe tener en cuenta la relación riesgo y beneficio para la madre y el niño (2). La Comisión Asesora Regional de nuestra Comunidad Autónoma para el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple ha concluido, en consecuencia, que acetato de **glatirámero** (**Copaxone**) sólo debe utilizarse en el embarazo si es necesario a juicio de su médico, y tras haber sopesado los riesgos y beneficios para la madre y el niño.

Según los últimos datos disponibles en la literatura científica (3) hay 97 casos de embarazo con exposición al tratamiento con acetato de **glatirámero** (**Copaxone**) y NO se ha evidenciado asociación con bajo peso al nacer, baja edad gestacional media, parto prematuro (<37 semanas), anomalías congénitas y/o aborto espontáneo). Según la ficha técnica a parece como efecto adverso el aborto con carácter de poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Usted acaba de comunicar a su médico que está embarazada de aproximadamente _____ semanas y por lo tanto se debe sopesar la conveniencia de suspender su tratamiento con **Copaxone**.

Sin embargo, actualmente su enfermedad está mal controlada y no se dispone de una alternativa terapéutica adecuada con la que continuar su tratamiento. En el último año ha tenido _____ recaídas y aumento la discapacidad. La suspensión del tratamiento podría producir un posterior empeoramiento de su enfermedad con nuevos brotes y aumento de la discapacidad. Además el feto ya ha sido expuesto a ese medicamento durante las primeras semanas del embarazo, es decir en el período con más riesgo **teratogénico**.

En caso de que usted preste su consentimiento a seguir siendo tratada acetato de **glatirámero (Copaxone)**, si se presenta algún acontecimiento adverso, se le aplicarán inmediatamente todas las medidas necesarias para minimizar sus consecuencias en la medida de lo posible.

Pág. 1 de 2

Rev. 2013

SE ENTREGA COPIA AL PACIENTE

Colegiado nº: _____

En Lorca, a _____

Revocación del consentimiento:

D./Dª: _____, con DNI: _____

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello en la evolución de la enfermedad que padezco / que padece el paciente.

En Lorca, a de de

Firma del paciente Firma del representante (si procede)

BIBLIOGRAFIA

- 1) Esta información consta en el documento de consentimiento informado que usted ha firmado para el tratamiento de la esclerosis múltiple con acetato de **glatirámero (Copaxone)** que ha sido aprobado por la Comisión Asesora Regional de nuestra Comunidad Autónoma para el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple.
- 2) Información disponible en la Ficha **técnica de Copaxone** (disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).
- 3) *Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review.* Lu, Ellen BSc; Wang, Bing Wei BSc; Guimond, Colleen MSc; Synnes, Anne MDCM, MHSc; Sadovnick, Dessa PhD; Tremlett, Helen PhD. *Neurology*® 2012;79:1130–1135

Declaraciones y firmas:

D./Dª: _____ con DNI: _____
 como paciente o representante de D./Dª _____, en calidad de
 _____ a causa de _____ en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente

DECLARO:

- Que he sido informado por el médico sobre **los riesgos y los beneficios del tratamiento con acetato de glatirámero (copaxone) durante el embarazo en paciente con esclerosis múltiple**
- Que he leído y comprendido este escrito.
- Que estoy satisfecha con la información recibida, la cual he comprendido adecuadamente, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente, y me han aclarado todas las dudas planteadas, y en consecuencia, **DOY MI CONSENTIMIENTO para que se me continúe tratando con acetato de glatirámero (Copaxone) durante el embarazo y la lactancia.**
- Que se me ha informado de la posibilidad de utilizar el procedimiento en un proyecto docente o de investigación, sin que comporte riesgo adicional sobre mi salud, con observancia de las disposiciones legales en materia de protección de datos y resto de normas específicas.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.
- Que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento informado. Se guardará otra copia en la historia clínica de la paciente.

Firma del Médico que informa

Firma del paciente

Firma del representante (si procede)

D./Dª:

D./Dª:

Dr./Dra.: _____

