



Repertorio de Medicina y Cirugía

www.elsevier.es/repertorio



Guía de práctica clínica

Esclerosis múltiple y embarazo

Marco Aurelio Reyes^{a,b,*}, Jenny Vicuña^c y Ángela Navas^c

^a Servicio de Neurología, Hospital de San José, Bogotá, DC, Colombia

^b Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, DC, Colombia

^c Servicio de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, DC, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2015

Aceptado el 20 de diciembre de 2015

On-line el 25 de marzo de 2016

Palabras clave:

Embarazo

Esclerosis múltiple

Tratamientos inmunomoduladores

Efectos teratogénicos

R E S U M E N

Introducción: La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa común en poblaciones jóvenes en edad reproductiva; el embarazo ha sido motivo de controversia, dada la necesidad de manejo farmacológico, el riesgo de recaídas y la discapacidad resultante. Los estudios son escasos, aunque la mayoría aporta datos confiables.

Objetivos: Ofrecer al médico una adecuada orientación preconcepcional y durante el embarazo en pacientes con esta enfermedad, así como una adecuada información acerca del uso de medicamentos y sus efectos a corto y largo plazo, tanto en la madre como en el feto.

Materiales y métodos: Para la revisión de la literatura se estructuró una estrategia de búsqueda utilizando los términos embarazo, esclerosis múltiple, tratamientos inmunomoduladores y efectos teratogénicos (MeSH y no MeSH), los cuales se articularon con operadores booleanos en las siguientes bases de datos: *Pubmed*, *Ebscohost* y *Embase*, filtrando los resultados por artículos de revisión.

Discusión: Se analizan el efecto protector del embarazo en esclerosis múltiple y la administración de vitamina D.

Conclusión: Aunque no hay evidencia suficiente sobre el efecto nocivo del tratamiento en el recién nacido, se recomienda suspenderlo.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Multiple sclerosis and pregnancy

A B S T R A C T

Introduction: Multiple sclerosis is a neurodegenerative disease commonly affecting young adults of fertile age. Pregnancy has been a subject of controversy given that pharmacological management is required, there is a risk of relapses, and it may be disabling. Studies on the topic are scarce, although most of them report reliable data.

Objective: To provide the physician with adequate preconception and pregnancy care guidelines for this disease, as well as, adequate information about medications and their effects in the short and long-term, for the mother and the foetus.

Keywords:

Pregnancy

Multiple sclerosis

Immunomodulatory therapy

Teratogenic effects

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maaure2@gmail.com (M.A. Reyes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2016.02.007>

0121-7372/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Materials and methods: A search strategy was created for reviewing the literature, using the terms, pregnancy, multiple sclerosis, immunomodulatory therapies and teratogenic effects (MeSH and not MeSH), which were articulated with Boolean operators in the following databases: Pubmed, Ebscohost and Embase, filtering the results by review article.

Discussion: The protective effects of pregnancy on multiple sclerosis were evaluated, as well as, vitamin D administration.

Conclusion: Although there is not enough evidence on the harmful effects of treatment on the newborn, discontinuing the treatment is recommended.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El embarazo es un estado común en la población de pacientes con esclerosis múltiple (EM) ya que la edad de inicio de esta enfermedad coincide con su etapa fértil, por esto ha sido un tema de controversia todo lo relacionado con el embarazo: durante largo tiempo se creía que el embarazo empeoraría el curso clínico de la enfermedad¹. A pesar de que no hay estudios clínicos dirigidos al uso de terapia modificadora de la enfermedad, existen en la literatura registros que proporcionan datos confiables. Uno de estos es el europeo multicéntrico prospectivo (*Pregnancy in multiple sclerosis* [PRIMS]) que demostró la existencia de una disminución de las tasas de recaída durante el embarazo, en especial durante el tercer trimestre, con un aumento de las recaídas durante los 3 primeros meses después del parto, lo cual sugiere un posible efecto inmunomodulador en este período²⁻⁴. El espectro de la EM en América Latina se caracteriza por particularidades geográficas, raciales y genéticas. Los reportes epidemiológicos indican que la incidencia de EM en América Latina es más compleja de lo que se pensaba; es consistente con la distribución geográfica (latitud) observada en otras partes del mundo, Colombia es considerada una región de bajo riesgo para la EM (menos de 5/100.000 habitantes) al igual que otros países situados cerca de la línea ecuatorial como Panamá y Ecuador⁵. Teniendo en cuenta lo anterior, se consideró relevante realizar una revisión de la literatura acerca del comportamiento de la EM durante el embarazo, así como de las consideraciones y aplicaciones de los diferentes tratamientos en esta importante etapa de la mujer, tanto por las repercusiones en el feto como en ella misma.

En un principio, se consideró que el hecho de tener EM aumentaría la tasa de abortos espontáneos, malformaciones fetales y complicaciones durante el embarazo. Actualmente se ha demostrado que la incidencia no cambia con respecto a la población general⁶, incluso un estudio prospectivo de 3 años reportó que no había diferencias en la tasa de mortalidad, en las anomalías congénitas, en el bajo peso al nacer ni en partos por cesárea con respecto a la población general⁷.

Sin embargo, un grupo de investigación en Noruega con una población de 649 hijos de madres con EM reportó fetos pequeños para la edad gestacional, con perímetro cefálico normal, partos vaginales que terminaban en inducción o en intervención quirúrgica por características de la enfermedad dadas por la debilidad y espasticidad perineal secundaria⁸.

Es importante establecer un plan de tratamiento, el cual debe individualizarse en cada caso, manteniendo un equilibrio entre los riesgos de exposición a fármacos para el feto y el de recaída en la madre, además de tener en cuenta el manejo durante la lactancia materna y las opciones de tratamiento en el posparto¹.

Efectos del embarazo sobre la esclerosis múltiple

El embarazo es un estado de tolerancia inmunológica transitoria para el feto; se podría decir que modula el curso de muchas enfermedades autoinmunes e infecciosas, incluyendo la EM⁹. Los estrógenos regulan la respuesta inmune durante el embarazo, lo que proporciona una respuesta antiinflamatoria Th2, esto inhibe la respuesta Th1 relacionada con una menor actividad de la enfermedad (fig. 1) la cual volvería a su estado basal (respuesta proinflamatoria Th1) después del parto, lo que se relaciona con la aparición de brotes en el período posparto^{10,11}.

Influencia de la esclerosis múltiple sobre el feto

La EM es una enfermedad autoinmune más frecuente en mujeres jóvenes en edad reproductiva, por lo cual es común la preocupación al plantear la posibilidad de tener un hijo, la influencia de la EM sobre el feto y la posibilidad de transmisión de la EM. Para resolver estas preguntas se han desarrollado diversos estudios con el fin de responder múltiples hipótesis sobre el tema y dar una clara respuesta a las pacientes con EM por medio del análisis de la tasa de abortos, el número de cesáreas, las complicaciones obstétricas y la incidencia de abortos pre- y postérmino; la mayoría de estos estudios son retrospectivos y con sesgos de selección¹¹.

Un estudio prospectivo realizado en Finlandia tuvo por objetivo evaluar la incidencia de complicaciones en el embarazo y el curso natural de la EM durante y después de este período, en 61 pacientes con EM que quedaron embarazadas durante los años 2003-2005, las cuales fueron seguidas de forma prospectiva desde el embarazo precoz hasta los 6 meses después del parto. Se concluyó que las mujeres con EM tenían mayor necesidad de técnicas de inseminación artificial en comparación con la población general (4,9 vs. 0,9%; $p=0,0009$); eran más propensas a requerir parto vaginal asistido en comparación con la cohorte general (16,4 vs. 6,5%; $p=0,0017$), todo

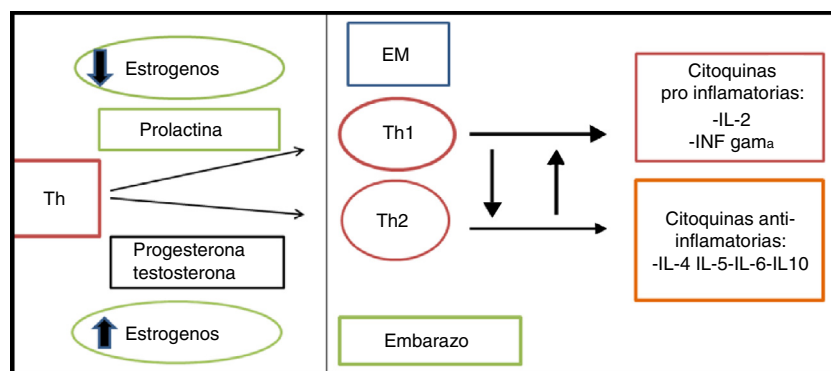


Figura 1 – El feto estimula una reducción de las citocinas proinflamatorias, invirtiendo la respuesta Th1 (proinflamatoria) a Th2 (antiinflamatoria). El calcitriol, una forma de vitamina D, es una hormona importante durante el embarazo, se encarga de inhibir a las células T helper, la producción de citocinas y la proliferación de linfocitos. Se ha documentado que el calcitriol se eleva durante el primer trimestre de embarazo con un máximo en el tercero y luego disminuye sus niveles en el parto, lo que aumenta los brotes de la enfermedad^{11,12}.

lo cual ocurría por la presencia de fatiga, debilidad perineal o espasticidad, frecuente en estas pacientes¹³.

Un estudio británico de cohorte retrospectivo analizó los datos y realizó comparaciones entre los nacimientos de mujeres con EM (n=432) y sin EM (n=2.975). Nacieron de 2.958 mujeres sanas entre 1998 y 2009, sin encontrar diferencias estadísticas significativas en cuanto al bajo peso al nacer o la edad gestacional entre las 2 cohortes. Asimismo, tampoco se halló asociación con parto vaginal asistido (odds ratio [OR]: 0,78; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,50-1,16; p=0,20) o cesárea (OR: 0,94; IC 95%: 0,69-1,28; p=0,69). Sin embargo, se documentó un riesgo ligero de resultados adversos durante el parto en las madres con EM con mayores niveles de discapacidad, pero sin significación estadística. Por otro lado, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, la duración de la enfermedad y la edad de inicio no se asociaron con resultados adversos¹⁴.

La fertilidad en pacientes con EM no se ve afectada, aunque puede haber dificultades de fecundación dadas por la inadecuada lubricación, por problemas posicionales por debilidad muscular, fatigabilidad y espasticidad¹¹. Teniendo en cuenta los estudios anteriores, se puede deducir que las mujeres con EM no presentan mayores complicaciones relacionadas con el parto pretérmino y las malformaciones congénitas, pero ocurre un ligero incremento en la necesidad de inducción o cesárea en comparación con la población general, relacionado en especial con la escala de EDSS¹¹.

Efectos a corto plazo

Se realizaron diversos estudios, la mayoría retrospectivos, con el fin de determinar si durante el embarazo hay mayor aparición de brotes o, si, por el contrario, la enfermedad tiende a estabilizarse; para ello se realizó el seguimiento de pacientes con EM durante el embarazo hasta el parto y se comparó con la población general sin EM¹¹.

El primer estudio realizado en población israelí fue publicado en 1984 por Korn-Lubetzki en el cual se estudió a 338 mujeres. Se determinó en cada trimestre del embarazo y

durante los primeros 6 meses del posparto el número de recaídas. Se concluyó que la mayoría de estas fueron en el posparto, en especial en los primeros 3 meses, con una disminución en el tercer trimestre del embarazo^{3,15}.

En 1998 se realizó PRIMS el estudio más grande, multicéntrico, prospectivo y observacional diseñado para determinar el efecto del embarazo y el parto en la EM; este incluyó a 254 pacientes de 12 países europeos y se analizó el número de recaídas por trimestre y la puntuación de la escala de discapacidad EDSS, y se comparó con la tasa de recaídas presentadas el año previo al embarazo. Se concluyó que hay una disminución de la tasas de recaídas durante el embarazo, en especial durante el tercer trimestre, con un aumento de las recaídas durante los 3 primeros meses después del parto; ni la anestesia epidural, ni la lactancia se relacionaron con mayor tasa de brotes ni con progresión de la discapacidad^{2,16}.

En un segundo estudio (PRIMS) publicado en 2004 se realizó un seguimiento de pacientes con EM 2 años después del parto; se analizaron los factores clínicos que podrían estar relacionados con la probabilidad de una recaída en los 3 meses posparto. Los resultados mostraron que, en comparación con el año previo al embarazo, hubo una reducción en la tasa de recaída durante el tercer trimestre, sin embargo, en el segundo año esta fue similar al año previo al embarazo⁴.

Un estudio retrospectivo realizado en Brasil por Finkelsztejn recolectó datos de 128 mujeres (142 embarazos) con una edad media de 29,8 años (rango 16-42), una EDSS al inicio del embarazo de $1,5 \pm 1,4$; una tasa de recaída en el año anterior de $1,2 \pm 1,5$ y durante el embarazo de 0,20, con lo cual se demostró una disminución significativa en la tasa de recaídas durante el embarazo, con una prevalencia de complicaciones relativamente baja^{17,18}.

Los estudios anteriores demuestran que el estado inmunológico durante el embarazo es un factor protector, ya que se observa menor tasa de recaídas, con una disminución significativa en el tercer trimestre y un aumento durante los primeros 3 meses posparto. Sin embargo, no se observó diferencia estadística significativa en cuanto al aumento del número de brotes y las recaídas presentadas en el año previo al embarazo.

Efectos a largo plazo

Los datos acerca del riesgo de desarrollar EM en relación con el embarazo son escasos en la literatura; sin embargo, Runmarker y Andersen realizaron un estudio longitudinal poblacional y prospectivo que analizó el riesgo de un primer episodio de EM durante el embarazo o puerperio; se encontró una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de presentar un primer brote de EM durante los 8 meses previos al parto, en comparación con el posparto y los períodos libres de embarazo. El riesgo de un primer brote era mayor en caso de nuliparidad³. Un estudio australiano realizado entre 2003 y 2006 en 282 pacientes de entre 18 y 59 años que presentaron un primer evento desmielinizante comparado con 542 controles concluyó que las mujeres múltiparas tienen una reducción del riesgo de primer evento desmielinizante (OR ajustada: 0,51; IC 95%: 0,36-0,72, por nacimiento). Estos hallazgos son consistentes con un efecto beneficioso acumulativo del embarazo³.

Relación de la lactancia y los efectos sobre la enfermedad

La lactancia es un punto importante en las pacientes con EM. Se ha documentado en diversos estudios una menor cantidad de brotes durante la etapa de la lactancia; sin embargo, la consideración de un factor protector es controvertida, dada la necesidad de un inicio farmacológico con el fin de evitar recaídas^{4,16}.

En 2002 se publicó un estudio que analizó el riesgo de recaídas durante la lactancia en mujeres con EM. Este tenía como objetivo determinar si la lactancia materna exclusiva protegía contra las recaídas después del parto y si existía alguna relación con la amenorrea prolongada durante esta. Se incluyó en forma prospectiva a 32 mujeres embarazadas con EM y 29 controles de la misma edad embarazadas; se analizaron entrevistas estructuradas durante cada trimestre y 2, 4, 6, 9 y 12 meses después del parto con los siguientes resultados, del 52% de las mujeres con EM que no amamantaron o iniciaron alimentación complementaria regular dentro de los 2 meses después del parto, el 87% tuvo una recaída después del parto, en comparación con el 36% de las mujeres con EM que amamantaron durante al menos 2 meses después del parto (OR: 5,0; IC 95%: 1,7-14,2; $p=0,003$; OR ajustada: 7,1; IC 95%: 2,1-24,3; $p=0,002$); el 60% informó que la principal razón para renunciar a la lactancia materna exclusiva fue el reinicio de la terapia farmacológica. Por otro lado, la amenorrea de la lactancia se asoció con un menor riesgo de recaídas después del parto ($p=0,01$), a pesar de ser un estudio limitado por el pequeño tamaño de la muestra. Teniendo en cuenta que el inicio de terapias con agentes inmunomoduladores, incluyendo interferón beta (INF-beta), acetato de glatiramer (AG) y natalizumab no se recomienda durante el embarazo ni la lactancia, las pacientes tienen que elegir si desean reanudar el tratamiento o permanecer sin manejo farmacológico¹⁹.

Un estudio publicado en el año 2010 por Aíras et al. constituido por 61 pacientes que ofrecieron lactancia concluyó que

aquellas que tenían una enfermedad activa antes del embarazo decidieron no amamantar o lo hicieron por un período más corto de tiempo. Los resultados señalaron que, a pesar de una clara diferencia en la actividad de la enfermedad preembarazo, la tasa de brotes en el posparto no fue significativamente diferente entre los grupos que dieron lactancia por más de 2 meses y los de un período menor. Sin embargo, es de señalar una tendencia a mayor número de brotes en el grupo que amamantó por menos de 2 meses¹¹.

Otro estudio publicado en 2010 realizó un seguimiento prospectivo de los embarazos ocurridos entre 2002 y 2008 en mujeres con EM reclutadas en 21 centros italianos, durante al menos un año después del parto. Se encontró que las pacientes que decidían amamantar a sus bebés al menos durante 2 meses tenían puntuaciones EDSS significativas más bajas en la concepción (1,3-1,0 vs. 1,6-1,0; $p < 0,004$), fueron tratados con menos frecuencia con fármacos modificadores de la enfermedad antes del embarazo (36,5% vs. 51,5% $p 0,011$), y experimentaron un menor número de recaídas, tanto durante el embarazo (0,06 0,3 vs. 0,14 0,4; $p 0,041$) y en el período de 12 meses después (0,35 0,5 vs. 0,66 0,9; $p 0,001$)²⁰.

La decisión de no amamantar y de la menor duración de la lactancia materna se asoció con una mayor frecuencia de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad antes del embarazo y puntuaciones más elevadas de EDSS. La duración de lactancia por un período de 6 meses se asoció con menor número de recaídas después del parto²⁰.

Un estudio prospectivo buscó determinar si los niveles bajos de 25hidroxivitamina D (25[OH]D) contribuyen al aumento del riesgo de recaídas en el posparto en pacientes con EM. Se llegó a la conclusión de que el embarazo y la lactancia materna exclusiva están asociados con niveles bajos de 25(OH)D en mujeres con EM. Sin embargo, estos niveles bajos de vitamina D no se asociaron con un mayor riesgo de recaídas posparto. Estos datos señalan que los bajos niveles de vitamina D en forma aislada no son un factor de riesgo importante para el aumento de recaídas en el posparto en mujeres con EM²¹.

El embarazo y la alta concentración de vitamina D parecen generar una protección en la aparición de recaídas en la EM. Un estudio de casos y controles midió las concentraciones de vitamina D durante el embarazo y la lactancia de las madres con EM y las comparó con las medidas en las sanas. Quince madres con EM recaída-remisión fueron tratadas mediante medición de niveles de 25(OH)D3 en las semanas de gestación 10-12, 26-28 y 35-37, y 1, 3 y 6 meses después del parto. Se recogió una serie idéntica de muestras de 6 madres de control. La prevalencia de deficiencia de vitamina D (<50 nmol/L) durante el embarazo fue alta (73%) entre las pacientes con EM. Los niveles fueron mayores durante el embarazo en comparación con los valores del posparto inmediato. Al final del período de seguimiento, los niveles de vitamina D volvieron a los observados al comienzo del embarazo²².

En los controles sanos, las alteraciones durante y después del embarazo fueron similares en naturaleza, pero las concentraciones de vitamina D fueron más altas en todos los puntos de tiempo en comparación con las pacientes con EM ($p=0,037$). En conclusión, la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y la lactancia parece ser común en las madres con EM y necesita ser tratada en forma adecuada²².

Se puede deducir que las mujeres con EM que tuvieran enfermedad sin brotes antes del embarazo pueden dar lactancia materna exclusiva a sus hijos durante los 2 a 3 primeros meses posparto, lo cual se relaciona con menor presentación de brotes. Por el contrario, si son formas muy activas de la enfermedad se debe iniciar tratamiento precoz y lactancia artificial. Es de vital importancia el suplemento de vitamina D durante el embarazo y en el posparto^{11,20-22}.

Repercusión de esclerosis múltiple sobre el feto

La EM es una enfermedad resultante de la interacción de varios factores tanto genéticos como ambientales, es decir se transmite una «predisposición». Existe un riesgo de 0,01% de enfermar en la población general, este se eleva al 3% en familiares de primer grado y hasta al 38% en gemelos univitelinos^{11,22}.

El riesgo de desarrollar EM en personas cuyos familiares no padecen esta enfermedad es de alrededor del 1%, el 80% de las personas que desarrollan EM no tienen miembros en su familia con esta enfermedad y el 20% tienen al menos un familiar afectado por la enfermedad. El riesgo de EM entre hermanos de una persona con EM es más alto. Una medición del componente genético de susceptibilidad a la enfermedad es el riesgo entre hermanos, el cual se define como la relación entre el riesgo de la enfermedad en un hermano de un individuo afectado y la población general. El riesgo entre hermanos para desarrollar EM puede oscilar entre 1/20 y 1/50; los parientes de primer, segundo y tercer grado de personas con EM tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad que la población general²³.

Los estudios con medios hermanos mostraron un 2,35% de riesgo de EM en aquellos que comparten la misma madre y de 1,31% para quienes comparten el padre con EM, lo cual indica un efecto materno. El riesgo de transmitir EM de madre a hermanos fue más alto^{24,25}. Los mellizos monocigóticos (idénticos) tienen mayor concordancia para la EM que los dicigóticos (26 vs. 2,4%), lo cual se correlaciona con el componente genético. Sin embargo, con un seguimiento a mellizos monocigóticos mayores de 50 años de edad, y utilizando los datos de los hallazgos clínicos y de la RMI, menos del 50% presentaron concordancia, lo cual indica que los factores ambientales cumplen un rol destacado^{23,26,27}.

El factor más importante de riesgo conocido para la EM es la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) en comparación con los individuos no infectados, que es cerca de 15 veces más alto entre las personas infectadas con este virus en la infancia y de 30 entre las personas infectadas en la adolescencia o más tarde en la vida. Aunque los mecanismos que subyacen a esta asociación siguen sin estar claros, los datos proporcionan una fuerte evidencia de una relación causal entre la infección por VEB y el riesgo de EM. Sin embargo, se han descrito más factores asociados, los cuales son modificables, como el tabaquismo y la obesidad infantil²⁸.

En Argentina se publicó un estudio sobre las características epidemiológicas del embarazo y parto de recién nacidos de mujeres con EM (EMEMAR) donde evidencian una mayor tasa de defectos del nacimiento en mujeres expuestas a inmunomoduladores. Se presentaron anomalías en 3 recién

nacidos de 16 pacientes expuestas a inmunomoduladores antes del embarazo y en 2 de 88 embarazos de pacientes no expuestas. Se encontró relación entre la presencia de estenosis uretral y el AG, ductus, foramen permeable y displasia de cadera en quienes usaron antes INF-beta 1b. Se observó aborto espontáneo en el 16% de los embarazos, se reportó un peso promedio entre 1.980 y 4.800 g, con 5,8% de nacimientos con bajo peso para la edad gestacional²⁹.

Un estudio en Brasil realizado en mujeres con EM y embarazo recolectó datos sobre 128 mujeres en 21 ciudades de Brasil: el EDSS al inicio del embarazo fue de $1,5 \pm 1,4$; la tasa de recaída en el año anterior al embarazo fue de $1,2 \pm 1,5$, la exposición al tratamiento en cualquier momento durante el embarazo fue alta (69,7%), un 48,6% con INF-beta, un 14,1% con AG y un 7% con otros inmunomoduladores y fármacos inmunosupresores. Se describieron malformaciones neonatales en 2 mujeres expuestas a INF-beta 1a subcutáneo (Dandy-Walker y ventriculomegalia), pero no se demostró ninguna correlación significativa entre el uso de estos fármacos y dichas alteraciones. Los resultados obstétricos y neonatales tuvieron éxito en más del 90% de estas pacientes^{17,30}.

Un estudio británico que comparó mujeres embarazadas con EM y sanas reveló que los recién nacidos de madres con EM no tenían diferencias estadísticas significativas en cuanto al peso al nacer y la edad gestacional en comparación con los recién nacidos de madres sin EM¹⁴.

El quimerismo fetal se ha asociado con EM, y plantea un mayor riesgo de EM en pacientes múltiparas, con reducción del riesgo en nulíparas, relacionado con la presencia de microquimerismos en múltiparas, lo cual condiciona el aumento de riesgo de enfermedades autoinmunes, incluida la EM³¹.

Fármacos en esclerosis múltiple y efectos sobre el embarazo y el recién nacido

Múltiples estudios se han realizado con el fin de determinar el efecto de los fármacos inmunomoduladores utilizados en EM durante el embarazo y en la salud del recién nacido.

Sandberg-Wollheim describió un total de 425 embarazos en pacientes con EM, con exposición al fármaco durante 28 días (solo 7 pacientes continuaron más allá del primer trimestre), la mayoría de los cuales finalizaron con niños sanos; el porcentaje de abortos espontáneos, con o sin defectos fetales, fue del 11,5% (dentro del rango normal para la población general: 10-20%), lo que señala una falta de relación entre la exposición al fármaco y el aborto^{11,32}. En el estudio de Boskovic sobre los efectos del INF-beta en el embarazo, se organizaron 3 grupos: expuesto, no expuesto y comparativo saludable. En las seleccionadas y expuestas al INF-beta 1a (Avonex, Rebif) e INF 1b (Beta-seron), se observó una disminución en el peso medio al nacer (3.189 ± 416 g) en comparación con los controles sanos (3.783 ± 412 g; $p=0,002$). Las mujeres expuestas al INF-beta tenían una mayor tasa de abortos involuntarios y mortinatos (39,1%) versus los controles sanos (5%) ($p=0,03$), incluso después de la corrección de los factores de confusión potenciales. Había 2 malformaciones principales (anormalidad en el cromosoma X y síndrome de Down) entre los fetos expuestos³³.

Existen resultados controvertidos y discrepancias sobre el riesgo de abortos espontáneos y teratogénesis inducida por el tratamiento con INF en las personas con EM; un estudio retrospectivo realizó un seguimiento de los bebés hasta los 18 meses de nacidos en 38 mujeres de un total de 240 con EM en el centro clínico del Hospital de la Universidad de Catania (Italia). Las pacientes fueron agrupadas así: 1) expuesta a INF-beta in útero, 2) no tratadas y 3) las que suspendieron INF-beta antes de comenzar el embarazo. Los recién nacidos expuestos in útero tenían bajo peso al nacer ($3.079,6 \pm 313,3$ g), pero no había una diferencia estadística significativa en comparación con los otros grupos³⁴.

Weber-Schoendorfer y Schaefer estudiaron un grupo de 69 embarazos de los cuales 38 recibieron tratamiento con INF-beta y 31 con AG durante el primer trimestre de embarazo, comparado con 2 grupos control, uno de embarazadas con EM sin exposición a fármacos y otro de mujeres sanas; la exposición a los fármacos fue de 7 semanas para el AG y de 8,8 semanas en el caso del INF. La tasa de abortos encontrada fue de 3,9 para AG y 11,7% para INF, ambos valores dentro del rango considerado normal. Se observaron 2 defectos congénitos en el grupo de AG, uno cardíaco y malformación de un pie; en el grupo expuesto a INF se produjeron 3 defectos pequeños, una displasia de cadera, postura anómala de pies (presentación de nalgas) y apéndice preauricular en la izquierda^{11,35}.

El peso medio al nacer fue de 3.233 g, en el grupo de INF de 3.479 g y en el de AG de 3.328 g. Se encontró que los niños nacidos de madres que habían presentado algún brote durante el embarazo tenían menor peso al nacer, lo que indica que la propia actividad de la enfermedad podría influir en ello, independientemente de la exposición a fármacos^{11,35}.

Un estudio prospectivo observacional evaluó a 14 mujeres embarazadas con EM remitente-recurrente con alta actividad, expuestas a AG; 9 de los casos continuaron con AG durante todo el embarazo. Se encontró que no hubo defectos de nacimiento y el tratamiento fue bien tolerado, no se presentaron recaídas durante el embarazo en las que continuaron con el tratamiento, por lo que los autores del estudio señalan que puede ser razonable continuar con AG en aquellas pacientes con enfermedad activa³⁶.

Hoevenaren et al. describieron el caso de 2 mujeres embarazadas que estaban en tratamiento con natalizumab; una lo utilizó en el período preconcepcional y la segunda tanto en el período preconcepcional como en toda la gestación. En el primer caso se indujo el parto en la semana 37 por una recaída de la enfermedad: el niño nació sin inconvenientes. En el segundo, en la semana 39 se inició tratamiento con metildopa por hipertensión inducida por el embarazo y el parto se indujo en la semana 41, que terminó en cesárea por sufrimiento fetal. El peso del recién nacido fue de 2.940 g, la paciente presentó un brote a los 10 días del parto y se resolvió tras 4 pulsos de metilprednisolona. Teniendo en cuenta la información derivada de la literatura, no se ha podido concluir si el uso de natalizumab es seguro, y los efectos a largo plazo no son conocidos. Se necesitan más investigaciones para establecer los efectos exactos en el embarazo y en el desarrollo intrauterino, así como aquellos a largo plazo³⁷.

Un estudio prospectivo de seguimiento de las mujeres con EM encontró que la tasa de brotes durante el embarazo fue

similar entre las expuestas a natalizumab y el grupo control no expuestas a fármacos modificadores de la enfermedad. Asimismo, observaron una tendencia a menor número de brotes durante el posparto en el grupo expuesto¹¹.

Resumen de la evidencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple durante el embarazo

Ningún medicamento ha sido etiquetado por la FDA como categoría A. El AG (categoría B) ha demostrado ser el más favorable, dada su seguridad en animales y los registros de no asociación con complicaciones relacionadas con el embarazo y los resultados fetales. Por otro lado, el INF-beta (categoría C) se asoció con bajo peso al nacer y parto pretérmino; natalizumab, (categoría C) sin aparentes efectos en el resultado del embarazo, y fingolimod, (categoría C) sin datos adecuados, reportan malformaciones cardíacas en animales³⁸.

Los estudios realizados en medicamentos de reciente aparición demuestran que el dimetil-fumarato (categoría C) se asoció con embriotoxicidad en animales, aunque no hay estudios adecuados en humanos; el alentuzumab (categoría C) atraviesa la barrera placentaria y causa disminución de linfocitos en el feto; la teriflunomida (categoría X) ha mostrado malformaciones fetales y muerte en animales, pero no se conoce exposición accidental en humanos³⁹.

Se denomina *washout* al tiempo de eliminación total del fármaco para el inicio seguro del embarazo. En cuanto al INF-beta y al dimetil-fumarato el rango es de un mes; el AG se considera seguro durante el embarazo, sin embargo, algunos neurólogos prefieren esperar un mes; natalizumab requiere de 1 a 3 meses, aunque los niveles disminuyen en forma significativa después del primer mes; la información del alentuzumab es incierta⁴⁰.

Conclusión

El embarazo tiene un efecto protector en las pacientes con EM, pues se ha concluido en diversos estudios que existe menor tasa de presentación de brotes durante el mismo. Las mujeres con EM que presenten la enfermedad sin brotes antes del embarazo pueden dar lactancia materna exclusiva a sus hijos durante los 2-3 primeros meses posparto, pues se ha relacionado con menor presentación de brotes. Por el contrario, si son formas muy activas de la enfermedad se debe iniciar tratamiento precoz y lactancia artificial.

Es importante administrar vitamina D durante el embarazo y en el posparto, ya que diversos estudios evidenciaron disminución de los niveles en pacientes con EM. Aunque se han realizado diversos estudios en relación con la exposición a inmunomoduladores, no hay evidencia suficiente que demuestre efectos nocivos sobre la salud de los recién nacidos; sin embargo, se recomienda suspender el tratamiento ante la posibilidad de embarazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:280-9.
2. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med*. 1998;339:285-91.
3. De las Heras V, Alonso L. Esclerosis múltiple y embarazo. En: Arbizu T, Arroyo R, editores. Situaciones especiales en la esclerosis múltiple. Madrid: Schering; 2007.
4. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127:1353-60.
5. Toro J, Cardenas S, Fernando Martinez C, Urrutia J, Diaz C. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American countries. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2:80-9.
6. Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. Reproductive counselling for MS: A rationale. *Int MS J /MS Forum*. 2003;10:52-9.
7. Worthington J, Jones R, Crawford M, Forti A. Pregnancy and multiple sclerosis—a 3-year prospective study. *J Neurol*. 1994;241:228-33.
8. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65:1961-3.
9. Langer-Gould A, Beaber BE. Effects of pregnancy and breastfeeding on the multiple sclerosis disease course. *Clin Immunol*. 2013;149:244-50.
10. Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arnal-García C, Arroyo R, Brieva L, Calles-Hernández MC, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXIX Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (III). *Rev Neurol*. 2014;59:371-9.
11. Luciana M, Delicias M. Embarazo y esclerosis múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Xeral-Cies, Vigo. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*. 2011;20:5-13.
12. Devonshire V, Duquette P, Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. The immune system and hormones: Review and relevance to pregnancy and contraception in women with MS. *Int MS J*. 2003;10:44-50.
13. Jalkanen A, Alanen A, Airas L, The Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: Results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler*. 2010;16:950-5.
14. Van der Kop M, Pearce M, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao A, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;70:41-50.
15. Korn-Lubetzki I, Kahana E, Cooper G, Abramsky O. Activity of multiple sclerosis during pregnancy and puerperium. *Ann Neurol*. 1984;16:229-31.
16. Frith JA, McLeod JG. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:495-8.
17. Finkelsztejn A, Fragoso YD, Ferreira ML, Lana Peixoto MA, Alves Leon SV, Gomes S, et al. The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:277-80.
18. Damek DM, Shuster E, A. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:977-89.
19. Gulick E, Halper J. Influence of infant feeding method on postpartum relapse of mothers with MS. *Int J MS Care*. 2002;4:4-12.
20. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moidola L. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *MS Study Group of the Italian Neurological Society. Neurology*. 2011;77:145-50.
21. Langer-Gould A, Huang S, van den Eeden S, Gupta R, Leimpeter A, Albers K, et al. Vitamin D, pregnancy, breastfeeding, and postpartum multiple sclerosis relapses. *Arch Neurol*. 2011;68:310-3.
22. Dessa Sadovnick A. The genetics of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104:199-202.
23. Ben-Zacharia A, Morgante L. Conocimientos básicos de genética en esclerosis múltiple. [Documento en Internet] New Jersey: Consortium of MS Centers; 2005 [consultado 10 Oct 2015]. Disponible en: https://c.ymcdn.com/sites/www.ms-care.org/resource/resmgr/Articles/Article0023_BasicGenetics.SP.pdf.
24. Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IM, Willer CJ, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet*. 2004;363:1773-4.
25. Ebers GC. Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1996;9:155-8.
26. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med*. 1986;315:1638-42.
27. Hupperts R, Broadley S, Mander A, Clayton D, Compston DA, Robertson NP. Patterns of disease in concordant parent-child pairs with multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;57:290-5.
28. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013;13:3-9.
29. Fernandez Liguori N, Klajn D, Acion L, Caceres F, Calle A, Carra A, et al. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Mult Scler*. 2009;15:555-62.
30. Kieseier BC, Wiendl H. Postpartum disease activity and breast feeding in multiple sclerosis revisited. *Neurology*. 2010;75:392-3.
31. Willer CJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Microchimerism in autoimmunity and transplantation: Potential relevance to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2002;126:126-33.
32. Sandeberg-Wollheim M, Alteri E, Stam Moraga M, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler*. 2011;17:423-30.
33. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology*. 2005;65:807-11.
34. Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, Nicoletti A, Cimino V, Vecchio R, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol*. 2008;255:1250-3.
35. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler*. 2009;15:1037-42.
36. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: Preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol*. 2010;257:2020-3.
37. Hoevenaren IA, de Vries LC, Rijnders RJ, Lotgering FK. Delivery of healthy babies alters natalizumab use for multiple sclerosis: A report of 2 cases. *Acta Neurol Scand*. 2011;123:430-3.
38. Lu E, Wang B, Guimond C. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review. *Neurology*. 2012;79:1130-5.
39. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: Impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*. 2015;29:207-20.
40. Coyle P. Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum*. 2014;20:42-59.