



---

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

*Título de la tesis:*

# ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO

*Doctoranda:*

Leticia Berenguer Ruiz

*Director de tesis:*

Dr. Eduardo Fernández Jover

*Codirector de tesis:*

Dr. Angel Pérez Sempere

*Programa de doctorado:*

Bioingeniería





### INDICIOS DE CALIDAD

La tesis doctoral titulada “*Esclerosis múltiple y embarazo*”, realizada por Dña. Leticia Berenguer Ruiz, con DNI: 44764468-M, bajo la dirección de los profesores Eduardo Fernandez Jover y Angel Constantino Perez Sempere, se presenta bajo la modalidad de Tesis Convencional con los siguientes índices de calidad según el Campo de la ANEP de Biomedicina.

#### **Publicación científica relacionada:**

- Leticia Berenguer-Ruiz<sup>1</sup> · Juana Gimenez-Martinez<sup>2</sup> · Antonio Palazón-Bru<sup>3</sup> · Angel Perez Sempere<sup>2,3</sup> · Relapses and obstetric outcomes in women with multiple sclerosis planning pregnancy. J Neurol. 2019 Oct; 266(10):2512-2517. doi: 10.1007/s00415-019-09450-6. Epub 2019 Jun 29.



PIEDAD N. DE AZA MOYA, Coordinadora del Programa de Doctorado en Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche por Resolución Rectoral 3120/19, de 09 de diciembre de 2019

INFORMA

Que la tesis doctoral titulada “Esclerosis múltiple y embarazo”, ha sido realizada por Dña. Leticia Berenguer Ruiz, con DNI: 44764468-M, bajo la dirección de los profesores Eduardo Fernandez Jover y Angel Constantino Perez Sempere, y da su conformidad para que sea presentada a la Comisión de Doctorado de la Universidad Miguel Hernandez.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firma el presente documento en Elche a 28 de febrero de 2020

Profesora Piedad N De Aza Moya.

Coordinadora del Programa de Doctorado en Bioingeniería



Los abajo firmantes, Eduardo Fernández Jover, Catedrático de Biología Celular y Director del Grupo de Neuroingeniería Biomédica de la Universidad Miguel Hernández de Elche; y Angel Constantino Perez Sempere, profesor asociado del departamento de Medicina Clínica de la UMH, acreditado como profesor contratado doctor por la ANECA, y jefe de sección de Neurología del Hospital General Universitario de Alicante

INFORMAN:

Que la memoria presentada para optar al grado de Doctor por la Universidad Miguel Hernández de Elche por Dña. LETICIA BERENGUER RUIZ, con DNI: 44764468-M, titulada “Esclerosis múltiple y embarazo”, ha sido realizada bajo su dirección. Que han revisado los contenidos científicos y los aspectos formales del trabajo y dan su conformidad para su presentación a la Comisión de Doctorado de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firman el presente documento en Elche a 05 de Marzo de 2020

Fdo. Eduardo Fernández Jover

Fdo. Angel C. Pérez Sempere

*Angel Perez Sempere*



“No es necesario mostrar belleza a los ciegos,  
ni decir verdades a los sordos...  
basta con no mentir al que te escucha, ni decepcionar al que confió en ti.  
Las palabras conquistan temporalmente, pero los hechos...  
esos sí nos ganan o nos pierden para siempre”

- Anónimo -







**LISTADO DE ABREVIATURAS:**

Ac: Anticuerpo

AEM: *Agencia Europea del Medicamento*

AEMPS: *Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios*

AG: *Acetato de Glatiramero*

AZA: *Azatioprina*

BOE: *Boletín oficial del estado*

BHE: *Barrera hemato-encefálica*

BOC: *Bandas oligoclonales*

CI: *Consentimiento Informado*

CIS: *Síndrome clínico aislado (del inglés: Clinically Isolated Syndrome)*

Cols: *Colaboradores*

CMH: *Complejo mayor de histocompatibilidad*

CPA: *Células presentadoras de antígenos*

DIS: *Diseminación en espacio (del inglés: Dissemination in Space)*

DIT: *Diseminación en tiempo (del inglés: Dissemination in Time)*

DMF: *Dimetilfumarato*

EA: *Efectos adversos*

EDSS: *Escala de discapacidad de Kurtzke; acrónimo de 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*

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 ( 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*

- ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO -

Gd: *Gadolinio*

GnRH: *Hormona liberadora de gonadotropinas*

HGUA: *Hospital General Universitario de Alicante*

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

IFN- $\beta$ : *Interferón beta*

Igs: *Inmunoglobulinas*

IL: *Interleucina/ interleukina*

iv: *Intravenoso/a*

LB: *Linfocitos B*

LCR: *Líquido cefalorraquídeo*

LMP: *Leucoencefalopatía multifocal progresiva*

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 mielínica oligodendrocitaria*

MSFC: *Escala funcional compuesta para la EM (Multiple Sclerosis Functional Composite)*

NEDA: *No evidencia de actividad de la enfermedad, (No evidence of disease activity)*

NFL: *neurofilamentos de cadena ligera*

NK: *Natural killers*

NTZ: *Natalizumab*

OCT: *Tomografía de coherencia óptica*

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*

RIS: *Síndrome radiológico aislado (del inglés: radiologically isolated syndrome)*

RM: *Resonancia magnética*

RN: *Recién nacido*

- ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO -

Sc: *subcutánea*

SCA: *Síndrome clínico aislado (o también, CIS)*

SDMT: *Test de modalidades de símbolos y números (Symbol Digit Modalities Test)*

TME: *Tratamiento modificador de la enfermedad*

SEN: *Sociedad Española de Neurología*

SNC: *Sistema nervioso central*

SRA: *Síndrome radiológico aislado (o también, RIS)*

S1P1: *agonista del receptor esfingosina-1-fosfato*

TA: *Tensión arterial*

TAB: *Tasa anualizada de brotes*

TAC: *Tomografía axial computarizada*

TGNs: *nucleótidos de tioguanina*

Th: *Respuesta inmune mediada por linfocitos T helper*

TME: *Tratamiento modificador de la enfermedad*

TMO: *Trasplante de médula ósea*

TNF- $\alpha$ : *Factor de necrosis tumoral alfa*

TPMT: *tiopurina S-metiltransferasa*

T2: *Secuencia de resonancia ponderada o potenciada en T2*

T1: *Secuencia de resonancia ponderada o potenciada en T1*

T25FT: *Test de deambulación de los 25 pies, del ingles Timed 25-Foot Walk*

TRA: *Terapias de reproducción asistida*

VEB: *Virus de Epstein Barr*

Vo: *via oral*

VJC: *Poliomavirus John Cunningham o virus JC*

VVZ: *virus de la varicela zoster*

6-MP: *6-mercaptopurina*

9HPT: *Test de los 9 palitos, (nine-hole peg test)*

25-OHvitD: *25-hidroxivitamina D*

**LISTADO DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS:**

**LISTADO DE FIGURAS:**

- **Figura 1.** Primer caso documentado de esclerosis múltiple Sir Augustus Frederick d'Esté (1794-1848)
- **Figura 2:** Prevalencia de la EM por países.
- **Figura 3.** Inmunopatogénesis de la EM.
- **Figura 4.** La nueva clasificación fenotípica de la EM propuesta por Lublin et al 2014
- **Figura 5.** Modelo topográfico de la EM propuesto por Stephen C. Krieger et al. 2016
- **Figura 6.** RM encefálica y medular para criterios de diseminación en espacio
- **Figura 7.** BOC en LCR.
- **Figura 8.** Potenciales evocados visuales
- **Figura 9.** Progresión de la discapacidad en dos fases tras el diagnóstico de EM.
- **Figura 10:** Riesgo de EM según antecedentes familiares en comparación con la población general
- **Figura 11.** Historia natural de la EM durante el embarazo (el Estudio PRIMS)
- **Figura 12:** Diagrama de las pacientes incluidas en el estudio
- **Figura 13:** Evolución de la TAB en los períodos pregestacional, gestacional, y postgestacional del total de las gestaciones
- **Figura 14:** Tasas de recaídas antes y durante el embarazo de INF-b/ AG vs Natalizumab/ Fingolimod.
- **Figura 15:** Recaídas durante el embarazo en función del TME previo
- **Figura 16:** Flujo de pacientes con fingolimod y embarazo
- **Figura 17:** Fingolimod y planificación del embarazo
- **Figura 18:** Flujo de pacientes con natalizumab y embarazo

#### LISTADO DE TABLAS:

- **Tabla 1.** Criterios de Barkhof-Tintoré: demostración de diseminación en espacio
- **Tabla 2.** Criterios de Swanton: demostración de diseminación en espacio
- **Tabla 3.** Criterios MAGNIMS: demostración de diseminación en espacio
- **Tabla 4.** Criterios diagnósticos de McDonald 2001 (McDonald et al. 2001)
- **Tabla 5.** Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EMPP (McDonald 2001)
- **Tabla 6.** Criterios McDonald 2005 vs 2010 para el diagnóstico de EMCD
- **Tabla 7.** Criterios McDonald 2005 vs 2010 para el diagnóstico de EMPP
- **Tabla 8.** Criterios McDonald 2005 vs 2010 para el diagnóstico de EMCD
- **Tabla 9.** Criterios de McDonald 2017 para la demostración por RM de diseminación en espacio
- **Tabla 10.** Criterios de McDonald 2017 para la demostración por RM de diseminación en tiempo
- **Tabla 11.** Clasificación de los TME según su vía de administración.
- **Tabla 12.** Clasificación de los TME según la línea terapéutica
- **Tabla 13.** Efectos adversos, vigilancia y precauciones asociadas al uso de fingolimod.
- **Tabla 14.** Principales cohortes EM y embarazo a nivel internacional
- **Tabla 15:** Principales cohortes EM y embarazo a nivel nacional
- **Tabla 16:** Características basales clínicas y demográficas de la cohorte estudiada
- **Tabla 17:** Actitud en la planificación del embarazo en función del TME previo
- **Tabla 18:** Características basales clínicas y demográficas del total de gestantes
- **Tabla 19:** Complicaciones obstétricas de nuestra cohorte a estudio

#### LISTADO DE ANEXOS:

- **Anexo 1.** Sistemas Funcionales de la EDSS.
- **Anexo 2.** Escala de discapacidad de Kurtzke.
- **Anexo 3:** Representación visual de la Escala de discapacidad de Kurtzke.
- **Anexo 4:** Informe comité ético
- **Anexo 5:** Publicación utilizada como indicio de calidad



## RESUMEN DE LA TESIS:

### Introducción:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune y crónica del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por inflamación, desmielinización y pérdida axonal. Es la segunda causa de discapacidad neurológica en países desarrollados en adultos jóvenes, y afecta predominantemente a mujeres jóvenes en edad fértil. Se estima que entre el 20-30% de las pacientes tomará la decisión de ser madre tras el diagnóstico. Desde que la EM entró en la “era de tratamiento” en 1995 han surgido un número creciente de terapias modificadoras de la enfermedad (TME) en el mercado. (Vukusic S, et al 2015). Dado que no hay fármacos para la EM completamente seguros para usar durante el embarazo, se deben sopesar los posibles riesgos de exposición fetal a terapias modificadoras de la enfermedad (TME) frente al riesgo materno de recaídas y progresión de la enfermedad si no continúan con el tratamiento (Butler M, et al 2015). A menudo se recomienda la suspensión del TME antes de la concepción, ya que el embarazo tiene un efecto inmunomodulador sobre la EM (Hutchinson M, 2011). Sin embargo, existe una creciente evidencia del riesgo de un rebote de la actividad de la enfermedad después de la retirada de natalizumab o fingolimod para la planificación del embarazo (Novi G, et al 2017) (Sempere AP, et al 2015). Teniendo en cuenta el hecho de que no se puede realizar ningún ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego para evaluar los efectos de los diferentes TME en el embarazo, los mejores datos basados en evidencia solo se pueden lograr a través de estudios observacionales integrales no sesgados (Fragoso YD, et al 2013) (Hellwing k 2019). El presente estudio buscó evaluar el efecto de la interrupción de diferentes TME antes del embarazo con respecto a la aparición de recaídas y a los resultados del embarazo.

### Objetivos:

El objetivo principal de nuestro trabajo fue evaluar el efecto de la interrupción de diferentes terapias que modifican el curso de la enfermedad (TME) antes del embarazo con respecto a la aparición de recaídas y resultados del embarazo. Como objetivos secundarios, la evolución de la EM durante el embarazo y el posparto se evaluará de

acuerdo con el tratamiento recibido previamente, se analizarán las variables obstétricas, el parto, la lactancia y los datos neonatales.

**Métodos:**

A las mujeres con esclerosis múltiple y deseos de maternidad se las siguió prospectivamente. Se recogieron datos demográficos, características clínicas y la información sobre el uso de TME. Se utilizó un análisis multivariado para evaluar la relación entre las recaídas y el uso previo de diferentes TME.

**Resultados:**

El presente estudio evaluó 75 planes consecutivos de embarazo (66 mujeres), 65 de los cuales resultaron en embarazo. La edad media de los participantes fue de  $32,1 \pm 4,2$  años, y la duración media de la enfermedad fue de  $6,1 \pm 4,2$  años. No hubieron recaídas antes del embarazo en el grupo de mujeres que mantuvieron su TME hasta la confirmación del embarazo, mientras que en 12/ 42 mujeres (29%) que interrumpieron su tratamiento antes del embarazo se observaron 14 recaídas. Durante el embarazo, las pacientes que tomaron natalizumab o fingolimod antes del embarazo tuvieron una mayor tasa de recaídas. La mayoría de las mujeres reiniciaron su TME anterior después del parto dentro del primer trimestre. La tasa de recaída en el posparto fue de 0.07.

**Conclusiones:**

Tiempos de lavado prolongados aumentan el riesgo de recaídas. Las terapias modificadoras de la enfermedad recibidas previamente también influyen en el riesgo de recaída y la progresión de la enfermedad de las mujeres que planean un embarazo. El riesgo de recaída durante el embarazo fue significativamente mayor en el grupo de mujeres tratadas con natalizumab o fingolimod en comparación con el grupo de mujeres tratadas con interferón beta o acetato de glatiramero. El riesgo de recaídas posparto fue menor que el encontrado en estudios previos.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple · Embarazo · Recaída · Discapacidad · Terapia · Tratamiento que modifica la enfermedad



## THESIS ABSTRACT

### **Introduction:**

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune and chronic disease of the central nervous system (CNS) characterized by inflammation, demyelination and axonal loss. It is the second cause of neurological disability in young adults of developed countries, and predominantly affects young women of childbearing age. Approximately, between 20-33% will take the decision to become a mother after diagnosis. However, since 1995, MS has entered a 'treatment era' a growing number of drugs have emerged on the market, rendering it is necessary to evaluate the risk of relapse before, during, and after pregnancy in a population in which different TMEs are used (Vukusic S, et al 2015). Since there are no drugs for MS completely safe for use during pregnancy; they must weigh the possible risks of exposing the unborn fetus to disease-modifying therapies (TMEs) against the maternal risk of relapses and disease progression if they discontinue TME (Butler M, et al 2015). Women are often advised to discontinue TME for MS prior to conception, since pregnancy has an immunomodulating effect on MS considered to be greater than that of any of the first-line TMEs (Hutchinson M, 2011). However, there is increasing evidence of the risk of a rebound of disease activity after withdrawal of natalizumab or fingolimod for pregnancy planning (Novi G, et al 2017) (Sempere AP, et al 2015). Considering the fact that no prospective, randomized, double-blind clinical trial of the effect of TME on pregnancy can be performed, the best evidence-based data can only be achieved via non-biased comprehensive observational studies (Fragoso YD, et al 2013) (Hellwing k 2019). The present study sought to evaluate the effect of discontinuation of different TMEs before pregnancy with respect to the occurrence of relapses and pregnancy outcomes.

### **Objectives:**

The main objective of our work was to evaluate the effect of discontinuation of different disease-modifying therapies (TMEs) before pregnancy with respect to the occurrence of relapses and pregnancy outcomes. As secondary objectives, the evolution of MS during pregnancy and postpartum will be evaluated according to the

previous TME received, obstetric variables, childbirth, lactation and neonatal data will be analyzed.

**Methods:**

Women with MS and maternity wishes were followed prospectively. Demographic data, clinical characteristics and use of TME were collected, including washing periods and the time of TME resume after delivery. A multivariate analysis was used to assess the relationship between relapses and the previous use of different TMEs.

**Results:**

The present study assessed 75 consecutive pregnancy plans (66 women), 65 of which resulted in pregnancy. The mean age of the participants was  $32.1 \pm 4.2$  years, and the mean disease duration was  $6.1 \pm 4.2$  years. No relapses before pregnancy were reported in the group of women who maintained their TME until pregnancy confirmation, while 14 relapses were reported in 12/42 women (29%) who discontinued TME before pregnancy. During pregnancy, patients on natalizumab or fingolimod before pregnancy had a higher rate of relapses. Most women restarted their previous TME after delivery within the first trimester. The relapse rate in postpartum was 0.07.

**Conclusions:**

Prolonged washing times increase the risk of relapse. Disease-modifying therapies received influences the risk of relapse and disease progression from women who are planning pregnancy. The risk of relapse during pregnancy was significantly higher in the group of women treated with natalizumab or fingolimod compared to the group of women treated with interferon beta or glatiramer acetate. The postpartum risk of relapses was lower than that found in previous reports.

**Keywords:** Multiple sclerosis · Pregnancy · Relapse · Disability · Therapy · Disease-modifying treatment

**ÍNDICE:**

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTADO DE FIGURAS TABLAS Y ANEXOS.....</b>	<b>12</b>
<b>RESUMEN DE LA TESIS.....</b>	<b>15</b>
<b>THESIS ABSTRACT.....</b>	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>23</b>
1.1. Revisión histórica y definición.....	25
1.2. Etiología.....	27
1.2.1. Factores genéticos.....	27
1.2.2. Factores ambientales.....	28
1.3. Epidemiología.....	30
1.4. Inmunopatogenia.....	32
1.5. Clasificación de la EM.....	34
1.5.1. La nueva clasificación fenotípica de la EM.....	35
1.5.1.1. Enfermedad Recurrente-Remitente.....	35
1.5.1.2. Enfermedad progresiva.....	35
1.6. Manifestaciones clínicas de la EM.....	37
1.6.1. Manifestaciones clínicas en fases iniciales.....	37
1.6.2. Manifestaciones clínicas en fase establecida.....	37
1.6.3. Manifestaciones clínicas en fases avanzadas o progresiva.....	38
1.6.4. Modelo topográfico de la EM.....	38
1.7. Diagnóstico de la EM.....	40
1.7.1. Exploraciones complementarias en EM.....	40
1.7.1.1. Resonancia magnética.....	40
1.7.1.1.1. Demostración de diseminación en espacio.....	41
1.7.1.1.2. Demostración de diseminación en tiempo.....	43
1.7.1.2. Examen LCR.....	45
1.7.1.3. Potenciales evocados.....	46
1.7.2. Criterios diagnósticos.....	47
1.7.3. Escalas clínicas.....	52
1.7.3.1. Escala EDSS de Kutzke.....	52

1.7.3.2.	Escala funcional compuesta (MSFC) .....	53
1.7.3.3.	Otras escalas.....	53
1.8.	Historia natural de la EM.....	55
1.8.1.	La teoría del umbral y la teoría amnésica.....	55
1.8.2.	Influencia de los tratamientos en la historia natural.....	57
1.9.	Pronóstico de la EM.....	58
1.9.1.	Factores de buen pronóstico en EM.....	58
1.9.2.	Concepto de EM benigna.....	58
1.9.3.	Factores de mal pronóstico en EM.....	59
1.9.3.1.	Valor pronóstico de la RM cerebral.....	60
1.9.3.2.	Valor pronóstico de la RM medular.....	60
1.10.	Tratamiento de la EM.....	62
1.10.1.	Tratamiento de los brotes.....	62
1.10.1.1.	Glucocorticoides.....	62
1.10.1.2.	Plasmaféresis.....	62
1.10.2.	Tratamiento con TME.....	63
1.10.2.1.	Interferones beta.....	66
1.10.2.2.	Acetato de Gatiramero.....	67
1.10.2.3.	Teriflunomida.....	68
1.10.2.4.	Dimetilfumarato.....	70
1.10.2.5.	Fingolimod.....	71
1.10.2.6.	Natalizumab.....	74
1.10.2.7.	Alemtuzumab.....	75
1.10.2.8.	Ocrelizumab.....	77
1.10.2.9.	Cladribina.....	78
1.10.2.10.	Azatioprina.....	80
1.10.2.11.	Mitoxantrona.....	82
1.10.2.12.	Otros fármacos.....	83
1.10.3.	Tratamiento sintomático.....	83
1.11.	Embarazo y EM.....	84
1.11.1.	Embarazo y cambios en el sistema inmune.....	85
1.11.2.	Embarazo y EM: hombres y mujeres.....	86

1.11.3. Consejo genético.....	87
1.11.4. Asesoramiento pregestacional.....	88
1.11.5. Fertilidad y EM.....	89
1.11.6. Impacto de la EM sobre el embarazo.....	91
1.11.7. Impacto del embarazo sobre el pronóstico de la EM.....	91
1.11.8. Manejo de los fármacos durante el embarazo.....	94
1.11.8.1. Tratamiento agudo de los brotes.....	94
1.11.8.2. Tratamiento de base con TME.....	95
1.11.8.2.1. Interferones beta.....	97
1.11.8.2.2. Acetato de Glatiramer.....	98
1.11.8.2.3. Teriflunomida.....	100
1.11.8.2.4. Dimetilfumarato.....	102
1.11.8.2.5. Fingolimod.....	103
1.11.8.2.6. Natalizumab.....	105
1.11.8.2.7. Alemtuzumab.....	108
1.11.8.2.8. Ocrelizumab.....	110
1.11.8.2.9. Cladribina.....	112
1.11.8.2.10. Azatioprina.....	113
1.11.8.2.11. Mitoxantrona.....	114
1.11.8.3. Tratamiento sintomático.....	115
1.11.9. Reanudación de los TME tras el parto.....	116
1.11.10. Impacto de la lactancia materna en el curso de la EM.....	117
1.11.11. Elección de contracepción eficaz.....	119
1.11.12. El uso de técnicas de reproducción asistida.....	119
1.12. Principales cohortes de EM y embarazo.....	121
1.12.1. Principales cohortes de EM y embarazo internacionales.....	122
1.12.2. Principales cohortes de EM y embarazo nacionales.....	126
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>127</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>131</b>
3.1. Objetivo principal.....	133
3.2. Objetivo secundario.....	133

<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>135</b>
4.1. Población a estudio.....	137
4.2. Criterios de inclusión.....	137
4.3. Criterios de exclusión.....	137
4.4. Diseño del estudio.....	138
4.4.1. Tipo de estudio.....	138
4.4.2. Variables del estudio.....	138
4.4.2.1. Variables epidemiológicas y clínicas de nuestro estudio.....	138
4.4.2.2. Definiciones de las variables del estudio.....	140
4.5. Análisis estadístico.....	141
4.6. Aspectos éticos y legales.....	142
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>143</b>
5.1. Análisis descriptivo de la muestra total.....	145
5.2. Análisis descriptivo de los diferentes grupos en función de la actividad tomada con respecto al TME para la planificación de los embarazos.....	146
5.3. Análisis descriptivo del total de las gestantes.....	148
5.4. Evolución de la actividad de la EM durante el embarazo y tras el parto.....	149
5.5. Progresión de la discapacidad (EDSS) en mujeres con EM y embarazo.....	151
5.6. Evolución de la EM durante el embarazo y tras el parto según el TME previo.....	151
5.7. Análisis de las variables obstétricas.....	156
5.8. Análisis de las variables neonatales.....	156
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>159</b>
6.1. La planificación de los embarazos en la era de tratamiento.....	161
6.2. La importancia del TME previo al embarazo.....	164
6.3. Postparto, lactancia y recién nacido.....	170
6.4. Limitaciones.....	175
6.5. Fortalezas.....	175
6.6. Propuesta para investigaciones futuras.....	176
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>177</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>181</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>215</b>
<b>10. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>229</b>



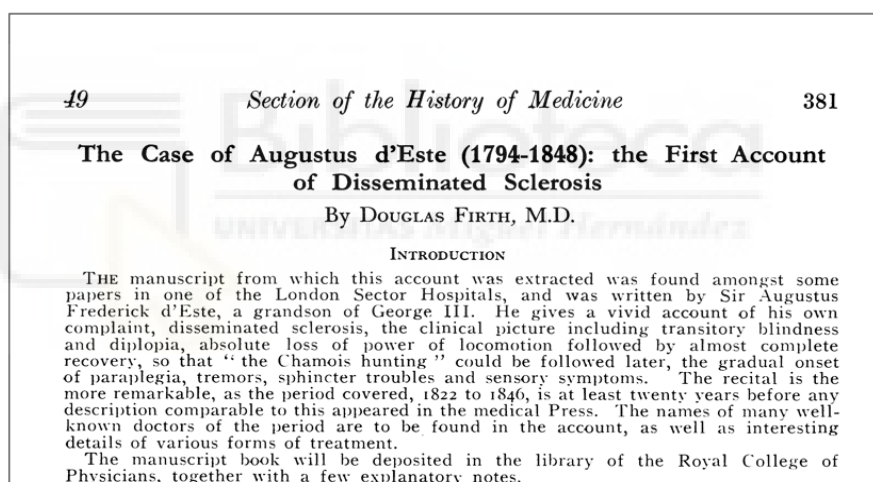
# 1. INTRODUCCIÓN





## 1.1. REVISIÓN HISTÓRICA Y DEFINICIÓN:

Revisar la historia de una enfermedad no es sencillo. Probablemente la enfermedad en cuestión no comienza a existir hasta que, tras la correspondiente observación y sistematización, la comunidad científica decide que existe. Podemos considerar, y en ello coinciden muchos autores, que el primer caso realmente documentado de esclerosis múltiple (EM) es el de Sir Augustus Frederick d'Esté (1794-1848), publicado por Douglas Firth en 1948 tras descubrir su diario. (Ángel I. guerrero et al., 2009) (Landtblom, A et al., 2010).



**Figura 1:** Primer caso documentado de esclerosis múltiple Sir Augustus Frederick d'Esté (1794-1848). (Landtblom, A et al., 2010)

La historia oficial de la EM se inicia a mediados del siglo XIX. Las primeras descripciones fueron realizadas por Cruveilhier (1835) y Carswell (1838). Sin embargo, fue Charcot en 1868 quien por primera vez describió las áreas de desmielinización como causa anatómica de los síntomas de la EM debido a un bloqueo de la conducción nerviosa. Durante todo el siglo XX se fue progresivamente

completando el conocimiento de la EM gracias a los avances que tuvieron lugar en varias áreas de la medicina (Moreira et al., 2002) (Ángel I. Guerrero et al., 2009). La enfermedad ha recibido diferentes nombres, todos ellos vigentes en la actualidad. Charcot fue el padre del término "esclerosis en placas". Posteriormente, autores ingleses (Hammond, Wilks y Osler) la denominaron "esclerosis diseminada". Hasta que finalmente, autores norteamericanos (McAlpine, Compston, y Lumsden) acuñaron en 1955 el término de "esclerosis múltiple", el cual es el más utilizado universalmente (Moreira et al., 2002.).

En la actualidad, la EM es considerada una enfermedad autoinmune y crónica del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por inflamación, desmielinización y pérdida axonal. Aunque la causa de la EM sigue siendo desconocida, su origen se fundamenta en la interacción de factores ambientales y genéticos. Sus síntomas pueden abarcar una enorme variedad de cuadros neurológicos, de forma muy variable en el tiempo y en el espacio. El espectro clínico puede manifestarse en un amplio rango de severidad, desde formas benignas o muy leves hasta formas discapacitantes o muy agresivas. Hasta un pasado muy cercano tan sólo era posible el tratamiento sintomático, sin embargo, la reciente aparición de los llamados fármacos modificadores del curso de la enfermedad (TME) ha abierto el camino del tratamiento específico, y ha mejorado el pronóstico y calidad de vida de los pacientes. A pesar de todas estas perspectivas halagüeñas en cuanto a nuevas terapias, la manera idónea de afrontar la enfermedad es mediante un enfoque multidisciplinar que incluya un tratamiento individualizado, optimización del cuidado del paciente, y alivio de las complicaciones que se presenten a lo largo del curso de la enfermedad (Moreira et al. 2002) (Murray 2009).

## 1.2. ETIOLOGÍA:

Su etiología es desconocida. Se presume una causa autoinmune, pero de origen no completamente filiado y, en cualquier caso, multifactorial, con participación e interacción de factores genéticos y ambientales (Brück & Stadelmann, 2005) (McKay et al., 2016).

El riesgo individual para padecer EM en la población general es de aproximadamente 0.1%. La EM no depende de la transmisión de un único gen, y lo correcto es hablar en términos de susceptibilidad genética individual.(O’Gorman et al., 2013). Los genes de susceptibilidad para EM junto con la coexpresión de genes modificadores (reordenamientos post-genómicos, mutaciones somáticas, y secuencias retrovirales), y la incuestionable influencia de los factores ambientales (exposición al sol, niveles de vitamina D, la dieta, las toxinas, el tabaquismo, y los agentes microbianos como el virus de Epstein- Barr) darían lugar a la manifestación de la enfermedad en toda su plenitud fenotípica (Ascherio, 2013) (Simon et al., 2010). En el momento actual, se están realizando múltiples investigaciones acerca de las interacciones genéticas o genético-ambientales que podrían influir en la expresión de un gen. Un conocimiento en profundidad de la genética y la patogenia de la enfermedad nos permitiría establecer nuevas estrategias diagnósticas, terapéuticas e incluso preventivas (Simon et al., 2010).

### 1.2.1. FACTORES GENÉTICOS:

---

El individuo que nace con predisposición genética para esta enfermedad hereda un conjunto de genes de susceptibilidad que se encuentran en muchas regiones de diversos cromosomas. Los genes del Sistema del

Antígeno leucocitario Humano (HLA) son los marcadores genéticos que más consistentemente se relacionan con EM. El haplotipo que con mayor frecuencia se asocia a padecer EM es el DR2 o DR15 (DRB1\*1501-DRB5\*0101-DQB1\*0602) (Barcellos et al., 2003) (Chao et al., 2010) (Consortium, 2007).

Sin embargo, muchos de los factores genéticos aún quedan por definir. Por otra parte, la susceptibilidad genética, por sí misma, no explicaría completamente la etiopatogenia de la enfermedad. Los datos actuales sugieren un papel fundamental de los factores ambientales (Ebers, 2008).

### **1.2.2. FACTORES AMBIENTALES:**

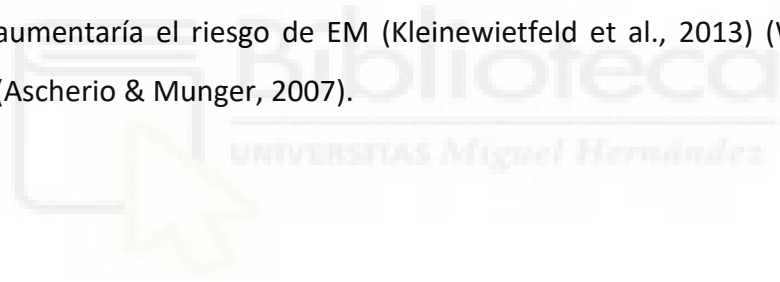
---

Determinados factores ambientales parecen incrementar el riesgo de EM en sujetos genéticamente predispuestos. Los principales serían: el déficit de vitamina D, el virus de Epstein-Barr (VEB) y el hábito tabáquico. (Ascherio, 2010) (Ascherio, 2013) (Fragoso, 2014) (Ebers, 2008) (Milo, R. et al., 2010).

Los niveles bajos de vitamina D podrían aumentar la susceptibilidad a EM; por otra parte, niveles altos podrían tener un posible papel protector en determinadas poblaciones. De hecho, es evidente la existencia de un gradiente norte/ sur, con un aumento de incidencia y prevalencia de EM a medida que nos alejamos del ecuador y disminuye la exposición solar (Simpson et al., 2011) (Ascherio & Munger, 2007) (Salzer et al., 2012) (Munger et al., 2006) (Ascherio, 2010). La vitamina D3 parece regular la expresión de moléculas pro-inflamatorias y moléculas específicas HLA-DR, como la HLA-DRB1 \* 1501, alelo asociado con mayor consistencia a la susceptibilidad genética de EM (Correale et al., 2009) (Pierrot-Deseilligny, 2009).

La participación de los virus en la etiología de la EM continúa siendo controvertida. Hasta la fecha, ningún virus se ha establecido como factor causal aislado. A pesar de ello, existe evidencia considerable que implica la infección por virus de Epstein-Barr (VEB) con el riesgo a desarrollar EM. (Ascherio & Munger, 2007) (Conradi et al., 2011) (Farrell, 2009).

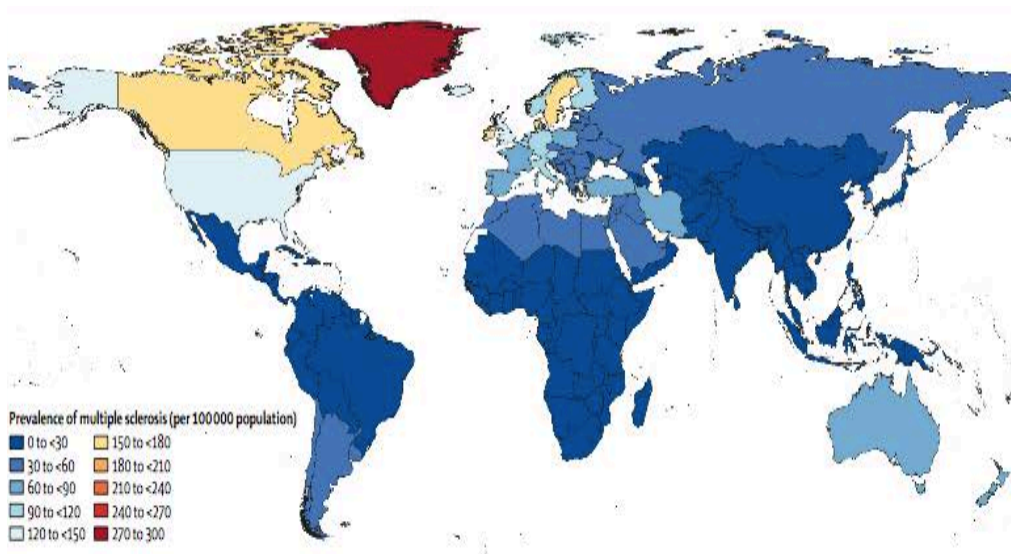
Varios estudios han descrito asociación entre tabaquismo, riesgo de EM y mayor actividad de la enfermedad (Wingerchuk, 2012) (Ascherio & Munger, 2007) (Handel et al., 2011) (Manouchehrinia et al., 2013). Otros factores ambientales también serían la obesidad, el consumo excesivo de sal y grasas saturadas, y un estilo de vida sedentario. Todos ellos contribuirían al mantenimiento de un estado proinflamatorio que potencialmente aumentaría el riesgo de EM (Kleinewietfeld et al., 2013) (Wu et al., 2013) (Ascherio & Munger, 2007).



### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA:

La EM suele debutar entre la segunda y cuarta década de la vida, afecta principalmente a mujeres, y es la segunda causa de discapacidad de causa neurológica en adultos jóvenes de países desarrollados (Kister et al., 2013). Se estima que casi 2,5 millones de personas en todo el mundo padecen EM. Muchos autores consideran que estos datos son probablemente la punta de iceberg, estudios basados en autopsias sugieren que el número de individuos afectados podría duplicarse (Wallin et al., 2012).

Estudios de prevalencia han permitido apreciar la distribución irregular a lo largo del mundo, detectándose un gradiente norte/ sur. Kurtzke definió zonas de riesgo alto, medio y bajo en los años 1970-80 (Simpson et al., 2011) (Kingwell et al., 2013) (Evans et al., 2013) (Ahlgren et al., 2011) (Ahlgren et al., 2014). España ha sido considerada tradicionalmente una zona de bajo riesgo. Sin embargo, estudios recientes verifican que estamos en una zona de riesgo medio-alto y que la incidencia podría estar aumentando (Kingwell et al., 2013) (Evans et al., 2013) (Poser, 1994) (Kurtzke, 1980) (Fernandez O., 1994) (Fernandez O., 2012) (Mallada, 1999) (Mallada et al., 2000) (Sempere, A. P., et al 1995).



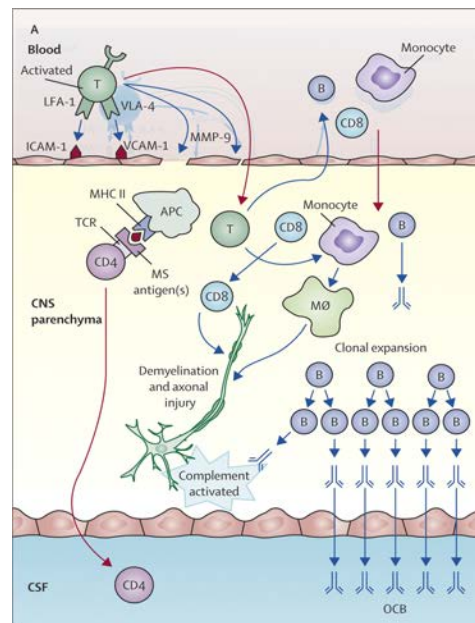
**Figura 2:** prevalencia de EM por países (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators\*. Lancet Neurol, 2019)

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). 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 interferon beta 1-b (IFN- $\beta$  1b) demostró que los pacientes tratados desde el inicio con IFN- $\beta$  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). Entre las principales causas de muerte relacionadas con la EM están las infecciones respiratorias y la sepsis (Rodríguez-Antigüedad Zarranz et al., 2014).



## 1.4. INMUNOPATOGENIA:

La EM es la enfermedad desmielinizante más frecuente del SNC. La hipótesis inmunopatogénica clásica presupone que los linfocitos T jugarían un rol importante en la génesis de la enfermedad. Una vez activados en la periferia migrarían a través de la barrera hematoencefálica (BHE) y una vez en el SNC, las células T autorreactivas se reactivarían al encontrarse con los péptidos autoantigénicos dentro del parénquima cerebral a través de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II (CMH clase 2) expresadas por células presentadoras de antígeno locales (CPA): células dendríticas, macrófagos y células B. Esta reacción desencadena: expansión clonal, diferenciación a varios subtipos celulares entre ellos Th1 y Th17, y la activación de la cascada inflamatoria. El resultado final es la formación de la placa desmielinizada (Hafler et al., 2005) (Selter & Hemmer, 2013) (Hemmer et al., 2002) (Agrawal & Yong, 2007) (Gold & Wolinsky, 2011) (Frohman, 2006) (Gold, 2006).



**Figura 3:** inmunopatogénesis de la EM (Wingerchuk, Dean M et al., 2007)



Se han descrito otros tipos celulares implicados en la patogenia de la enfermedad, incluyendo los CD8, otros tipos de células T, y especialmente los linfocitos B. Podría ser que al menos parte de la variabilidad existente entre los diferentes patrones histopatológicos, manifestaciones clínicas y curso evolutivo de los pacientes, pudiera ser explicada por estas diferencias en la participación de los diferentes tipos celulares en la génesis de la EM (Batoulis et al., 2010) (O'Connor et al., 2001) (Lucchinetti et al., 2000). Los resultados clínicos positivos observados con el uso de rituximab para el tratamiento de la EM, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que elimina los linfocitos B circulantes, sugieren que las células B juegan un importante rol en la patología de la enfermedad (Naismith et al., 2010).



## 1.5. CLASIFICACIÓN DE LA EM:

La EM es una enfermedad heterogénea en su debut y evolución. En 1996, la comunidad internacional publicó un documento de consenso que define los cuatro fenotipos clásicos: EM recurrente-remitente, EM progresiva primaria, EM secundariamente progresiva, y EM progresiva recidivante.

Aproximadamente el 85-90% de los pacientes presentan un curso remitente-recurrente (EMRR) caracterizado por brotes o recaídas. Entre estos episodios el paciente se encuentra estable, hasta que con el transcurso del tiempo la EMRR evoluciona a una fase progresiva (EMSP) que se caracteriza por progresión continua de la discapacidad independientemente a la presencia o no de brotes (Tremlett et al., 2008) (Koch et al., 2010) (Weiner, 2008). Entre el 10-15% de los pacientes con EM presenta un curso primario progresivo desde el inicio y ausente de brotes (EMPP) (Miller & Leary, 2007) (Ingle et al., 2005) (Koch et al., 2009). En 1-3% de los casos evolucionarían de manera rápida y agresiva desde el debut (EM maligna o fulminante) (Karussis, 2014). Se denomina síndrome clínico aislado (CIS) al primer brote desmielinizante que no cumple criterios radiológicos para diagnóstico de EM, que formaría parte del espectro de la enfermedad remitente-recurrente según la nueva clasificación de Lublin (Lublin et al., 2014). El término síndrome radiológico aislado (RIS) se emplea para describir a sujetos sin sintomatología neurológica sugestiva de EM, pero con lesiones de sustancia blanca en la RM cerebral que cumplen los criterios radiológicos de EM; actualmente no está integrado en el espectro EM (Granberg et al., 2013) (Lebrun, 2015) (Okuda et al., 2009).

### **1.5.1. LA NUEVA CLASIFICACIÓN FENOTÍPICA DE LA EM:**

---

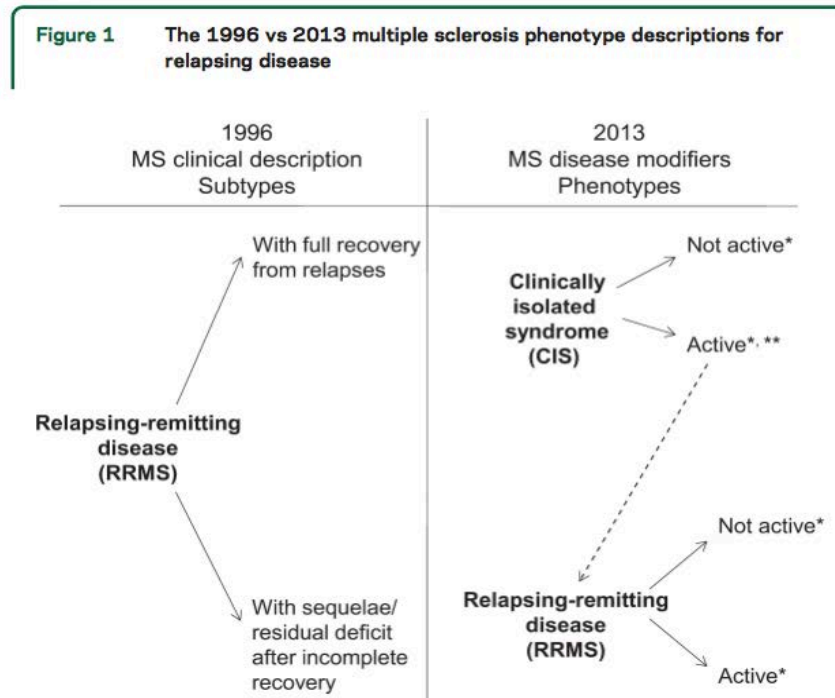
Desde 1996 hasta la fecha, los avances y la mayor comprensión de la enfermedad han generado la necesidad de revisión los fenotipos clásicos y la renominación de los mismos. En la nueva clasificación propuesta por Lublin en 2014, los fenotipos básicos descritos en el año 1996 se mantienen, aunque con modificaciones. Todas las formas de EM deben clasificarse como “activas o no activas”. EM activa se define por la presencia de recaída clínica o de nuevas lesiones en T2 o gadolinio, al menos en un período de un año. Una subcategoría adicional para la variante EM progresiva sería la de “con progresión o sin progresión”. El término progresión se reserva para aquellos pacientes con un aumento progresivo de su discapacidad (Lublin, 2014).

#### **1.5.1.1 Enfermedad Recurrente – Remitente:**

Se caracteriza por ser activa o no activa. El CIS ha sido añadido al espectro de fenotipos EM. El RIS sigue sin considerarse parte del espectro EM (Lublin, 2014).

#### **1.5.1.2 Enfermedad progresiva:**

Se caracteriza por activa o no activa, con o sin progresión. La EM progresiva primaria no es una entidad separada, sino que forma parte del espectro de la enfermedad progresiva. El fenotipo MS progresiva con recaídas ha sido eliminado (Lublin, 2014).



**Figura 4:** La nueva clasificación fenotípica de la EM propuesta por Lublin (Lublin et al., 2014)

## 1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EM:

La EM es heterogénea tanto en manifestaciones clínicas como en evolución. Sin embargo, sus lesiones muestran predilección por ciertas áreas del SNC (periventriculares, nervios ópticos, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos y médula), lo que da lugar a signos y síntomas típicos de la enfermedad. La combinación de los mismos configuraría complejos cuadros clínicos, a su vez característicos, que permitirían establecer el diagnóstico. No obstante, el diagnóstico no es definitivo hasta descartar otras enfermedades, y confirmar evidencia clínica o paraclínica de diseminación en espacio y tiempo (Fernández-Fernández, O., 2002) (Lublin et al., 2014) (Confavreux & Vukusic, 2006).

### 1.6.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN FASES INICIALES:

---

Las estructuras del SNC que con frecuencia se afectan al inicio son: nervios ópticos, médula espinal y tronco del encéfalo. Son menos frecuentes los síndromes hemisféricos cerebrales y cerebelosos (menos del 5% del total), y multifocales (25% de los pacientes) (Fernández-Fernández, O., 2002) (Weinshenker et al., 1989) (Riise et al., 1992).

### 1.6.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN FASE ESTABLECIDA:

---

En el curso de la enfermedad, y también como consecuencia de las secuelas acumuladas, suelen afectarse la mayoría de los sistemas funcionales neurológicos. Las alteraciones motoras (90%), sensitivas (77%) y cerebelosas (75%) son las más frecuentes. Los casos evolucionados de EM muestran con

mucha frecuencia una combinación de síntomas y signos que indican la afectación de varios sistemas. Además, podrían sumarse otros que se presentan con relativa frecuencia en fases evolucionadas como: fatiga, dolor, trastornos de la marcha, disfunción cognitiva, alteraciones sexuales y esfinteriana, fenómenos paroxísticos, movimientos anormales, epilepsia y narcoplepsia entre otros (Fernández-Fernández O, 2002) (Weinshenker et al., 1989) (Riise et al., 1992).

### **1.6.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN FASES AVANZADAS O PROGRESIVAS:**

---

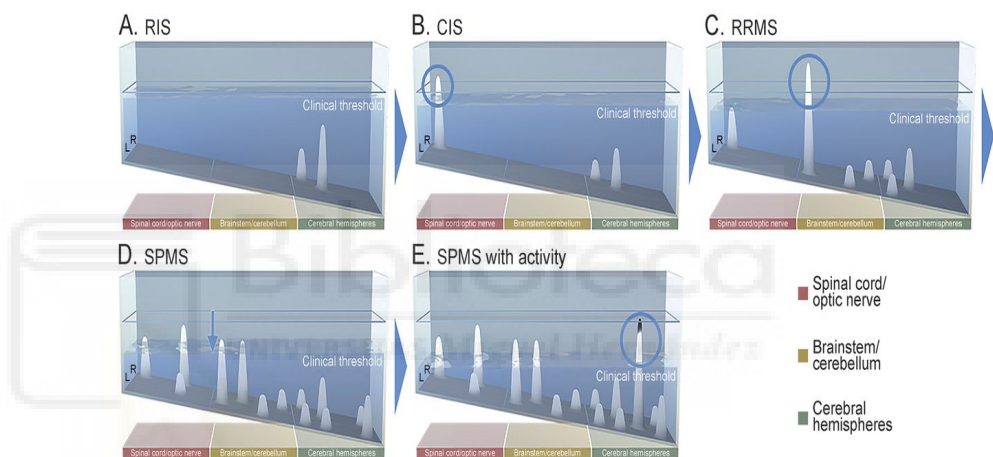
Más del 80% de estos pacientes presenta una paraparesia espástica lentamente progresiva, signos de afectación piramidal y en más del 60% coexisten trastornos sensitivos y esfinteranos. Raramente se observan síndromes progresivos cognitivos, cerebelosos, hemiparéticos o visuales (Lublin et al. 2014) (Confavreux & Vukusic, 2006) (Langer-Gould et al., 2006) (Vukusic & Confavreux, 2003).

### **1.6.4. MODELO TOPOGRÁFICO DE EM:**

---

El nuevo modelo de EM propuesto por Stephen Krieger, valiéndose de una interpretación tridimensional, tiene por objetivo explicar la heterogeneidad evolutiva de la EM. Engloba cinco factores relacionados con el curso de la enfermedad: distribución topográfica de las lesiones, gravedad de los brotes, frecuencia de los brotes, capacidad de recuperación tras brote y el índice de progresión de atrofia cerebral (figura 5) (Stephen C. Krieger et al., 2016).

El SNC equivaldría a una piscina donde las lesiones por EM se elevan como picos topográficos sobre el fondo de la misma. La progresión se representa según profundidad que disminuye progresivamente, y representa el agotamiento de la capacidad funcional. La superficie del agua equivaldría al umbral clínico: las lesiones que quedan por debajo serían clínicamente asintomáticas, mientras que aquellas que la cruzan la superficie sí tendrían repercusión clínica. Nervios ópticos y médula espinal se sitúan en la parte más superficial, la de fosa posterior en el centro, y los hemisferios cerebrales constituyen la parte más profunda (Stephen C. Krieger et al., 2016).



**Figura 5:** Modelo topográfico de la EM  
(Stephen C. Krieger et al. 2016).

Las diferentes combinaciones de los 5 elementos anteriores intentarían explicar el curso de la EM en cada paciente. Este modelo resalta la importancia de afectación en nervios ópticos y médula espinal, la progresión clínica generalmente aparece con el tiempo secundaria a la pérdida neuronal en las localizaciones donde previamente han aparecido lesiones. Existen múltiples combinaciones, que engloban desde pacientes con elevada tasa de brotes y buena recuperación posterior, hasta pacientes sin actividad pero que progresan desde el inicio de la enfermedad (Stephen C. Krieger et al., 2016).

## 1.7. DIAGNÓSTICO DE LA EM:

El diagnóstico de EM es fundamentalmente clínico, dado que no existe ningún marcador biológico o exploración complementaria cuyo resultado sea patognomónico. Se basa en la confirmación de la diseminación de los brotes y/o lesiones en el tiempo y en el espacio, y en la exclusión de otras posibles etiologías. Requiere la integración de hallazgos clínicos, resultados de estudios de neuroimagen, presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el análisis del líquido céfalo raquídeo (LCR), pruebas complementarias encaminadas a descartar los diagnósticos diferenciales de la EM, y en algunos casos, estudios de potenciales evocados (para objetivar lesiones clínicamente silentes en nervios ópticos, tronco cerebral, o de las vías de la médula espinal). La resonancia magnética (RM) es considerada actualmente la exploración complementaria más útil para el diagnóstico temprano de la EM (Sand, 2015) (Giesser, 2011).

### 1.7.1. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN EM:

---

#### 1.7.1.1. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM):

La RM es la técnica más sensible para el diagnóstico (sensibilidad cercana al 100%) y seguimiento de la EM. El diagnóstico no es posible exclusivamente con datos de RM, pero éstos permitirán un diagnóstico precoz de la enfermedad al demostrar la diseminación en tiempo y espacio cuando clínicamente no se puedan establecer, además de excluir otros diagnósticos alternativos. En pacientes con SCA también permite establecer el riesgo futuro de conversión a EM (Filippi, M. et al., 2016).



Las lesiones desmielinizantes sugestivas de EM se muestran en RM 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). Suelen mostrarse como áreas de alta intensidad en las secuencias potenciadas en T2, que son las secuencias más sensibles para su detección, densidad protónica en T2 (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, por ello se deben complementar con criterios morfológicos: imágenes ovoideas o redondeadas en cortes axiales, y de forma alargada partiendo del cuerpo calloso en cortes sagitales (los denominados dedos de Dawson), y criterios topográficos: localización típicamente periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular. La captación de Gd en las lesiones en las secuencias de densidad protónica en T1 (T1) traduce la ruptura de BHE y permite detectar lesiones activas (Filippi et al., 2016).

#### **1.7.1.1.1. Demostración de diseminación en espacio (DIS) por RM:**

Con el objetivo de establecer hallazgos radiológicos para un diagnóstico precoz de EM y 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 1) (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 2) (Filippi et al., 2016; Swanton et al., 2007).

**Tabla 1:** (Modificada de la referencia: Tintore <sup>´</sup> et al., 2000)

<b>Criterios de Barkhof-Tintoré: demostración de diseminación en espacio (deben cumplirse 3 de 4)</b>
- Una lesión captante de Gd ó 9 lesiones en T2
- Una lesión infratentorial
- Una lesión yuxtacortical
- Tres lesiones periventriculares
• <i>Una lesión medular es equivalente a una infratentorial</i>
• <i>Una lesión medular captante equivale a una encefálica</i>
• <i>Una lesión medular ayuda a completar el número requerido de lesiones</i>

**Tabla 2:** (Modificada de la referencia: Swanton et al., 2007)

<b>Criterios de Swanton: demostración de diseminación en espacio</b>
<b>Al menos 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 áreas del SNC:</b>
- Periventricular
- Infratentorial
- Yuxtacortical
- Médula espinal
<i>Se eliminan las lesiones de tronco o médula si son las sintomáticas</i>

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 3) (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 3:** (Modificada de la referencia: Filippi et al., 2016)

<b>Criterios MAGNIMS: demostración de diseminación en espacio</b>
<b>Al menos 1 lesión en T2 en al menos 2 de 5 áreas del SNC:</b>
- <b>Tres o más lesiones periventriculares</b>
- <b>Una o más lesiones infratentoriales</b>
- <b>Una o más lesiones en médula espinal</b>
- <b>Una o más lesiones en nervio óptico</b>
- <b>Una o más lesiones corticales o yuxtacorticales</b>
<b>No se excluyen las lesiones sintomáticas de tronco, médula o nervio óptico.</b>

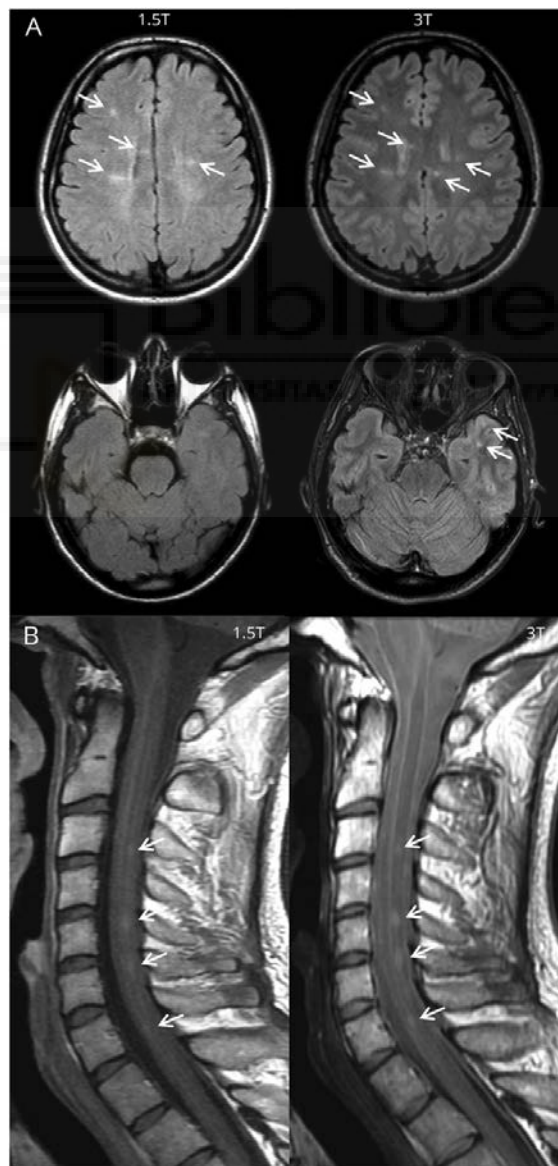
#### **1.7.1.1.2. Demostración de diseminación en tiempo (DIT) por RM:**

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 Encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD). La demostración temporal puede hacerse clínicamente por la aparición de un nuevo evento clínico (segundo brote) y/o mediante RM lo que permite adelantar el diagnóstico.

Los primeros criterios que se utilizaron para la demostración de diseminación en tiempo se basaban en la demostración de una nueva lesión en T2 o una lesión captante de Gd en una RM realizada al menos tres meses tras el inicio de los síntomas o RM basal. Esto obligaba en muchos casos a la realización de dos o tres RM (McDonald et al., 2001). Posteriormente, con la intención de intentar acortar el tiempo de diagnóstico, 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, pero aún eran necesarias dos o tres RM (Polman et al., 2005). Finalmente, en 2011

(Polman et al., 2011), se establecen los criterios vigentes para la diseminación temporal por RM que puede determinarse 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.

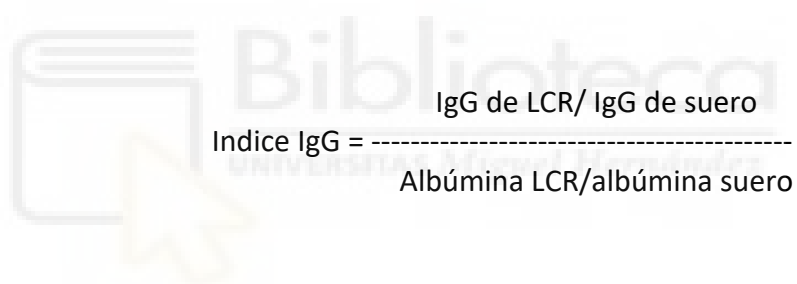
**Figura 6:** RMN encefálica y medular para criterios de diseminación espacio  
(Marloes H.J. Hagens, et al., 2018)



### **1.7.1.2. EXAMEN LCR:**

Fue en 1957 cuando se describe por primera vez la presencia de altos niveles de inmunoglobulinas y BOC en LCR en pacientes con EM (Yahr & Kabat, 1957). Actualmente, el LCR es considerado el primer biomarcador para el diagnóstico de la EM (Housley et al., 2015). De hecho, se ha descrito que más del 95% de los pacientes con EM presentan BOC en el LCR (Villar et al., 2005) (Bsteh et al., 2016).

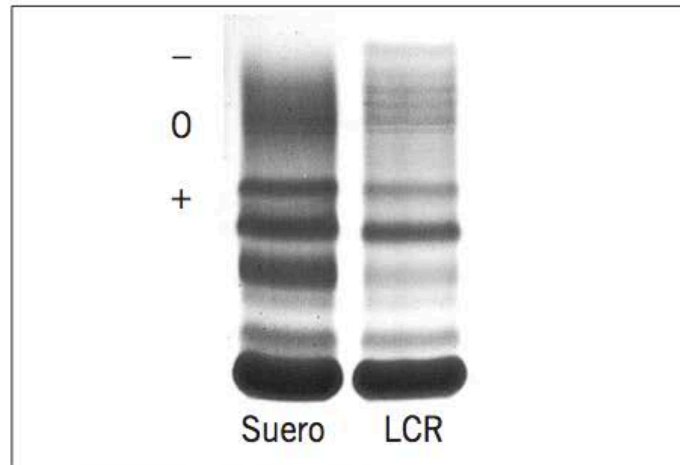
La síntesis intratecal de inmunoglobulinas se puede calcular de diferentes maneras. Una de ellas es a través del índice de IgG. Consiste en una técnica cuantitativa en la que cifras mayores de 0,77 indicarían síntesis intratecal de Igs.


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

También se puede determinar mediante el estudio de BOC, técnica cualitativa, que aporta una mayor sensibilidad y especificidad. El isoelectroinmunoefoque sobre gel de agarosa seguido de inmunotinción con anticuerpos anti-IgG es el mejor método para su estudio (Andersson et al., 1994). La existencia de BOC en el LCR no presentes en el suero indica síntesis intratecal de inmunoglobulinas. En la última revisión de los criterios diagnósticos se ha concedido una gran importancia al estudio del LCR para el diagnóstico de EM (Thompson et al., 2018).

La detección de BOC de IgM, concretamente las lípidoespecíficas también constituye un marcador de riesgo de conversión de SCA a EM, y EM agresiva (Villar et al., 2005; Villar et al., 2014).

**Figura 7:** BOC en LCR



*Fig. 1. Bandas oligoclonales de IgG en paciente con esclerosis múltiple.*

(Prieto González JM et al., 2004)

### **1.7.1.3. POTENCIALES EVOCADOS:**

Sirven de apoyo para la confirmación de criterios de diseminación en espacio para EM. Los más utilizados para el diagnóstico de EM son los potenciales evocados visuales (PEV) con una sensibilidad elevada cercana al 85%, y por tanto los más recomendados. El hallazgo más sugestivo de desmielinización en el nervio óptico es aumento en la latencia de la onda P100 con morfología conservada. Los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) tienen una sensibilidad intermedia y los potenciales evocados auditivos (PEA) sensibilidad baja (Comi et al. 1999; Gronseth & Ashman 2000, Prieto González JM et al. 2004, Fernández et al., 2013).

Figura 8: Potenciales evocados visuales

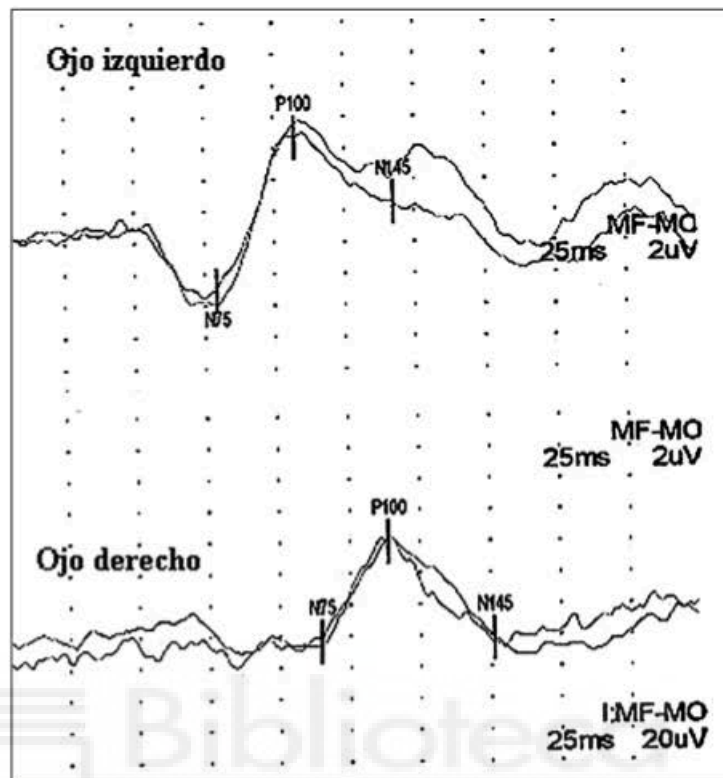


Fig. 2. Potenciales evocados visuales en una neuritis óptica derecha.

(Prieto González JM et al., 2004)

### 1.7.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN EM:

En 1954 Allison y Millar publicaron el primer esquema diagnóstico de la EM (Poser & Brinar 2004), pero los primeros que pueden ser considerados criterios diagnósticos de EM fueron los de Schumacher en 1965 (Schumacher et al., 1965). Estos criterios se convirtieron en el “patrón oro” para el diagnóstico de la EM, al introducir la diseminación temporoespacial.

En 1983 Poser y colaboradores (Poser et al., 1983) publicaron unos nuevos criterios diagnósticos en los que se introdujeron pruebas paraclínicas como el estudio de LCR, estudios de imagen (TAC 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. Un aspecto destacable es que se podía por primera vez diagnosticar la EM con un solo brote con el apoyo de pruebas paraclínicas (Ntranos & Lublin, 2016).

Los Criterios de Poser fueron utilizados ampliamente durante casi dos décadas, hasta que en el año 2000, se fundó el Panel Internacional para el Diagnóstico de Esclerosis Múltiple (*International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis*), liderado por el profesor McDonald. Fue entonces cuando se crearon los criterios de McDonald, publicados en 2001 (tabla 4). Los criterios de McDonald clarificaron y simplificaron el número de categorías diagnósticas propuestas por Poser. Se incluye por primera vez la RM para confirmar la diseminación temporal y espacial lo que permitiría adelantar el diagnóstico. Para la confirmación de diseminación en espacio por RM utiliza los criterios de Barkhof- Tintoré. Para la demostración de diseminación en tiempo 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. Además permiten el uso de las BOC en LCR y PEV para confirmación del 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 (McDonald et al., 2001) (Tintoré et al., 2001) (Miller et al., 2004) (Tintoré et al., 2000).



**Tabla 4:** (Modificada de la referencia: McDonald et al., 2001)

<b>Criterios diagnósticos de McDonald 2001 (McDonald et al., 2001)</b>	
<b>Presentación clínica</b>	<b>Datos adicionales necesarios para el diagnóstico</b>
<b>≥2 brotes + ≥2 lesiones clínicas objetivas</b>	Ninguno
<b>≥2 brotes + 1 lesión clínica objetiva</b>	DIS demostrada por RMN (Barkhoff) ó ≥2 lesiones sugestivas de EM en RM + BOC (+) ó Esperar un segundo brote en otra localización
<b>1 brote + ≥2 lesiones clínicas objetivas</b>	DIT demostrada por RMN Ó Esperar un segundo brote
<b>1 brote + 1 lesión clínica objetiva (CIS)</b>	DIS demostrada por RMN (Barkhoff), ó ≥2 lesiones sugestivas de EM en RM + BOC (+), ó Esperar un segundo brote en otra localización y DIT por RMN o aparición de un segundo brote

**Tabla 5:** (Modificada de la referencia: McDonald et al., 2001)

<b>Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EMPP (McDonald 2001)</b>
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

El Panel Internacional se reúne nuevamente en los años 2005, 2010 y 2017 para revisar los criterios con objetivo de simplificar y acelerar el diagnóstico sin perder sensibilidad ni especificidad (Polman et al., 2005) (Polman et al., 2010).

**Tabla 6:** (Modificada de la referencia: Polman et al 2005, Polman et al., 2010)

<b>Criterios McDonald 2005 vs 2010 para el diagnóstico de EMCD</b>		
<b>Presentación clínica</b>	<b>Datos adicionales necesarios para el diagnóstico 2005</b>	<b>Datos adicionales necesarios para el diagnóstico 2010</b>
<b>≥2 brotes + ≥2 lesiones clínicas objetivas</b>	Ninguno	Ninguno
<b>≥2 brotes + 1 lesión clínica objetiva</b>	DIS por RMN (Barkhoff) ó ≥2 lesiones típicas en RM y BOC (+) ó Esperar otro brote en una localización diferente	DIS por RMN (Swanton) ó Esperar otro brote en una localización diferente
<b>1 brote + ≥2 lesiones clínicas objetivas</b>	DIT 2005, o esperar un segundo brote	DIT 2010, o esperar un segundo brote
<b>1 brote + 1 lesión clínica objetiva (CIS)</b>	DIS (Barkhoff), ≥2 lesiones típicas en RM y BOC (+) o esperar otro brote en una localización diferente del SNC y DIT por RMN o esperar un segundo brote	DIS (Swanton) o esperar otro brote en un sitio diferente del SNC y DIT por RMN o esperar segundo brote

**Tabla 7:** (Modificada de la referencia: Polman et al 2005, Polman et al., 2010)

<b>Criterios McDonald 2005 vs 2010 para el diagnóstico de EMPP</b>		
<b>Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EMPP</b>	<b>Datos adicionales necesarios para el diagnóstico 2005</b>	<b>Datos adicionales necesarios para el diagnóstico 2010</b>
	Mínimo un año de progresión + 2/3 de los siguientes criterios: 1. DIS RMN cerebral (Barkhoff) 2. DIS RMN medular 3. BOC (+)	Mínimo un año de progresión + 2/3 de los siguientes criterios: 1. DIS RMN cerebral (Swanton) 2. DIS RMN medular 3. BOC (+)

En la última versión de los Criterios de McDonald (Criterios de McDonald 2017), se simplifican los requisitos para DIS y DIT, permitiendo un diagnóstico más temprano. Los Criterios de McDonald 2017 incluyen dentro de los criterios de DIT la presencia de bandas oligoclonales positivas (BOC), y permiten la posibilidad de establecer el diagnóstico de EM con una única RM obtenida en cualquier momento

tras el inicio de los síntomas siempre que se objeive la presencia de lesiones con distinta cronología (Thompson AJ et al., 2018).

**Tabla 8:** (Modificada de la referencia: Polman et al 2005, Polman et al., 2010)

<b>Criterios McDonald 2005 vs 2010 para el diagnóstico de EMCD</b>	
<b>Presentación clínica</b>	<b>Datos adicionales necesarios para el diagnóstico 2010</b>
<b>≥2 brotes + ≥2 lesiones clínicas objetivas</b>	Ninguno
<b>≥2 brotes + 1 lesión clínica objetiva</b>	DIS por RMN ó Esperar otro brote en una localización diferente
<b>1 brote + ≥2 lesiones clínicas objetivas</b>	DIT por RMN ó Esperar un segundo brote ó BOC (+)
<b>1 brote + 1 lesión clínica objetiva (CIS)</b>	DIS por RMN o esperar otro brote en un sitio diferente del SNC y DIT, o esperar segundo brote, o BOC (+)



**Tabla 9:** (Modificada de la referencia: Thompson AJ et al., 2018).

<b>Criterios de McDonald 2017 para la demostración por RM de diseminación en espacio</b>
<b>Al menos 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 áreas del SNC</b>
- Periventricular
- Infratentorial
- Yuxtacortical/ cortical
- Médula espinal
<i>No se distingue entre lesiones sintomáticas y asintomáticas</i>

**Tabla 10:** (Modificada de la referencia: Thompson AJ et al., 2018).

<b>Criterios de McDonald 2017 para la demostración por RM de diseminación en tiempo</b>
- Una nueva lesión en T2 y/o una o más lesiones cantantes en un RMN de seguimiento, con referencia a un RM basal independientemente del momento en que se haya hecho la RMN basal
- Presencia simultánea de lesiones cantantes y no cantantes en cualquier momento.
<i>El único cambio frente a criterios de 2010 es que no se distingue entre lesiones sintomáticas y asintomáticas</i>

La evolución de los criterios diagnósticos a través de los años refleja la necesidad de adaptación a los avances tanto en el conocimiento de la EM como en las técnicas utilizadas para su diagnóstico. Por tanto, es de esperar que en los próximos años se produzcan nuevos avances y consecuentemente, nuevas actualizaciones de los criterios de McDonald (Ntranos & Lublin, 2016) (Rovira et al., 2015) (Thompson AJ et al., 2018).

### **1.7.3. ESCALAS CLÍNICAS EN EM:**

---

Las diversas escalas de función neurológica y de discapacidad son útiles para cuantificar la exploración neurológica en EM, valorar la evolución de los pacientes y la respuesta a los diferentes tratamientos. También son objetivo primario a la hora de valorar la eficacia de los distintos TME en ensayos clínicos.

#### **1.7.3.1. ESCALA EDSS DE KUTZKE:**

La EDSS es una escala ordinal, basada en la puntuación de la exploración neurológica en relación con la afectación de los distintos sistemas funcionales del SNC (anexo 1). Sus valores van desde 0 (exploración neurológica normal) a 10 (muerte por EM). Los pacientes que presentan sólo signos en la exploración sin ningún síntoma obtendrían una puntuación de 1. A partir de EDSS 1 los incrementos son de 0,5 puntos (anexo 2). Hasta un EDSS 4 las puntuaciones se basan únicamente en la exploración neurológica. Las puntuaciones de EDSS entre 4-6 dependen de la capacidad ambulatoria, y a partir de se 6 se valora únicamente discapacidad (Kurtzke, 1983) Noseworthy, 1994) (Kurtzke, 2008). Actualmente, es considerada la escala más utilizada. No obstante, presenta varios problemas:

- Gran variabilidad intraobservador e interobservador
- Las puntuaciones no son equidistantes, pasar de EDSS 1 a 2 no tiene la misma relevancia que pasar de EDSS 4 a 5.
- Baja sensibilidad en puntuaciones medias y altas, con tendencia a una

distribución bimodal con dos picos situados en EDSS 3 y EDSS 6, y pocos valores centrales.

- Da mucha importancia a la deambulación mientras que no valora adecuadamente problemas cognitivos y visuales.

### **1.7.3.2. ESCALA FUNCIONAL COMPUESTA (MSFC):**

Se compone de tres subescalas que valoran tres aspectos diferentes. El test de los 9 palitos (9HPT) para medir la función en miembros superiores, el test de los 25 pies (T25FT) para la evaluación de la marcha, y el PASAT (Paced Auditory Serial Addition test) para las funciones cognitivas. El resultado final es la media de la suma de cada uno de los subtests, que se expresa como Z o número de desviaciones estándar en la que está la puntuación del paciente respecto a la media de la población normal. 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. Sin embargo, se ha criticado porque no tener en cuenta aspectos importantes en la EM como es la función visual (Meyer-Moock et al., 2014).

### **1.7.3.3. OTRAS ESCALAS:**

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, predice el riesgo de empeoramiento y el efecto del tratamiento. La puntuación final se expresa mediante un código de colores (Pachner & Steiner, 2009).

Otras escalas utilizadas 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).



## 1.8. HISTORIA NATURAL DE LA EM:

Los estudios clásicos de historia natural en EM están basados en cohortes de pacientes no tratados con TME seguidos de manera prospectiva durante largos periodos de tiempo. Estos estudios nos informan de que tras el diagnóstico alrededor del 50% de pacientes con EMRR alcanzaran un EDSS 6 en 10-15 años, y unos 30 años en precisar silla de ruedas (EDSS 7) (Confavreux et al., 1980; Confavreux et al. 1998; Weinshenker et al., 1991; Runmarker et al., 1994; Confavreux et al., 2003; Scalfari et al., 2014). Estudios más recientes describen períodos más largos para alcanzar discapacidades significativas (Tedeholm et al., 2015) (Tremlett & Devonshire, 2006).

La EMPP afecta alrededor del 15% de los pacientes y se caracteriza por progresión de discapacidad desde el inicio en ausencia de brotes (Confavreux & Compston, 2006) (Hawker, 2011). En este subtipo de EM, el tiempo hasta alcanzar EDSS 6 puede oscilar entre 6 y 21 años, aunque se encuentran progresiones más lentas en algún estudio más reciente (Tremlett et al., 2010).

### 1.8.1. LA TEORIA DEL UMBRAL Y LA TEORÍA AMNÉSICA:

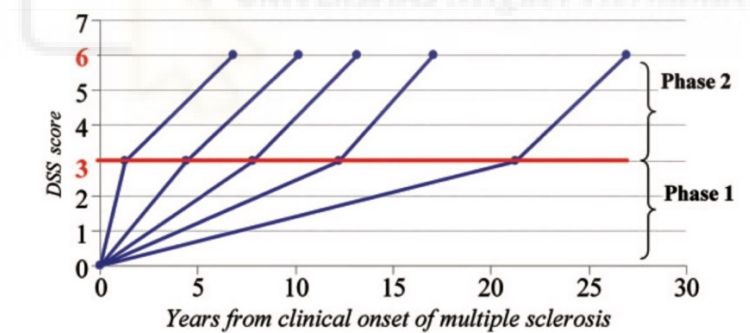
---

La “Teoría del Umbral y la Teoría amnesica” defienden que puntuaciones de EDSS alrededor de 3 suponen un punto de no retorno, a partir del cual la progresión de la EM avanza de manera similar independientemente de los diferentes subtipos de la enfermedad (RR, PP, SP), y no parece verse influenciada por factores inflamatorios previos o concurrentes. Este hecho sugiere que los mecanismos patogénicos que participan en la fase progresiva de la enfermedad podrían ser comunes a todos los subtipos; y probablemente fundamentados en la

neurodegeneración e inflamación crónica compartimentalizada en el SNC (Confavreux et al., 2003) (Confavreux et al., 2003) (Scalfari et al., 2014) (Kremenutzky et al., 2006) (Kremenutzky et al., 2006) (Leray et al., 2010).

Sin embargo, continúa siendo motivo de discusión el potencial impacto de los brotes sobre la progresión de la enfermedad. Algunos trabajos han señalado que mayores tasas de recaídas en fases iniciales de la enfermedad y/o el debut con brotes cerebelosos o de tronco se correlacionarían con una evolución más rápida hacia la progresión (Scalfari et al., 2014). Por otra parte, un menor número de brotes en los primeros años de enfermedad se asocia con un mayor tiempo hasta la conversión a fases progresivas (Runmarker & Andersen, 1993) (Confavreux et al., 2003) (Debouverie et al., 2008) (Weinshenker et al., 1991) (Tremlett et al., 2009).

**Figura 9:** Progresión de la discapacidad en dos fases tras el diagnóstico de EM



(Leray et al., 2010).



### **1.8.2. INFLUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS EN LA HISTORIA NATURAL:**

---

La introducción de la EM en la era de tratamiento es un hecho relativamente reciente que se remonta a hace 20 años. Hasta el momento no está claramente establecido el efecto de los TME sobre el pronóstico y la progresión de la discapacidad a largo plazo. Sin embargo, los resultados de los diferentes estudios de extensión, estudios observacionales post-comercialización y series de pacientes recientemente publicadas son prometedores. Del mismo modo, el retraso en el inicio de tratamiento parece aumentar las probabilidades de alcanzar una mayor discapacidad a largo plazo (Trojano et al., 2011) (Kavaliunas et al., 2017) (Cree et al., 2016; Capra et al., 2017).



## 1.9. PRONÓSTICO DE LA EM:

La EM se caracteriza por su gran variabilidad clínica y heterogenidad. También conocida como la “enfermedad de las mil caras”, engloba desde pacientes con formas benignas que permanecen prácticamente asintomáticos durante toda su evolución, hasta formas agresivas con elevado riesgo de discapacidad a corto plazo. Por tanto, la identificación de factores pronósticos al inicio de la enfermedad constituiría una herramienta fundamental de cara a individualizar el seguimiento y tratamiento de los pacientes.

### 1.9.1. FACTORES DE BUEN PRONÓSTICO EN EM:

---

Según estudios de historia natural se consideran factores de buen pronóstico: el inicio temprano de la enfermedad, las formas EMRR, el sexo femenino, el debut como neuritis óptica aislada o síntomas sensitivos, la recuperación completa tras el primer brote, un mayor intervalo de tiempo entre primer y segundo brote, y una menor tasa de brotes en los primeros 5 años de enfermedad (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).

### 1.9.2. EL CONCEPTO DE EM BENIGNA:

---

La existencia de pacientes que presentan nula o escasa progresión de la discapacidad con el paso de los años ha llevado a incluir una controvertida forma de EM denominada EM benigna. Se utiliza el término de EM benigna para aquellos pacientes que mantienen una EDSS  $\leq 2$  durante más de 10 años tras el diagnóstico,

y también hay evidencia de 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). El problema radical que plantea la EM benigna es que su diagnóstico sólo puede hacerse de forma retrospectiva con el paso de los años, lo que es poco útil a la hora de establecer un pronóstico inicial, elección de un tratamiento, o decidir no tratar para evitar la exposición a riesgos tal vez innecesarios (Correale et al., 2012).

Estudios de RM convencional no demuestran diferencias significativas entre pacientes con EM benigna y pacientes con EMRR o EMSP. Sin embargo, otras técnicas no convencionales como espectroscopia, transferencia de magnetización y diversas técnicas de cuantificación de atrofia sí han demostrado que existen realmente pacientes que tienen menor grado de destrucción tisular y/o mejores mecanismos de compensación o reparación (Correale et al., 2012).

### **1.9.3. FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN EM:**

---

Han demostrado ser factores de mal pronóstico al inicio de la EM: mayor número de brotes durante el primer año, debut con síntomas motores/cerebelosos/esfinterianos, la afectación multifocal, la recuperación incompleta tras el primer brote, y progresión de la discapacidad desde el inicio (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) (Confavreux et al., 2003) (Runmarker & Andersen, 1993) (Amato & Ponziani, 2000) (Eriksson et al., 2003) (Compston & Coles, 2002) (Langer-Gould et al., 2006). Las BOC tipo IgM lipidoespecíficas también se asocian a un peor pronóstico, ya que se han relacionado con rápida progresión de la discapacidad y paso a formas progresivas (Villar et al., 2003) (Villar et al., 2005). Se han descrito factores ambientales, entre todos ellos el tabaco ejercería un impacto negativo

sobre la EM empeorando el pronóstico de la misma y aumentando el riesgo a formas progresivas (Hernan et al., 2005) (Healy et al., 2009) (Pittas et al., 2009) (Wingerchuk, 2012). Respecto a los datos demográficos, asocian peor pronóstico los orígenes afroamericano (Cree et al., 2004) y norteamericano (Debouverie et al., 2007) en comparación con caucásicos y europeos. Finalmente, también se han descrito marcadores de mal pronóstico por RMN en pacientes con EM.

#### **1.9.3.1. RM CEREBRAL:**

La RMN cerebral convencional es fundamental para el diagnóstico precoz y valoración de respuesta terapéutica a los diferentes TME (Filippi et al., 2016) (Polman et al., 2011). Sin embargo, su correlación con el grado de discapacidad es pobre. No se han demostrado diferencias significativas en relación a la carga lesional entre pacientes con EM benigna, EMRR e incluso EMSP (Correale et al., 2012). A esta disociación entre discapacidad y carga lesional en RM se la ha denominado "*paradoja clínico-radiológica*" (Barkhof, 1999) (Barkhof & van Walderveen, 1999) (Barkhof, 2002) (A. B. Cohen et al., 2012).

#### **1.9.3.2. RM MEDULAR:**

La médula espinal es una estructura compacta de vías aferentes y eferentes con escasa capacidad compensadora. Las lesiones medulares son frecuentes, y se detectan hasta en el 70-90% de los pacientes con EM. (Bot et al., 2004) (A. B. Cohen et al., 2012) (Kearney et al., 2015). El estudio de médula espinal por RM convencional ha demostrado tener un mejor valor pronóstico que el de la RM cerebral. Además, se ha descrito un patrón de afectación medular difuso que se asocia con peor pronóstico evolutivo que el patrón de afectación medular focal (Coret et al., 2010) (Kearney et al., 2015) (Bot et al., 2004) (Lycklama À Nijeholt et al., 1997) (Weier et al., 2012). A pesar de todo, debido a limitaciones de la propia técnica y también por cuestiones anatómicas, no debemos olvidar que la correlación entre carga

lesional medular y discapacidad solo es moderada (Lycklama à Nijeholt et al., 1998) (Kearney et al., 2015). Estudios de volumen medular cervical han demostrado que la atrofia medular cervical es actualmente 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). En conclusión, la RM medular es muy importante para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la EM. El Consorcio MAGNIMS en sus últimas recomendaciones aconseja 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).



## 1.10. TRATAMIENTO DE LA EM:

Diagnóstico y tratamiento precoz son esenciales para mejorar el pronóstico de los pacientes. El manejo de la EM se fundamenta en tres pilares: tratamiento de los brotes, tratamientos modificadores del curso de la enfermedad (TME), y tratamientos sintomáticos (Damal et al., 2013).

### **1.10.1: TRATAMIENTO DE LOS BROTES:**

---

Tiene como objetivo acelerar la recuperación del brote, aunque no está demostrado que modifique el curso de la enfermedad a largo plazo. Los brotes leves que no interfieren en las actividades diarias no suelen precisar tratamiento, el resto suelen tratarse salvo que existan contraindicaciones (Berkovich, 2013) (Myhr & Mellgren, 2009) (Damal et al., 2013).

#### **1.10.1.1: Glucocorticoides:**

El tratamiento de elección del brote son los glucocorticoides a altas dosis. La pauta más usada es la de tres a cinco días de metilprednisolona intravenosa (iv), a dosis de 500 a 1.000 mg cada día, con o sin pauta decreciente de prednisona vía oral (vo). Varios ensayos controlados han demostrado que la biodisponibilidad de la metilprednisona oral parece ser igual a la metilprednisolona administrada por vía intravenosa (Burton et al., 2012) (Damal et al., 2013).

#### **1.10.1.2: Plasmaféresis:**

La plasmaféresis puede ser beneficiosa y está indicada en brotes catastróficos con falta de respuesta a corticoides (Cortese et al., 2011) (Gwathmey et al. 2012).

### **1.10.2: TRATAMIENTOS MODIFICADORES DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD (TME):**

---

En las últimas décadas se han producido grandes avances en el campo de la EM. La introducción de los TME es un hecho relativamente reciente, y que ha cambiado drásticamente el devenir de la enfermedad. Los TME son fármacos de mecanismo de acción inmunomoduladora y/o inmunosupresora, y actualmente, constituyen la base del tratamiento para la EM (Damal et al., 2013) (Freedman et al., 2013) (Wingerchuk & Carter, 2014). Fue en 1993 cuando la Food and Drug Administration (FDA) autorizó el primer interferón beta para el tratamiento de la EM, y tras él tuvo lugar el despegue de la investigación clínica hasta configurar el arsenal terapéutico actual (Damal et al., 2013) (Castro-Borrero et al., 2012) (Wingerchuk & Carter, 2014) (García Merino et al., 2010).

Las terapias empleadas en EM se basan en un mecanismo de acción fundamentalmente antiinflamatorio. Dado que las lesiones inflamatorias predominan en estadios tempranos, existe una ventana terapéutica al inicio de la enfermedad en la que los TME serán más eficaces. Por este motivo es sumamente importante el diagnóstico y tratamiento precoz. En fases avanzadas y formas progresivas existe mayor componente degenerativo, por lo que el efecto de dichos fármacos suele ser más marginal (Wood et al., 1997) (Castro-Borrero et al., 2012) (Damal et al., 2013).

Los diferentes TME han demostrado disminuir significativamente el número y severidad de los brotes, reducir la actividad inflamatoria medida por RMN y mejorar la discapacidad a largo plazo (Damal et al., 2013). Actualmente, se dispone de una amplia gama de opciones terapéuticas para el tratamiento de la EM. El arsenal terapéutico cuenta con 16 fármacos aprobados para el tratamiento de la EM que incluyen: 5 autoinyectables (7 productos farmacéuticos), 5 fármacos orales, 3 tratamientos monoclonales en infusión intravenosa, y un quimioterápico. Todos

ellos están autorizados para las formas EMRR, y algunos también tienen indicación en formas progresivas activas. El tratamiento dirigido contra la fase progresiva de la enfermedad es más difícil que el dirigido contra las formas remitente-recurrentes (Damal et al., 2013) (Castro-Borrero et al., 2012) (Wingerchuk & Carter, 2014).

**Tabla 11:** Clasificación de los TME según su vía de administración

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	TME
<b>Inyectables</b>	- Interferón beta 1a im
	- Interferón beta 1a sc
	- Interferón beta 1b sc
	- Peginterferón beta-1a
	- Acetato de Glatiramero
<b>Orales</b>	- Teriflunamida
	- Dimetil-fumarato
	- Fingolimod
	- Cladribina
	- Azatioprina
<b>Monoclonales iv</b>	- Natalizumab
	- Alemtuzumab
	- Ocrelizumab
<b>Quimioterápicos</b>	- Mitoxantrona

(AEM,Ficha técnica)

La intervención terapéutica en EM está bien establecida. Expertos en el tratamiento e investigación clínica propuestos por el grupo de enfermedades desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología (SEN) publicaron en agosto del 2010 un documento de consenso con las recomendaciones y pautas específicas para su tratamiento de acuerdo a la variante de enfermedad y a la actividad de la misma. Aunque exista evidencia a favor de estrategias de inducción, la tendencia actual se basa en un manejo escalonado de los TME. Existen cuatro líneas de tratamiento. En la primera se encontrarían los interferones, el acetato de glatiramero, la teriflunamida y el dimetilfumarato. En una segunda línea, fingolimod, cladribina, natalizumab, ocrelizumab y alemtuzumab; más eficaces pero con mayor índice de efectos adversos potencialmente más graves. La tercera línea se compondría de fármacos como la mitoxantrona, y otros que podrían emplearse como uso compasivo como la ciclofosfamida y el rituximab. El perfil de eficacia de los fármacos de tercera línea probablemente sea similar a natalizumab, pero con



peor tolerancia y un abanico de riesgos mayor. La cuarta línea quedaría reservada para el trasplante de medula ósea (TMO) (García Merino et al., 2010).

En estadíos iniciales y con baja actividad estarían indicados los tratamientos de primera línea. La segunda línea se reservaría para aquellos casos que debuten con una alta actividad inicial o bien fracasado a terapias previas. En situaciones de refractariedad podrían considerarse fármacos de tercera línea e incluso TMO. La elección del tratamiento puede llegar a ser una tarea compleja. El equilibrio entre eficacia y seguridad sigue siendo un desafío, más marcado si cabe desde la introducción de los nuevos fármacos, debido a efectos secundarios potencialmente graves asociados con las terapias más eficaces. Estos tratamientos se han de mantener de forma indefinida, a no ser que existan condiciones como el deseo de embarazo, el fallo terapéutico o la aparición de efectos indeseables (Wood et al., 1997) (García Merino et al., 2010).

**Tabla 12:** Clasificación de los TME según la línea terapéutica

LINEAS	TME
<b>Primera Línea</b>	- Interferón beta 1a im - Interferón beta 1a sc - Interferón beta 1b sc - Peginterferón beta-1a - Acetato de Glatiramero - Teriflunamida - Dimetil-fumarato
<b>Segunda línea</b>	- Fingolimod - Natalizumab - Alemtuzumab - Cladribina - Ocrelizumab
<b>Tercera línea</b>	- Azatioprina - Mitoxantrona - Rituximab - Ciclofosfamida
<b>Cuarta línea</b>	- TMO
<b>Otros tratamientos</b>	- Rituximab - Ciclofosfamida - Metotrexate

(AEM,Ficha técnica)

#### **1.10.2.1. Interferones beta (IFN-B):**

Mecanismo de acción: Los interferones beta (IFN-B) son proteínas endógenas que están involucradas en la respuesta inmune contra agentes virales y bacterianos. Tienen múltiples acciones, incluyendo la estabilización de la BHE limitando así la entrada de las células T en el SNC, la alteración de la expresión de citoquinas, y la modulación de células T y células B (Yong et al., 1998) (Dhib-Jalbut, 2002) (Kieseier, 2011).

Evidencia científica: Los IFN-B han demostrado en estudios pivotaes una reducción significativa en la tasa de brotes de un 33% comparados con placebo. También han demostrado reducción en los parámetros de actividad por RM y en la progresión de la discapacidad medida por EDSS. Los resultados también muestran un buen perfil de seguridad. Ambos IFN-B1a e IFN-b1b han demostrado en diferentes trabajos una eficacia similar (Castro-Borrero et al., 2012) (Damal et al., 2013).

Indicación terapéutica: Se consideran agentes de primera línea para el tratamiento de pacientes con CIS, EMRR, y variantes activas de formas progresivas (García Merino et al., 2010) (Wood et al., 1997) (Kappos et al., 2004).

Posología y forma de administración: Existen en el mercado diferentes preparaciones que se han aprobado para el tratamiento de la EM. Dependiendo del tipo de preparación, va a variar la dosis de IFN-B, la vía de administración (intramuscular o subcutánea), y la posología (una vez a la semana, tres veces por semana, o cada 14 días) (Castro-Borrero et al., 2012) (Damal et al., 2013).

Efectos secundarios: incluyen síndrome pseudogripal, reacciones inflamatorias locales en el punto de inyección, depresión, elevación de transaminasas, anomalías en la función tiroidea, leucopenia y anemia (Damal et al., 2013) (Wood et al., 1997) (Tremlett et al., 2004). El tratamiento

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

*Monitorización de pacientes:* se recomienda antes del inicio del tratamiento y periódicamente después, realizar recuentos hemáticos completos con fórmula leucocitaria, recuentos plaquetarios y parámetros bioquímicos en sangre, incluyendo pruebas de función hepática y perfil tiroideo. Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) requerirán una vigilancia más estrecha (Castro-Borrero et al., 2012) (Tremlett et al., 2004).

#### **1.10.2.2. Acetato de Glatiramero (AG):**

*Mecanismo de acción:* El Acetato de Glatiramero (AG) es un complejo sintético de cuatro aminoácidos con una estructura antigénica similar a la proteína básica de la mielina (PBM). El mecanismo de acción se basa en la interacción con el CMH (Complejo mayor de histocompatibilidad) y el receptor de la célula T. Además, AG es un potente inductor de linfocitos Th-2 y puede expresar citoquinas antiinflamatorias (Gran et al., 2000) (Dhib-Jalbut, 2002) (Aharoni et al., 1997) (Wolinsky, 1995) (Fridkis-Hareli et al., 1994) (Damal et al., 2013).

*Evidencia científica:* El AG ha demostrado en estudios fase III reducción significativa en la tasa de brotes en un 32%, y mejoría de los parámetros de imagen por RM. Sin embargo, no tuvo resultados positivos sobre la progresión de la discapacidad. Los resultados también muestran un buen perfil de seguridad (Mikol et al., 2008) (O'Connor et al., 2009) (Castro-Borrero et al., 2012) (La Mantia et al., 2010) (Ford et al., 2010) (Damal et al., 2013).

Indicación terapéutica: El AG tiene indicación en CIS y en EMRR, pero no ha demostrado ser eficaz en las formas progresivas (García Merino et al., 2010) (Freedman et al., 2013) (AEM,Ficha técnica Copaxone).

Posología y forma de administración: Existen en el mercado dos preparaciones de AG aprobadas. AG 20 mg administrado como inyección subcutánea (sc) una vez al día, y Ag 40 mg sc tres veces por semana (Damal et al., 2013) (Wolinsky et al., 2015) (AEM,Ficha técnica Copaxone).

Efectos secundarios: El perfil de efectos secundarios de AG es en general más favorable que el de los IFN-B. Incluye reacciones locales en el punto de inyección, reacciones sistémicas a los pocos minutos de la inyección con resolución espontánea (enrojecimiento o Flushing, opresión torácica, palpitaciones y disnea). Son raros los casos de lipoatrofia con el uso prolongado (Damal et al., 2013) (La Mantia et al., 2010). (AEM,Ficha técnica Copaxone).

Monitorización de pacientes: se recomienda antes del inicio del tratamiento y periódicamente después realizar recuentos hemáticos completos con fórmula leucocitaria, recuentos plaquetarios y parámetros bioquímicos en sangre, incluyendo pruebas de función hepática y perfil tiroideo. Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) requerirán una vigilancia más estrecha (La Mantia et al., 2010). (AEM,Ficha técnica Copaxone).

### **1.10.2.3. Teriflunomida:**

Mecanismo de acción: La Teriflunomida es un inmunomodulador oral de reciente aparición. Es un metabolito activo de la Leflunomida, un fármaco utilizado para tratar la artritis reumatoide. Actúa inhibiendo la dihidroorotato deshidrogenasa, lo cual interfiere con la síntesis de novo de

la pirimidina y, por tanto, de células B y T. Se cree que su efecto inmunomodulador está mediado por la reducción de la actividad de proliferación de T y B linfocitos (O'Connor & Oh, 2013) (Bar-Or et al., 2014).

Evidencia científica: Ha demostrado en ensayos clínicos fase III (TOWER y TEMSO) reducir de manera significativa frente a placebo la tasa anual de brotes (36.3% y 31.5% respectivamente), actividad por RM y lesiones activas; también se han obtenido datos positivos sobre la progresión de la discapacidad (31.5% y 20.2% respectivamente). El perfil de efectos secundarios es aceptable en líneas generales (O'Connor et al., 2011) (Confavreux et al., 2014) (Miller et al., 2014) (Miller, 2015) (O'Connor et al., 2016).

Indicación terapéutica: Tiene indicación únicamente para formas EMRR (Aaron E Miller, 2015) (Aaron E. Miller, 2017) (AEM,Ficha técnica Aubagio).

Posología y forma de administración: Se administra por vía oral en dosis diaria de 14 mg (Aaron E. Miller, 2015) (Aaron E. Miller, 2017) (AEM,Ficha técnica Aubagio).

Efectos secundarios: Los efectos secundarios a corto plazo de Teriflunomida son relativamente leves e incluyen afinamiento transitorio del cabello, dolor de cabeza, diarrea y elevación de enzimas hepáticas. Reducción en el recuento de linfocitos y neutrófilos, elevación de la presión arterial y reactivación de tuberculosis latente son efectos secundarios más infrecuentes (Confavreux et al., 2014) (O'Connor et al., 2011) (O'Connor et al., 2016). La teratogenicidad potencial de Teriflunomida sigue siendo una preocupación importante, las guías clínicas recomiendan la estricta utilización de métodos anticonceptivos para evitar el embarazo. Es posible llevar a cabo un proceso de eliminación rápida con colestina en las mujeres que se quedan embarazadas mientras toman este fármaco

(Confavreux et al., 2014) (O'Connor et al., 2011) (AEM,Ficha técnica Aubagio).

*Monitorización de pacientes:* Antes de iniciar el tratamiento con Teriflunomida se debe evaluar la tensión arterial (TA), enzimas hepáticas, fórmula leucocitaria y recuento de paquetas. Durante el tratamiento con teriflunomida se aconsejan controles analíticos quincenales durante los seis primeros meses para determinación de parámetros previamente citados (Aaron E Miller, 2015) (Aaron E. Miller, 2017) (AEM,Ficha técnica Aubagio).

#### **1.10.2.4. Dimetilfumarato (DMF)**

*Mecanismo de acción:* El Dimetilfumarato (DMF) está relacionado con éster de ácido fumárico utilizado para el tratamiento de la psoriasis en Alemania desde 1990. Consiste en una formulación con recubrimiento entérico de DMF que aporta una mejor tolerabilidad gastrointestinal. El mecanismo de acción implica la inhibición de las vías proinflamatorias, disminución del tráfico de linfocitos a través de la barrera hematoencefálica y propiedades neuroprotectoras al activar vías antioxidativas (Linker et al., 2011) (Fox et al., 2014) (Wierinckx et al., 2005).

*Evidencia científica:* Los estudios de fase III (DEFINE y CONFIRM) han demostrado una reducción significativa en la tasa de brotes y en los parámetros de RM; también fue superior a placebo en la disminución de la progresión de la discapacidad medida por EDSS. Los resultados también muestran un buen perfil de seguridad (Gold et al., 2012) (Fox et al., 2012) (Havrdova et al., 2013) (Gold et al., 2016) (Sempere, A.P., 2013).

*Indicación terapéutica:* Tiene indicación únicamente para formas EMRR, no existe evidencia de su eficacia para CIS ni formas progresivas (Gold et al., 2012) (Fox et al., 2012) (AEM,Ficha técnica Tecfidera).

Posología y forma de administración: La dosis recomendada es de 240 mg vo dos veces al día. Se recomienda titulación lenta para minimizar efectos secundarios (Gold et al., 2012) (Fox et al., 2012) (AEM,Ficha técnica Tecfidera).

Efectos secundarios: Los más frecuentes incluyen rubor o *flushing* y molestias gastrointestinales. El rubor se trata con dosis bajas de aspirina y los síntomas digestivos pueden minimizarse tomando el medicamento con alimentos. La linfopenia puede ocurrir, aunque no se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones (Gold et al., 2012) (Fox et al., 2012). Hasta la fecha, se han publicado 4 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con DMF, tres de ellos secundarios a linfopenias prolongadas, el cuarto paciente presentaba antecedente de tratamiento previo con Natalizumab (Ermis et al., 2013) (Van Oosten et al., 2013) (Sweetser et al., 2013) (AEM,Ficha técnica Tecfidera).

Monitorización de pacientes: Durante el tratamiento con DMF se recomiendan analíticas periódicas que incluyan un hemograma cada 3 meses una vez iniciado el tratamiento y mientras este se mantega, y cuyo objetivo es la detección precoz de posibles linfopenias (Fox et al., 2014) (Gold et al., 2016) (AEM,Ficha técnica Tecfidera).

#### **1.10.2.5. Fingolimod:**

Mecanismo de acción: Fingolimod fue el primer fármaco oral aprobado para el tratamiento de la EM. Es un análogo de la esfingosina que actúa como agonista del receptor esfingosina-1-fosfato (S1P1), alterando la migración linfocitaria, provocando un secuestro de los linfocitos en los nódulos linfáticos y limitando así su entrada en el SNC (Mandala et al., 2002) (Xie et al., 2003).

Evidencia científica: Ensayos de fase III han demostrado una tasa de brotes anual significativamente inferior a la del grupo placebo, así como un mayor tiempo hasta la progresión confirmada del EDSS y otras medidas de RMN, tales como el número de lesiones activas, y atrofia cerebral que fue también inferior en el grupo de Fingolimod (Kappos et al., 2010) (Calabresi, Radue, et al., 2014) (Cohen et al., 2010) (Mallada J, et al.;2016)

Indicación terapéutica: Autorizado por la FDA como fármaco de primera línea y en Europa por la EMA (Agencia Europea Medicamento) de segunda línea. No está indicado en CIS, ni en formas progresivas (Kappos et al., 2010) (Cohen et al., 2010) (AEM,Ficha técnica Gilenya).

Posología y forma de administración: La dosis recomendada es una cápsula de 0,5 mg al día vo. Fingolimod puede tomarse con o sin alimentos. Dados los efectos adversos cardiológicos, la FDA y la EMEA lanzaron directrices de vigilancia para la monitorización de la primera dosis. Se recomienda control estricto durante las primeras 6 horas de la TA, frecuencia cardíaca y ECG, para minimizar posibles efectos secundarios. El fármaco está actualmente contraindicado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y enfermedad cerebrovascular (Laroni et al., 2014) (AEM, Ficha técnica Gilenya).

Efectos secundarios: Los efectos secundarios comunes del Fingolimod incluyen bradicardias en las horas siguientes a la administración, bloqueo auriculoventricular, incrementos de la TA tras dos meses de terapia y linfopenias. Otros menos frecuentes serían infección por virus herpes, edema macular y hepatopatías (Kappos et al., 2010) (Calabresi, Radue, et al.,2014) (Cohen et al., 2010) (Lindsey et al., 2012) (Meissner & Limmroth, 2016). Dado que Fingolimod reduce la actividad del sistema inmune, en particular la dependiente de células T, los pacientes tratados pueden presentar mayor riesgo de infecciones y neoplasias. Se han reportado casos



de fallecimiento de pacientes con EM que recibieron Fingolimod en presencia de infección viral por varicela zóster (Ratchford et al., 2012). Ha habido un total de tres casos reportados de LMP asociados al uso de Fingolimod, dos de ellos ocurrieron en el contexto de la terapia inmunosupresora previa, el tercer caso más reciente, sin embargo, debutó en un paciente sin tratamiento inmunosupresor previo después de más de 4 años de uso Fingolimod. Ninguno de ellos recibió previamente natalizumab (Gyang et al., 2016) (AEM, Ficha técnica Gilenya).

Monitorización de pacientes: (Kappos et al., 2010) (Khatri et al., 2011) (Calabresi, Radue, et al, 2014) (Cohen et al., 2010) (Lindsey et al.,2012) (Meissner & Limmroth, 2016) (AEM,Ficha técnica Gilenya)

**Tabla 13:** Efectos adversos, vigilancia y precauciones asociadas a fingolimod

Efecto adverso	Vigilancia/Precauciones
<b>Cardiacos:</b> <b>arritmias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorización cardiaca el 1º día de administración</li> <li>• Evitar fármacos que alteren el ritmo cardiaco</li> </ul>
<b>Mayor riesgo de infecciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre o síntomas de infección</li> <li>• Analíticas periódicas (vigilar linfocitos)</li> <li>• Serología de varicela antes del tratamiento y vacunación si es negativa</li> </ul>
<b>Hepatopatía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analíticas periódicas (vigilar enzimas hepáticas)</li> </ul>
<b>Edema macular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración oftalmológica al 3º-4º mes de tratamiento o en cualquier momento si hay síntomas visuales</li> </ul>
<b>Carcinoma de células basales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación médica anual de la piel o si aparecen lesiones sospechosas</li> </ul>

(AEM,Ficha técnica)

#### **1.10.2.6. Natalizumab (NTZ):**

Mecanismo de acción: NTZ es un anticuerpo (Ac) monoclonal humanizado que se une a la subunidad alfa-4 de la integrina VLa-4. La alfa-4 se expresa en la superficie de las células inflamatorias (linfocitos y monocitos). Su bloqueo impide la transmigración de los linfocitos activados a través de la BHE y su entrada en el SNC (Ransohoff, 2007) (Brown, 2009) (Kent et al., 1995).

Evidencia científica: Dos estudios controlados y aleatorizados demuestran la eficacia de natalizumab en EMRR (AFFIRM y SENTINEL). En ambos se observó un efecto robusto en la reducción significativa de la tasa anual de brotes comparado con placebo (68% y 54% respectivamente), disminución del 83% en el número de lesiones nuevas en T2 y reducción en la progresión mantenida a los dos años (Polman et al., 2006) (Rudick et al., 2006) (Hutchinson et al., 2009) (O'Connor et al., 2014).

Indicación terapéutica: Autorizado por la FDA y la EMA como FMA de segunda línea. No existe evidencia de su eficacia y, por tanto, no está indicado en CIS, ni en formas progresivas (Richard A, et al., 2008) (AEM, Ficha técnica Tysabri).

Posología y forma de administración: Su pauta de administración consiste en una perfusión iv de 300 mg a lo largo de una hora cada 4 semanas (Fernández et al., 2015) (AEM, Ficha técnica Tysabri).

Efectos adversos: La principal preocupación de seguridad con NTZ es la LMP, una infección oportunista potencialmente mortal causada por la reactivación del virus JC. Se ha establecido un algoritmo de estratificación de riesgo de LPM en pacientes en tratamiento con NTZ. El riesgo de LMP se estratifica en función de inmunosupresión previa, dos o más años en tratamiento con natalizumab y serología positiva para virus JC. El riesgo de

LMP en pacientes tratados con NTZ oscila entre  $<0,1/1.000$ , si no existe ningún factor de riesgo, y  $8/1.000$ , si existen los tres factores (Sorensen et al., 2012) (Bloomgren et al., 2012) (Tur & Montalban, 2014) (Plavina et al., 2014) (McGuigan et al., 2016) (Foley, 2013). Otros efectos asociados al NTZ han sido fatiga, reacciones alérgicas, ansiedad, faringitis, congestión sinusal, edema periférico y alteraciones hepáticas. El tratamiento con NTZ también puede aumentar el riesgo de melanoma (Ransohoff, 2007) (Polman et al., 2006) (Rudick et al., 2006) (AEM,Ficha técnica Tysabri).

Monitorización de pacientes: Se recomienda la realización de serología para virus JC a todos los pacientes tratados con NTZ o que vayan a iniciar tratamiento. En pacientes positivos para VJC y con más de dos años de tratamiento se plantearía cambio de fármaco o control radiológico semestral si se decide continuar con natalizumab. En pacientes negativos para VJC se recomienda una determinación nueva cada 6 meses para detección de seroconversiones (Sorensen et al., 2012) (Bloomgren et al., 2012) (Tur & Montalban, 2014) (Plavina et al., 2014) (McGuigan et al., 2016) (Foley, 2013) (AEM,Ficha técnica Tysabri).

#### **1.10.2.7. Alemtuzumab (ALE):**

Mecanismo de acción: Alemtuzumab es un Ac monoclonal humanizado anti-CD52, antígeno de superficie abundante en linfocitos B y T. Su administración provoca una rápida depleción de ambas poblaciones celulares y, una repoblación linfocitaria, progresiva y persistente en el tiempo. Se trata de fármaco que aporta un mecanismo de acción novedoso, basado en la reconstitución del sistema inmune, y que se asemeja en cierta medida al TMO. Las concentraciones séricas del fármaco son indetectables a los 30 días post tratamiento, pero sus efectos persisten durante muchos meses (Fernández, 2014).

Evidencia científica: Los estudios en fase III (CARE-MS i y ii) han demostrado resultados de máxima eficacia sobre reducción de tasa anual de brotes, acumulación sostenida de la discapacidad y parámetros radiológicos (Investigators, 2008) (Cohen et al., 2012) (Coles et al., 2012).

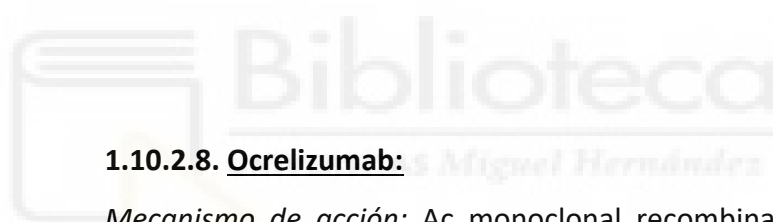
Indicación terapéutica: Según ficha técnica Alemtuzumab estaría indicado en pacientes adultos con EMRR y enfermedad activa (Investigators, 2008) (Cohen et al., 2012) (Coles et al., 2012). EMA recomienda restringir el uso del medicamento contra la esclerosis múltiple Lemtrada (alemtuzumab) debido a los informes de efectos secundarios poco frecuentes pero graves, incluidas las muertes. Lemtrada ahora solo debe usarse para tratar la esclerosis múltiple recurrente-remitente si la enfermedad es muy activa a pesar del tratamiento con al menos una terapia de modificación de la enfermedad o si la enfermedad está empeorando rápidamente. Lemtrada tampoco debe usarse más en pacientes con ciertos trastornos cardíacos, circulatorios o hemorrágicos, o en pacientes con trastornos autoinmunitarios distintos de la esclerosis múltiple (AEM,Ficha técnica Lemtrada).

Posología y forma de administración: La dosis recomendada es de 12 mg/día, administrados por perfusión iv en 2 cursos: En el primer año se administra el curso inicial que consiste en 12 mg/día durante 5 días consecutivos, y transcurridos 12 meses se procede a un segundo curso de 12 mg/día durante 3 días consecutivos (Investigators, 2008) (Cohen et al., 2012) (Coles et al., 2012) (AEM,Ficha técnica Lemtrada).

Efectos adversos: Los efectos secundarios consisten principalmente en: reacciones asociadas a la perfusión, infecciones durante el primer año, y riesgo de enfermedades autoinmunes a medio y largo plazo. Recientemente, se han comunicado otros efectos secundarios, considerados graves, que incluyen trastornos cardiovasculares (que afectan el corazón, la circulación y el sangrado, así como un accidente cerebrovascular). Por este motivo, el

Alemtuzumab debe ser iniciado y supervisado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de pacientes con EM. Además, se debe disponer de los especialistas y los equipos necesarios para el diagnóstico y diagnóstico precoz de efectos secundarios graves (Investigators, 2008) (Cohen et al., 2012) (Coles et al., 2012) (AEM, Ficha técnica Lemtrada).

*Monitorización de pacientes:* De cara a minimizar efectos adversos potenciales todos los pacientes deberán realizarse analítica sanguínea y de orina mensuales con control de función tiroidea trimestral, desde la primera infusión hasta 48 meses después de la última infusión. El medicamento solo debe administrarse en un hospital con fácil acceso a centros de cuidados intensivos y especialistas que puedan manejar reacciones adversas graves (Fernández, 2014) (AEM, Ficha técnica Lemtrada).



#### **1.10.2.8. Ocrelizumab:**

*Mecanismo de acción:* Ac 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 (Tom Van Meerten & Hagenbeek, 2010) (Hutas, 2008) (Sorensen & Blinkenberg, 2016).

*Evidencia científica:* Ensayos clínicos de ocrelizumab en EMRR frente a IFN- $\beta$  1a sc 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). 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). 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 EM refractarias (Bar-Or et al., 2008) (Alping et al., 2016) (Berenguer-Ruiz et al., 2016) (Von Büdingen et al., 2015) (Rommer et al., 2016).

Indicación terapéutica: Ocrelizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen. También está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana, y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen (AEM, Ficha técnica Ocrevus).

Posología y forma de administración: Ocrelizumab se administra por perfusión iv a dosis de 600 mg cada 6 meses. Salvo la primera dosis en la que se administran 300 mg intravenosos separados en 2 semanas (AEM, Ficha técnica Ocrevus).

Efectos adversos y monitorización de pacientes: Los efectos más importantes son las reacciones de infusión. No se ha descrito aumento de riesgo de infecciones oportunistas ni LMP (Sorensen & Blinkenberg, 2016). Se está analizando un posible exceso de neoplasias en los ensayos clínicos (Milo, 2016) (AEM, Ficha técnica Ocrevus).

#### **1.10.2.9. Cladribina:**

Mecanismo de acción: 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).

Evidencia científica: 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.

Indicación terapéutica: cladribina está indicada para pacientes adultos con EM recurrente muy activa definida mediante características clínicas o de imagen (AEM, Ficha técnica Mavenclad).

Posología y forma de administración: 3,5 mg/kg de peso corporal a lo largo de dos años, administrados en forma de un curso de tratamiento de 1,75 mg/kg por año. Cada curso de tratamiento consiste en dos semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. Cada semana de tratamiento consiste en cuatro o cinco días en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única vía oral, dependiendo del peso corporal (AEM, Ficha técnica Mavenclad).

Efectos adversos y monitorización de pacientes: Las reacciones adversas de mayor relevancia clínica notificadas en los pacientes con EM que recibieron Cladribina en la dosis acumulada recomendada de 3,5 mg/kg a lo largo de dos años en los ensayos clínicos fueron linfopenia y herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue mayor durante el periodo de linfopenia de grado 3 o 4 (< 500 a 200 células/mm<sup>3</sup> o < 200 células/mm<sup>3</sup>).

En los ensayos clínicos y en el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de 3,5 mg/kg de Cladribina oral se observaron eventos correspondientes a neoplasias malignas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Cladribina (AEM, Ficha técnica Mavenclad).

#### **1.10.2.10. Azatioprina (AZA):**

Mecanismo de acción: la AZA es un profármaco de la 6-mercaptopurina (6-MP). La 6-MP es inactiva pero actúa como un antagonista de la purina y requiere de la absorción celular y el anabolismo intracelular en nucleótidos de tioguanina (TGNs) para la inmunosupresión. Los TGNs y otros metabolitos (p. ej., ribonucleótidos de 6- metil-mercaptopurina) inhiben la síntesis de novo de la purina y la interconversión de los nucleótidos de purina. Los TGNs también se incorporan a los ácidos nucleicos y esto contribuye al efecto inmunosupresor del medicamento. Otros mecanismos potenciales de azatioprina incluyen la inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune. Como consecuencia de estos mecanismos, el efecto de AZA puede no ser evidente hasta transcurridas semanas o meses de tratamiento (Casetta et al., 2007) (AEM, Ficha técnica Imurel).

Evidencia científica: La eficacia de la AZA no es inferior a la de los IFN-B en pacientes con EMRR. Teniendo en cuenta también la conveniencia de la administración vo y el bajo costo para los proveedores de servicios de salud, la AZA puede representar una alternativa al tratamiento con IFN-B, mientras que los diferentes perfiles de efectos secundarios de ambos medicamentos deben tenerse en cuenta (Casetta et al., 2007) (Luca Massacesi et al.,2014).



Indicación terapéutica: la AZA está indicado en EMRR (Casetta et al., 2007) (AEM, Ficha técnica Imurel).

Posología y vía de administración: la posología habitual es de 2,5 mg/kg/día en una a tres tomas vo. Es conveniente esperar un mínimo de un año antes de elaborar conclusiones sobre los resultados del tratamiento. Si el tratamiento es eficaz y bien tolerado, se recomienda la retirada del mismo después de cinco años. La continuidad del tratamiento debe reconsiderarse tras diez años de terapia continuada ya que el posible riesgo de carcinogenicidad aumenta a partir de los 10 años de tratamiento continuado. En los pacientes con poca o sin actividad heredada de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) aumenta el riesgo de toxicidad grave por AZA a la dosis convencional de esta y generalmente es necesaria una reducción sustancial de la dosis. No se ha establecido la dosis óptima de inicio para pacientes con deficiencia homocigótica. La mayoría de los pacientes con deficiencia de TPMT heterocigótica pueden tolerar la dosis recomendada de azatioprina, pero algunos pueden necesitar una reducción de la dosis. Las pruebas del genotipo y fenotipo del TPMT están disponibles (Casetta et al., 2007) (AEM,Ficha técnica Imurel).

Efectos adversos: Puede aparecer leucopenia, trombocitopenia, anemia y pancitopenia. También se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello de útero in situ. La infección por el virus varicela zoster (VVZ; varicela y herpes zoster) puede agravarse durante la administración de inmunosupresores. Antes del comienzo de la administración de inmunosupresores, el prescriptor debe comprobar si el paciente tiene antecedentes de VVZ. También se han descrito casos aislados de LMP en pacientes en tratamientos con otros inmunosupresores (La Mantia, L., Mascoli et al., 2007) (Casetta et al., 2007) (AEM,Ficha técnica Imurel).

Monitorización de pacientes: existen riesgos potenciales con el uso de AZA. Debe ser prescrito solamente si el paciente puede ser adecuadamente monitorizado para controlar los efectos tóxicos a lo largo de la duración del tratamiento. Puede aparecer leucopenia, trombocitopenia, anemia y pancitopenia. Se debe monitorizar la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento a la mínima requerida para obtener la respuesta clínica. Se debe instruir a los pacientes que reciben Imurel en comunicar cualquier evidencia de infección, úlceras en la garganta, hematomas inesperados o hemorragias o cualquier otra manifestación de mielosupresión. La depresión de la médula ósea generalmente es reversible con una retirada temprana de la AZA. AZA debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática (La Mantia, L., Mascoli et al., 2007) (Casetta et al., 2007) (AEM,Ficha técnica Imurel).



#### **1.10.2.11. Mitoxantrona:**

Mecanismo de acción: La Mitoxantrona es un citotóxico que inhibe in vitro las células B y T, la proliferación de macrófagos y además interfiere en la presentación de antígeno, en la secreción del interferón gamma, factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) e interleukina 2 (IL-2) (Vollmer et al., 2010).

Indicación terapéutica: Está indicada en formas EMRR y progresivas con actividad, que hayan mostrado falta de respuesta a TMEs convencionales (Marriott et al., 2010) (Hartung et al., 2002) (AEM,Ficha técnica Mitoxantrona).

Posología: se administra en base a la superficie corporal. La dosis recomendada es de 12 mg/m<sup>2</sup> por infusión iv. Se administra trimestralmente con un dosis máxima acumulada de 140 mg/m<sup>2</sup> debido a la cardiotoxicidad (Scott & Figgitt, 2004) (AEM,Ficha técnica Mitoxantrona ).

*Efectos adversos:* su uso es bastante limitado ya que asocia efectos secundarios graves como la insuficiencia cardíaca y el desarrollo de leucemias (Martinelli et al., 2009) (AEM, Ficha técnica Mitoxantrona ) (Pascual, A. M et al., 2009).

#### **1.10.2.12. Otros fármacos:**

Fármacos como el Rituximab, la Ciclofosfamida y el Metotexato no cuentan con la indicación para el tratamiento de la EM. Sin embargo, dado que han demostrado eficacia y seguridad en determinados pacientes refractarios según trabajos y ensayos publicados, en caso de necesidad podrían utilizarse vía uso compasivo como tercera línea terapéutica (Berenguer-Ruiz et al.; 2016) (La Mantia L. Milanese C. et al., 2007), (Frohman et al., 2004) (Frohman et al., 2010) (La Mantia et al., 2007) (Gray et al., 2004) (Hauser et al., 2008) (Bar-Or et al., 2008) (He, D et al., 2011).

#### **1.10.3.: TRATAMIENTO SINTOMÁTICO:**

---

Además de plantear cuál es el mejor tratamiento de base para cada paciente y en cada momento de su evolución, debemos prestar especial atención al alivio de los síntomas derivados de los brotes o de las secuelas de la enfermedad. La fatiga, la espasticidad, el dolor, trastornos urológicos, disfunción sexual, ataxia y temblor, limitación para la marcha, y la depresión suelen ser las molestias más habituales. Todos estos síntomas influyen negativamente en la calidad de vida de los pacientes, y por este motivo, el tratamiento sintomático constituye un pilar fundamental en el tratamiento de la EM. Dada la variedad de síntomas, el manejo de los mismos requiere un abordaje integral y multidisciplinar en el que están implicados neurólogos, rehabilitadores, urólogos y enfermeras especializadas (Skierlo et al., 2016) (Shah, 2015).

## 1.11. EMBARAZO Y EM:

La EM es una enfermedad autoinmune y crónica del SNC que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil. Aproximadamente el 90% de las pacientes presentarán los primeros síntomas de la enfermedad antes de los 50 años, y se estima que el 20-33% tomará la decisión de ser madre tras el diagnóstico (Mendibe Bilbao et al., 2016)(Coyle, 2016)(Bove et al., 2014).

Durante muchos años se desconocía la influencia de la EM sobre el curso y el desenlace del embarazo, y viceversa. Por este motivo se desaconsejaba la concepción a todas las pacientes, ante un potencial efecto negativo del embarazo sobre la evolución de la enfermedad. En la actualidad, es bien conocido el patrón típico de recaída durante y tras la gestación, y, contrariamente a lo que se pensaba, el embarazo no tiene ningún efecto negativo en el pronóstico a largo plazo para la mujer con EM. La EM tampoco ejerce ningún impacto negativo en la fertilidad, en el desarrollo del feto o la capacidad de parto a término.(Wundes et al., 2014) (Vukusic et al., 2004).

La entrada de la EM en la “era de tratamiento”, y la incorporación progresiva de nuevas moléculas dentro de su arsenal terapéutico, han sido los factores que más han influido en la creciente dificultad para la planificación del embarazo (Coyle 2016). En la práctica clínica habitual la planificación del embarazo y cuestiones relacionadas implican una elevada complejidad. Involucran no solo al embarazo en sí mismo, sino también al período pregestacional y postparto. Cuando se contempla la posibilidad de embarazo surgen inmediatamente muchos interrogantes. Dichas cuestiones serán expuestas y abordadas a continuación: (Coyle, 2016). (Mendibe Bilbao et al., 2016)(Wundes et al., 2014).

- 11.1. Embarazo y cambios en el sistema inmune
- 11.2. Embarazo y EM: hombres y mujeres
- 11.3. Consejo genético
- 11.4. Asesoramiento pregestacional
- 11.5. Fertilidad y EM
- 11.6. Impacto de la EM sobre el embarazo
- 11.7. Impacto del embarazo sobre el pronóstico de la EM
- 11.8. Manejo de fármacos durante en embarazo
- 11.9. Reanudación de los TME tras el parto
- 11.10.El impacto de la lactancia materna en el curso de la EM
- 11.11.Elección de contracepción eficaz
- 11.12.El uso de técnicas de reproducción asistida (TRA)



### **1.11.1.: EMBARAZO Y CAMBIOS EN EL SISTEMA INMUNE**

---

Varias líneas de evidencia indican que el género y los factores hormonales influyen en susceptibilidad a padecer EM y también afectan a su curso evolutivo. Es bien conocido que la EM es más prevalente en el sexo femenino, presenta un mejor pronóstico para las mujeres en general, y se caracteriza por una evolución más benigna durante el embarazo. Este dimorfismo sexual puede ser explicado por los efectos cromosómicos sexuales y las interacciones de las hormonas esteroideas sexuales sobre el sistema inmunológico, la barrera hematoencefálica o las células parenquimatosas del SNC (Confavreux et al., 1998) (Nicot, 2009) (Robinson & Klein, 2012).

Las hormonas femeninas modulan el desplazamiento inmunológico que

ocurre durante el embarazo. Los niveles de estrógenos (estradiol y estriol), progesterona y glucocorticoides, aumentan durante el embarazo y contribuirán a establecer el conocido estado de inmunotolerancia. La inmunotolerancia es una respuesta inmune ventajosa desde el punto de vista evolutivo, ya que reduce las respuestas inflamatorias que podrían conducir al rechazo fetal, permitiendo así un embarazo alogénico. Durante el embarazo, disminuye la actividad de las células NK (natural killers), macrófagos, linfocitos T (Th1) y la producción de citoquinas inflamatorias. Estos fenómenos en combinación con una mayor actividad de las células T reguladoras y producción de citocinas antiinflamatorias, afectarán inevitablemente la patogénesis de la enfermedad, dando paso a un curso más benigno (Nicot, 2009) (Robinson & Klein, 2012).

De hecho, las pacientes embarazadas con EM sufren menos recaídas, un efecto más pronunciado durante el tercer trimestre, en el cual las hormonas asociadas al embarazo alcanzan su nivel más alto. Durante el período posparto, cuando las hormonas asociadas al embarazo disminuyen rápidamente, las tasas de recaída vuelven a niveles comparables observados antes del embarazo (Confavreux et al., 1998) (Nicot, 2009) (Robinson & Klein, 2012).

### **1.11.2.: EMBARAZO Y EM: HOMBRES Y MUJERES**

---

Las cuestiones relacionadas con EM y embarazo se refieren normalmente a pacientes mujeres. Sin embargo, dos estudios recientes han evaluado la influencia de la EM paterna en la descendencia. Ambos concluyeron que la EM paterna y factores tales como la duración de la enfermedad y la discapacidad, no tienen impacto fetal negativo, incluso cuando se incluyó la exposición a TME como factor (Lu, E. et al., 2014) (Pecori et al., 2014).

Un estudio ha analizado la calidad del semen en hombres con EM. Este nos

informa sobre un recuento más bajo de espermatozoides totales, pero de motilidad y morfología normal. Dada la limitada evidencia, se debe ser muy cauto a la hora de sacar conclusiones al respecto (Safarinejad, 2008).

### 1.11.3.: CONSEJO GENÉTICO

---

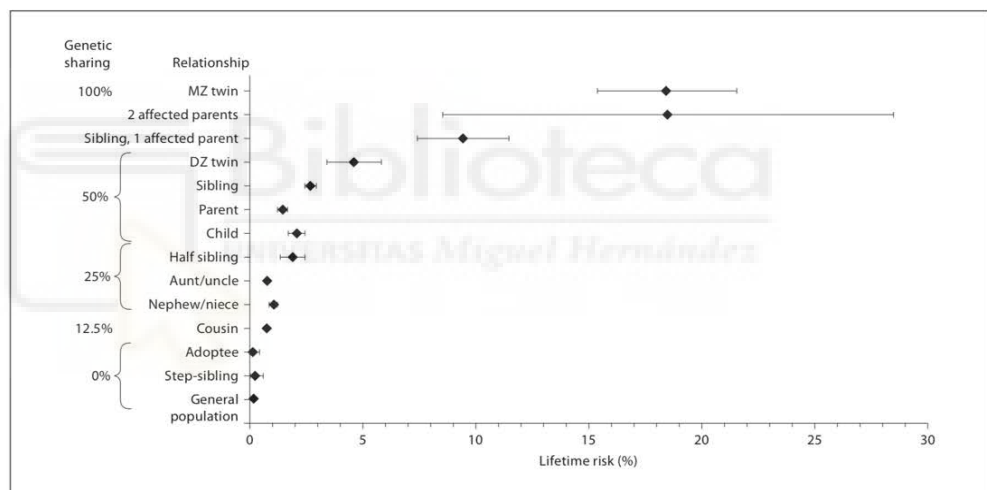
El consejo o asesoramiento genético proporciona información a individuos y familias sobre la naturaleza, herencia e implicaciones pronósticas de las enfermedades genéticamente determinadas. Tiene como objetivo último el de servir de ayuda en la toma de decisiones médicas y personales. El consejo genético es un aspecto interesante en pacientes con EM, ya que frecuentemente existe cierta preocupación sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad a la descendencia (O’Gorman et al., 2013) (Coyle, 2016).

La EM es una enfermedad compleja que implica interacciones entre factores ambientales y genéticos, con mecanismos epigenéticos probablemente involucrados (Küçükali et al., 2015) (Harbo et al., 2013). La EM no está incluida entre las enfermedades hereditarias, de hecho 80% de los pacientes carecen de antecedentes familiares. Sin embargo, estudios poblacionales han corroborado que la agregación familiar es una característica epidemiológica de la EM. La descendencia heredaría factores de susceptibilidad genética por parte de sus progenitores que determinarían el riesgo individual a padecer la enfermedad. Por este motivo, los familiares de una persona con EM tienen un riesgo algo mayor, con respecto a la población general, de desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida (O’Gorman et al., 2013), (Coyle, 2016), (Mendibe Bilbao et al., 2016).

El riesgo de padecer EM en la población general es del 0’5 %. Se ha estimado que los hijos con un progenitor afecto tienen un 2 % de riesgo. El riesgo es

ligeramente mayor cuando el de primer grado es un hermano, apoyando el impacto de los factores ambientales [O’Gorman et al., 2013]. El riesgo es de al menos un 30% en dos casos: gemelos monozigóticos, y cuando ambos padres tienen la enfermedad. Para gemelos dicigóticos el riesgo se aproxima al 5%. A medida que el parentesco es más distante, el riesgo disminuye (O’Gorman et al., 2013), (Coyle, 2016), (Mendibe Bilbao et al., 2016).

**Figura 10:** Riesgo de EM según antecedentes familiares en comparación con población general. (O’Gorman et al., 2013)



#### 1.11.4.: ASESORAMIENTO PREGESTACIONAL

Como ya se ha expuesto anteriormente, los factores ambientales que parecen incrementar en mayor medida el riesgo de EM en sujetos genéticamente predispuestos serían: la deficiencia vitamina D, la infección por VEB y el tabaco. El embarazo, por otra parte, generaría un ambiente protector transitorio para la EM (Coyle, 2016) (Mendibe Bilbao et al., 2016).



La deficiencia de vitamina D durante embarazo y lactancia parece ser común en mujeres con EM. Este hecho podría ser perjudicial para la salud de la madre, ya que bajas concentraciones séricas de vitamina D se han asociado con un mayor riesgo de EM y con un aumento de la actividad por la enfermedad (Jalkanen et al., 2015), (Dawodu et al., 2015). Incluso, algunos trabajos, han observado que la insuficiencia materna de vitamina D durante el embarazo puede aumentar el riesgo de EM en la descendencia (Munger et al., 2016). Aunque sea necesaria una mayor evidencia al respecto, el seguimiento de los niveles séricos de vitamina D maternos y el aporte de suplementos de vitamina D en caso de deficiencia, podrían tener un impacto positivo para la salud de la madre y del recién nacido (Jalkanen et al., 2015) (Mirzaei et al., 2011).

También se debe aconsejar a cualquier mujer con EM con deseos de maternidad tomar vitaminas prenatales y ácido fólico, evitar el consumo de alcohol y tabaco, además de asegurar una buena higiene del sueño y dieta saludable (Dawodu et al., 2015).

#### **1.11.5.: FERTILIDAD Y EM**

---

La infertilidad es un fenómeno cada vez más habitual en la población general, se han descrito niveles del 10-20% en países occidentales (Gnoth et al., 2005). En pacientes con EM, la infertilidad es una cuestión infravalorada y poco tratada, por lo que es difícil de cuantificar. Si tenemos en cuenta el impacto de factores intrínsecos a la EM como la disfunción sexual, posibles alteraciones endocrinológicas y efecto de los diversos tratamientos, podríamos deducir que la infertilidad podría incrementarse en parejas con EM.

Diversos estudios han estimado que entre un 40-80% de mujeres y entre el 50-90% de varones con EM, presentan algún grado de disfunción sexual, dependiendo del tipo de estudio y la duración del seguimiento (Amato & Portaccio, 2015). También 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 (Thone et al., 2014). 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).

Entre los TME para EM solo 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).

A pesar de lo anteriormente expuesto, 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).

### **1.11.6.: IMPACTO DE LA EM SOBRE EL EMBARAZO**

---

La EM tiene poco o ningún impacto sobre la capacidad de concebir, el embarazo, el parto y el desarrollo fetal. No se asocia a un aumento de abortos espontáneos, muerte fetal, parto por cesárea, parto prematuro o defectos de nacimiento. Existe controversia en la literatura sobre recién nacidos con bajo peso y madres con EM; esta no es una asociación definida, y no debe ser preocupación importante (Alwan et al., 2013), (Coyle, 2016) (Ramagopalan et al., 2010).

La fecundidad no parece estar afectada por el fenotipo de la EM o el uso de TME (Roux et al., 2015). Sin embargo, es importante mencionar que pacientes con formas progresivas o EMRR en fases avanzadas, a menudo presentarían problemas motores que potencialmente sí podrían interferir en el trabajo del parto. Afortunadamente, estas situaciones son poco comunes en la práctica clínica habitual ya que el 97% de las embarazadas presentan formas EMRR en estadios iniciales en las que la discapacidad acumulada es nula o mínima, y se encuentran en buena forma física (Coyle, 2014), (Coyle, 2016), (Roux et al., 2015).

Un reciente metanálisis ha concluido que las mujeres con EM no presentan un riesgo significativamente mayor de complicaciones obstétricas y/o neonatales. Por lo que, podemos concluir que la EM tiene poco o ningún efecto directo sobre el embarazo y/o el recién nacido (RN),(Finkelsztejn et al., 2011) (Coyle, 2016).

### **1.11.7.: IMPACTO DEL EMBARAZO SOBRE LA EM**

---

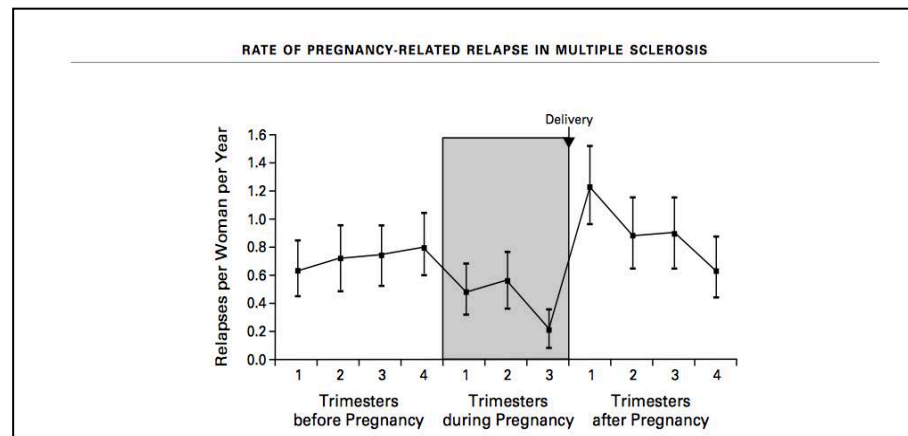
El embarazo es considerado un estado de inmunotolerancia necesario, en el que el sistema inmune materno sufre una serie de adaptaciones para hacer posible un embarazo alogénico. Entre madre y feto se establece una comunicación activa con intercambio bidireccional de células y otros componentes inmunológicos. Como

resultado tendrán lugar en este período importantes cambios hormonales y biológicos, que muy probablemente serán los que ejerzan su influencia sobre la EM (Zenclussen, 2013) (Coyle, 2014).

Hasta los años cincuenta, se aconsejaba a las mujeres con EM que evitaran el embarazo ante la posibilidad de que este pudiera empeorar el curso de la enfermedad. Esta afirmación resultó ser falsa. El asesoramiento actual más preciso sería informar a las pacientes de que el embarazo no tiene ningún impacto negativo para su enfermedad a largo plazo (Coyle, 2014) (Coyle, 2016) (Karp et al., 2014). Actualmente, es bien conocido el patrón de actividad en términos de recaída durante la gestación y en el puerperio. Gracias al estado de inmunotolerancia, es inusual que la EM debute en el embarazo. La recaída puede ocurrir, pero con mucha menos frecuencia. De hecho, el último trimestre confiere una reducción profunda de la actividad de la enfermedad a pesar del cese de su tratamiento habitual (Coyle, 2014) (Coyle, 2016) (Karp et al., 2014). Alrededor del 30% de las pacientes con EM recidivarán durante los tres primeros meses postparto. Los marcadores más consistentemente identificados asociados con la actividad posparto son la alta tasa de recaída en el año anterior al embarazo, mayor nivel de discapacidad antes del embarazo y recaída/s durante el embarazo (Coyle, 2014).

El estudio PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis) fue el primer estudio prospectivo en demostrar que cuando una mujer se embaraza, se modifica su tasa anual de brotes (TAB) habitual, observándose una disminución del 70% en el riesgo de brotes durante el tercer trimestre del embarazo, con un aumento posterior en el primer trimestre postparto (Vukusic et al., 2004) (Confavreux et al., 1998).

**Figura 11:** Historia natural de la EM durante el embarazo (el estudio PRIMS)



Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M., Cortinovic-Tourniaire, P., Moreau, T., & Group, the P. in M. S. (1998). Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 339(5), 285–291.

A pesar de que las recaídas postparto siguen siendo una preocupación, en términos generales los efectos del embarazo parecen ser neutrales a largo plazo. Estudios recientes concluyen que el embarazo no afecta negativamente a la EM en términos de tasa anual de brotes (TAB) y discapacidad global. El asesoramiento actual más preciso sería informar a las pacientes de que el embarazo no tiene ningún impacto negativo en el transcurso del tiempo. Incluso hay autores que sugieren que el embarazo podría tener efectos acumulativos protectores y ser beneficioso a largo plazo (Coyle, 2014) (Coyle, 2016) (Karp et al., 2014). (Keyhanian et al., 2012) (Maserà et al., 2015) (Runmarker & Andersen, 1995) (Verdru et al., 1994).

Existe cierta controversia en varias cohortes publicadas de pacientes diagnosticadas de CIS y RIS, con resultados contradictorios sobre posibles efectos protectores del embarazo y disminución del riesgo de conversión a EM. Se necesitarán más estudios sobre CIS y RIS para aclarar estos puntos (Ponsonby et al., 2012) (Lebrun et al., 2012).

### **1.11.8.: MANEJO DE LOS FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO:**

---

El rápido desarrollo y la mayor disponibilidad de nuevas terapias farmacológicas y productos farmacéuticos han amplificado el potencial de exposición a fármacos durante el embarazo. Muchos medicamentos son beneficiosos para el manejo del estado de la enfermedad durante el embarazo y brindan importantes beneficios para la salud fetal y materna. Sin embargo, la escasez de datos de seguridad combinados con la imprecisión del sistema de categoría de riesgo actual hace que el riesgo frente a la evaluación de beneficios sea difícil (Leda L. et al., 2014).

Las agencias reguladoras siguen determinadas directrices para realizar esta evaluación y emitir las correspondientes recomendaciones. Si bien las directrices aplicables en nuestro caso son las españolas (la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS), y en definitiva las europeas (la Agencia Europea de Medicamentos, EMA), son también muy conocidas y empleadas las directrices de la Food and Drug Administration norteamericana (FDA) o de la Australian Drugs Evaluation Committee (ADEC) (Orueta Sánchez, R. et al., 2011). En respuesta a décadas de críticas, la FDA está intentando implementar una nueva regla de etiquetado de embarazo y lactancia diseñada para mejorar la evaluación de riesgos y beneficios de los medicamentos utilizados en mujeres embarazadas y madres lactantes, y que podrían sustituir el sistema de categorización de riesgo por letras (A, B, C, D, X) (Leda L. et al., 2014).

En las dos últimas décadas, la EMRR se ha convertido en una enfermedad tratable y numerosos TME han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o están bajo investigación en ensayos clínicos. En general, se recomienda a las mujeres el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante los ensayos clínicos y también tras su introducción en el mercado, ya

que solo se dispone de datos limitados sobre los riesgos del uso del TME durante el embarazo y la lactancia (Orueta Sánchez, R. et al., 2011) (Houtchens & Kolb, 2013).

#### **1.11.8.1.: TRATAMIENTO AGUDO DE LOS BROTES:**

Las pacientes que cursan con brotes durante el embarazo suelen ser aquellas que previamente a la gestación han presentado actividad clínica o por RMN. Los brotes se manejarían de manera estandarizada. El glucocorticoide de elección sería la metil-prednisolona ya que es metabolizado a formas inactivas por la placenta. A pesar de ello, existe un 10% de metilprednisolona que puede atravesar la placenta y potencialmente producir inmunosupresión neonatal. En cambio, la betametasona o dexametasona, estarían desaconsejadas dado que atraviesan completamente y el 100% llegaría al feto (Coyle, 2016).

En general, lo recomendable es no tratar durante el primer trimestre, ya que los corticosteroides atraviesan la barrera placentaria y pueden aumentar el riesgo de paladar hendido y menor peso al nacer. Sin embargo, son seguros en el segundo y tercer trimestre. De hecho, son ampliamente empleados en obstetricia (Coyle, 2016) (Gur et al., 2004) (Hviid & Mølgaard-Nielsen, 2011).

#### **1.11.8.2.: TRATAMIENTO DE BASE CON TME:**

Es bien conocido que los TMEs se han convertido en una estrategia clave para el control del curso de la EM. El diseño de ensayos clínicos y estudios formales para abordar cuestiones relacionadas con la eficacia y seguridad de los TMEs en embarazo no sería factible por cuestiones éticas. La información de la que disponemos actualmente procede de exposiciones prenatales involuntarias de embarazos no planificados. Es un hecho, que cada

vez se cuenta con una mayor evidencia sobre los posibles efectos adversos de los distintos TMEs en gestantes. A pesar de ello, debemos ser cautos a la hora de sacar conclusiones ya que los datos son hasta la fecha bastante limitados (Wundes et al., 2014).

La seguridad de los TME durante el embarazo es una preocupación muy importante. Actualmente, dada la necesidad de una mayor evidencia, no se dispone de un consenso o recomendaciones generales que guíen el proceder terapéutico cuando una mujer con EM se plantea concebir (Tsui & Lee, 2011). Tampoco están establecidas directrices para la interrupción de los TMEs previa a la concepción. A pesar de ello, todos los autores coinciden en que el período de lavado de TME debe ser lo más corto posible. Un mes podría ser razonable para IFN-B, AG, y DMF. Dos meses para Fingolimod. Se han recomendado 3 meses para NTZ y cuatro para Alemtuzumab. La Teriflunomida requiere un protocolo especial de eliminación rápida (Coyle, 2014). Cada vez hay mayor experiencia que sostiene que AG e IFN-B no precisarían lavado, pudiéndose mantener hasta confirmación del embarazo. Es posible que NTZ y DMF tampoco lo necesiten (Coyle, 2016).

Por otra parte, hay autores que consideran que la recomendación general de suspender los TMEs previo a la concepción no está basada en ninguna evidencia científica, y que llevarla a cabo podría interferir negativamente en el control de la enfermedad. De hecho, en los últimos años se ha comenzado a debatir sobre los riesgos de recaída tras la suspensión del TME frente a la ausencia de evidencia de daño por exposición TME durante el embarazo. Por este motivo, se ha comenzado a considerar mantener Interferón o Acetato de Glatiramero hasta confirmación de concepción o, incluso durante todo el embarazo en aquellas pacientes con enfermedad activa o muy activa (Tsui & Lee, 2011) (Cree, 2013).



**1.11.8.2.1: Interferones beta:**

Recomendación embarazo: Aunque los IFN-B están clasificados como fármacos de categoría C por la FDA, y contraindicados en el embarazo por ficha técnica en Europa (Ficha técnica acetato glatiramer, AEMPS, acceso 8/12/2016). Recientemente se ha modificado la ficha técnica europea. Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia postcomercialización indican que no existe un aumento del riesgo de anomalías congénitas importantes tras la exposición a interferón beta antes de la concepción o tras la exposición durante el primer trimestre de embarazo. En aquellos casos en los que esté clínicamente indicado, se puede considerar el uso de Rebif durante el embarazo. (AEM, Ficha técnica Betaferon, Rebif, Avonex, Plegridy).

Exposiciones accidentales durante el embarazo: Los IFN-B son grandes macromoléculas que, en principio, no atravesarían la barrera placentaria y no se excretarían o lo harían mínimamente en la leche materna. Sin embargo, la duración de la exposición durante el primer trimestre es dudosa, ya que los datos se recabaron cuando el uso del interferón beta estaba contraindicado durante el embarazo y el tratamiento probablemente se interrumpió al detectarse o confirmarse el embarazo. La experiencia con la exposición durante el segundo y el tercer trimestre es muy limitada. De acuerdo con los datos en animales posiblemente exista un aumento del riesgo de aborto espontáneo. No es posible evaluar adecuadamente el riesgo de aborto espontáneo en mujeres embarazadas expuestas al interferón beta con arreglo a los datos actualmente disponibles, pero los datos no sugieren hasta ahora un aumento del riesgo (AEM, Ficha técnica Betaferon, Rebif, Avonex, Plegridy).

Recomendación lactancia: La información limitada disponible sobre la transferencia de interferón beta-1a a la leche materna, junto con las características químicas y fisiológicas del interferón beta, sugieren que los niveles de interferón beta-1a excretados en la leche materna son insignificantes. No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes. Rebif puede ser utilizado durante la lactancia (AEM, Ficha técnica Betaferon, Rebif, Avonex, Plegridy).

Consideraciones para mujeres en edad fértil: Los datos hasta la fecha apuntan a que es un fármaco seguro en el embarazo y compatible con la lactancia. Sin embargo, se recomienda a las mujeres en edad fértil tomen medidas anticonceptivas adecuadas mientras se encuentren en tratamiento. Por otra parte, ante pacientes con deseos de embarazo y enfermedades muy activas, se considera razonable continuar con IFN-B hasta confirmación del mismo, o incluso mantenerlo durante toda la gestación (Coyle, 2016) (Tsui & Lee, 2011) (AEM, Ficha técnica Betaferon, Rebif, Avonex, Plegridy).

Fertilidad: No se han investigado los efectos de los IFN-B sobre la fertilidad (AEM, Ficha técnica Betaferon, Rebif, Avonex, Plegridy).

#### **1.11.8.2.2: Acetato de Glatiramero (AG):**

Es necesario diferenciar entre AG 20 mg y AG 40 mg. Del primero se dispone de mucha información y años de experiencia con extensos registros de embarazos, mientras que la formulación de 40 mg ha sido recientemente comercializada y los datos hasta la fecha serían escasos (AEM, Ficha técnica Copaxone).

Recomendación embarazo: Aunque AG está clasificado como fármaco de categoría B por la FDA, hasta diciembre de 2016 su uso durante el embarazo aparecía contraindicado por ficha técnica en Europa (Ficha técnica acetato glatiramero, AEMPS, acceso 8/12/2016). Recientemente se ha modificado la ficha técnica europea ya que 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. Es decir, aunque se advierte de que durante el embarazo preferentemente no debe utilizarse ningún fármaco, permite que en casos justificados por la actividad de la enfermedad se pueda mantener el tratamiento con AG 20 mg, siempre que el beneficio para la madre supere el riesgo para el feto (AEM, Ficha técnica Copaxone)

Exposiciones accidentales durante el embarazo: AG es una macromolécula que no atravesaría la barrera placentaria y no se excretaría o lo haría mínimamente en leche materna. Revisiones de exposiciones accidentales a AG en gestantes, y registros de embarazo no han evidenciado bajo peso al nacer, prematuridad, malformaciones o mayor riesgo de aborto espontáneo (Coyle, 2016) (Tsui& Lee, 2011) (Lu, E. et al., 2014)(Fragoso et al., 2013)(Salminen et al., 2010) (Giannini et al., 2012) (AEM, Ficha técnica Copaxone).

Recomendación lactancia: No se dispone de datos sobre la excreción de acetato de glatiramero, sus metabolitos o anticuerpos en leche materna. Se debería tener precaución cuando se administre a madres lactantes. Se debe tener en cuenta la relación riesgo y beneficio para la madre y el niño (AEM, Ficha técnica Copaxone).

Consideraciones para mujeres en edad fértil: Los datos hasta

la fecha apuntan a que es un fármaco seguro en el embarazo y compatible con la lactancia. Sin embargo, se recomienda a las mujeres en edad fértil tomen medidas anticonceptivas adecuadas mientras se encuentren en tratamiento. Si la paciente se queda embarazada o tiene previsto hacerlo durante el tratamiento con AG deberá plantearse la suspensión del fármaco, y en caso contrario será informada de los peligros potenciales. Sin embargo, ante pacientes con deseos de embarazo y enfermedades muy activas, se considera razonable continuar con AG hasta confirmación del mismo, o incluso mantenerlo durante toda la gestación (Coyle, 2016) (Tsui & Lee, 2011) (AEM, Ficha técnica Copaxone).

Fertilidad: No se han investigado los efectos de los IFN-B sobre la fertilidad (AEM, Ficha técnica Copaxone).



#### **1.11.8.2.3: Teriflunomida:**

Recomendación embarazo: Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Existen datos limitados sobre la utilización de Teriflunomida en mujeres embarazadas. La Teriflunomida podría ser causa de teratogenicidad si se administra durante el embarazo. La Teriflunomida está contraindicada durante el embarazo (AEM, Ficha técnica Aubagio).

Exposiciones accidentales durante la gestación: Los estudios realizados en ratas y en conejas con dosis del fármaco dentro de rango terapéutico han mostrado efectos teratogénicos y embriones letales. No se observaron efectos teratogénicos en los descendientes de las ratas macho a los que se administró Teriflunomida antes de aparearlos con ratas hembra sin tratar. Se han documentado hasta 250 embarazos expuestos a Teriflunomida en humanos (todos ellos

suspendieron Teriflunomida e iniciaron el protocolo de eliminación acelerada con colestiramina). No se ha observado ningún tipo de malformación, ni tampoco se ha descrito hasta la fecha ningún patrón malformativo en las 100 gestaciones expuestas a leflunomida. A pesar de todo, los datos son todavía muy escasos; dado su potencial impacto negativo, la teriflunomida está totalmente contraindicada durante la gestación (Kieseier & Benamor, 2014) (Coyle, 2016) (Coyle, 2014) (Tsui & Lee, 2011) AEM, Ficha técnica Aubagio).

Recomendación lactancia: Estudios realizados en animales han mostrado que Teriflunomida se excreta en la leche materna. Por ello, su uso está contraindicado durante la lactancia (Coyle, 2016) (Coyle, 2014) AEM, Ficha técnica Aubagio).

Consideraciones para mujeres en edad fértil: Se requiere test de embarazo negativo antes de inicio de Teriflunomida. Es imprescindible el uso de anticoncepción eficaz durante todo el tratamiento. La Teriflunomida puede persistir en el cuerpo hasta 24 meses tras su suspensión. Ante deseos de embarazo o embarazo accidental, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar el procedimiento de eliminación acelerada para alcanzar una concentración inferior a 0,02 mg/l. En casos de embarazo accidental, se recomienda lavado rápido del TME y ecografía de screening (Coyle, 2014) (Coyle, 2016) AEM, Ficha técnica Aubagio).

Consideraciones para hombres en edad fértil: La Teriflunomida se detecta en semen en concentraciones muy bajas, y puede ser inoculada a la pareja si no se utiliza una técnica anticonceptiva de barrera. La exposición estimada sería más de 100 veces menor que la dosis oral directa (Kieseier & Benamor, 2014) (Coyle, 2016) (AEM, Ficha técnica Aubagio). (Vusukic et al., 2019).

Fertilidad: Estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad. Aunque no hay suficientes datos en humanos, no se anticipa ningún efecto en la fertilidad masculina o femenina (AEM, Ficha técnica Aubagio).

#### **1.11.8.2.4: Dimetilfumarato:**

Recomendación embarazo: Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No hay datos o estos son limitados relativos al uso de DMF en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar DMF durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos apropiados. DMF solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario y si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto (AEM, Ficha técnica Tecfidera)

Exposiciones accidentales durante el embarazo: Estudios realizados en ratas y en conejas muestran que DMF atraviesa la placenta y llega a sangre fetal. Sin embargo, no se observaron malformaciones con ninguna dosis de DMF. DMF a dosis orales de 25, 100 y 250 mg/ kg/ día a ratas gestantes dio lugar a un peso bajo de los fetos y retraso en la osificación. En conejas se ha observado que el DMF administrado a dosis 16 veces superiores a las empleadas en práctica clínica se asocia a efectos negativos en la supervivencia de las crías, maduración sexual y de la función neuroconductual. En humanos, aunque los datos son limitados, no hay evidencia de mayor riesgo de anomalías fetales, abortos o resultados adversos del embarazo asociados con la exposición gestacional a DMF (Coyle, 2016) (Coyle, 2014) (AEM, Ficha técnica Tecfidera).

Consideraciones en edad fértil: Se requiere un test de

embarazo negativo antes de iniciar DMF. Es imprescindible el uso de anticoncepción eficaz durante el tratamiento. En caso de deseos de embarazo, no está claro que DMF requiera lavado, debido a su corta vida media. Si la paciente se queda embarazada o tiene previsto hacerlo durante el tratamiento, debe ser informada de los peligros potenciales y considerar la suspensión del tratamiento. En casos de embarazo accidental, se aconseja la suspensión del TME y ecografía. (Coyle, 2016) (Coyle, 2014) (AEM, Ficha técnica Tecfidera).

Recomendación lactancia: Se desconoce si DMF o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en el recién nacido. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre (Coyle, 2016) (Coyle, 2014) (AEM, Ficha técnica Tecfidera).

Fertilidad: No hay datos sobre los efectos de DMF en la fertilidad humana. Datos de estudios preclínicos no sugieren mayor riesgo de reducción de la fertilidad (AEM, Ficha técnica Tecfidera).

#### **1.11.8.2.5: Fingolimod:**

Recomendación embarazo: Estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Hay datos limitados relativos al uso de Fingolimod en mujeres embarazadas. Fingolimod está contraindicado durante el embarazo. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento se recomienda la interrupción del mismo (AEM, Ficha técnica Gilenya).

Exposiciones accidentales durante el embarazo: El receptor

sobre el que actúa fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis. En modelos de animales gestantes Fingolimod se asocia a muerte embrionaria y teratogenicidad, pero administrado a dosis muy superiores a las que se utilizan en práctica clínica habitual. En ratas se han observado malformaciones tipo tronco arterioso común y defectos de formación en el tabique ventricular. En conejas no queda tan definido el potencial teratogénico, pero se ha observado un incremento de la mortalidad embriofetal y retraso del crecimiento intrauterino. Los datos procedentes de los ensayos clínicos informaron sobre 66 casos de exposición humana. En ellos se observó 5 casos de malformaciones (tetralogía de Fallot, acrania, muerte intrauterina, fallo del desarrollo fetal y alteración esquelética de la tibia), lo que constituye una tasa del 7,6% de desarrollo fetal anormal. Estudios post-comercialización han mostrado que mujeres expuestas a fingolimod durante el embarazo presentan un riesgo dos veces más elevado que el 2-3% observado en la población general (Khatri et al., 2011) (Karlsson et al., 2014) (Coyle, 2016) (Coyle, 2014) (Y. Geissbühler et al., 2015) (AEM, Ficha técnica Gilenya). (MS and Kinderwunsch Register DMSKW ectrims 2019).

*Embarazo y efecto rebote en segundas líneas:* Hasta un 50% de las mujeres que suspenden fingolimod para planificar su embarazo, presentan recaídas antes y/o durante la gestación, con riesgo añadido de progresión de su discapacidad. Este subgrupo de pacientes supone una población de alto riesgo, y su manejo constituye una de las decisiones terapéuticas más complejas que requieren un abordaje personalizado en función de las características de la paciente (Karlsson et al., 2014) (Coyle, 2016) (Coyle, 2014) (Y. Geissbühler et al., 2015). (Sempere, A.P et al., 2013)



Recomendación lactancia: Fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados a una concentración 2-3 veces mayor que la observada en el plasma materno. Debido a la posibilidad de que fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben fingolimod deben interrumpir la lactancia (Coyle, 2016) (Coyle, 2014) (AEM, Ficha técnica Gilenya).

Consideraciones para mujeres en edad fértil: Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod, se requiere un test de embarazo negativo. Debe advertirse sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. En caso de deseo de embarazo, dado que la eliminación de fingolimod del organismo dura aproximadamente dos meses tras su interrupción, la contracepción también deberá continuarse durante este periodo. Ante un embarazo no planificado, médico y paciente deberán discutir sobre el potencial impacto negativo del TME para el feto; tras ecografía fetal de screenig, se deberán considerar la posibilidades de interrupción del tratamiento o de continuar con la gestación (Coyle, 2016) (Coyle, 2014) (AEM, Ficha técnica Gilenya).

Fertilidad: Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (AEM, Ficha técnica Gilenya).

#### **1.11.8.2.6: Natalizumab:**

Recomendación embarazo: Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se han descrito casos de trombocitopenia y anemia transitorias de leves a moderadas en lactantes de madres expuestas a NTZ durante el tercer trimestre de embarazo. La evaluación beneficio-riesgo del uso de NTZ durante el

embarazo debe tener en cuenta el estado clínico de la paciente y la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad tras interrumpir el medicamento. Si una mujer se queda embarazada mientras está tomando NTZ, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el medicamento (AEM, Ficha técnica Tysabri).

Exposiciones accidentales durante el embarazo: Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. NTZ, aunque a dosis más altas que las utilizadas en los seres humanos, se asoció con una disminución de la supervivencia de las crías y alteraciones hematológicas. En humanos, los datos procedentes de ensayos clínicos, registros de embarazos y casos postcomercialización sumarían un total de 466 embarazos expuestos a NTZ. Estos no sugieren efectos teratogénicos, mayor porcentaje de abortos, prematuridad, o bajo peso al nacer (Cree, 2013) (Ebrahimi et al., 2015) (K. Hellwig et al., 2011). Se han descrito casos de anomalías hematológicas transitorias en los recién nacidos, entre las que se incluyen anemia, trombocitopenia y quimiotaxis de linfocitos, que en ningún caso precisaron de tratamiento específico (Haghikia et al., 2014) (Schneider et al., 2013). (AEM, Ficha técnica Tysabri).

Embarazo y efecto rebote en segundas líneas: Un elevado porcentaje de mujeres tratadas con TMEs de segunda línea que desean embarazo, suspenden su tratamiento experimentando graves y frecuentes recaídas por efecto rebote, ya sea antes o durante la gestación. Este subgrupo de pacientes supone una población de alto riesgo, y su manejo constituye una de las decisiones terapéuticas más complejas. Se han publicado varias estrategias con objetivo de optimizar el manejo de mujeres con EM en tratamiento con Natalizumab que desean quedarse embarazadas. Podría plantearse un cambio a un inyectable de primera línea (IFN-B o AG) hasta confirmación de embarazo, y posteriormente mantenerlo durante toda

la gestación en pacientes con enfermedad muy activa; pero con relativa frecuencia la actividad reaparece. Dado que los anticuerpos monoclonales no atraviesan la placenta hasta el segundo trimestre, la opción más aceptada y segura en la actualidad es la de mantener tratamiento con NTZ hasta confirmación del embarazo. Pacientes muy activas podrían mantener NTZ hasta el segundo trimestre de embarazo. Dada la alta frecuencia de anormalidades hematológicas, se recomienda que el uso NTZ durante todo el embarazo sea el último de los recursos (Coyle, 2014) (Coyle, 2016) (AEM, Ficha técnica Tysabri).

Lactancia: NTZ se excreta en la leche humana. Se desconoce su efecto sobre el recién nacido. La recomendación actual sostiene que lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento (Coyle, 2014) (Coyle, 2016) (Baker et al., 2015). (AEM, Ficha técnica Tysabri).

Consideraciones para mujeres en edad fértil: Se recomienda un test de embarazo negativo antes de iniciar NTZ. Es imprescindible el uso de anticoncepción eficaz durante el tratamiento. Ante deseos de embarazo, las recomendaciones de lavado de NTZ han variado de 1 a 3 meses, pero la recomendación general es que este debe ser lo más corto posible. Existe riesgo no solo para el retorno de la actividad de la enfermedad, sino también para la actividad de rebote (De Giglio et al., 2015) (Verhaeghe et al., 2014). Un informe reciente sugiere que no existe evidencia suficiente para justificar el lavado, ya que los anticuerpos monoclonales no atraviesan la placenta hasta el segundo trimestre (De Giglio et al., 2015). Sin embargo, hay autores que especulan sobre si natalizumab podría interferir con la implantación (Coyle, 2016). Si una mujer se embaraza mientras está siendo tratada con natalizumab, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento (Coyle, 2016) (AEM, Ficha técnica Tysabri).

Fertilidad: Se ha observado una reducción de la fertilidad en cobayas hembra en un estudio con dosis superiores a la dosis usada en el ser humano; NTZ no afectó a la fertilidad de los machos. Se considera improbable que NTZ afecte a la fertilidad en los seres humanos tras la administración de la dosis máxima recomendada (AEM, Ficha técnica Tysabri).

#### **1.11.8.2.7: Alemtuzumab:**

Recomendación embarazo: Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Existen datos limitados sobre Alemtuzumab en mujeres embarazadas. Alemtuzumab podría ser causa de teratogenicidad si se administra durante el embarazo. Alemtuzumab está contraindicado durante el embarazo (AEM, Ficha técnica Lemtrada).

Recomendación embarazo: Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Los datos relativos al uso de Alemtuzumab en mujeres embarazadas son muy limitados. Por el momento, se desconoce si Alemtuzumab podría causar daños fetales o afectar a la capacidad reproductora en humanos. Se sabe que la IgG humana traspasa la barrera placentaria, por lo que Alemtuzumab podría traspasar también dicha barrera y, por tanto, suponer un riesgo para el feto. Solo debe administrarse Alemtuzumab durante el embarazo si los posibles beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto (AEM, Ficha técnica Lemtrada).

Exposiciones accidentales durante la gestación: Alemtuzumab es un TME recientemente aprobado, su experiencia es limitada en el embarazo, y por ello su nivel de seguridad no está todavía bien

establecido en gestantes humanas. Los estudios de extensión a 5 años han recogido hasta la fecha hasta 200 exposiciones accidentales al TME. La mayoría de los embarazos tuvieron lugar a partir del 4º mes tras la primera infusión de Alemtuzumab. En estos estudios se concluye que los recién nacidos vivos y sanos fueron el resultado más frecuente, no hubo un aumento de malformaciones fetales, ni complicaciones obstétricas, ni de abortos espontáneos (Coyle, 2016) (A. Achiron et al 2015) (AEM, Ficha técnica Lemtrada).

Consideraciones para mujeres en edad fértil: Se requiere un test de embarazo negativo previo a Alemtuzumab. Alemtuzumab es prácticamente indetectable en sangre a los 30 días tras su administración, pero se recomienda el uso de anticonceptivos durante y hasta 4 meses tras el tratamiento (Coyle, 2016) (AEM, Ficha técnica Lemtrada). Todas las mujeres embarazadas con exposición previa a Alemtuzumab deben ser revisadas para descartar hipotiroidismo, uno de los EA tardíos más frecuentemente descrito. La transferencia placentaria de anticuerpos de receptor antitirotrópico se asocia con la enfermedad de Graves neonatal con tormenta tiroidea (Coyle, 2016).

Recomendación lactancia: Se detectó Alemtuzumab en la leche y en las crías de ratones lactantes. Se desconoce si Alemtuzumab se excreta a la leche humana. Dado que no puede excluirse riesgo para recién nacidos, la lactancia materna debe interrumpirse durante cada curso de tratamiento con Alemtuzumab y hasta 4 meses después (Coyle, 2016). (AEM, Ficha técnica Lemtrada).

Consideraciones en mujeres en edad fértil: Las concentraciones en suero fueron bajas o indetectables dentro de los 30 días, aproximadamente, después de cada curso de tratamiento.

Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces cuando reciban un curso de tratamiento con Alemtuzumab y durante los 4 meses posteriores a ese curso de tratamiento (AEM, Ficha técnica Lemtrada).

Fertilidad: No existen datos clínicos adecuados sobre seguridad sobre el efecto de Lemtrada en la fertilidad. En un subestudio con 13 pacientes varones tratados con Alemtuzumab (en tratamiento con 12 mg o 24 mg), no hubo evidencia de aspermia, azoospermia, recuento de espermatozoides sistemáticamente reducido, trastornos de la movilidad o un aumento de anormalidades morfológicas del esperma. Se sabe que el CD52 está presente en los tejidos reproductivos humanos y de roedores. Los datos sobre animales han mostrado efectos en la fertilidad de ratones humanizados. No obstante, se desconoce si existe un posible impacto en la fertilidad humana durante el periodo de exposición, según los datos disponibles (AEM, Ficha técnica Lemtrada).

#### **1.11.8.2.8: Ocrelizumab:**

Recomendación embarazo: Se debe evitar el uso de Ocrelizumab durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto (AEM, Ficha técnica Ocrevus).

Exposiciones accidentales durante el embarazo: Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de un subtipo de inmunoglobulina G1, y se sabe que las inmunoglobulinas cruzan la barrera placentaria. Existen pocos datos sobre el uso de Ocrevus en mujeres embarazadas. No se han recogido datos de recuentos de células B en niños expuestos a ocrelizumab y se desconoce la

duración potencial de la depleción de células B en niños. Se han notificado depleción de linfocitos B periféricos y linfocitopenia de carácter transitorio en niños nacidos de madres expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. Los estudios en animales (toxicidad embriofetal) no indican efectos teratógenos. Se detectó depleción de linfocitos B en el útero. Se observó toxicidad para la reproducción en estudios de desarrollo pre y posnatal.(AEM, Ficha técnica Ocrevus). 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 4 de ellos acabaron en aborto electivo y 1 en un RN sano (Wray et al., 2017).

Recomendación lactancia: Se desconoce si ocrelizumab o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos disponibles en animales han demostrado la excreción de ocrelizumab en la leche. Por ello, se debe indicar a las mujeres que interrumpen la lactancia durante el tratamiento con ocrelizumab (AEM, Ficha técnica Ocrevus).

Consideraciones mujeres en edad fértil: Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben ocrelizumab y durante 12 meses tras finalizar la última perfusión (AEM, Ficha técnica Ocrevus).

Fertilidad: Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales en humanos de acuerdo a los estudios de fertilidad masculina y femenina en monos cynomologous (AEM, Ficha técnica Ocrevus).

**1.11.8.2.9: Cladribina:**

Recomendación embarazo: Cladribina está contraindicada en mujeres embarazadas (AEM, Ficha técnica Mavenclad).

Exposiciones accidentales durante el embarazo: Teniendo en cuenta los datos derivados de la experiencia en humanos con otras sustancias inhibitoras de la síntesis de DNA, Cladribina podría causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (AEM, Ficha técnica Mavenclad).

Recomendación lactancia: Se desconoce si Cladribina se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis la lactancia materna está contraindicada (AEM, Ficha técnica Mavenclad).

Consideraciones para mujeres y hombres en edad fértil: Dado que la cladribina interfiere con la síntesis del DNA, son de prever efectos adversos sobre la gametogénesis humana. Antes del inicio del tratamiento tanto en el año 1 como en el año 2, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil y a los varones que pudieran engendrar hijos con respecto a la posibilidad de riesgos graves para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Se debe evitar embarazo mediante el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis. Las mujeres que tomen anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con cladribina y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis de cada año de tratamiento (AEM, Ficha técnica Mavenclad).



Fertilidad: En los ratones, no hubo efectos sobre la fertilidad ni sobre las funciones reproductivas de las crías. Sin embargo, se observaron efectos testiculares en ratones y monos (AEM, Ficha técnica Mavenclad).

#### **1.11.8.2.10: Azatioprina:**

Recomendación embarazo: Azatioprina no debe tomarse durante el embarazo sin una cuidadosa valoración de los riesgos y los beneficios (AEM, Ficha técnica Imurel).

Exposiciones accidentales durante el embarazo: 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 (AEM, Ficha técnica Imurel).

Recomendación lactancia: Ya que se ha identificado 6-mercaptopurina en el calostro y en la leche materna de mujeres en tratamiento con azatioprina, la lactancia materna está contraindicada (AEM, Ficha técnica Imurel).

Consideraciones hombres y mujeres 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 este. Esto es de aplicación también para pacientes con problemas de fertilidad debidos a uremia crónica, ya

que la fertilidad suele normalizarse después del trasplante. Se ha observado que la azatioprina interfiere en la eficacia de los dispositivos anticonceptivos intrauterinos. Por lo tanto, se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos distintos u otros adicionales (AEM, Ficha técnica Imurel).

#### **1.11.8.2.11: Mitoxantrona:**

Recomendación embarazo: Los trabajos en animales son insuficientes con respecto a teratogenicidad. Estudios preclínicos han mostrado un riesgo potencial en humanos. Mitoxantrona no debe administrarse durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre. Ante un embarazo accidental, deberá advertirse el daño potencial para el feto (AEM, Ficha técnica Novantrone).

Exposiciones accidentales durante la gestación: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios preclínicos han mostrado toxicidad reproductiva, mutagenicidad y carcinogenicidad. Actualmente, apenas se utiliza en pacientes con EM. Puede causar amenorrea en mujeres mayores de 35 años, y se asocia con retraso del crecimiento fetal, así como de parto prematuro (Coyle, 2016) (AEM, Ficha técnica Novantrone).

Recomendación lactancia: La Mitoxantrona es excretada por la leche materna, y se registraron concentraciones significativas (18 nanogramos/ ml) 28 días después de la última lactancia. Debido a las posibles reacciones adversas graves que pueda producir en niños, está contraindicada durante la lactancia (Coyle, 2014) (Hellwig, K. Schimrigk, S., et al., 2011) (Azuno et al., 1995) (AEM, Ficha técnica Novantrone).

Consideraciones para mujeres en edad fértil: Las mujeres en edad fértil deberán ser advertidas de evitar quedarse embarazadas. Es recomendable un test de embarazo negativo previo al inicio y antes de cada dosis, además es imprescindible el uso de medidas anticonceptivas durante todo el tratamiento. En caso de deseos de embarazo, se recomienda un lavado de 6 meses. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, debe recibir asesoramiento médico respecto al riesgo o reacciones adversas en el niño asociadas con el tratamiento (Coyle, 2014) (Coyle, 2016) (AEM, Ficha técnica Novantrone).

Fertilidad: Las mujeres tratadas con mitoxantrona tienen un riesgo mayor de amenorrea transitoria o persistente. Por tanto, se debe considerar la conservación de los gametos antes del tratamiento. En los hombres no se dispone de datos, pero en animales se observó atrofia tubular de los testículos y menor número de espermatozoides (AEM, Ficha técnica Novantrone).

#### **1.11.8.3.: Tratamiento sintomático:**

La mayoría de los tratamientos sintomáticos tienen una categoría C de la FDA. Como principio general, deberán suspenderse en pacientes embarazadas. Solo se mantendrán aquellos que sean absolutamente necesarios y con la mínima dosis eficaz. Siempre se optará por la opción menos arriesgada basada en calificación del embarazo por la FDA y recomendaciones de la EMA. Las terapias no farmacológicas deberán tomar el relevo durante este período. A pesar de ello, en general se estima que más del 85 % de las mujeres usan algún tratamiento sintomático durante la gestación (Coyle, 2014).

### **1.11.9.: REANUDACIÓN DE LOS TME TRAS EL EMBARAZO:**

---

Tras el parto, especialmente los tres primeros meses, se produce un importante aumento del riesgo de brotes. 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).

Este fenómeno es motivo de gran preocupación clínica. Se han tratado de identificar algunos factores de riesgo de brotes postparto 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). Algunos autores se han planteado durante el puerperio la administración concomitante de TME y la administración de pulsos mensuales de inmunoglobulinas intravenosas (IVIg). Las Igs intravenosas han demostrado en algunos trabajos (a diferentes dosis y en diferentes pautas de administración) 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). Sin embargo, otros estudios no han confirmado estos beneficios por lo que el nivel de evidencia que soporte su uso rutinario aún no está establecido (Fragoso et al., 2015) (Tsui & Lee 2011). También se ha sugerido la eficacia potencial de corticoides iv (pulsos de 1 gr de metilprednisolona al mes durante 6 meses) para la prevención de brotes postparto (de Seze et al. 2004) (Avila-Ornelas et al., 2011). Por otra parte, 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).

Actualmente, se considera que el reinicio temprano de TME es la estrategia más eficaz para la reducción del riesgo de brotes posparto a pesar del lento mecanismo de acción de muchos de los TME (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 posparto en pacientes con EM más agresivas (Vukusic et al., 2015).

Una cuestión fundamental es es el momento de iniciar o reanudar un TME tras el embarazo. Las pacientes que optan por la lactancia materna, por lo general no reanudan el TME hasta haber finalizado la lactancia. Para aquellas mujeres que descartan la lactancia, el TME puede ser instituido muy rápidamente tras el parto (Coyle, 2016). Se aconseja planificar un inicio precoz del TME especialmente en aquellas pacientes con mayor riesgo de recaída posparto (enfermedad previa muy activa, perfil pronóstico deficiente, recaída/s durante el embarazo, sin uso previode TME) (Coyle,2016).

#### **1.11.10.: IMPACTO DE LA LACTANCIA MATERNA EN PACIENTES CON EM:**

---

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la lactancia materna ofrece a los recién nacidos beneficios superiores de salud comparados al uso de la fórmula, un extenso análisis reciente no confirmó ninguna ventaja al respecto. La conclusión actual, y la información que deben recibir las pacientes con EM, es que es aceptable elegir no amamantar (Colen & Ramey, 2014).

La influencia de la lactancia materna en la EM es controvertida. La evidencia ha demostrado que o bien no tiene ningún efecto, o más comúnmente se le han atribuido efectos neuroprotectores. La lactancia materna exclusiva favorecería una

amenorrea prolongada con supresión ovárica, altos niveles de prolactina, y bajas concentraciones de hormona luteinizante, que podrían disminuir la tasa de recaídas postparto (Conradi 2013). Sin embargo, todos los trabajos realizados contaban con un importante sesgo de selección ya que aquellas mujeres que daban lactancia materna eran las que habían estado mucho más estables antes del embarazo (Hutchinson, 2013) (Langer-Gould & Hellwig, 2013) (Confavreux et al., 1998) (Coyle, 2016).

La recomendación formal es no dar lactancia materna si la paciente está en tratamiento con TME. Típicamente, el principal problema postparto de las pacientes con EM es sobre si amamantar, iniciar, o reiniciar un TME. Ante una situación de ambigüedad, los predictores de recaídas posparto, el pronóstico individual de la enfermedad, y estado clínico de la paciente, serán siempre los factores determinantes sobre la decisión de inicio de TME frente a lactancia materna. Para las pacientes con mayor riesgo de recaída postparto lo aconsejable es planificar el inicio de TME y descartar la lactancia. El tratamiento puede ser instituido muy rápidamente tras el parto (Coyle, 2016).

Si una paciente debuta con un brote durante la lactancia, la recomendación formal sería la suspensión de la misma e inicio de glucocorticoides. Posteriormente, la decisión habitual suele ser inicio o reinicio de TME, aunque en casos excepcionales se puede plantear reanudar la lactancia una vez transcurridas entre 12 y 24 horas tras la última dosis de corticoides. Si fuera necesario la realización de RMN cerebral con gadolinio, también se suspendería la lactancia y podría reanudarse a las 24 horas tras la administración de contraste (Coyle, 2016) (Cooper et al., 2015).

#### **1.11.11.: CONTRACEPCIÓN EFICAZ EN EM:**

---

Las mujeres con EM en edad fértil deben elegir un método anticonceptivo eficaz antes de iniciar cualquier TME. Las tasas de fracaso difieren según la técnica elegida (Coyle, 2016). La abstinencia es el método más eficaz, con 0% de tasa de fracaso. La anticoncepción reversible de larga duración (vena subdérmica o dispositivos intrauterinos) y la esterilización tubárica tienen tasas de fracaso inferiores al 1%. Los anticonceptivos orales, de parche, de inyección, hormonales-anillo presentan una tasa de fracaso del 5%, y los métodos de barrera con una tasa del fracaso entre el 11-32%, son en general mucho menos eficaces. Entre los TME, la teriflunomida puede aumentar los niveles de etinilestradiol y levonorgestrel contenidos en anticonceptivos orales. De todas las técnicas anticonceptivas disponibles, se deben alentar los métodos reversibles de acción prolongada basados en la eficacia, la seguridad y la conveniencia (Coyle, 2016) (Coyle, 2014).

#### **1.11.12.: TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EM:**

---

La infertilidad es una enfermedad que afecta a la pareja, se define como la incapacidad para concebir un hijo naturalmente o de llevar un embarazo a término después de 1 año de relaciones sexuales regulares sin uso de métodos anticonceptivos. Se recomienda realizar estudio de fertilidad en las parejas a partir de este momento, inmediatamente si hay una causa obvia de infertilidad o subfertilidad, o tras 6 meses de relaciones sexuales cuando la mujer tiene más de 35 años de edad (Coyle, 2016) (Coyle, 2014).

Alrededor del 10% de las mujeres tienen dificultades para quedarse embarazadas. La EM no repercute negativamente sobre la capacidad reproductiva,

pero es inevitable que algunas pacientes se enfrenten a dificultades para quedarse embarazadas, al igual que ocurre con las mujeres sin EM. En algunos casos, las terapias de reproducción asistida (TRA) pueden ser la solución. Las TRA son un grupo de diferentes métodos que implican la manipulación del óvulo y el espermatozoide para lograr un embarazo. La tasa de éxito es del 39% para los pacientes menores de 35 años de edad, pero disminuye notablemente para las mujeres mayores (Coyle, 2016) (Coyle, 2014).

Las diferentes técnicas de TRA se basan en terapias hormonales con objetivo de hiperestimular al ovario y obtención de múltiples óvulos. Estudios recientes sugieren que el uso de agonistas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) aumenta el riesgo de recaídas y/o nueva actividad por RM en mujeres con EM. Aunque el número de pacientes es limitado, el patrón es lo suficientemente consistente como para informar a las pacientes con EM acerca de este riesgo. Los expertos en fertilidad deben optar por antagonistas GnRH y evitar, en la medida de lo posible, el uso de agonistas. Además de continuar con el uso de acetato de glatiramero o interferón beta durante el procedimiento (Coyle, 2016) (Coyle, 2014)



## 1.12. PRINCIPALES COHORTES EM Y EMBARAZO:

Hasta la fecha, se consideran escasos los trabajos enfocados en la evolución de la EM durante el embarazo y tras el parto. Son bien conocidos los estudios de historia natural, publicados en la era pretratamiento de la enfermedad, que describen una disminución de la actividad de la EM durante el embarazo, y un aumento en el primer trimestre postgestacional; posteriormente, las pacientes alcanzarían progresivamente su situación neurológica basal. Por tanto, la conclusión de estos trabajos es que el embarazo no afecta negativamente a la evolución de la EM (Gezzi & Caputo, 1981) (Korn-Lubetzki et al., 1984) (Frith & McLeod, 1988) (Bernardi et al., 1991) (Confavreux et al., 1998).

Sin embargo, estas cohortes no representarían la situación clínica actual en la que la mayoría de las pacientes se encuentra con tratamiento activo. Existen publicaciones más recientes en los años en los que los TME ya son ampliamente utilizados. La mayoría de estas incluyen mayoritariamente pacientes sin tratamiento previo, y en un porcentaje mucho más modesto exposición a TMES de primera línea como IFN-B o AG (Gezzi & Caputo, 1981) (Korn-Lubetzki et al., 1984) (Frith & McLeo, 1988) (Bernardi et al., 1991) (Confavreux et al., 1998) (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).

Recientemente se ha publicado un trabajo que incluye a embarazadas expuestas previamente a TME. Se trata del primer estudio que incluye la más alta proporción de gestantes previamente tratadas con natalizumab y fingolimod. Los autores concluyen que el embarazo no es protector en pacientes tratadas con TME de segunda línea, dado que las mujeres que tomaron fingolimod y natalizumab antes de la concepción presentaron un riesgo de recaída durante el embarazo 4 veces superior. Por otra parte, la reactivación de la enfermedad al interrumpir TME de segunda línea desempeñó un papel importante en este estudio. Por este motivo, aconseja una planificación cuidadosa del embarazo con énfasis de acortar los períodos de lavado dado el riesgo de reactivación después de la interrupción de los TME. No se observaron anomalías fetales mayores o malformaciones congénitas. Un recién nacido tuvo bajo peso al nacer y otro tuvo ictericia durante 48 horas que se resolvió espontáneamente (Alroughani et al., 2018).



### 1.12.1. PRINCIPALES COHORTES PUBLICADAS A NIVEL INTERNACIONAL:

**Tabla 14:** principales cohortes EM y embarazo a nivel internacional

Autor	Tipo de estudio	Embarazos expuestos (n)	Tipo de exposición	Tiempo de exposición	Conclusiones
<b>Sandberg 2005 (Europa, y Norteamérica)</b>	Series de casos	41 TME (IFN-B)	2 sem antes de la concepción Durante embarazo	85% < 4 sem 10% < 8 sem 1 completo	- En el grupo de exposición intraútero, la tasa de aborto espontáneo fue mayor, pero no estadísticamente significativa. - Hasta no disponer de más información, se recomienda interrumpir IFN-B antes del embarazo
<b>Boskovic 2005 (Canadá)</b>	Cohorte prospectiva	23 TME (IFN-B, AG)	Durante embarazo	9 sem (media)	- IFN-B en 1er trimestre de embarazo parece asociar mayor riesgo de pérdida fetal y bajo peso al nacer
<b>De las Heras 2007 (España)</b>	Cohorte retrospectiva	34 TME (no se especifica)	Durante embarazo	5.4 sem (media)	- La suspensión de TME previa a concepción y reinicio tras el parto fue lo más habitual. - La exposición a TME no afectó los resultados del

- ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO -

					embarazo ni aumentó las tasas de malformación. - El embarazo se asoció con disminución tasa de recaída. - No se objetivo factor de riesgo para recaídas durante o después del embarazo
<b>Patti 2008 (Italia)</b>	Cohorte retrospectiva	14 TME (IFN-)	Durante embarazo	9,1 sem (media)	- El menor peso al nacer asociado a IFN-B no fue perjudicial para el desarrollo futuro de los niños. - La terapia con IFN-B no es una razón para interrupción de embarazo intacto
<b>Weber Schoendorfer 2009 (Alemania)</b>	Cohorte prospectiva	69 TME (IFN-B, AG)	Durante embarazo	IFN-B: 8.8 sem (media) AG: 6.9 sem (media)	- AG y IFN-B no constituyen un riesgo importante de toxicidad para el desarrollo prenatal
<b>Fernandez Linguori 2009 (Argentina)</b>	Cohorte retrospectiva	23 TME (IFN-B, AG)	15 días antes de la concepción o durante embarazo	4 sem	- Tasa más alta de defectos de nacimiento entre los bebés expuestos a TME - Reducción de las recaídas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo y aumento en posparto.
<b>Fragoso 2009 (Brasil)</b>	Serie de casos	32 TME (IFN-B, AG)	Durante embarazo	12 gestantes con AG expuestas durante todo el embarazo. No hay datos con IFN-B	- A pesar de la exposición a TME, no se objetivaron defectos de nacimiento. - Menor tasa de recaídas durante el embarazo
<b>Salminen 2010 Reino Unido</b>	Series de casos	14 TME (AG)	Durante embarazo	9 gestantes con AG expuestas durante todo el embarazo.	- La exposición a GA durante el embarazo parece segura, sin efecto teratogénico. - No se produjeron recaídas durante el embarazo en las pacientes que continuaron el tratamiento. - Puede ser razonable continuar con AG en pacientes con enfermedad altamente activa.
<b>Amato 2010 (Italia)</b>	Cohorte prospectiva	88 TME (IFN-B)	4 sem antes de la concepción o durante embarazo	4.6 sem (media)	- La exposición a IFN $\beta$ no se asoció con un mayor riesgo de aborto espontáneo, ni malformaciones, aunque sí con menor peso al nacer. - Seguridad relativa para aquellas gestaciones expuestas a IFN-B
<b>Hellwing 2011 (Alemania )</b>	Cohorte prospectiva	35 TME (NTZ)	10 sem antes de la concepción o durante embarazo	82% de los pac: última infusión 22.6 días (media) después de FUR	- Una interrupción electiva del embarazo por exposición a NTZ puede no ser necesaria, pero requiere un control cuidadoso. - Se recomienda la suspensión de TME durante el embarazo hasta que haya más datos
<b>Finkelsztejn 2011</b>	Series de casos	99 TME	Durante embarazo	8 sem	- Resultados obstétricos y neonatales tuvieron éxito en

- ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO -

(Brasil)		(IFN-B, AG y otros)			más del 90% de las pacientes. - Disminución significativa en la tasa de recaída durante el embarazo.
<b>Sandberg-Wollheim 2011</b>	Cohorte retrospectiva	679 TME IFN-B	Durante embarazo	28 días (media)	- La mayoría de embarazos expuestos a IFN-B se asociaron con RN sanos. - Las tasas de aborto espontáneo y anomalías congénitas fueron similares a población general.
<b>Hellwig 2012 (Alemania)</b>	Cohorte parcialmente retrospectiva	119 TME (IFN-B, AG)	Durante embarazo	IFN-B: 8,8 sem (media) AG: 6,5 sem (media) - 5 pac: exp en durante todo el embarazo	IFN $\beta$ y GLAT no representan un riesgo teratogénico importante en el embarazo. - La lactancia materna exclusiva mostró efectos beneficiosos en la tasa de recaída posparto
<b>Giannini 2012 (Italia)</b>	Cohorte prospectiva	105 TME (IFN-B, AG)	Durante embarazo	ND	- La exposición AG no asocia con mayor frecuencia de abortos espontáneos, ni con resultados fetales negativos.
<b>Fragoso 2013 (Brasil)</b>	Cohorte retrospectiva	61 TME (IFN-B, AG)	Durante embarazo	$\leq$ 8 sem	- La tasa de complicaciones obstétricas y neonatales fue similar en expuestos y no expuestos a TME, excepto por el peso y la altura del recién nacido, que fue menor para las madres que recibieron TME. - La tasa de recaída postparto y las puntuaciones EDSS de las madres fueron significativamente más altas en ausencia de tratamiento.
<b>Coyle 2014 (USA)</b>	Cohorte prospectiva	95 TME (IFN-B)	Durante embarazo	1er trimestre (99% de los casos)	- No hubo un patrón que sugiera un aumento de los resultados negativos con el IFN $\beta$ -1b
<b>Romero 2015</b>	Cohorte prospectiva	423 TME (IFN-B)	Durante embarazo	ND	las tasas de abortos espontáneos y defectos de nacimiento no difirieron de las estimaciones de población disponibles.
<b>Neudorfer 2015</b>	Cohorte parcialmente prospectiva	7342 TME (AG)	Durante embarazo	ND	- Aunque no se recomienda el uso de TME en el embarazo, la exposición a GA parece ofrecer un riesgo similar de anomalías congénitas como se espera en mujeres sanas
<b>Thiel 2016</b>	Series de casos	251 TME (IFN-B-B)	Durante embarazo	32 días	- La exposición a IFN-B en el embarazo temprano no influye en el peso medio al nacer, prematuridad u otros resultados negativos. - El tratamiento con IFN-B se podría continuar de manera segura hasta confirmación del embarazo
<b>Herbstritt 2016</b>	Cohorte prospectiva	151	Durante embarazo	31 días	No se observa un aumento en otros resultados negativos

- ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO -

					en embarazo o parto, incluidos los abortos espontáneos, el parto prematuro, las cesáreas, malformaciones o la reducción del peso al nacer en el grupo expuesto. AG durante el primer trimestre del embarazo parece ser seguro y sin efecto teratogénico.
<b>Cuello 2017 (España)</b>	Estudio observacional descriptivo, de diseño longitudinal prospectivo	4 TME (no se especifica)	Durante embarazo	6,5 sem	- El embarazo no repercute negativamente en el curso de la EM y que no existe mayor morbilidad obstétrica comparado con mujeres sanas.
<b>Raed Alroughani 2017 (Kuwait)</b>	Estudio transversal basado en el registro nacional de EM	89 TME (IFN-B, Fingo, NTZ)	Depende del TME y su período de lavado	Depende del TME	La recurrencia durante el embarazo es más alta que las tasas publicadas anteriormente. El uso de terapias de alta eficacia con largos períodos de lavado antes de la concepción se asoció con un mayor riesgo de recaídas durante el embarazo. La recaída posparto fue similar a la de informes anteriores
<b>Bsteh G 2018 (Austria)</b>	Cohorte prospectiva	167 TME: IFN-B, AG, DMF Fingo, NTZ	Depende del TME y su período de lavado	Depende del TME	- El riesgo de recaída y progresión de la discapacidad en embarazo se predijo mediante: recaídas previas a la concepción, la mayor puntuación de EDSS en la concepción, el uso previo de H-TME y período de lavado prolongado. - Recaída posparto y progresión de la discapacidad se asociaron con: recaída previas y durante el embarazo, y el uso previo de H-TME. - El reinicio temprano de TME redujo el riesgo de recaída postparto. - Se debe adoptar un enfoque personalizado para planificar el embarazo en mujeres con EM mientras se administra H-TME

AG: Acetato de glatiramero, IFN-B: interferon beta, Fingo: fingolimod, NTZ: natalizumab, TME: Farmacos modificadores del curso de la enfermedad, H-TME: Farmacos modificadores del curso de la enfermedad de alta eficacia, exp: exposición.

**1.12.2. PRINCIPALES COHORTES EN EM Y EMBARAZO NACIONALES:**

**Tabla 15:** principales cohortes EM y embarazo a nivel nacional

Autor	Tipo de estudio	Embarazos expuestos (n)	Tipo de exposición	Tiempo de exposición	Conclusiones
<b>De las Heras 2007 (España)</b>	Cohorte retrospectiva	34 TME (no se especifica)	Durante embarazo	5.4 sem (media)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La suspensión de TME previa a concepción y reinicio tras el parto fue lo más habitual.</li> <li>- La exposición accidental a TME no afectó los resultados del embarazo ni aumentó las tasas de malformación.</li> <li>- El embarazo se asoció con una tasa reducida de recaída.</li> <li>- No se objetivo factor de riesgo para recaídas durante o después del embarazo</li> </ul>
<b>Cuello 2017 (España)</b>	Estudio observacional descriptivo, de diseño longitudinal prospectivo	4 TME (no se especifica)	Durante embarazo	6,5 sem	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El embarazo no repercute negativamente en el curso de la EM y que no existe mayor morbilidad obstétrica comparado con mujeres sanas.</li> </ul>

AG: Acetato de glatiramero, IFN-B: interferon beta, Fingo: fingolimod, NTZ: natalizumab, TME: Farmacos modificadores del curso de la enfermedad, H-TME: Farmacos modificadores del curso de la enfermedad de alta eficacia, exp: exposición.



## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**





La entrada de la EM en la era de tratamiento es un hecho relativamente reciente. Hasta la introducción de las terapias modificadoras de la enfermedad (TME), la EM no suponía un problema en cuestiones relacionadas con la maternidad. Dado el potencial teratogénico de todos los TME, se aconseja la planificación de todos los embarazos, con el objetivo de sopesar los posibles riesgos de exposición fetal a TME, frente al riesgo materno de recaídas y progresión de la enfermedad si continúan con el tratamiento (Butler M, et al 2015). Nuestra hipótesis de trabajo sería:

1. La suspensión de los TME antes de la concepción puede suponer un aumento de brotes antes y durante la gestación, con riesgo de empeoramiento del pronóstico de nuestras pacientes.
2. El riesgo de brotes durante el embarazo depende del TME utilizado previamente.
3. El reinicio precoz del TME disminuye el riesgo de recaídas post-parto.





## **3. OBJETIVOS**



Para la confirmación de nuestra hipótesis de trabajo planteamos los siguientes objetivos:

**3.1. OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Evaluar el efecto de la interrupción de diferentes terapias que modifica el curso de la enfermedad (TME) antes del embarazo con respecto a la aparición de recaídas.

**3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Determinar el perfil clínico (edad, tipo de EM, tratamiento recibido, comorbilidad y actividad de la enfermedad) de las pacientes con EM que desean ser madres.
- Analizar la evolución de la EM en cuanto a aparición de recaídas y progresión de la discapacidad evaluada mediante la escala EDSS durante el embarazo y el parto.
- Analizar el riesgo de complicaciones obstétricas en las madres con EM.
- Analizar el riesgo de bajo peso al nacer y malformaciones congénitas de los hijos de madres con EM.





## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**





#### **4.1. POBLACIÓN A ESTUDIO:**

---

Nuestro estudio se realizó en la Marina Baixa y Alicante, dos áreas de salud de la provincia de Alicante, con una población combinada de aproximadamente 500 000 personas. Las pacientes con EM fueron atendidas en consultas monográficas hospitalarias. El sistema sanitario en España es universal y de libre acceso. Todas las mujeres con EM definida y deseo gestacional fueron incluidas en nuestro estudio. La duración del estudio fue de 9 años (desde mayo de 2009 hasta junio de 2018).

#### **4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

---

- Mujeres mayores de 18 años
- Diagnóstico de EM realizado según los criterios de McDonald vigentes en la fecha del diagnóstico
- Deseos de embarazo
- Consentimiento informado (CI) de la paciente

#### **4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

---

- Negativa del paciente a participar en el estudio
- Pacientes en las que no se dispusiera de datos clínicos del año previo a la gestación o a la decisión de embarazo.

#### **4.4. DISEÑO DEL ESTUDIO:**

---

##### **4.4.1. Tipo de estudio:**

Se trata de un estudio observacional. El seguimiento de las pacientes se realizó desde el momento de expresar el deseo de embarazo (visita basal). La información de los brotes y de las lesiones por resonancia magnética en el año anterior a la visita basal se obtuvieron de la historia clínica. Las pacientes tenían programadas consultas de seguimiento cada 6 meses aproximadamente.

La planificación del embarazo se valoró teniendo en cuenta la condición de las pacientes, y se les proporcionó información actualizada que incluía el riesgo de brotes y el impacto potencial de los medicamentos sobre el feto. La decisión final sobre el momento de suspender la TME fue tomada por la paciente.

Las evaluaciones clínicas del EDSS se realizaron por neurólogas y neurólogos certificados en la valoración de la escala ([www.neurostatus.net](http://www.neurostatus.net)). La progresión de la discapacidad se definió como un aumento de al menos 1 punto entre la EDSS de referencia y la EDSS a 6 meses posparto si la EDSS de referencia era inferior a 5,5 puntos y al menos 0,5 puntos si la EDSS de referencia era superior a 5,5 puntos, o al menos un aumento de 1,5 puntos si la EDSS de referencia era de 0 puntos

Si bien no se aplicó un protocolo específico de exploración de los RN, estos fueron valorados por los pediatras según práctica clínica habitual.

##### **4.4.2. Variables del estudio:**

###### **4.4.2.1. Variables demográficas y clínicas de nuestro estudio:**

- Edad deseo de embarazo: Variable cuantitativa continua. Se midió en años completos

- Duración de la enfermedad: variable cuantitativa continua
- Número de brotes en el año previo al embarazo, durante la gestación y en el postparto: variable cuantitativa discreta expresada en número brotes/ año.
- Puntuación en la escala EDSS antes del embarazo y a los 6 meses postparto: variable cuantitativa continua que determina de 0 a 10 el grado de discapacidad en un paciente con EM.
- TME previo al embarazo: Variable cualitativa binaria Sí/No. En caso afirmativo se especificará el tipo de TME.
- Retirada del TME antes de la concepción: Variable cualitativa binaria Sí/No.
- Tiempo transcurrido desde la retirada del TME hasta concepción: variable cuantitativa continua
- Hábito tabáquico: Variable cualitativa binaria Sí/No. En caso afirmativo se especificará su continuación/ suspensión durante el embarazo.
- Hábito enólico: Variable cualitativa binaria Sí/No. En caso afirmativo se especificará su continuación/ suspensión durante el embarazo.
- Otras enfermedades relevantes: Variable cualitativa binaria Sí/No. En caso afirmativo se especificará el tipo de enfermedad coexistente.
- Reproducción asistida: Variable cualitativa binaria Sí/No. En caso afirmativo se especificará el tipo de técnica empleada.
- Resultado embarazo: Variable cualitativa nominal politómica: aborto espontáneo, aborto electivo, o parto.
- Parto a término: Variable cualitativa binaria Sí/No.

- Tipo de parto: Variable cualitativa nominal politómica: Vaginal/ Cesárea/ Fórceps/ Epidural.
- Complicaciones obstétricas: Variable cualitativa binaria Sí/No. En caso afirmativo se especificará el tipo de incidencia.
- Bajo peso del recién nacido: Variable cualitativa binaria Sí/No.
- Malformaciones en el recién nacido: Variable cualitativa binaria Sí/No. En caso afirmativo se especificará el tipo de alteración.
- Reinicio precoz del TME tras el parto: Variable cualitativa binaria Sí/No.
- Lactancia materna: Variable cualitativa (o categórica) binaria Sí/No.

#### 4.4.2.2. Definiciones de variables del estudio:

- Amenaza de aborto: presencia de hemorragia de origen intrauterino antes de la 20 semana 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.
- Aborto espontáneo: embarazo que termina espontáneamente antes de las 22 semanas completas de gestación.
- Aborto electivo: terminación de gestación inducida médicamente debido a un defecto fetal, razón personal, condición médica en la madre, etc.
- Amenaza de parto pretérmino: presencia de dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas desde las 22 hasta las 37 semanas de gestación.

- Brote o Recaída: aparición de síntomas nuevos o recurrentes asociados a hallazgos objetivos típicos de EM con una duración de al menos 24 horas en ausencia de fiebre o infección.
- Muerte fetal tardía: pérdida fetal después de las 22 semanas completas de gestación (en el útero, o durante el parto).
- Progresión de la discapacidad: aumento de al menos 1 punto entre el EDSS basal y el EDSS posparto de 6 meses si el EDSS basal era inferior a 5,5 puntos y al menos 0,5 puntos si el EDSS basal estaba por encima de 5,5 puntos, o al menos un aumento de 1,5 puntos si la línea de base EDSS fue de 0 puntos.
- Recién nacido a término: niños nacidos después de la semana 37 de gestación.
- Recién nacido de bajo peso: niños a término con peso inferior a 2500 gramos.

#### 4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

---

Las variables cualitativas se expresaron en forma de porcentaje y se compararon con la prueba de Pearson en caso de distribución normal. Las variables cuantitativas se informaron como media  $\pm$  DE y se compararon con la prueba de Student o la U de Mann-Whitney según las condiciones paramétricas o no paramétricas.

Para determinar si hubo diferencias en la tasa de recaída entre las diferentes líneas de tratamiento, se consideró el número de recaídas como una distribución de Poisson y se estimaron modelos log-lineales; con ellos, también calculamos las relaciones de tasas, tanto crudas como ajustadas para posibles variables de

confusión (período de lavado, edad a la que comenzaron a desear el embarazo y la duración de la enfermedad).

Para determinar la bondad de ajuste del modelo, nuestros resultados se compararon con el modelo nulo a través de la prueba de razón de probabilidad. Con los modelos multivariados, se estimó la tasa de recaída y luego se utilizó en gráficos cartesianos para ayudar a analizar los resultados.

Todos los cálculos se realizaron con una significación estadística del 5% y para cada parámetro relevante, calculamos el intervalo de confianza (IC) del 95%. El paquete estadístico utilizado fue el IBM SPSS Statistics 25.

#### 4.6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES:

---

En todo momento se siguieron las guías de buena práctica clínica. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Marina Baixa. toda la investigación se completó de acuerdo con la declaración de las directrices de Helsinki para la práctica de la investigación. El consentimiento informado se obtuvo de todas las pacientes



## 5. RESULTADOS





## 5.RESULTADOS:

### 5.1. Análisis descriptivo de la muestra total:

Durante el período de estudio, se evaluaron 75 planes de embarazo (66 mujeres). Las características basales de las pacientes se resumen en la tabla 18. La edad promedio de deseo de embarazo fue de  $32,1 \pm 4,2$  años, la duración media de la enfermedad fue de  $6,1 \pm 4,2$  años y su EDSS basal promedio fue  $1,2 \pm 1$ . Se identificaron 7 brotes (en 7 mujeres) en el año anterior a la visita basal lo que supuso una tasa anualizada de brotes de 0,09. Seis estaban siendo tratadas con IFN-B y una con AG. La RMN cerebral basal realizada un año antes de la visita basal estuvo disponible en 62 de 75 mujeres (83%) y mostró datos de actividad (aparición de nuevas lesiones en T2 o lesiones captantes de Gd) en 3 pacientes.

Tabla 16:

Características basales clínicas y demográficas de la cohorte estudiada (n=75)	
Edad deseo embarazo (años)	32,1 + 4,2
EDSS previo embarazo	1,2 + 1
Duración de la EM (años)	6,1 + 4,2
Nº brotes año previo (TAB)	7 (0,09)
<b>TMEs utilizados antes de la gestación:</b>	
- Ninguno	2 (2,7%)
- IFN-B	45 (60%)
- AG	7 (9,3%)
- DMF	2 (2,7%)
- Fingolimod	7 (9,3%)
- Natalizumab	10 (13,3%)
- Rituximab	2 (2,7%)

## 5.2. Análisis descriptivo de los diferentes grupos en función de la actitud tomada con respecto al TME para la planificación de los embarazos:

---

De los 75 planes de embarazo, solo dos casos fueron mujeres sin tratamiento previo, encontrándose las 73 restantes con TME en el momento en el que manifestaron sus deseos de embarazo (97%). 42/73 pacientes (58%) suspendieron el TME antes de la concepción, y 31/73 pacientes restantes (42%) decidieron continuar con el TME hasta la confirmación del embarazo.

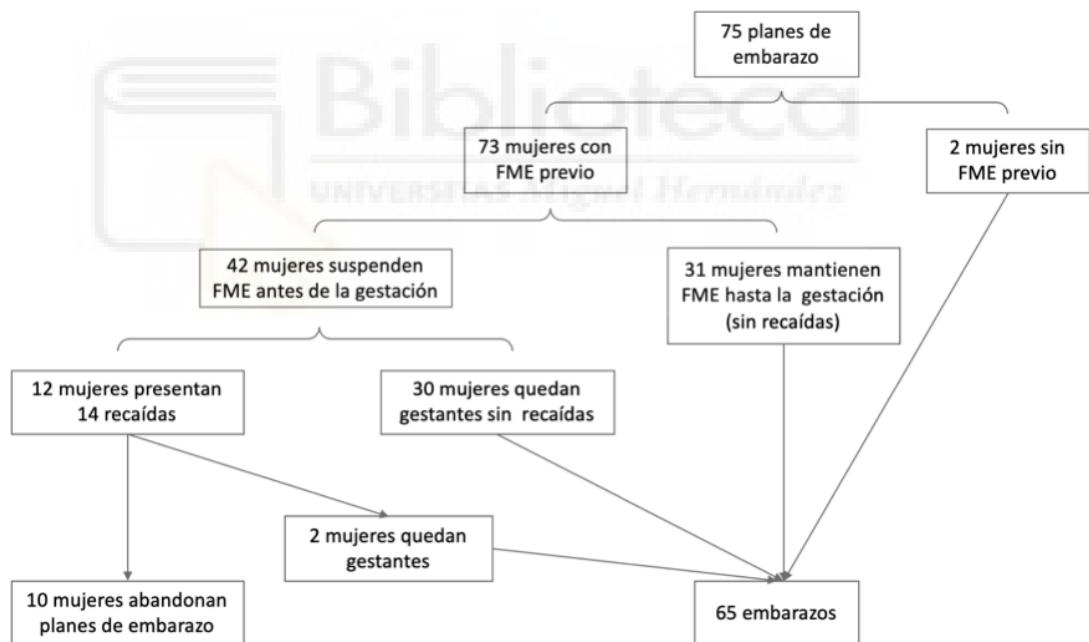
En el grupo de mujeres que descontinuaron las TME antes del embarazo, 27 estaban en tratamiento con IFN- $\beta$  (64%), 7 con fingolimod (17%), 4 con acetato de glatiramero (10%), 2 con dimetilfumarato (5%) y 2 con natalizumab (5%). En el grupo de mujeres que continuaron con TME hasta la confirmación del embarazo, 18 estaban en tratamiento con IFN- $\beta$  (58%), 8 con natalizumab (26%), 3 con acetato de glatiramero (10%) y 2 con rituximab (6%). En la tabla 19 se resume la distribución de las pacientes según la actitud con respecto al TME en la planificación de los embarazos.

**Tabla 17:**

Actitud en la planificación del embarazo en función del TME previo								
TME	Ninguno	IFN-B	AG	DMF	Fingo	NTZ	RTX	
Retirar antes	0	27	4	2	7	2	0	
Retirar embarazo	0	18	3	0	0	8	2	
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	2	45	7	2	7	10	2

Durante el estudio, se evaluaron los 75 planes de embarazo (66 mujeres). En el brazo de las 31 mujeres que decidieron mantener el TME hasta confirmación de embarazo, no se registró ningún brote, mientras que se identificaron 14 brotes en 12/ 42 mujeres (29%) que suspendieron el TME antes de la gestación ( $p < 0,001$ ). Diez de las 12 mujeres que experimentaron brotes después de discontinuar el TME reiniciaron su TME anterior suspendiendo los planes de embarazo. El tiempo medio de lavado hasta el embarazo fue de  $4,5 \pm 3,5$  meses.

**Figura 12:** Diagrama de las pacientes incluidas en el estudio



### 5.3. Análisis descriptivo del total de las gestantes:

---

Se recogió información de un total de 65 embarazos. Los 10 planes de embarazo que no acabaron en gestación correspondieron, como ya hemos comentado previamente, a mujeres que presentaron brotes tras la retirada de TME y abandonaron, al menos temporalmente, sus deseos de maternidad. Una mujer con embarazo no deseado expuesta a natalizumab optó por aborto electivo y no se incluyó en el estudio. Todos los embarazos fueron planificados. Solo dos mujeres mencionaron consumo de alcohol o tabaco durante el embarazo. Cuatro mujeres se embarazaron con técnicas de reproducción asistida (6.2%).

Las características basales de las gestantes se resumen en la tabla 20. La edad promedio de deseo de embarazo fue de  $32,1 \pm 4,2$  años, la duración media de la enfermedad fue de  $6,1 \pm 4,2$  años y su EDSS basal promedio fue  $1,2 \pm 1$ . Se identificaron 6 brotes en el año anterior a la visita basal lo que supuso una tasa anualizada de brotes del 0,09. La mayoría de las gestantes se encontraban en tratamiento con TME el año previo a la gestación (96,9%). Las mujeres en tratamiento con fingolimod o natalizumab tuvieron una duración más prolongada de la enfermedad que las mujeres que recibieron IFN- $\beta$  o acetato de glatiramero ( $7,9 \pm 4,1$  vs  $5 \pm 3,4$  años,  $p = 0,01$ ) sin diferencias significativas en la edad o EDSS entre ambos grupos.

Culminaron en parto 59 de los 65 embarazos, las cuales dieron lugar a 61 recién nacidos vivos. Entre las gestaciones que no llegaron a término se incluye un embarazo ectópico (TME previo: DMF) y 5 abortos espontáneos (TME previos: IFN-B, AG, NTZ y DMF).

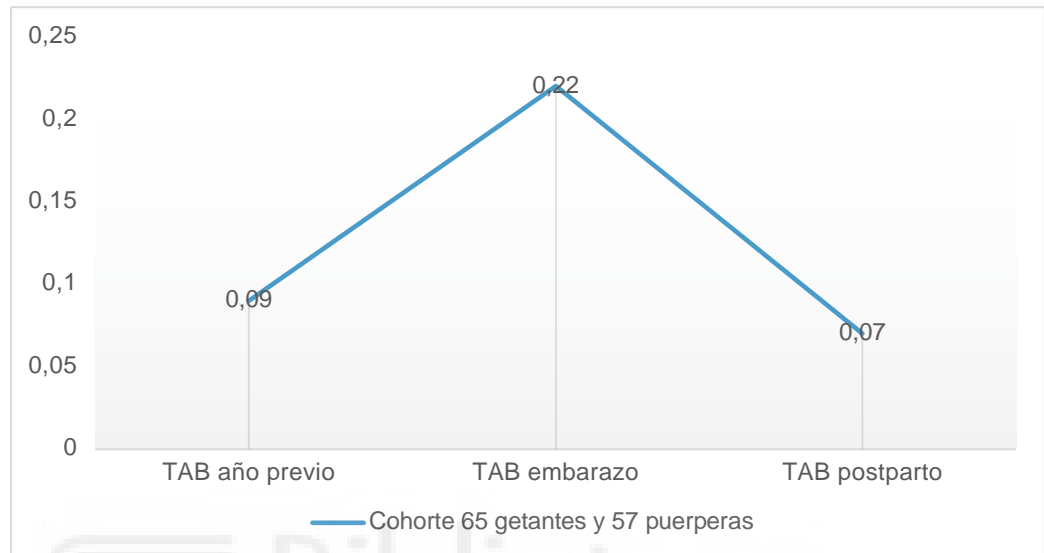
**Tabla 18:**

<b>Características basales clínicas y demográficas del total de gestantes (n=65)</b>	
<b>Edad deseo embarazo (años)</b>	32,1 + 4,2
<b>EDSS previo embarazo</b>	1,2 + 1
<b>Duración de la EM (años)</b>	6,1 + 4,2
<b>Nº brotes año previo (TAB)</b>	6 (0,09)
<b>TMEs utilizados antes de la gestación:</b>	
- Ninguno	2 (3,1%)
- IFN-B	39 (60%)
- AG	6 (9,2%)
- DMF	2 (3,1%)
- Fingolimod	4 (6,2%)
- Natalizumab	10 (15,4%)
- Rituximab	2 (3,1%)

#### **5.4. Evolución de la actividad de la EM durante el embarazo y tras el parto:**

Durante el embarazo se identificaron 11 brotes en 6 mujeres, por lo que la tasa de recaídas anualizada fue de 0,22. Con la excepción de dos mujeres, todas reiniciaron su TME previo tras el parto: 36 en el primer mes (61%) y 48 durante el primer trimestre (81.4%). Las mujeres que sufrieron un aborto no se incluyeron en el análisis posparto. Cuatro pacientes experimentaron cuatro recaídas en el primer trimestre posparto (tasa de recaída: 0.07); tres de ellas no habían reiniciado su TME en el momento de la recaída.

**Figura 13:** Evolución de la TAB en los períodos pregestacional, gestacional y postgestacional del total de las pacientes



Todas las recaídas después del primer trimestre de embarazo y durante el posparto se trataron con metilprednisolona IV (IVMP) 500 mg o 1000 mg durante 3 a 5 días, dependiendo de la gravedad del brote. No se comunicaron brotes en las 4 pacientes que quedaron embarazadas con técnicas de reproducción asistida.

Nuestros resultados en cuanto a evolución de la EM durante el embarazo difieren de los publicados en los estudios de historia natural. Lejos de presentar una disminución de la actividad de la EM durante la gestación, muestran un incremento significativo de brotes durante la gestación en comparación con el año previo. Tampoco hemos observado un aumento de recaídas postparto.

### **5.5. Progresión de la discapacidad (EDSS) en mujeres con EM y embarazo:**

---

De las 6 mujeres que experimentaron brotes durante el embarazo, la información sobre el EDSS a seis meses después del parto estuvo disponible en 5 de ellas, y la progresión de la discapacidad se confirmó en 4 de las 5 pacientes.

Si tenemos en cuenta el global de la muestra, la puntuación EDSS a los 6 meses postparto estuvo disponible en 55/ 59 pacientes; la progresión de la discapacidad tuvo lugar en 2/50 sin recaídas y en 4/5 con recaídas durante el embarazo ( $p < 0.001$ ). Por lo que, la presencia de brotes durante el embarazo incrementa significativamente el riesgo de progresión de discapacidad a largo plazo.



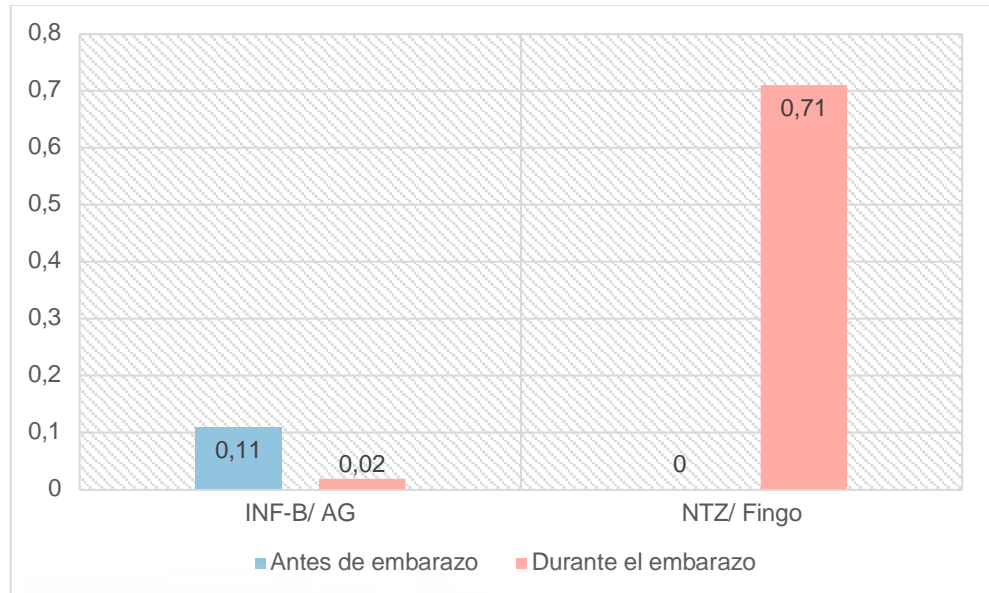
### **5.6. Evolución de la EM durante el embarazo y tras el parto según el TME previo:**

---

Como ya hemos comentado previamente, durante el embarazo 6 pacientes (9.2%) cursaron con 11 recaídas. 3 pacientes recibieron previamente natalizumab, 2 pacientes fingolimod y una paciente IFN-B.

La tasa de recaída entre las pacientes que fueron tratadas con acetato de glatiramero o IFN- $\beta$  fue de 0,11 en el año anterior a la visita basal y disminuyó a 0,02 durante el embarazo. Sin embargo, la tasa de recaída entre las pacientes que tomaban natalizumab o fingolimod fue de 0 en el año anterior a la visita basal, y aumentó a 0,71 durante el embarazo.

**Figura 14:** Tasas de recaídas antes y durante el embarazo de IFN-B/ AG vs Natalizumab/ Fingolimod.

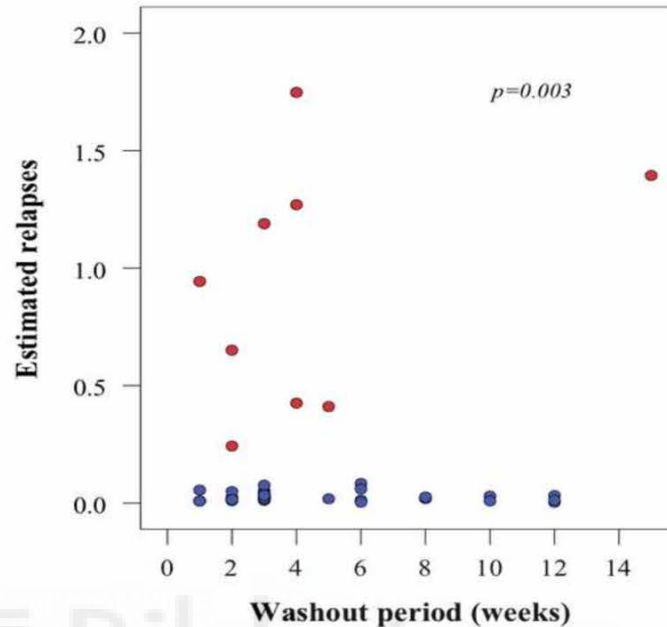


Quando comparamos las tasas de recaídas entre pacientes procedentes de TME de primera línea (IFN-B y AG) y de segunda (fingolimod y natalizumab) no encontramos diferencias estadísticamente significativas antes del embarazo (razón de riesgo = 0.588,  $p = 0.588$ ). Sin embargo, durante la gestación las pacientes que recibieron tratamiento previo con fingolimod o natalizumab presentaron tasa de recaídas significativamente mayor que aquellas que habían recibido IFN-B o AG (razón de riesgo = 0.031,  $p < 0.001$ ). Después de ajustar los resultados por período de lavado, duración de la enfermedad y edad de deseo de embarazo, esta relación se mantuvo significativa (tasa de tasa = 0.038,  $p < 0.003$ ). En la figura 14 podemos ver la naturaleza de esta asociación.



**Figura 15:** Recaídas durante el embarazo en función del TME previo.

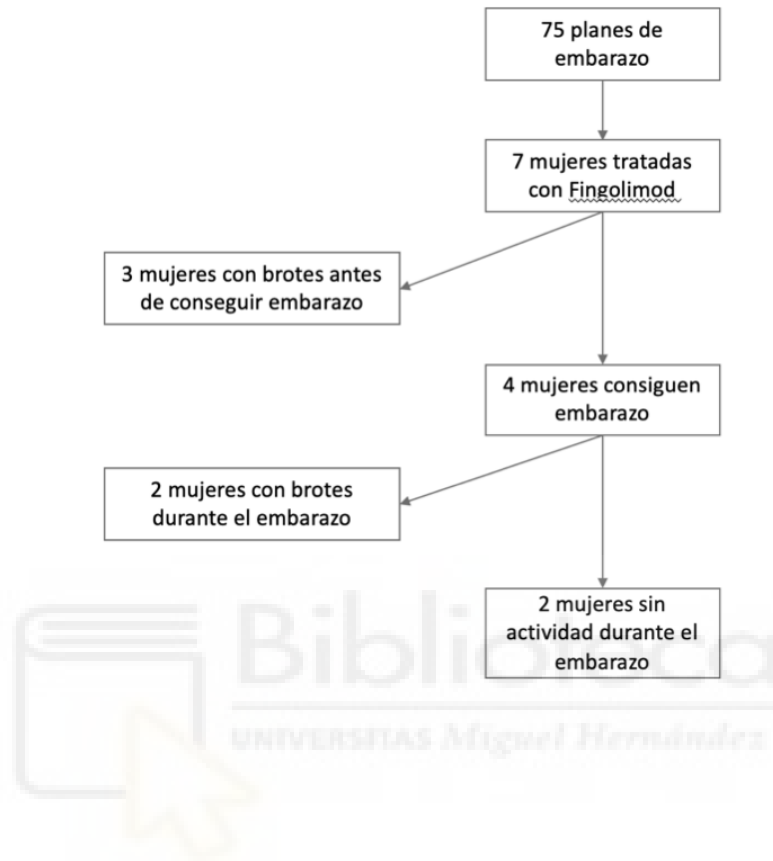
*Azul, mujeres TME previo con IFN-B/AG; Rojo, mujeres TME previo NTZ/ fingolimod*



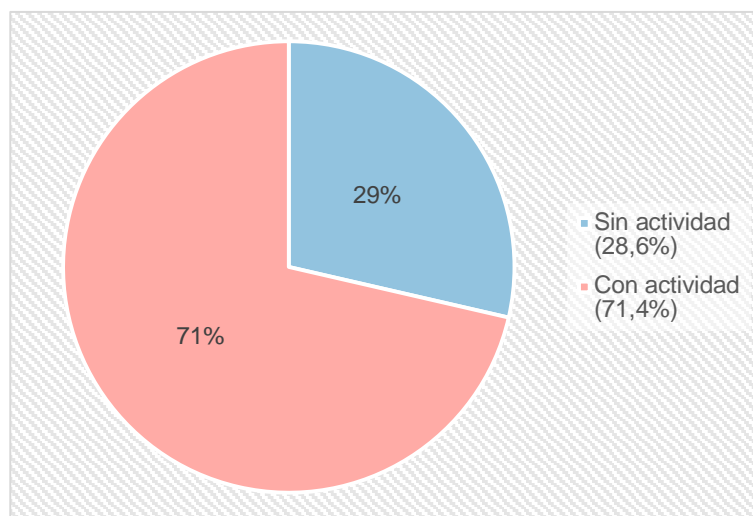
### 5.6.1. Evolución de la EM durante el embarazo en pacientes tratadas previamente con Fingolimod:

En nuestra serie, siete de los planes de embarazo eran pacientes que se encontraban en tratamiento con fingolimod, todas ellas lo suspendieron y cumplieron con el tiempo de lavado correspondiente antes de intentar gestación. Tres de las 7 mujeres presentaron recaídas severas antes de conseguir embarazo por lo que interrumpieron sus intentos y reiniciaron fingolimod. Dos de las 4 restantes que quedaron finalmente embarazadas experimentaron recaídas durante la gestación con empeoramiento residual de EDSS. En definitiva, solo dos de las siete mujeres (28,6%) previamente tratadas con fingolimod quedaron embarazadas sin recaídas antes o durante el embarazo.

**Figura 16:** Flujo de pacientes con fingolimod y embarazo.



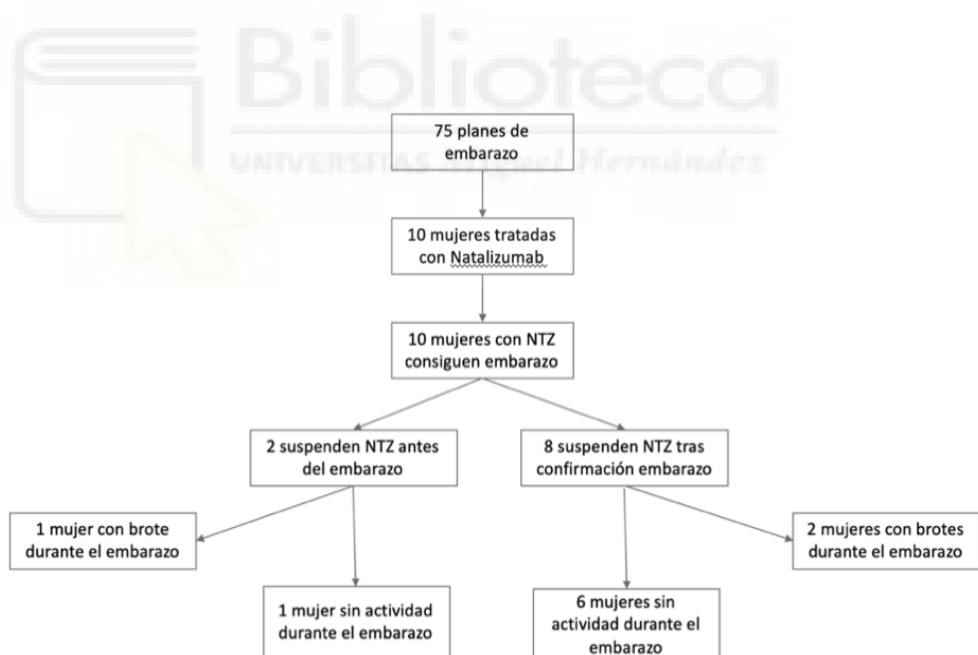
**Figura 17:** Fingolimod y planificación de embarazo (n=7)



### 5.6.2. Evolución de la EM durante el embarazo en pacientes tratadas previamente con Natalizumab:

Diez de los planes de embarazo eran pacientes en tratamiento previo con natalizumab, y todos ellos acabaron en gestación. De las 2 pacientes que suspendieron el tratamiento antes de la gestación, una debutó con un brote durante el embarazo. Dos de las ocho mujeres que interrumpieron natalizumab tras la confirmación del embarazo sufrieron también recidivas durante el segundo trimestre, así como la progresión de la discapacidad.

**Figura 18:** Flujo de pacientes con Natalizumab y embarazo.



### 5.7. Análisis de variables obstétricas

---

Se consideró que un total de 16/65 embarazos (24,6%) presentaron alguna complicación obstétrica. Se detallan a continuación en la tabla 21

**Tabla 19:** complicaciones obstétricas de nuestra cohorte a estudio

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	49	75,5
Crecimiento intrauterino retardado (CIR)	2	3,1
Circular al cuello, riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF)	1	1,5
Desproporción cefalopélvica	1	1,5
Expulsivo prolongado	3	4,6
Oligoamnios fetal	1	1,5
Oligoamnios, CIR	1	1,5
Parto estacionado	1	1,5
Rotura prematura de membranas (RPM)	6	9,3
Total	65	100,0

### 5.8. Análisis de variables neonatales

---

#### 5.8.1. Resultado del embarazo:

Los 65 embarazos dieron lugar a 59 partos con recién nacidos vivos, un embarazo ectópico y 5 abortos espontáneos.

#### 5.8.2. Parto:

De los 59 partos, dos de ellos fueron gemelares y considerados de riesgo. Acabaron en cesárea 21/ 57 partos (36%). Dos pacientes precisaron instrumentalización mediante fórceps (3.5%).

El porcentaje de partos pretérmino en nuestro estudio fue del 14%. Ninguno de los RN fue considerado gran prematuro ya que todos nacieron después de la semana 29.

#### **5.8.3. Peso de los recién nacidos:**

El peso medio al nacer fue de  $3040 \pm 659$  gr; en nuestra serie hubo 9 recién nacidos con bajo peso al nacer (15,3%). El peso al nacer de embarazos expuestos a TME no difirió significativamente de los embarazos no expuestos a TME ( $p = 0,38$ ). Las pacientes expuestas a TME fueron de mayor edad que las no expuestas a TME (33.5 años vs 31.2 años,  $p= 0.02$ ).

#### **5.8.4. Malformaciones congénitas:**

De entre los recién nacidos hubo una malformación; un bebé con exposición intraútero a IFN- $\beta$  que nació con atresia anal y agenesia renal unilateral. Por otra parte, una paciente de nuestra serie quedó embarazada un mes después de la infusión de rituximab (500 mg); esta no experimentó ninguna recaída ni complicación médica durante el embarazo y dio a luz un recién nacido sano a término.

#### **5.8.5. Lactancia:**

Únicamente 2/ 57 puérperas optaron por lactancia natural. La actitud de las 55 restantes fue en favor de la introducción precoz del TME (96,5%).





## 6. DISCUSIÓN





## 6.DISCUSIÓN:

### 6.1. LA PLANIFICACIÓN DE LOS EMBARAZOS EN LA ERA DE TRATAMIENTO:

---

La EM es una enfermedad autoinmune y crónica del SNC que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil. Se estima que el 20-33% de las pacientes tomará la decisión de ser madre tras el diagnóstico. Por ello, aspectos relacionados con el embarazo y el parto son especialmente relevantes en pacientes con EM (Mendibe Bilbao et al., 2016)(Coyle, 2016)(Bove et al., 2014).

Durante muchos años se desconocía la influencia de la EM sobre el curso y el desenlace del embarazo, y viceversa. Por este motivo, se desaconsejaba la concepción a todas las pacientes, ante un potencial efecto negativo del embarazo sobre la evolución de la enfermedad. Sin embargo, los estudios clásicos de historia natural han demostrado que, contrariamente a lo que se pensaba, el embarazo no ejerce ningún impacto negativo en el pronóstico a largo plazo para la mujer con EM. La EM tampoco ejercería ningún impacto negativo en la fertilidad, desarrollo del feto o en la capacidad de parto a término. El asesoramiento actual más preciso sería informar a las pacientes de que el embarazo no supone normalmente un impacto negativo para la enfermedad en el transcurso del tiempo (Wundes et al., 2014) (Vukusic et al., 2004). (Coyle, 2014) (Coyle, 2016).

En los últimos años, cuestiones relacionadas con el embarazo han adquirido un renovado interés y cambio de perspectiva. La entrada de la EM en la “era de tratamiento”, la incorporación progresiva de nuevos TME dentro de su arsenal terapéutico, el uso de TME de alta eficacia y la instauración del paradigma del tratamiento precoz en la EM y en el SCA, han sido factores determinantes. Cada vez resulta más importante el asesoramiento de nuestras pacientes, tanto al inicio de la

enfermedad como durante el curso de la misma sobre aspectos tan importantes como la planificación familiar, la contracepción, el uso de técnicas de reproducción asistida, la planificación del embarazo, el modo de proceder ante una gestación no programada, y la lactancia (Mendibe Bilbao et al., 2016)(Coyle, 2016)(Bove et al., 2014)(Wundes et al., 2014).

El embarazo no suponía un problema para mujeres con EM en la era pre-tratamiento ya que no había un aumento en el riesgo de recaída o problemas que teratogenicidad. Desde la introducción de los TME se aconseja la planificación de todos los embarazos, dado que la mayoría de ellos están contraindicados durante la gestación. El manejo de los distintos TME en vistas a un posible embarazo a corto o medio plazo es fundamental para la buena evolución de nuestras pacientes. Sin embargo, la información al respecto es limitada. Ante la ausencia de estudios controlados no existe un consenso que guíe el proceder terapéutico cuando una paciente con EM se plantea concebir, y las directrices actuales están basadas en opiniones de expertos (Tsui & Lee, 2011)(Wundes et al., 2014) (Hellwig, K., 2019).

El desconocimiento de los potenciales efectos adversos que los diferentes TME pudieran tener sobre el feto y la necesidad de una mayor evidencia al respecto invitan a ser muy cautos. De hecho, la recomendación general es la retirada del TME antes de una gestación programada e inicio del mismo una vez finalizada la gestación o la lactancia. En caso de que tenga lugar un embarazo no programado el tratamiento también debería suspenderse tan pronto se confirme la gestación (Tsui & Lee, 2011)(Wundes et al., 2014) (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) (Hutchinson, M., 2011). 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 según

recomendaciones individuales para cada fármaco. Todos los autores coinciden en que el período de lavado de TME debe ser lo más corto posible para minimizar el riesgo de recaídas (Voskuhl & Momtazee, 2017).

No debemos olvidar que la EM es una enfermedad grave, potencial causa de discapacidad futura, y para la que se dispone actualmente de tratamiento activo que reduce el riesgo de progresión de la 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. El embarazo es motivo importante de suspensión, de retraso, o de no inicio de TME. Resulta en este sentido paradójica la abstención terapéutica en mujeres con EM que tienen intención de conseguir embarazo, y que muchas veces tarda en producirse (Gajofatto & Benedetti, 2015).

Trabajos recientes comienzan a poner de manifiesto que potencialmente las gestaciones se pueden demorar, y que la necesidad de largos tiempos de lavado podrían suponer un impacto negativo para la enfermedad. Un estudio reciente concluye que tiempos prolongados de lavado de TME se asociarían con un mayor riesgo de brotes previo a embarazo, durante el embarazo y en el período post-parto, junto con progresión de la discapacidad (Raed Alroughani et al., 2018). En nuestra serie también hemos objetivado que la retirada previa de TME y tiempos prolongados de lavado del TME se asocian con un incremento significativo en el número de brotes previo a la concepción, comparado con aquellas pacientes que mantienen el tratamiento hasta confirmación del embarazo. Un porcentaje considerable de pacientes que suspendió previamente el TME tuvo que abandonar o postponer su deseo de embarazo por empeoramiento de la enfermedad.

## 6.2. LA IMPORTANCIA DEL TME PREVIO AL EMBARAZO:

---

Como ya hemos comentado previamente, los trabajos de historia natural de EM han demostrado que el embarazo no influye negativamente en el pronóstico de la enfermedad. Además, han permitido establecer el patrón típico de recaídas durante y tras la gestación. En el embarazo característicamente disminuye la actividad de la enfermedad, especialmente en el último trimestre donde hay una reducción profunda de la actividad de la enfermedad; las recaídas pueden ocurrir, pero son mucho menos frecuentes. Tras el parto, se incrementa el riesgo de brotes, y alrededor del 30% de las pacientes recidivarán durante los tres primeros meses postparto. Aunque las recaídas postparto son en general una preocupación importante, en términos generales los efectos del embarazo parecen ser neutrales a largo plazo. Por tanto, la conclusión de estos trabajos es que embarazo y postparto tendrían un impacto neutro en la evolución de la EM (Coyle, 2014) (Coyle, 2016). (Confavreux et al., 1998) (Korn-Lubetzki et al., 1984) (Frith & McLeod, 1988) (Gezzi & Caputo, 1981) (Bernardi et al., 1991).

Datos recientes de una base de datos de EEUU respaldan esta observación, pero es importante incidir en que el uso de TME antes del embarazo fue solo del 20% (Houtchens MK, 2018). Este hecho difiere con la situación clínica actual en la que la mayoría de las pacientes con EMRR se encuentra con tratamiento activo. Según el barómetro de EM en 2015, el 65% de los pacientes estaba en tratamiento en España; si descontamos las formas progresivas (10-15%) y benignas, prácticamente todas las formas EMRR habrían estado en tratamiento (European Multiple Sclerosis Platform, 2015). Estas cifras son similares a las de un estudio norteamericano en el que hasta el 80% de las formas EMRR estaría en tratamiento. Estos datos no serían posibles en algunos países en los que determinados pacientes no puedan acceder a los tratamientos por problemas de aseguramiento (Wang et al., 2016).

El bajo riesgo de recaídas durante el embarazo en pacientes con EM descrito en los estudios clásicos de historia natural de paciente con EM, contrasta con los resultados de un estudio recientemente publicado de Kuwait (Raed Alroughani 2018) y también con los de nuestra serie, los cuales incluyen un 89,9% y un 97,3% respectivamente, de pacientes expuestas previamente a TME en sus cohortes. Nuestros resultados difieren del patrón típico descrito, y serían similares a los de la cohorte de Kuwait (Raed Alroughani, 2018). Lejos de objetivar una reducción de la actividad de la EM durante la gestación, muestran un incremento significativo de la TAB durante en el embarazo respecto a la TAB en el año pregestacional. El aumento en la tasa de recaídas durante el embarazo observado por ambos estudios, sugieren que los conceptos previamente conocidos sobre el riesgo reducido de recaídas durante el embarazo pueden no ser válidos en la era de tratamiento. El uso generalizado de TME podría modificar la evolución natural de la EM durante la gestación y el postparto.

También hemos objetivado una considerable influencia del tipo de TME previo sobre el riesgo de brotes y progresión de la discapacidad. El riesgo de recaídas durante el embarazo fue significativamente mayor en el grupo de mujeres que estaban siendo tratadas previamente con natalizumab o fingolimod, en comparación con aquellas que recibían tratamientos inyectables de primera línea. Además, las pacientes que cursaron con brotes durante la gestación presentaron un riesgo significativamente mayor de progresión de su discapacidad. Por tanto, el embarazo no debería ser considerado como una fase poco activa de la enfermedad en mujeres que se encuentran en tratamiento con TME de segunda línea. En la planificación de los embarazos se aconseja tener en cuenta el riesgo de recaídas según el tipo de TME que esté recibiendo la paciente.

Para una mujer con EM, la decisión de ser madre está muy influenciada por la actividad de su enfermedad y su grado de discapacidad. Es decir, que generalmente las pacientes planean sus embarazos cuando se mantienen libres de actividad, y en estadios tempranos de la enfermedad con TME de primera línea y donde las secuelas

neurológicas son mínimas y/o ausentes (Raed Alroughani et al., 2018) (J.P. Cuello et al., 2014). Sin embargo, aunque en menor proporción, los deseos de maternidad en pacientes que se encuentran en segunda línea terapéutica también son un hecho. Fingolimod y Natalizumab son dos de los TME de segunda línea actualmente más prescritos. Su mecanismo de acción se basa en la inmunosupresión crónica y selectiva, esto significa que su efecto terapéutico depende de la administración continua del fármaco, y finaliza con la suspensión del mismo tras un período de lavado (Novi, G., et al., 2017) (Sempere, A.P et al., 2013) (Hatcher SE, et al.,2016).

Fingolimod está contraindicado durante la gestación por su potencial teratógeno sobre el feto, por lo que se recomienda suspender el tratamiento y mantener un período de lavado de aproximadamente 2 meses antes de planificar un embarazo. Las pacientes tratadas con fingolimod y deseos de maternidad se situarían en un difícil escenario en el que existe alto riesgo de reactivación de la enfermedad antes y/o durante la gestación, con posible efecto rebote asociado, y riesgo de empeoramiento de la discapacidad (Novi, G., et al., 2017) (Sempere, A. P., et al., 2013) (Hatcher SE, et al., 2016) (Raed Alroughani et al., 2018). En nuestra serie, tres de siete mujeres que tomaron fingolimod interrumpieron sus intentos de embarazo debido a recaídas severas; y dos de las cuatro mujeres restantes que quedaron embarazadas experimentaron recaídas durante el embarazo con empeoramiento residual de EDSS. Solo dos de las siete mujeres previamente tratadas con fingolimod quedaron embarazadas sin recaídas antes o durante el embarazo, y con EDSS estable.

Los efectos teratógenicos de Natalizumab son bajos hasta el tercer trimestre de embarazo, ya que previamente no atravesaría la barrera placentaria. Por este motivo podría mantenerse hasta la concepción, y posiblemente su uso sería seguro durante el primer y segundo trimestre (Cree BA et al., 2013) (Coyle PK et al., 2014) (Raed Alroughani et al., 2018). La continuación de natalizumab hasta la concepción puede ser una buena estrategia para prevenir recaídas antes del embarazo, pero no previene de posibles recaídas durante el mismo. También hay evidencia clínica de aumento de la

actividad, fenómeno de rebote y progresión de la discapacidad tras su interrupción (Kleerekooper I, et al.,2018) (Verhaeghe, A. et al., 2014). En nuestra serie, dos de las ocho mujeres que interrumpieron el natalizumab después de la confirmación del embarazo sufrieron recidivas durante el segundo trimestre, así como la progresión de su discapacidad.

En definitiva, la planificación de las gestaciones en mujeres tratadas con Fingolimod o Natalizumab suele ser bastante compleja. El abordaje deberá ser siempre personalizado, y en cada caso el planteamiento podría ser diferente en función de las características clínicas de la paciente. Como recomendación general las pacientes deberán permanecer estables y libre de actividad antes de plantear embarazo; en caso contrario, lo aconsejable sería posponer los planes de gestación

El desescalado a primera línea consiste en cambiar Fingolimod o Natalizumab por un TME más seguro como IFN- $\beta$  o AG, y mantenerlo hasta la concepción. Existen experiencias relativamente exitosas con esta estrategia (Rossi et al., 2013) (Villaverde-González et al.,2017) y en casos seleccionados, en los 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- $\beta$  o AG durante toda la gestación (Miller et al., 2014; Bodiguel et al., 2014) (Montalban, et al., 2018). Sin embargo, en pacientes moderadamente activas o muy activas el desescalado a primera línea suele ser con bastante frecuencia insuficiente (Raed Alroughani et al., 2018). Esta alternativa podría plantearse en pacientes con enfermedades menos activas y que se encuentran en una segunda línea terapéutica por intolerancia o contraindicación de TME previos.

También podría plantearse la opción de cambio a NTZ en aquellas pacientes previamente tratadas con fingolimod (Sempere AP et al., 2013), y la continuación con NTZ en aquellas mujeres que ya están siendo tratadas con este. Esta alternativa es

ventajosa ya que permite la planificación del embarazo a corto plazo, lo cual podría ser útil en pacientes con mayores edades. Sin embargo, como ya hemos comentado, mantener NTZ hasta confirmación del embarazo no previene de recidivas durante la gestación. Considerar mantener NTZ durante todo el embarazo podría ser factible en casos seleccionados de pacientes con EM muy activa. Sin embargo, la exposición a natalizumab durante el tercer trimestre se asocia con una alta incidencia de alteraciones hematológicas, trombocitopenia y anemia en los recién nacidos. En estos casos se recomienda disponibilidad de pediatra en el momento del parto y seguimiento estrecho posterior para diagnóstico precoz y tratamiento de posibles complicaciones (Haghikia A et al., 2014). La alternativa más plausible en la actualidad sería mantener NTZ hasta el segundo trimestre dado que en este tiempo no atravesaría la barrera placentaria e introducirlo precozmente tras el parto (Cree BA et al., 2013) (Coyle PK et al., 2014) (Raed Alroughani et al., 2018).

El cambio de Fingolimod o Natalizumab por TME inductores de segunda línea, Cladribina y Alemtuzumab, es una decisión que es utilizada cada vez más. Ambos tratamientos cuentan con la ventaja de que sus efectos farmacodinámicos se prolongan mucho más allá que su vida media farmacocinética, por lo que podrían usarse con seguridad en mujeres con EM que planean un embarazo una vez finalizado su período de lavado. Sin embargo, requieren de una planificación del embarazo a medio o largo plazo.

Otros TME también inductores de alta eficacia como rituximab y ocrelizumab, pese a la contraindicación de su uso durante el embarazo según ficha técnica, también podrían teóricamente ser usados en mujeres con EM que planeen un embarazo. El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 que se usa con frecuencia fuera de indicación para tratar EMRR muy activas y refractarias a otros TME. Su efecto biológico, basado en la depleción de células B, persiste mucho después de la eliminación del fármaco (Breedveld F, et al., 2007). Una mujer de nuestra serie quedó embarazada en el primer mes tras la infusión de rituximab (500 mg). La paciente fue seguida



prospectivamente y no experimentó ninguna recaída o complicación médica durante el embarazo. Rituximab podría prevenir las recaídas sin evidencia de efectos adversos importantes durante el embarazo. Sin embargo, es necesaria una mayor experiencia para determinar la eficacia y seguridad del rituximab en el embarazo, así como la de otros agentes anti-CD20 (Ocrelizumab) en mujeres con EM. La evidencia publicada con el uso de rituximab es limitada. Se ha publicado una serie de 11 casos de embarazos en mujeres con enfermedades desmielinizantes tratadas con rituximab dentro de los 6 meses de concepción. Ninguna de las pacientes experimentó una recaída antes de la concepción o durante el embarazo. Se informó que todos los niños estaban sanos al nacer y se mantuvieron sanos durante el seguimiento (Das, G. et al., 2018).

La planificación de embarazo en mujeres que estén siendo tratadas con TME de primera línea es mucho más sencilla. A diferencia de las pacientes tratadas con TME de segunda línea, el estado de inmunotolerancia durante la gestación sí ejerce un efecto protector frente a la enfermedad pese a la suspensión del tratamiento activo. La interrupción de los TME inyectables de primera línea, el acetato de glatiramero y el IFN- $\beta$  se asociaron con un riesgo del 29% de recaída antes de lograr el embarazo. Teniendo en cuenta que no se han identificado problemas de seguridad, ambos TME pueden administrarse de manera segura hasta que se confirme el embarazo para evitar recaídas tempranas (Thiel, S. et al., 2016) (Herbstritt, S. et al., 2016) (Bodiguel et al., 2014) (Fragoso, 2014) (Ghezzi et al., 2013). Todavía no se ha establecido un período de lavado definitivo para TME pero los expertos suelen recomendar unas dos semanas aproximadamente y, debido a su corta vida media, hay autores que consideran que podría mantenerse hasta confirmación de la gestación. La teriflunomida está contraindicada durante el embarazo por su potencial teratógeno y debe eliminarse con un procedimiento de eliminación acelerada (Raed Alroughani et al., 2018).

### 6.3. POSPARTO, LACTANCIA Y RECIÉN NACIDO:

---

Los datos de estudios de historia natural confirman un aumento del riesgo de recaída posparto (Houtchens MK et al. 2018) (Raed Alroughani et al. 2018) (Vukusic, S. et al 2004), (Portaccio, E. et al., 2014). Sin embargo, en nuestro estudio no observamos un mayor riesgo de recaídas en el primer trimestre posparto. Hay varios factores que pueden disminuir el riesgo. Existe cierta evidencia de que la reanudación temprana de TME puede reducir el riesgo de recaídas posparto (Portaccio E, et al 2014). Un estudio italiano informó de que la proporción de mujeres que reanudaron la TME en el primer mes y el primer trimestre después del parto fue del 11% y del 21,1%, respectivamente (Portaccio E, et al 2014). De acuerdo con la base de datos estadounidense antes mencionada, estas proporciones fueron de 8,3% y 12,9%, respectivamente (Houtchens MK, et al., 2018). En nuestra serie, estas proporciones fueron mucho más altas, 61% y 81.4%, respectivamente. La alta exposición a TME preconcepción y la reanudación temprana de TME en nuestra serie podría explicar la baja tasa de recaída en el posparto.

Existen importantes diferencias en relación al porcentaje de mujeres que optan por la lactancia materna; los valores oscilarían entre el 30-70 según las series publicadas. Estas diferencias podrían ser reflejo de heterogeneidad cultural, geográfica, y también de factores relacionados con la enfermedad (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) (De Las Heras et al., 2007) (Beaber et al., 2014). La decisión sobre los beneficios potenciales de la lactancia materna frente al reinicio del tratamiento para reducir el riesgo de recaída posparto debe ser individualizada (Raed Alroughani et al., 2018). Es importante clarificar el efecto de la lactancia natural sobre la prevención de brotes posparto antes de su recomendación. La lactancia podría ser beneficiosa para pacientes con actividad leve; sin embargo, en aquellos casos de alta actividad se recomienda reanudar precozmente el TME tras el parto, ya que el retraso del mismo podría ser perjudicial para la paciente e incrementar riesgo de brotes posparto (Saraste et al. 2007; Portaccio et al., 2014)

(Langer-Gould et al., 2009) (Fernandez Liguori et al., 2009) (Vukusic et al., 2004) (Pastò et al., 2012) (Portaccio et al., 2011). En nuestra serie, únicamente el 3% de las madres optaron por lactancia natural tras el parto. El hecho de que una proporción elevada de las pacientes (97%) declinara la lactancia materna a favor de la reintroducción temprana del TME, podría explicarse por el elevado porcentaje de mujeres que se encontraba en tratamiento con TME antes del embarazo.

La experiencia con IFN- $\beta$  y AG durante la lactancia no ha demostrado efectos perjudiciales sobre el RN. 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 el de IFN- $\beta$  o sobre todo de AG no fueran excluyentes. Y dado que ambas opciones pueden presentar efectos positivos en prevención de actividad posparto de la EM, su uso podría estar justificado, al menos en pacientes de alto riesgo o actividad.

La mayoría de los trabajos dirigidos hacia el análisis del curso del embarazo y parto en mujeres con EM no han objetivado mayor riesgo de mala evolución durante el embarazo ni durante el parto; tampoco parece existir mayor riesgo para el RN (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, algunas investigaciones han sugerido posible relación entre grado de discapacidad de las pacientes y la probabilidad de complicaciones. Las madres con EM suelen tener mayor edad (Kelly et al., 2009), y tras ajustar por edad materna, se ha descrito en algunos estudios una menor progresión en la segunda fase del parto, mayores tasas de inducción y necesidad de parto instrumentado, que se han atribuido a mayor grado de fatiga y debilidad de musculatura perineal. Los deseos de maternidad en una mujer con EM están muy influenciados por el grado de discapacidad. Generalmente, las pacientes planean sus embarazos en fases iniciales de la enfermedad en las que la actividad de la enfermedad está bien controlada y donde las secuelas neurológicas son mínimas o ausentes (Raed Alroughani et al., 2018) (J.P. Cuello et al., 2014). Sin embargo, se postula que las

mujeres con EM con mayor nivel de discapacidad, podrían asociar tasas más elevadas de parto instrumentado o cesáreas que la población general (Van Der Kop et al., 2011) (Yalcin et al., 2017) (De Las Heras et al., 2007), (Jalkanen et al., 2010) (Lu, Zhu, et al., 2014) (Lu et al., 2013) (Dahl et al., 2006) (Dahl et al., 2005) (Chen et al., 2009) (Kelly et al., 2009) (Confavreux et al., 1998) (Fragoso et al., 2013) (Patti et al., 2008) (Worthington et al., 1994). Existe también gran variabilidad de resultados 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 además de aspectos clínicos, las grandes diferencias geográficas e incluso culturales en relación a este aspecto (OECD 2017). En nuestra serie, las gestantes tenían una edad media de 32 años y un EDSS basal promedio de 1.2. Un 3,5% de los partos precisó instrumentalización mediante fórceps, y 37% acabó en cesárea, cifra algo superior a la tasa de cesáreas en nuestro país (Ministerio de Sanidad, 2013) y a otras series de pacientes publicadas en España (De Las Heras et al., 2007) (Cuello et al., 2017). La mayor tasa de cesárea encontrada en nuestro estudio probablemente pueda ser explicada por la mayor edad de las pacientes, ya que la edad es el principal factor influyente (Ministerio de Sanidad, 2013) (OECD, 2017), aunque no se puede descartar una mayor predisposición de los profesionales sanitarios a practicar cesáreas en pacientes aparentemente más complicadas o con patologías asociadas (Bove et al., 2014).

Cuando se contempla la posibilidad de embarazo surgen preocupaciones sobre los riesgos de una potencial exposición fetal a determinados TME (Coyle, 2016) (Mendibe Bilbao et al., 2016)(Wundes et al., 2014). Los recién nacidos sanos han sido el resultado más común en nuestro estudio. Sin embargo, hemos detectado un caso de anomalía congénita mayor; un RN con exposición in útero al IFN- $\beta$ , nació con atresia anal y agenesia renal unilateral. Esto es importante dado que en 42 embarazos hubo exposición a TME durante las primeras semanas de gestación; y es entre la tercera y octava semanas embrionarias cuando tiene lugar la organogénesis, y cuando la sensibilidad a los teratógenos y el riesgo de malformaciones es máximo (Selevan et al., 2000). En el caso de RN expuestos a IFN- $\beta$  hemos contabilizado un total 52 casos de

anomalías congénitas, aunque en los registros de IFN- $\beta$  1a im no se especifica qué 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 solo caso incluido en dos estudios diferentes (Hellwig et al., 2012) (Thiel et al., 2016) y una tetralogía de Fallot.

Aunque nuestro estudio no estaba diseñado para la detección de abortos se objetivó una tasa de abortos del 7,7% con una edad media de las gestantes de 32 años. La edad materna es un factor de riesgo independiente para aborto espontáneo. El riesgo de aborto espontáneo en la población general oscila entre un mínimo de 8.7% a la edad de 22 años hasta un 84.1% a la edad de 48 años o más. En mujeres de 25 a 35 años varía entre el 11.1% y el 23% (Regan & Rai, 2000) (Nybo Andersen et al., 2000). Nuestras cifras resultaron comparables con las de la población general. Es posible que esta cifra no represente la verdadera tasa de abortos en nuestra muestra ya que no se puede descartar que algún aborto en las primeras semanas de gestación pasara desapercibido.

La incidencia de partos pretérmino en la población general ha ido aumentando progresivamente en países occidentales. Actualmente oscila alrededor del 10% de todas las gestaciones. Este hecho se relaciona con el incremento de la edad materna, el uso de terapias de reproducción asistida y los embarazos múltiples (Aguarón de la Cruz, 2013). El porcentaje de partos pre-término en nuestro estudio es del 14%, cifra se que sitúa dentro de lo esperado para la población general. Ninguno de los RN fue considerado gran prematuro ya que todos nacieron después de la semana 29.

En los últimos años se ha incrementado en España la cifra de RN de bajo peso, situándose entre el 8 y 9% de los RN en la población general. Entre las causas destacan el aumento de la prematuridad, los embarazos múltiples y los tratamientos de fertilidad; también influyen el consumo de tabaco y alcohol por parte de la madre, así como el bajo nivel socioeconómico (OECD, 2014) (Europeristat Network, 2010). Existe controversia sobre si los niños nacidos de madres con EM tienen riesgo de menor peso y talla al nacer (Coyle, 2016) (Dahl et al., 2008) (Chen et al., 2009) (Hellwig, Brune, et al., 2008). Hay autores que sugieren que podría tratarse simplemente de factores de confusión: las madres con EM suelen tener más edad en el momento de la gestación, y en algunos trabajos cuando se tiene en cuenta este dato y otros factores no se confirma la asociación entre madres con EM y bajo peso al nacer (Van Der Kop et al., 2011). También se ha comunicado que la exposición intrauterina a IFN- $\beta$  se podría correlacionar con menor peso del recién nacido y mayor tasa de prematuridad (Weber-Schoendorfer & Schaefer, 2009) (Boskovic et al., 2005) (Amato et al., 2010) (Fragoso et al., 2013) (Giannini et al., 2012), (Patti et al., 2008) (Hellwig et al., 2012) (Weber-Schoendorfer & Schaefer, 2009) (Lu et al., 2012). En nuestra serie encontramos un 15% de RN de bajo peso, cifra algo elevada pero similar a la descrita en otros trabajos (Fragoso et al., 2009) (Salminen et al., 2010). Entre los factores relacionados con este porcentaje de RN de bajo peso podrían estar el hecho de que 2 de las 65 gestaciones fueron gemelares y también el que en 4 de ellas se utilizaran TRA. Aunque el peso de los RN expuestos a TME fue discretamente menor que el de los no expuestos, las diferencias no fueron significativas.

Se ha comunicado que las mujeres con EM utilizan con más frecuencia terapias de reproducción asistida que el resto de la población. En nuestra serie obtuvimos una cifra del 5,3% que, aunque elevada, no difiere 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).

#### **6.4. LIMITACIONES:**

---

A pesar de ser una de las mayores series publicadas en nuestro país, el tamaño muestral sigue siendo pequeño y podría no tener potencia suficiente como para demostrar diferencias en algunas de las variables exploradas. Por otra parte, el número de pacientes que reciben cada tipo de TME diferente es reducido, lo que podría limitar la generalización de nuestros hallazgos. Tampoco se incluyen TME de reciente comercialización como cladribidina y ocrelizumab.

Otras limitaciones de nuestro estudio podrían estar relacionadas con la representatividad de los centros y de las pacientes. No es posible descartar un sesgo de concepción y que las mujeres que quedaron embarazadas no sean representativas de la población general de mujeres con EM. Sin embargo, nuestro estudio se realizó en dos hospitales con acceso universal a la atención médica, eliminando con ello el sesgo de acceso no uniforme a la atención médica o TME.

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.

#### **6.5. FORTALEZAS:**

---

Los datos disponibles en la literatura sobre la experiencia de los diferentes TME en mujeres con EM y deseos de embarazo son bastante limitados. Hasta la fecha, solo hay en España dos series publicadas con un porcentaje muy reducido de pacientes expuestas previamente a TME, y que característicamente suelen ser inyectables de primera línea. El presente estudio, no solo representa ser la tercera serie de embarazos

en Esclerosis Múltiple publicada a nivel nacional, sino que además la mayoría de las pacientes incluidas estaba siendo previamente tratada con TME. Otro aspecto importante a destacar de nuestro trabajo es el porcentaje considerable de mujeres que estaban recibiendo TMEs de segunda línea. 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.

#### **6.6. PROPUESTA PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:**

---

El diseño de un registro informatizado multicéntrico sobre Esclerosis Múltiple y embarazo favorecería la recogida de un mayor número de pacientes con información actualizada de los nuevos tratamientos que se comercialicen.







## **7. CONCLUSIONES**



1. En la actualidad, la mayoría de las pacientes en edad fértil con esclerosis múltiple reciben tratamientos modificadores de la enfermedad.
2. La suspensión del tratamiento modificador de la enfermedad antes del embarazo puede tener consecuencias negativas sobre el curso de la enfermedad, ya que se asocia con un incremento de brotes previo a la concepción.
3. El tipo de tratamiento modificador de la enfermedad que esté recibiendo la paciente va a ejercer una considerable influencia sobre el riesgo de recaídas antes y durante la gestación, por lo que es un factor a tener en cuenta antes de planificar un embarazo.
4. Las pacientes que presentan brotes durante el embarazo tienen mayor riesgo de progresión de su discapacidad.
5. El embarazo no debe ser considerado como una fase poco activa de la enfermedad en pacientes que estén recibiendo tratamientos modificadores de la enfermedad de segunda línea. La tasa de recaídas durante el embarazo, así como la progresión de la discapacidad son significativamente más elevadas en pacientes tratadas con Fingolimod o Natalizumab, en comparación con las mujeres que han recibido previamente inyectables de primera línea.
6. No es aconsejable el uso de Fingolimod en mujeres que se encuentren en edad fértil ya que requiere de largos períodos de lavado para su completa eliminación, que favorecen un alto riesgo de reactivación de la enfermedad previa a la gestación o durante la misma. Además, hay evidencia clínica de fenómeno rebote tras su suspensión. Todo esto podría suponer un impacto negativo en el pronóstico de la enfermedad, junto con la necesidad de reintroducción del tratamiento y paralización de los planes de embarazo.
7. Las pacientes en tratamiento con interferón beta y acetato de glatiramerio pueden continuarlo hasta la confirmación del embarazo.
8. La reanudación temprana del tratamiento modificador de la enfermedad puede disminuir el riesgo de brotes posparto.





## **8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



- 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.
- 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, C. Chambers , E.J. Fox , P. Mc Combe , S. Otero , D.H. Margolin , L. Kasten, D. A. S. C. (2015). Pregnancy outcomes in patients with active RRMS who received. ECTRIMS Online Library. Achiron A. Oct 9 2015; 116041.
- Aaron E. Miller (2015) Teriflunomide: A Once-daily Oral Medication for the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics*/Volume 37, Number 10.
- Aaron E. Miller (2017) Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Dec; 10(12): 381–396.
- AEM, Ficha técnica Betaferon. Available at:  
[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/betaferon-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_es.pdf)
- AEM, Ficha técnica Copaxone. Available at:  
[https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983_ft.pdf) [Accedido 17 enero 2017].
- AEM, Ficha técnica Aubagio. Available at:  
[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_es.pdf)
- AEM, 2016b. Ficha técnica de Tecfidera. Available at:  
[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_en.pdf)
- AEM, Ficha técnica Tecfidera. Available at:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx\\_131664\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx_131664_es.pdf)
- AEM, Ficha técnica Gilenya. Available at:  
[http://www.ema.europa.eu/documents/conditions-member-states/gilenya-epar-conditions-imposed-member-states-safe-effective-use-annex-iv\\_es.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/conditions-member-states/gilenya-epar-conditions-imposed-member-states-safe-effective-use-annex-iv_es.pdf)
- AEM, Ficha técnica Tysabri. Available at:  
[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tysabri-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_es.pdf)
- AEM, Ficha técnica Lemtrada. Available at:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130912126598/anx\\_126598\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130912126598/anx_126598_es.pdf)
- AEM, Ficha técnica de Zinbryta. Available at:  
[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zinbryta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zinbryta-epar-product-information_es.pdf)
- AEM, Ficha técnica de Mavenclad. Available at:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx\\_138481\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx_138481_es.pdf)
- AEM, Ficha técnica Ocrevus. Available at:  
[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_es.pdf)

AEM, Ficha técnica Novantrone. Available at:

[https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57408/57408\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57408/57408_ft.pdf) [Accedido 27 enero 2017].

AEM, Ficha técnica Imurel. Available at:

<https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2002/11/11/14424.pdf>

Agrawal, S. M., & Yong, V. W. (2007). Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *International Review of Neurobiology*, 79, 99–126.

Aharoni, R., Teitelbaum, D., Sela, M., & Arnon, R. (1997). Copolymer 1 induces T cells of the T helper type 2 that crossreact with myelin basic protein and suppress experimental autoimmune encephalomyelitis (immunoregulation multiple sclerosis cytokines). *Immunology*, 94, 10821–10826.

Ahlgren, C., Oden, A., & Lycke, J. (2011). High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(8), 901–908.

Ahlgren, C., Odén, A., & Lycke, J. (2014). High nationwide incidence of multiple sclerosis in Sweden. *PloS One*, 9(9), e108599.

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.

Airas, L. et al., 2010. Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*, 75(5), pp.474-6.

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., 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., Yee, I., Dybalski, M., Guimond, C., Dwosh, E., Greenwood, T., ... Sadovnick, A. (2013). Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis Journal*, 19(3), 351–358.

Anne-Marie Landtblom • Patrik Fazio • Sten Fredrikson • Enrico Granieri. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Este (1794–1848). *Neurol Sci* (2010) 31:29–33

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. & Portaccio, E., 2015. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: Impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*, 29(3), pp.207- 220.

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.

Ángel I. guerrero, Servicio de Neurología., & Hospital Clínico Universitario de Valladolid. (2009). Charcot: historia de un descubrimiento.

Airas L, Saraste M, Rinta S, et al. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clin Exp Immunol* 2008; 151:235–243.

Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Annals of Neurology*, 61(4), 288–299.

Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology*, 61(6), 504–513.



- Ascherio, A., Munger, K. L., & Simon, K. C. (2010). Vitamin D and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 9(6), 599–612.
- Ascherio, A. (2013). Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(sup2), 3–9.
- 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.
- Azuno, Y., Kaku, K., Fujita, N., Okubo, M., Kaneko, T., & Matsumoto, N. (1995). Mitoxantrone and etoposide in breast milk. *American Journal of Hematology*, 48(2), 131–132.
- Balcer, L.J., 2001. Clinical outcome measures for research in multiple sclerosis. *Journal of Neuro-ophthalmology*, 21(4), pp.296-301.
- Bar-Or, A., Calabresi, P. A. J., Arnold, D., Markowitz, C., Shafer, S., Kasper, L. H., ... Smith, C. H. (2008). Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial. *Annals of Neurology*, 63(3), 395–400.
- Bar-Or, A., Pachner, A., Menguy-Vacheron, F., Kaplan, J., & Wiendl, H. (2014). Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*, 74(6), 659–74.
- Barcellos, L. F., Oksenberg, J. R., Begovich, A. B., Martin, E. R., Schmidt, S., Vittinghoff, E., ... Multiple Sclerosis Genetics Group. (2003). HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *American Journal of Human Genetics*, 72(3), 710–6.
- 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. & 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.
- Barkhof, F., 2002. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Current Opinion in Neurology*, 15(3), pp.239-45.
- Batoulis, H., Addicks, K., & Kuerten, S. (2010). Emerging concepts in autoimmune encephalomyelitis beyond the CD4/TH1 paradigm. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 192(4), 179–193.
- 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.
- Beck, R.W. et al., 2002. Interferon  $\beta$ -1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Annals of Neurology*, 51(4), pp.481-490.
- Berenguer-Ruiz, L., Sempere, A. P., Gimenez-Martinez, J., Gabaldon-Torres, L., Tahoces, L., Sanchez-Perez, R., & Diaz-Marin, C. (2016). Rescue Therapy Using Rituximab for Multiple Sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*, 39(4), 178–181.
- Berkovich, R. (2013). Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 10(1), 97–105.
- 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.
- 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.875-84.
- Bielekova, B., 2013. Daclizumab Therapy for Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 10(1), pp.55-67.
- Birk, K. & Rudick, R., 1986. Pregnancy and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 43(7), pp.719-726.
- Bloomgren, G., Richman, S., Hotermans, C., Subramanyam, M., Goelz, S., Natarajan, A., Bozic, C. (2012). Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 366(20), 1870–1880.
- Bodiguel, E. et al., 2014. Multiple sclerosis and pregnancy. *Revue Neurologique*, 170(4), pp.247-265.
- 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.
- Bove, R., Alwan, S., Friedman, J. M., Hellwig, K., Houtchens, M., Koren, G., ... Sadovnick, A. D. (2014). Management of Multiple Sclerosis During Pregnancy and the Reproductive Years. *Obstetrics & Gynecology*, 124(6), 1157–1168.
- 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.
- Breedveld F, Agarwal S, Yin M, et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-Cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:1119–1128
- 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.
- 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.
- 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, B. A. (2009). Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 5(3), 585–94.
- 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., & Stadelmann, C. (2005). The spectrum of multiple sclerosis: new lessons from pathology. *Current Opinion in Neurology*, 18(3), 221–4.
- 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.
- Burton, J. M., O'Connor, P. W., Hohol, M., & Beyene, J. (2012). Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. In J. M. Burton (Ed.), *Cochrane*

- Database of Systematic Reviews (Vol. 12, p. CD006921). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Butler M, Forte ML, Schwehr N, Carpenter A, Kane RL. Decisional Dilemmas in Discontinuing Prolonged Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Apr. Report
- Calabresi, P. A., Kieseier, B. C., Arnold, D. L., Balcer, L. J., Boyko, A., Pelletier, J., ... ADVANCE Study Investigators. (2014). Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *The Lancet Neurology*, 13(7), 657–665.
- Calabresi, P. A., Radue, E.-W., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K. W., Reder, A. T., ... Lublin, F. D. (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), 545–556.
- 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.
- 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.
- Casetta, I., Iuliano, G., & Filippini, G. (2007). Azathioprine for multiple sclerosis. In I. Casetta (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD003982). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Castro-Borrero, W., Graves, D., Frohman, T. C., Flores, A. B., Hardeman, P., Logan, D., ... Frohman, E. M. (2012). Current and emerging therapies in multiple sclerosis: a systematic review. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 5(4), 205–220.
- Cavalla, P. et al., 2006. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurological Sciences*, 27(4), pp.231-239.
- Celius, E. G., Harbo, H. F., Egeland, T., Vartdal, F., Vandvik, B., & Spurkiand, A. (2000). Sex and age at diagnosis are correlated with the HLA-DR2, DQ6 haplotype in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 178(2), 132–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018705>
- 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.
- Chao, M. J., Herrera, B. M., Ramagopalan, S. V., Deluca, G., Handunetthi, L., Orton, S. M., ... Ebers, G. C. (2010). Parent-of-origin effects at the major histocompatibility complex in multiple sclerosis. *Human Molecular Genetics*, 19(18), 3679–3689.
- 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.
- Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.-P., Khatri, B. O., Montalban, X., Kappos, L. (2010). Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 402–415.
- Cohen, J. A., Coles, A. J., Arnold, D. L., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H.-P., ... CARE-MS I investigators. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 380(9856), 1819–1828.

- Colen, C. G., & Ramey, D. M. (2014). Is breast truly best? Estimating the effects of breastfeeding on long-term child health and wellbeing in the United States using sibling comparisons. *Social Science & Medicine*, 109, 55–65.
- Cohen, J.A., 2017. 2017 proposed revisions to the McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. 7th JointECTRIMS-ACRIMS MEETING.
- Coles, A. J., Twyman, C. L., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Confavreux, C., Fox, E. J., CARE-MS II investigators. (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 380(9856), 1829–1839
- 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. 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., 2013. Cladribine tablets for the treatment of relapsing -- remitting multiple sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(1), pp.123-136.
- Compston, A., Coles, A., Homes, J., Madgwick, T., Bates, D., McDonald, W., ... al., et. (2002). Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 359(9313), 1221–31.
- 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., Hutchinson, M., Hours, M. M., Cortinovic-Tourniaire, P., Moreau, T., & Group, the P. in M. S. (1998). Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 339(5), 285–291.
- 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). Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129(3), 606–616.
- 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., O'Connor, P., Comi, G., Freedman, M. S., Miller, A. E., Olsson, T. P., ... Kappos, L. (2014). Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 13(3), 247–256.
- Conradi, S., Malzahn, U., Schröter, F., Paul, F., Quill, S., Spruth, E., Rosche, B. (2011). Environmental factors in early childhood are associated with multiple sclerosis: a case-control study. *BMC Neurology*, 11(1), 123.
- Conradi, S., Malzahn, U., Paul, F., Quill, S., Harms, L., Then Bergh, F., ... Rosche, B. (2013). Breastfeeding is associated with lower risk for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(5), 553–558. <https://doi.org/10.1177/1352458512459683>
- Consortium, T. I. M. S. G. (2007). Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. *New England Journal of Medicine*, 357(9), 851–862.

- Cooper, S. D., Felkins, K., Baker, T. E., & Hale, T. W. (2015). Transfer of Methylprednisolone into Breast Milk in a Mother with Multiple Sclerosis. *Journal of Human Lactation*, 31(2), 237–239.
- 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., Ysraelit, M. C., & Gaitan, M. I. (2009). Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*, 132(5), 1146–1160.
- Correale, J., Farez, M.F. & Ysraelit, M.C., 2012. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Annals of Neurology*, 72(5), pp.682-694.
- Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y. T., Cantor, F., Cornblath, D. R., & Rae-Grant, A. (2011). Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 76(3), 294–300.
- 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: Lifelong Learning in Neurology*, 20(1 Neurology of Pregnancy), 42–59.
- Coyle, P. K. (2016). Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 9(3), 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. 2013. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(7), 835–843.
- 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.
- Cuello JP, Martinez Gines ML, Martin Barriga ML, de Andres C. Multiple sclerosis and pregnancy: a single-centre prospective comparative study. *Neurologia* 2017;32:92–98.
- 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.
- Damal, K., Stoker, E., & Foley, J. F. (2013). Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biologics : Targets & Therapy*, 7, 247–58.
- 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.
- Das, G.; Damotte, V.; Gelfand, J.M.; et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm* 2018, 5, e453
- Dawodu, A., Davidson, B., Woo, J. G., Peng, Y.-M., Ruiz-Palacios, G. M., de Lourdes Guerrero, M., & Morrow, A. L. (2015). Sun exposure and vitamin D supplementation



- in relation to vitamin D status of breastfeeding mothers and infants in the global exploration of human milk study. *Nutrients*, 7(2), 1081–93.
- Debouverie, M. et al., 2008. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *European Journal of Neurology*, 15(9), pp.916-921.
- De Las Heras V1, De Andrés C, Téllez N, Tintoré M; EMPATIE Study Group. 2007. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler*. 2007 Sep;13(8):981-4.
- De Giglio, L., Gasperini, C., Tortorella, C., Trojano, M., & Pozzilli, C. (2015). Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(5), 336–340.
- Devonshire V, Phillips R, Wass H, et al. Monitoring and management of autoimmunity in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: practical recommendations. *J Neurol* 2018;265:2494-2505
- Dhib-Jalbut, S. (2002). Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*, 58(8 Suppl 4), S3-9.
- Durand-Dubief, F. et al., 2014. The POPARTMUS French-Italian multicentric trial of postpartum progesterin and estradiol in multiple sclerosis: MRI findings. *Multiple Sclerosis Journal*, Supp Sept 20(1), p.95.
- Ebers, G. C. (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(3), 268–277.
- Ebrahimi, N., Herbstritt, S., Gold, R., Amezcua, L., Koren, G., & Hellwig, K. (2015). Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(2), 198–205. <https://doi.org/10.1177/1352458514546790>
- 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.
- Ermis, U., Weis, J., & Schulz, J. B. (2013). PML in a Patient Treated with Fumaric Acid. *New England Journal of Medicine*, 368(17), 1657–1658.
- 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>.
- Evans, C., Beland, S.-G., Kulaga, S., Wolfson, C., Kingwell, E., Marriott, J., Marrie, R. A. (2013). Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in the Americas: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 40(3), 195–210.
- 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.
- Farrell, R. A., Antony, D., Wall, G. R., Clark, D. A., Fisniku, L., Swanton, J., ... Giovannoni, G. (2009). Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. *Neurology*, 73(1), 32–8.
- 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.

- Fernández-Fernández, O. (2002). [Clinical features of relapsing remitting-multiple sclerosis. Prognostic factors]. *Revista de Neurología*, 35(11), 1067–73.
- Fernández, O., Fernández, V., Guerrero, M., León, A., López-Madrona, J., Alonso, A., de Ramon, E. (2012). Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture–recapture method. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(3), 372–376.
- Fernandez, O. (2014). Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Inflammation Research*, 7, 19–27.
- Fernández, O., García-Merino, J. A., Arroyo, R., Álvarez-Cermeño, J. C., Izquierdo, G., Saiz, A., ... Montalbán, X. (2015). Consenso español actualizado sobre el uso del natalizumab (Tysabri®)-2013. *Neurología*, 30(5), 302–314.
- 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.
- Filippi, M. et al., 2016. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurology*, 15(3), pp.292-303.
- Finkelsztejn, A., Brooks, J., Paschoal, F., & Fragoso, Y. (2011). What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(7), 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.
- Foley, J. (2013). Natalizumab Related PML: An Evolving Risk Stratification Paradigm (S30.002). *Neurology*, 80(7 Supplement), S30.002-S30.002.
- Ford, C., Goodman, A., Johnson, K., Kachuck, N., Lindsey, J., Lisak, R., ... Wolinsky, J. (2010). Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(3), 342–350.
- 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., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., ... Dawson, K. T. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 367(12), 1087–1097.
- Fox, R. J., Kita, M., Cohan, S. L., Henson, L. J., Zambrano, J., Scannevin, R. H., ... Phillips, J. T. (2014). BG-12 (dimethyl fumarate): a review of mechanism of action, efficacy, and safety. *Current Medical Research and Opinion*, 30(2), 251–262.
- 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., Boggild, M., Macias-Islas, M. A., Carra, A., Schaerer, K. D., Aguayo, A., ... Vasconcelos, C. C. F. (2013). The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(2), 154–159.
- Fragoso, Y. D. (2014). Modifiable environmental factors in multiple sclerosis. *Archivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(11), 889–94.
- Fragoso, Y. D., Adoni, T., Alves-Leon, S. V., Azambuja, N. D., Barreira, A. A., Brooks, J. B. B., Zani, D. E. (2015). Postpartum Treatment With Immunoglobulin Does Not Prevent

- Relapses of Multiple Sclerosis in the Mother. *Health Care for Women International*, 36(10), 1072–1080.
- Freedman, M.S., 2009. «Time is brain» also in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 15(10), pp.1133-1134.
- Freedman, M. S., Selchen, D., Arnold, D. L., Prat, A., Banwell, B., Yeung, M., ... Canadian Multiple Sclerosis Working Group. (2013). Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 40(3), 307–23.
- Fridkis-Hareli, M., Teitelbaum, D., Gurevich, E., Pecht, I., Brautbar, C., Kwon, O. J., ... Sela, M. (1994). Direct binding of myelin basic protein and synthetic copolymer 1 to class II major histocompatibility complex molecules on living antigen-presenting cells--specificity and promiscuity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(11), 4872–6.
- 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., Brannon, K., Racke, M. K., & Hawker, K. (2004). Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*, 27(2), 80–3.
- Frohman, E. M., Racke, M. K., & Raine, C. S. (2006). Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 942–955.
- Frohman, E. M., Cutter, G., Remington, G., Gao, H., Rossman, H., Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R. (2010). A randomized, blinded, parallel-group, pilot trial of mycophenolate mofetil (CellCept) compared with interferon beta-1a (Avonex) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 3(1), 15–28.
- 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.
- García Merino, A., Fernández Concepción, O., Montalbán, X., de Andrés, C., & Arbizu, T. (2010). Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología*, 25(6), 378–390.
- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators\*. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 269–85
- 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., Portaccio, E., Ghezzi, A., Hakiki, B., Pastò, L., Razzolini, L., ... Amato, M. P. (2012). Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurology*, 12(1), 124.
- Giesser, B. S. (2011). Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*.
- Giordana, M. T., Cavalla P., Uccelli A., et al., “Overexpression of sphingosine-1-phosphate receptors on reactive astrocytes drives neuropathology of multiple sclerosis rebound



- after fingolimod discontinuation," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 24, no. 8, pp. 1133–1137, 2018.
- 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.
- Giovannoni, G. et al., 2016. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9(Suppl 1), pp.S5-S48.
- 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.
- Gold, R., Lington, C., & Lassmann, H. (2006). Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain*, 129(8), 1953–1971.
- Gold, R., & Wolinsky, J. S. (2011). Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurologica Scandinavica*, 124(2), 75–84.
- Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., ... Dawson, K. T. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 367(12), 1098–1107.
- 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., Giovannoni, G., Phillips, J. T., Fox, R. J., Zhang, A., & Marantz, J. L. (2016). Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurology and Therapy*, 5(1), 45–57.
- 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 $\beta$ -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 $\beta$ -1b trial. *Neurology*, 78(17), pp.1315-22.
- Gran, B., Tranquill, L. R., Chen, M., Bielekova, B., Zhou, W., Dhib-Jalbut, S., & Martin, R. (2000). Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate. *Neurology*, 55(11), 1704–14.
- Granberg, T., Martola, J., Kristoffersen-Wiberg, M., Aspelin, P., & Fredrikson, S. (2013). Radiologically isolated syndrome - incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(3), 271–280.
- Gray, O., McDonnell, G. V., & Forbes, R. B. (2004). Methotrexate for multiple sclerosis. In O. Gray (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD003208). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 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.
- 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., Diav-Citrin, O., Shechtman, S., Arnon, J., & Ornoy, A. (2004). Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: A prospective controlled study. *Reproductive Toxicology*, 18(1), 93–101.
- Gwathmey, K., Balogun, R. A., & Burns, T. (2012). Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *Journal of Clinical Apheresis*, 27(3), 138–145.
- Gyang, T. V., Hamel, J., Goodman, A. D., Gross, R. A., & Samkoff, L. (2016). Fingolimod-associated PML in a patient with prior immunosuppression. *Neurology*, 86(19), 1843–1845.
- 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.
- Hafner, D. A., Slavik, J. M., Anderson, D. E., O'Connor, K. C., De Jager, P., & Baecher-Allan, C. (2005). Multiple sclerosis. *Immunological Reviews*, 204(1), 208–31.
- Haghikia, A., Langer-Gould, A., Rellensmann, G., Schneider, H., Tenenbaum, T., Elias-Hamp, B., ... Hellwig, K. (2014). Natalizumab Use During the Third Trimester of Pregnancy. *JAMA Neurology*, 71(7), 891.
- Hale, T. W., Siddiqui, A. a., & Baker, T. E. (2012). Transfer of Interferon  $\beta$ -1a into Human Breastmilk. *Breastfeeding Medicine*, 7(2), 123–125.
- Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Dobson, R., Giovannoni, G., Ramagopalan, S. V., Munger, K. (2011). Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 6(1), e16149.
- Harbo, H. F., Gold, R., & Tintoré, M. (2013). Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(4), 237–48.
- Hartung, H.-P., Gonsette, R., Konig, N., Kwiecinski, H., Guseo, A., Morrissey, S. P., Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). (2002). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet*, 360(9350), 2018–2025.
- Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS (2016). Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol*;73:790–4.
- 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., Waubant, E., Arnold, D. L., Vollmer, T., Antel, J., Fox, R. J., Smith, C. H. (2008). B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 358(7), 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, B., Pellkofer, H. L., Meinl I., Gerdes L. A., Hohlfeld R., and Kumpfel T., “Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment,” *JAMA Neurology*, vol. 69, no. 2, pp. 262–264, 2012.

- Havrdova, E., Hutchinson, M., Kurukulasuriya, N. C., Raghupathi, K., Sweetser, M. T., Dawson, K. T., & Gold, R. (2013). Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing–remitting multiple sclerosis: a review of DEFINE and CONFIRM. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(15), 2145–2156.
- 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.
- He, D., Zhou, H., Han, W., & Zhang, S. (2011). Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. In H. Zhou (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD009130). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Healy, B.C. et al., 2009. Smoking and Disease Progression in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 66(7), pp.858-64.
- 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., 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., 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), 958–63.
- Hellwig, K., Schimrigk, S., Chan, A., Epplen, J., & Gold, R. (2011). A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* (Vol. 307).
- 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. & Correale, J., 2013. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clinical Immunology*, 149(2), pp.219-224.
- Hellwig, K. et al., 2015. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurology*, 72(10), pp.1132-1138.
- Hellwig, K. 2019. We need to conduct clinical trials of disease-modifying therapy pregnancy to optimize care of women with MS- No. *Mult Scler J* 25; 189-190
- Hemmer, B., Archelos, J. J., & Hartung, H.-P. (2002). New Concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(4), 291–301.
- 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.
- Housley, W.J., Pitt, D. & Hafler, D.A., 2015. Biomarkers in multiple sclerosis. *Clinical Immunology*, 161(1), pp.51-58.
- Houtchens, MK, & Kolb, C. M. (2013). Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *Journal of Neurology*, 260(5), 1202–1214.
- Houtchens MK, Edwards NC, Phillips AL. Relapses and disease-modifying drug treatment in pregnancy and live birth in US women with MS. *Neurology* 2018;91: e1570–e1578
- Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al. Predictors and dynamics of postpartum

- relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:739–746.
- 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.
- Hutchinson, M., Kappos, L., Calabresi, P. A., Confavreux, C., Giovannoni, G., Galetta, S. L., ... Panzara, M. A. (2009). The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of Neurology*, 256(3), 405–415.
- Hutchinson, M. (2011). Safety first, efficacy second in disease modifying therapies. *Multiple Sclerosis* 17; 380-1
- Hutchinson, M. (2013). One can prevent post-partum MS relapses by exclusive breast feeding: Commentary. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(12), 1569–1570.
- Hviid, A., & Mølgaard-Nielsen, D. (2011). Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 183(7), 796–804.
- Ingle, G. T., Sastre-Garriga, J., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (2005). Is inflammation important in early PPMS? a longitudinal MRI study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(9), 1255–1258.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler, D. A., Compston, A., Sawcer, S., Lander, E. S., Daly, M. J., ... Hauser, S. L. (2007). Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. *New England Journal of Medicine*, 357(9), 851–862
- Investigators, T. C. T. (2008). Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 359(17), 1786–1801.
- Iriarte, J., Subirá, M. L., & Castro, P. (2000). Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 6(2), 124–30. Retrieved from
- 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.
- Jalkanen, A., Kauko, T., Turpeinen, U., Hämäläinen, E., & Airas, L. (2015). Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(1), 64–67.
- 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., Weinshenker, B., Pozzilli, C., Thompson, A. J., Dahlke, F., Beckmann, K., ... North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board. (2004). Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology*, 63(10), 1779–87.
- 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.

- Kappos, L., Radue, E.-W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., ... Burtin, P. (2010). A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 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.
- 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., Francis, G., Koren, G., Heining, P., Zhang, X., Cohen, J. A., ... Collins, W. (2014). Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, 82(8), 674–80.
- Karp, I., Manganas, A., Sylvestre, M.-P., Ho, A., Roger, E., & Duquette, P. (2014). Does pregnancy alter the long-term course of multiple sclerosis? *Annals of Epidemiology*, 24(7), 504–508.e2.
- Karussis, D. (2014). The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, 48–49, 134–142.
- 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., 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. et al., 2015. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS. *Neurology*, 84(4), pp.367-73
- 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.
- Kent, S. J., Karlik, S. J., Cannon, C., Hines, D. K., Yednock, T. A., Fritz, L. C., & Horner, H. C. (1995). A monoclonal antibody to alpha 4 integrin suppresses and reverses active experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, 58(1), 1–10.
- 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.
- Keyhanian, K., Davoudi, V., Etemadifar, M., & Amin, M. (2012). Better Prognosis of Multiple Sclerosis in Patients Who Experienced a Full-Term Pregnancy. *European Neurology*, 68(3), 150–155.
- Khatri, B., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.-P., Kappos, L., Montalban, X., ... TRANSFORMS Study Group. (2011). Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *The Lancet Neurology*, 10(6), 520–529.
- Kleerekooper I, van Kempen ZLE, Leurs CE, et al. Disease activity following pregnancy-related discontinuation of natalizumab in MS (2018). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*;5: e424.
- Kieseier, B. C. (2011). The Mechanism of Action of Interferon- $\beta$  in Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 25(6), 491–502.
- 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), 133–138.



- Kingwell, E., Marriott, J. J., Jetté, N., Pringsheim, T., Makhani, N., Morrow, S. A., Marrie, R. A. (2013). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology*, 13(1), 128.
- Kister, I., Chamot, E., Salter, A. R., Cutter, G. R., Bacon, T. E., & Herbert, J. (2013). Disability in multiple sclerosis: A reference for patients and clinicians. *Neurology*, 80(11), 1018–1024.
- Kleerekooper I, van Kempen ZLE, Leurs CE, et al. Disease activity following pregnancy-related discontinuation of natalizumab in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5: e424.
- Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, J., Kvakana, H., Yosef, N., Linker, R. A., Hafler, D. A. (2013). Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, 496(7446), 518–522.
- Koch, M., Kingwell, E., Rieckmann, P., & Tremlett, H. (2009). The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 73(23), 1996–2002.
- Koch, M., Kingwell, E., Rieckmann, P., Tremlett, H., & UBC MS Clinic Neurologists. (2010). The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(9), 1039–1043.
- 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.
- Koutsouraki, E., Costa, V., & Baloyannis, S. (2010). Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: A Review. *International Review of Psychiatry*, 22(1), 2–13.
- 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.
- Küçükali, C. İ., Kürtüncü, M., Çoban, A., Çebi, M., & Tüzün, E. (2015). Epigenetics of Multiple Sclerosis: An Updated Review. *NeuroMolecular Medicine*, 17(2), 83–96.
- 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. (1980). Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology*, 30(7 Pt 2), 61–79.
- La Mantia, L., Mascoli, N., & Milanese, C. (2007). Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurological Sciences*, 28(6), 299–303.
- La Mantia, L., Milanese, C., Mascoli, N., D’Amico, R., & Weinstock-Guttman, B. (2007). Cyclophosphamide for multiple sclerosis. In L. La Mantia (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD002819). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- La Mantia, L., Munari, L. M., & Lovati, R. (2010). Glatiramer acetate for multiple sclerosis. In L. La Mantia (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD004678). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Landtblom, A.-M., Fazio, P., Fredrikson, S., & Granieri, E. (2010). The first case history of multiple sclerosis: Augustus d’Esté (1794–1848). *Neurological Sciences*, 31(1), 29–33.
- Langer-Gould, A., Popat, R. A., Huang, S. M., Cobb, K., Fontoura, P., Gould, M. K., & Nelson, L. M. (2006). Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 63(12), 1686.

- 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., & Hellwig, K. (2013). One can prevent post-partum MS relapses by exclusive breast feeding: yes. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(12), 1567–8.
- Laroni, A., Brogi, D., Morra, V. B., Guidi, L., Pozzilli, C., Comi, G., ... EAP Investigators. (2014). Safety of the first dose of fingolimod for multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial. *BMC Neurology*, 14(1), 65.
- Lebrun, C., Le Page, E., Kantarci, O., Siva, A., Pelletier, D., Okuda, D., ... Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC) Group. (2012). Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(9), 1297–1302.
- Lebrun, C. (2015). The radiologically isolated syndrome. *Revue Neurologique*, 171(10), 698–706.
- Leda L. Ramoz, and Nima M. Patel-Shori. 2014. Recent Changes in Pregnancy and Lactation Labeling: Retirement of Risk Categories. *Pharmacotherapy* 2014;34(4):389–395
- 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., 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.
- Leray, E. et al., 2016. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 172(1), pp.3-13.
- 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.
- Lindsey, J., Haden-Pinneri, K., Memon, N., & Buja, L. (2012). Sudden unexpected death on fingolimod. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(10), 1507–1508.
- Linker, R. A., Lee, D.-H., Ryan, S., van Dam, A. M., Conrad, R., Bista, P., ... Gold, R. (2011). Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 134(3), 678–692.
- 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.
- Lu, E., Wang, B. W., Guimond, C., Synnes, A., Sadovnick, D., & Tremlett, H. (2012). Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review. *Neurology*, 79(11), 1130–1135.

- Lu, E., Zhao, Y., et al., 2013. Obstetrical epidural and spinal anesthesia in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 260, pp.2620-2628.
- Lu, E., Zhu, F., Zhao, Y., van der Kop, M., Sadovnick, A., Synnes, A., Tremlett, H. (2014). Birth outcomes of pregnancies fathered by men with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(9), 1260–1264.
- Lublin, F. D. (2014). New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *European Neurology*, 72(s1), 1–5.
- 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., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*, 47(6), 707–17.
- 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 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.
- 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.
- Mallada, J. (1999). [Epidemiology of multiple sclerosis in Spain. Prevalence and incidence data]. *Revista de Neurologia*, 29(9), 864–7.
- Mallada-Frechín, J., Matías-Guiu Guía, J., Martín, R., López-Arlandis, J. M., Camacho-Cuartero, J. M., Beltrán, I., Abellán-Miralles, I. (2000). [Multiple sclerosis incidence in the Alcoi Health district. 12-year-long study (1986-1997)]. *Revista de Neurologia*, 30(12), 1128–31.
- Mallada J, Perez-Carmona N, Berenguer-Ruiz L, Sanchez-Perez R, Martin-Gonzalez R, Sola-Martinez D, Mola S, Lopez-Arlandis JM, Vela-Yebra R, Gabaldon-Torres L, Freire-Alvarez E, Garcia-Escriva A, Sempere AP. Fingolimod: effectiveness and safety in routine clinical practice. An observational, retrospective, multi-centre study in the province of Alicante. *Rev Neurol*. 2016 Sep 5;63(s01): S27-S34.
- Mandala, S., Hajdu, R., Bergstrom, J., Quackenbush, E., Xie, J., Milligan, J., ... Rosen, H. (2002). Alteration of Lymphocyte Trafficking by Sphingosine-1-Phosphate Receptor Agonists. *Science*, 296(5566), 346–349.
- Manouchehrinia, A., Tench, C. R., Maxted, J., Bibani, R. H., Britton, J., & Constantinescu, C. S. (2013). Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain*, 136(7), 2298–2304.
- Marloes H.J. Hagens, et al. Three-Tesla MRI does not improve the diagnosis of multiple sclerosis. A multicenter study. *Neurology*. 2018 Jul 17; 91(3): e249–e257
- Marrie, R. A., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sørensen, P. S., Reingold, S., ... Reider, N. (2015). A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(3), 263–81.



- Marriott, J. J., Miyasaki, J. M., Gronseth, G., O'Connor, P. W., & Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. (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), 1463–1470.
- Martinelli, V., Radaelli, M., Straffi, L., Rodegher, M., & Comi, G. (2009). Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurological Sciences*, 30(S2), 167–170.
- 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.
- Masera, S., Cavalla, P., Prosperini, L., Mattioda, A., Mancinelli, C., Superti, G., ... Pozzilli, C. (2015). Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(10), 1291–1297.
- Massacesi, L., Tramacere, I., Amoroso, S., Battaglia, M. A., Benedetti, M. D., Filippini, G., ... Milanese, C. (2014). Azathioprine versus Beta Interferons for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multicentre Randomized Non-Inferiority Trial. *PLoS ONE*, 9(11), e113371.
- McAlpine, D., 1964. The benign form of multiple sclerosis: results of long-term study. *British Medical Journal*, 2(5416), pp.1029-1032.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., ... Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121–7.
- McGuigan, C., Craner, M., Guadagno, J., Kapoor, R., Mazibrada, G., Molyneux, P., ... Young, C. A. (2016). Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(2), 117–25.
- McKay, K. A., Jahanfar, S., Duggan, T., Tkachuk, S., & Tremlett, H. (2016). Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: A systematic review. *NeuroToxicology*. 189-212
- Meinl, I., Havla, J., Hohlfeld, R., & Kümpfel, T. (2017). Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 135245851773191. <https://doi.org/10.1177/1352458517731913>
- Meissner, A., & Limmroth, V. (2016). Update on the cardiovascular profile of fingolimod in the therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 8, 19–26.
- Mendibe Bilbao, M., Boyero Durán, S., Bárcena Llona, J., & Rodríguez-Antigüedad, A. (2016). Multiple sclerosis: Pregnancy and women's health issues. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.06.005>
- 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.
- Mikol, D. D., Barkhof, F., Chang, P., Coyle, P. K., Jeffery, D. R., Schwid, S. R., ... REGARD study group. (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. *The Lancet Neurology*, 7(10), 903–914.
- 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.
- Miller, D. H., Filippi, M., Fazekas, F., Frederiksen, J. L., Matthews, P. M., Montalban, X., & Polman, C. H. (2004). Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 56(2), 273–278. <https://doi.org/10.1002/ana.20156>.
- Miller, D. H., & Leary, S. M. (2007). Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 6(10), 903–912.
- Miller, A. E., Wolinsky, J. S., Kappos, L., Comi, G., Freedman, M. S., Olsson, T. P., ... TOPIC Study Group. (2014). Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 13(10), 977–986.
- Miller DH, Fazekas F, Montalban X, Reingold SC, Trojano M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:527–536.
- Miller, A. E. (2015). Teriflunomide for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 11(2), 181–194.
- Miller, A. E. (2015). Teriflunomide: A Once-daily Oral Medication for the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics*, 37(10), 2366–2380. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.08.003>
- Milo, R., & Kahana, E. (2010). Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*, 9(5), A387–A394.
- 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.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Ev\\_de\\_Tasa\\_Cesareas.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Ev_de_Tasa_Cesareas.pdf).
- Mirzaei, F., Michels, K. B., Munger, K., O'Reilly, E., Chitnis, T., Forman, M. R., ... Ascherio, A. (2011). Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Annals of Neurology*, 70(1), 30–40.
- 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.

- Montalban, X. et al., 2017. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), pp.209-220.
- 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.
- Moral Torres, E., 2014. Problemas médico-sociales relacionados con la Esclerosis Múltiple. En E. Moral Torres et al., eds. *Guia oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple*. Madrid: Luzán 5, pp. 103-109.
- Moreira, M. A., Tilbery, C. P., Lana-Peixoto, M. A., Mendes, M. F., Kaimen-Maciel, D. R., & Callegaro, D. (2002). [Historical aspects of multiple sclerosis]. *Revista de Neurologia*, 34(4), 379–83. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022056>
- Moreira, M. A., Tilbery, C. P., Lana-Peixoto, M. A., Mendes, M. F., Kaimen-Maciel, D. R., & Callegaro, D. (2002). [Historical aspects of multiple sclerosis]. *Revista de Neurologia*, 34(4), 379–83.
- 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.
- MS and Kinderwunsch Registr DMSKW ectrims 2019)
- 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.
- Muiños-Gimeno, M. (n.d.). Intro Tesis. Gene.
- Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006). Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA*, 296(23), 2832.
- Munger, K. L., Åivo, J., Hongell, K., Soilu-Hänninen, M., Surcel, H.-M., & Ascherio, A. (2016). Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurology*, 73(5), 515.
- 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.
- Murray, T. J. (2009). The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *Journal of the Neurological Sciences*, 277, S3–S8.
- Myhr, K. M., & Mellgren, S. I. (2009). Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 120(189), 73–80.
- Naismith, R. T., Piccio, L., Lyons, J. A., Lauber, J., Tutlam, N. T., Parks, B. J., ... Cross, A. H. (2010). Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: A 52-week phase II trial. *Neurology*, 74(23), 1860–1867.
- 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].
- Nicot, A. (2009). Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 14, 4477–515.
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., Weinshenker, B. G., Hakiki, B., Pastò, L., ... Arauchi, T. (2000). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(13), 938–952.

- Novi, G., Ghezzi, A., Pizzorno, M., Lapucci, C., Bandini, F., Annovazzi, P., ... Uccelli, A. (2017). Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 4(5), e377.
- 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), 90.
- 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](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2014_health_glance_eur-2014-en).
- O. Fernandez et al. (1994). The Prevalence of Multiple Sclerosis in the Sanitary District of Vélez-Málaga, Southern Spain - *Journals - NCBI*. Retrieved September 24, 2017, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/8145909/>
- O'Connor, K. C., Bar-Or, A., & Hafler, D. A. (2001). The neuroimmunology of multiple sclerosis: possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. *Journal of Clinical Immunology*, 21(2), 81–92.
- O'Connor, P., Filippi, M., Arnason, B., Comi, G., Cook, S., Goodin, D., Comi, G. (2009). 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet Neurology*, 8(10), 889–897.
- O'Connor, P., Wolinsky, J. S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T. P., Freedman, M. S. (2011). Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 365(14), 1293–1303.
- O'Connor, P., & Oh, P. W. (2013). An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 9, 177.
- O'Connor, P., Goodman, A., Kappos, L., Lublin, F., Polman, C., Rudick, R. A., ... Duda, P. (2014). Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*, 83(1), 78–86.
- O'Connor, P., Comi, G., Freedman, M. S., Miller, A. E., Kappos, L., Bouchard, J.-P., ... Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMPO) Trial Group and the MRI-AC in Houston, Texas. (2016). Long-term safety and efficacy of teriflunomide. *Neurology*, 86(10), 920–930.
- O'Gorman, C., Lin, R., Stankovich, J., & Broadley, S. A. (2013). Modelling Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis with Family Data. *Neuroepidemiology*, 40(1), 1–12.
- Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72(9), 800–805.
- 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., 2014. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PloS one*, 9(3), p.e90509.
- Olafsson, E., Benedikz, J., & Hauser, W. A. (1999). Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*, 40(6), 745–7. Retrieved from

- 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.
- 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.
- Orton, S.-M., Ramagopalan, S. V, Brocklebank, D., Herrera, B. M., Dymment, D. A., Yee, I. M., ... Ebers, G. C. (2010). Effect of immigration on multiple sclerosis sex ratio in Canada: the Canadian Collaborative Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 81(1), 31–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.162784>
- Orton, S.-M., Herrera, B. M., Yee, I. M., Valdar, W., Ramagopalan, S. V, Sadovnick, A. D., ... Kulas, E. (2006). Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet. Neurology*, 5(11), 932–6.
- Orueta Sánchez, R. et al. 2011. Manejo de fármacos durante el embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35: 107-113
- 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.
- 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.
- Pascual, A. M., Téllez, N., Boscá, I., Mallada, J., Belenguer, A., Abellán, I., ... Casanova, B. (2009). Revision of the risk of secondary leukaemia after mitoxantrone in multiple sclerosis populations is required. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(11), 1303–1310. <https://doi.org/10.1177/1352458509107015>
- 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.
- 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.
- Pecori, C., Giannini, M., Portaccio, E., Ghezzi, A., Hakiki, B., Pastò, L., ... MS Study Group of the Italian Neurological Society. (2014). Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurology*, 14(1), 114.
- Pierrot-Deseilligny, C. (2009). Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 256(9), 1468–79.
- 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.
- Plavina, T., Subramanyam, M., Bloomgren, G., Richman, S., Pace, A., Lee, S., ... MD. (2014). Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of Neurology*, 76(6), 802–12.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., ... Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Annals of Neurology*, 58(6), 840–846.



- Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Sandrock, A. W. (2006). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 899–910.
- 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., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., ... Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292–302.
- Ponsonby, A.-L., Lucas, R. M., van der Mei, I. A., Dear, K., Valery, P. C., Pender, M. P., ... Dwyer, T. (2012). Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: The AusImmune Study. *Neurology*, 78(12), 867–874.
- Portaccio, E. et al., 2011. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology*, 77(2), pp.145-50.
- Portaccio, E. Ghezzi A, Hakiki B, 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, S. & Poser, W., 1983. Multiple sclerosis and gestation. *Neurology*, 33(11), pp.1422-1427.
- 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.
- Pozzilli C, Pugliatti M, Paradig MSG. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015;22(suppl 2):34–39.
- Prieto González JM et al. Diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc)* 2004;123(19):743-8
- Raed Alroughani, Maryam S. Alowayesh, Samar F. Ahmed, Raed Behbehani, Jasem Al-Hashel. 2018. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*. 2018 Mar 6;90(10):e840-e846.
- Ramagopalan, S. V, Guimond, C., Criscuoli, M., Dyment, D. A., Orton, S.-M., Yee, I. M., Sadovnick, D. (2010). Congenital Abnormalities and Multiple Sclerosis. *BMC Neurology*, 10(1), 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. (2007). Natalizumab for Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 356(25), 2622–2629.
- 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.
- Ratchford, J. N., Costello, K., Reich, D. S., & Calabresi, P. A. (2012). Varicella-zoster virus encephalitis and vasculopathy in a patient treated with fingolimod. *Neurology*, 79(19), 2002–2004
- 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.
- Renoux, C., 2011. Natural History of Multiple Sclerosis: Long-Term Prognostic Factors. *Neurologic Clinics*, 29(2), pp.293-308.
- Research, C. for D. E. and. (n.d.). Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA investigating rare brain infection in patient taking Gilenya (fingolimod).
- Richard A Rudick and Michael A Panzara (2008) Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics*. 2008 Jun; 2(2): 189–199.
- Riise, T., Grønning, M., Fernández, O., Lauer, K., Midgard, R., Minderhoud, J. M., ... Aarli, J. A. (1992). Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 85(3), 212–8.
- Robinson, D. P., & Klein, S. L. (2012). Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Hormones and Behavior*, 62(3), 263–271.
- 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.
- 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.
- Roux, T., Courtillot, C., Debs, R., Touraine, P., Lubetzki, C., & Papeix, C. (2015). Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *Journal of Neurology*, 262(4), 957–960. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7663-1>
- Rovira, À., Wattjes, M. P., Tintoré, M., Tur, C., Yousry, T. A., Sormani, M. P., ... MAGNIMS study group. (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), 471–482.
- Roxburgh, R.H.S.R. et al., 2005. Multiple Sclerosis Severity Score disease severity. *Neurology*, 64(7), pp.1144-1151.
- Rudick, R. A., Stuart, W. H., Calabresi, P. A., Confavreux, C., Galetta, S. L., Radue, E.-W., SENTINEL Investigators. (2006). Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 911–923.
- 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.
- 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*, 118(1).

- Safarinejad, M. R. (2008). Evaluation of Endocrine Profile, Hypothalamic-Pituitary-Testis Axis and Semen Quality in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(12), 1368–1375.
- Salminen, H. J., Leggett, H., & Boggild, M. (2010). Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *Journal of Neurology*, 257(12), 2020–2023.
- Salzer, J., Hallmans, G., Nystrom, M., Stenlund, H., Wadell, G., & Sundstrom, P. (2012). Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*, 79(21), 2140–2145.
- Sand, I. K. (2015). Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 28(3), 193–205.
- 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.
- 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.
- 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.
- Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy—15 years experience of ENTIS. *Reprod Toxicol* 2005;20:331–343.
- Schneider, H., Weber, C. E., Hellwig, K., Schrotten, H., & Tenenbaum, T. (2013). Natalizumab treatment during pregnancy - effects on the neonatal immune system. *Acta Neurologica Scandinavica*, 127(1), e1–e4.
- 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.
- Scott, L. J., & Figgitt, D. P. (2004). Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 18(6), 379–96.
- 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
- Selter, R. C., & Hemmer, B. (2013). Update on immunopathogenesis and immunotherapy in multiple sclerosis. *ImmunoTargets and Therapy*, 2, 21–30.
- Sempere, A. P., Clavería, L. E., Duarte, J., Coria, F., & Cabezas, C. (1995). Multiple sclerosis in Spain. *Neurology*, 45(1), 202.
- 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), e109–e110.
- Sempere, A. P., Berenguer-Ruiz, L., & Khabbaz, E. (2013). Oral BG-12 in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 368(17), 1652.
- Sempere AP, Martín-Medina P, Berenguer-Ruiz L, Pérez-Carmona N, Sanchez-Perez R, Polache-Vengud J, Feliu-Rey E. Switching from natalizumab to fingolimod: an observational study. *Acta Neurol Scand*. 2013 Aug;128(2):e6-e10.



- 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.
- Shah, P. (2015). Symptomatic management in multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 18(5), 35.
- Simon, K. C., van der Mei, I. A. F., Munger, K. L., Ponsonby, A., Dickinson, J., Dwyer, T. & Ascherio, A. (2010). Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1\*1501 on multiple sclerosis risk. *Neurology*, 74(17), 1365–1371.
- Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I., & Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(10), 1132–1141.
- Skierlo, S., Rommer, P. S., & Zettl, U. K. (2016). Symptomatic treatment in multiple sclerosis-interim analysis of a nationwide registry. *Acta Neurologica Scandinavica*.
- 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., 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., Bertolotto, A., Edan, G., Giovannoni, G., Gold, R., Havrdova, E., ... Olsson, T. (2012). Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(2), 143–152.
- Sorensen, P.S. & Blikenberg, 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.
- Sorensen, P.S., 2017. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136(3), pp.168-186.
- Stephen C. Krieger, Karin Cook, Scott De Nino, Madhuri Fletcher. The topographical model of multiple sclerosis. A dynamic visualization of disease course. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e279;
- 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
- 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.
- Sweetser, M. T., Dawson, K. T., & Bozic, C. (2013). Case reports of PML in patients treated for psoriasis. *The New England Journal of Medicine*, 369(11), 1082.
- 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.
- Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. 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. *Mult Scler* 2016;22:801–809.

- 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., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*, 17(2), pp.162-173.
- 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.
- 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., Rovira, A., Brieva, L., Grivé, E., Jardí, R., Borrás, C., & Montalban, X. (2001). Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 7(6), 359–63.
- Tintoré, M. et al., 2003. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*, 60(1), pp.27-30.
- 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.
- 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.
- Tom Van Meerten, Anton Hagenbeek (2010) CD20-Targeted Therapy: The Next Generation of Antibodies. *Seminars in Hematology*. Volume 47, Issue 2, April 2010 , Pages 199-210
- Tomczyk, S. & Sperling, B., 2012. Post-marketing pregnancy outcomes in patients exposed to intramuscular interferon-β-1a. *Multiple Sclerosis*, 18(4), p.100.
- 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.
- Tremlett, H. L., Yoshida, E. M., & Oger, J. (2004). Liver injury associated with the  $\beta$ -interferons for MS A comparison between the three products. *Feb 24;62(4):628-31*
- Tremlett, H. & Devonshire, V., 2006. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*, 67(6), pp.954-959.
- Tremlett, H., Yinshan Zhao, & Devonshire, V. (2008). Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 14(3), 314–324.
- Tremlett, H. et al., 2009. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*, 73(20), pp.1616-23.
- Tremlett, H. et al., 2010. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*, 74(24), pp.2004-2015.
- Trojano, M. et al., 2009. Real-life impact of early interferonβ therapy in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 66(4), pp.513-520.
- Trojano, M. et al., 2011. Natural History of Multiple Sclerosis: Have Available Therapies Impacted Long-Term Prognosis? *Neurologic Clinics*, 29, pp.309-321.
- Trygve Holmøy, Øivind Torkildsen, and Svetozar Zarnovicky Hindawi. 2018. Case Report. Extensive Multiple Sclerosis Reactivation after Switching from Fingolimod to Rituximab Case Reports in Neurological Medicine Volume 2018, Article ID 5190794, 3 pages.

- Tsui, A., & Lee, M. A. (2011). Multiple sclerosis and pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 23(6), 435–439.
- Tur, C., & Montalban, X. (2014). Natalizumab: Risk Stratification of Individual Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 28(7), 641–648.
- Van der Kop, M. L., Pearce, M. S., Dahlgren, L., Synnes, A., Sadovnick, D., Sayao, A.-L., & Tremlett, H. (2011). Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 70(1), 41–50.
- Van Oosten, B. W., Killestein, J., Barkhof, F., Polman, C. H., & Wattjes, M. P. (2013). PML in a Patient Treated with Dimethyl Fumarate from a Compounding Pharmacy. *New England Journal of Medicine*, 368(17), 1658–1659.
- Verdru, P., Theys, P., D’Hooghe, M. B., & Carton, H. (1994). Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 96(1), 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), 279–281.
- 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.
- Villaverde-González, R. et al., 2017. Observational Study of Switching from Natalizumab to Immunomodulatory Drugs. *European Neurology*, 77(3-4), pp.130-136
- Vollmer, T., Stewart, T., & Baxter, N. (2010). Mitoxantrone and cytotoxic drugs’ mechanisms of action. *Neurology*, 74 Suppl 1(1 Supplement 1), S41-6.
- Von Büdingen HC, Palanichamy A, Lehmann-Horn K, Michel BA, Zamvil SS. (2015). Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B-cells as disease-drivers and therapeutic targets. *Eur Neurol*. 2015;73(3-4):238-46.
- Voskuhl, R. & Momtazee, C., 2017. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics*, 14(4), pp.974-984.
- Vukusic, S., & Confavreux, C. (2003). Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 206(2), 135–7.
- Vukusic, S., Hutchinson, M., Hours, M., Moreau, T., Cortinovis-Tourniaire, P., Adeleine, P., Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. (2004). Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 127(6), 1353–1360.
- Vukusic, S. & Marignier, R., 2015. Multiple sclerosis and pregnancy in the ‘treatment era’. *Nature Reviews Neurology*, 11(5), pp.280-289.
- Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A, Marignier R, Frangoulis B, Confavreux C. 2015. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21:953–955.
- Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult. Esclerosis* 2019

- Wallin, M. T., Culpepper, W. J., Coffman, P., Pulaski, S., Maloni, H., Mahan, C. M., Veterans Affairs Multiple Sclerosis Centres of Excellence Epidemiology Group. (2012). The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service. *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 6), 1778–85.
- 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.
- Weiner, H. L. (2008). A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 255(S1), 3–11.
- 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., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., & Ebers, G. C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain : A Journal of Neurology*, 133–46.
- 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.
- Wiendl, H. & Gross, C.C., 2013. Modulation of IL-2R $\alpha$  with daclizumab for treatment of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 9(7), pp.394-404.
- Wierinckx, A., Brevé, J., Mercier, D., Schultzberg, M., Drukarch, B., & Van Dam, A.-M. (2005). Detoxication enzyme inducers modify cytokine production in rat mixed glial cells. *Journal of Neuroimmunology*, 166(1–2), 132–143.
- WHO (2008). International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69; 292-302
- Willis M., Pearson O., Illes Z. , and Sejbaek T., “Anobservational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclero- sis, *Neurology*,” *Neuroimmunology & Neuroinflammation*, vol. 10, no. 4, Article ID e320, 2017
- 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 DM1, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. (2007). The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 6(9):805-15.
- Wingerchuk, D. M. (2012). Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 5(1), 13–22.
- Wingerchuk, D. M., & Carter, J. L. (2014). Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(2), 225–240.
- Winkelmann, A. et al., 2016. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, 12(4), pp.217-233.
- Wolinsky, J. S. (1995). Copolymer 1: a most reasonable alternative therapy for early relapsing-remitting multiple sclerosis with mild disability. *Neurology*, 45(7), 1245–7.
- Wolinsky, J. S., Borresen, T. E., Dietrich, D. W., Wynn, D., Sidi, Y., Steinerman, J. R., ... GLACIER Study Group. (2015). GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study

- to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40mg three-times weekly versus 20mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(4), 370–376.
- Wood, A. J. J., Rudick, R. A., Cohen, J. A., Weinstock-Guttman, B., Kinkel, R. P., & Ransohoff, R. M. (1997). Management of Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 337(22), 1604–1611.
- 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, C., Yosef, N., Thalhamer, T., Zhu, C., Xiao, S., Kishi, Y., ... Kuchroo, V. K. (2013). Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*, 496(7446), 513–517.
- Wundes, A., Pebdani, R. N., & Amtmann, D. (2014). What do healthcare providers advise women with multiple sclerosis regarding pregnancy? *Multiple Sclerosis International*, 2014, 819216.
- Xie, J. H., Nomura, N., Koprak, S. L., Quackenbush, E. J., Forrest, M. J., & Rosen, H. (2003). Sphingosine-1-phosphate receptor agonism impairs the efficiency of the local immune response by altering trafficking of naive and antigen-activated CD4+ T cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 170(7), 3662–70.
- 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.
- Y. Geissbühler, G. Koren , H. Wang , H. Butzkueven , H. Tilson , T.M. Macdonald , J. Vile, K. H. (2015). Pregnancy outcomes after exposure to fingolimod and in the general.... ECTRIMS Online Library. Geissbühler Y. Oct 8 2015; 115534.
- Yong, V. W., Chabot, S., Stuve, O., & Williams, G. (1998). Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology*, 51(3), 682–9.
- Zenclussen, A. C. (2013). Adaptive Immune Responses During Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 69(4), 291–303.





## **9. 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. Solamente 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 para tragar o hablar

### 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

### SISTEMA FUNCIONAL SENSITIVO

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

#### **SISTEMA FUNCIONAL CEREBELOSO**

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

#### **SISTEMA FUNCIONAL INTESTINAL Y GENITOURINARIO**

0. Normales

1. Ligero túbeteo, urgencia o retención
2. Moderado túbeteo, urgencia o retención tanto urinaria como fecal
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**

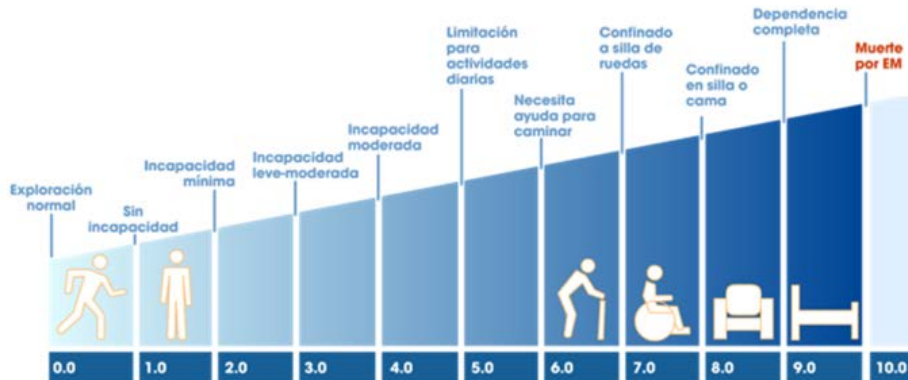
0. Deambulación sin restricciones

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: REPRESENTACIÓN VISUAL DE LA ESCALA DE DISCAPACIDAD DE KURTZKE (EDSS)



ANEXO 4: AUTORIZACIÓN COMITÉ ÉTICO

AGENCIATAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT

AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

HOSPITAL MARINA BAIXA  
CENTRO ESPECIALIDADES BENDORM

Avinguda Alcalde Jaume Botella Mayor, 7  
03570 La Vila Joiosa (Alacant)  
Tlfn: 96.685.98.00  
Fax: 96.685.99.00

INFORME DE LA COMISIÓN DE FORMACIÓN E INVESTIGACIÓN DEL DEPARTAMENTO 16

Valorado el proyecto de investigación:

"Estudio observacional prospectivo sobre embarazo y esclerosis múltiple"

Que se llevará a cabo en el Departamento de Salud 16, Hospital Marina Baixa, y cuya investigadora principal es la Dra Leticia Berenguer Ruiz

Se considera que:

El valor científico y de aplicación posterior de sus resultados es adecuado, el objetivo pretende un conocimiento de la historia natural de la esclerosis múltiple durante en embarazo.  
La metodología empleada está correctamente planteada.  
Los recursos se ajustan a los objetivos  
No hay conflictos de intereses

Por todo ello la valoración del proyecto es FAVORABLE

Villajoyosa a 21 de marzo de 2017

CONSELLERIA DE SANITAT  
HOSPITAL MARINA BAIXA  
VILLAJYOUSA  
Comisión de Investigación y Formación

Dr. Francisco Javier Ena Muñoz  
Presidente de la Comisión de Investigación y Biblioteca

ANEXO 5: PUBLICACIÓN UTILIZADA COMO INDICIO DE CALIDAD

**SPRINGER NATURE**

Thank you for your order!

Dear Mrs. Leticia Berenguer,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

**Order Summary**

Licensee: Leticia Berenguer  
Order Date: Apr 12, 2020  
Order Number: 4806460967269  
Publication: Journal of Neurology  
Title: Relapses and obstetric outcomes in women with multiple sclerosis planning pregnancy / Hernández  
Type of Use: Thesis/Dissertation  
Order Ref: Nd  
Order Total: 0.00 EUR

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777  
[customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)  
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



## Relapses and obstetric outcomes in women with multiple sclerosis planning pregnancy

Leticia Berenguer-Ruiz<sup>1</sup> · Juana Gimenez-Martinez<sup>2</sup> · Antonio Palazón-Bru<sup>3</sup> · Angel Perez Sempere<sup>2,3</sup>

Received: 17 March 2019 / Revised: 24 June 2019 / Accepted: 25 June 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

### Abstract

**Objective** To evaluate the effect of discontinuation of different disease-modifying therapies (DMTs) before pregnancy with respect to the occurrence of relapses and pregnancy outcomes.

**Methods** Women with multiple sclerosis who desire to bear children were followed prospectively. Demographic data, clinical characteristics, and the information on the use of DMTs were collected. A multivariate analysis was used to assess the relationship between relapses and the prior use of different DMTs.

**Results** The present study assessed 75 consecutive pregnancy plans (66 women), 65 of which resulted in pregnancy. The mean age of the participants was  $32.1 \pm 4.2$  years, and the mean disease duration was  $6.1 \pm 4.2$  years. No relapses before pregnancy were reported in the group of women who maintained their DMT until pregnancy confirmation, while 14 relapses were reported in 12/42 women (29%) who discontinued DMT before pregnancy. During pregnancy, patients on natalizumab or fingolimod before pregnancy had a higher rate of relapses. Most women restarted their previous DMT after delivery within the first trimester. The relapse rate in postpartum was 0.07.

**Conclusions** Disease-modifying therapies received influences the risk of relapse and disease progression from women who are planning pregnancy. The risk of relapse during pregnancy was significantly higher in the group of women treated with natalizumab or fingolimod compared to the group of women treated with interferon beta or glatiramer acetate. The postpartum risk of relapses was lower than that found in previous reports.

**Keywords** Multiple sclerosis · Pregnancy · Relapse · Disability · Therapy · Disease-modifying treatment

### Introduction

Women with multiple sclerosis (MS) considering pregnancy face a dilemma regarding their treatment. Since there are no drugs for MS completely safe for use during pregnancy; they must weigh the possible risks of exposing the unborn fetus to disease-modifying therapies (DMTs) against the maternal risk of relapses and disease progression if they discontinue DMT [1]. Women are often advised to discontinue DMT for MS prior to conception, since pregnancy has an

immunomodulating effect on MS considered to be greater than that of any of the first-line DMTs [2]. However, there is increasing evidence of the risk of a rebound of disease activity after withdrawal of natalizumab or fingolimod for pregnancy planning [3–5].

In a large prospective study of the natural history of multiple sclerosis in pregnant women, the rate of relapse declined during pregnancy, particularly in the third trimester, and increased during the first 3 months postpartum before returning to the pre-pregnancy rate [6]. However, since 1995, MS has entered a ‘treatment era’: a growing number of drugs have emerged on the market, rendering it necessary to evaluate the risk of relapse before, during, and after pregnancy in a population in which different DMTs are used [7].

Considering the fact that no prospective, randomized, double-blind clinical trial of the effect of DMT on pregnancy can be performed, the best evidence-based data can only be achieved via non-biased comprehensive observational

✉ Angel Perez Sempere  
angel.perezs@umh.es

<sup>1</sup> Neurology Service, Hospital Marina Baixa, Alicante, Spain

<sup>2</sup> Neurology Service, Hospital General Universitario de Alicante, 03010 Alicante, Spain

<sup>3</sup> Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, Sant Joan d’Alacant, Spain



studies [8, 9]. The present study sought to evaluate the effect of discontinuation of different DMTs before pregnancy with respect to the occurrence of relapses and pregnancy outcomes.

## Methods

### Study population

Our study was performed in two health areas in the province of Alicante, Marina Baixa and Alicante; both are situated in the southeast of Spain and contain a combined population of 500,000. Patients with MS were attended by MS clinics in both health areas. The healthcare system in Spain is universal and free to access.

### Study design and participants

In this study, all women with MS and desire to attain motherhood were followed prospectively from the time of expressing pregnancy desire (basal visit). Information from the relapses and MRI lesions presented in the year preceding the basal visit was obtained from the patient's records. The patients underwent routine follow-up that included clinical visits at approximately 6-month intervals. Recruitment of the patients began in May 2009 and ended in June 2018. Only women with relapsing–remitting MS (RRMS) as defined by McDonald's diagnostic criteria were included [10]. Pregnancy planning was discussed considering the patient's condition, and updated information including the risk of relapses and the potential impact of the drugs on fetal outcomes were provided to the potential mothers; the ultimate decision concerning the time of discontinuing DMT was made by the patient.

### Variables and measurements

A relapse was defined as a new or recurrent symptoms and objective typical findings of MS with a duration of at least 24 h in the absence of fever or infection [10]. All EDSS assessments were performed by trained and certified examiners ([www.neurostatus.net](http://www.neurostatus.net)). Disability progression was defined as an increase of at least 1 point between baseline EDSS and 6 months postpartum EDSS if the baseline EDSS was lower than 5.5 points and at least 0.5 points if the baseline EDSS was above of 5.5 points, or at least a rise of 1.5 points if baseline EDSS was 0 points [11].

Demographic data (age) and clinical characteristics (EDSS, disease duration, smoking or alcohol exposure during pregnancy, number of relapses in the preceding year and during pregnancy and postpartum, use of DMTs before and during pregnancy and the moment of its withdrawal before

conception or after pregnancy confirmation) were collected from all patients. Smoking was defined as “not exposed” (no smoking during pregnancy) or “exposed” (smoking during pregnancy). Alcohol exposure was defined as “exposed” (any alcohol consumption during pregnancy) or “not exposed” (no alcohol consumption during pregnancy). MRI activity was assessed for the presence of new or newly enlarged lesions T2-weighted MRI or T1 Gd-enhancing lesions T1-weighted MRI. All newborns, as a part of routine care, were evaluated by a pediatrician. Low birth weight was defined as 2.499 g or less, regardless of gestational age [12].

### Statistical analysis

Qualitative variables were reported as frequency (percentage) and were compared with Pearson's test in case of normal distribution. Quantitative variables were reported as mean  $\pm$  SD and were compared with Student test or Mann–Whitney *U* depending on parametric or non-parametric conditions. To determine if there were differences in the relapse rate between the different lines of treatment, the number of relapses were considered as a Poisson distribution and log-linear models were estimated; with them, we also calculated the rate ratios, both raw and adjusted for possible confounding variables (washout period, age at which they began to desire pregnancy and disease duration). To determine the goodness-of-fit of the model, our results were compared with the null model through the likelihood ratio test. With the multivariate models, the relapse rate was estimated and then used in Cartesian graphics to help analyze the results. All calculations were performed with a statistical significance of 5% and for every relevant parameter, we calculated the confidence interval (CI) of 95%. The statistical package used was the IBM SPSS Statistics 25.

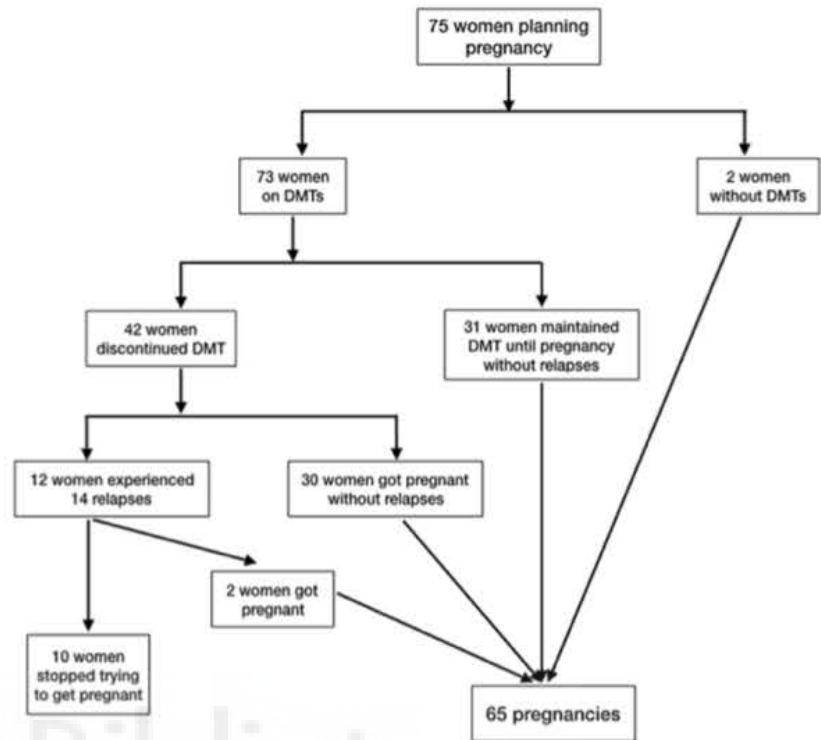
### Standard protocol approvals, registrations, and patient consents

The institutional ethics committee of the Hospital Marina Baixa approved the study and all research was completed in accordance with the declaration of Helsinki guidelines for research practice. Informed consent was obtained from all patients.

## Results

During the study period, 75 consecutive pregnancy plans (66 women) were assessed, 65 of which resulted in pregnancy (Fig. 1). The other ten pregnancy plans that did not result in pregnancy were from women who experienced relapses after discontinuing DMT and then stopped trying to get pregnant. One woman had an unintended pregnancy

Fig. 1 Flow-chart of the women included in the study



under treatment with natalizumab and chose to abort and was not included in this study. The mean age of the study participants was  $32.1 \pm 4.2$  years, the mean disease duration was  $6.1 \pm 4.2$  years, and the mean basal EDSS was  $1.2 \pm 1$ . Seven relapses from seven women were reported in the year preceding the basal visit (annualized relapse rate: 0.09); six were treated with interferon beta (IFN- $\beta$ ) and one was treated with glatiramer acetate. Brain MRI in the year preceding the basal visit was available in 62/75 women (83%) and showed disease activity (new T2 lesions or Gd-T1 lesions) in 3 patients. Taking into account the treatment received by patients in the study, only 2/75 pregnancy plans were from women who did not receive DMTs, 42/73 (58%) were from women who discontinued DMT before pregnancy and 31/73 (42%) continued DMT until the confirmation of pregnancy. In the group of women who discontinued DMTs before pregnancy, 27 were treated with IFN- $\beta$  (64%), 7 with fingolimod (17%), 4 with glatiramer acetate (10%), 2 with dimethyl fumarate (5%) and 2 with natalizumab (5%). In the group of women who continued DMT until the confirmation of pregnancy, 18 were treated with IFN- $\beta$  (58%), 8 with natalizumab (26%), 3 with glatiramer acetate (10%) and 2 with rituximab (6%).

No relapses before pregnancy were reported in the group of women who maintained their DMT until pregnancy

confirmation, while 14 relapses were reported in 12/42 women (29%) who discontinued DMT before conception ( $p < 0.001$ ). Ten of the 12 women who experienced relapses after discontinuing DMT resumed their previous DMT. The mean washout time until pregnancy was  $4.5 \pm 3.5$  months.

Most pregnancies (96.9%) occurred among the patients who were received DMT in the year before pregnancy. Only two women reported alcohol or tobacco use during pregnancy. Four women became pregnant with assisted reproduction techniques (6.2%). Women treated with fingolimod or natalizumab exhibited a longer disease duration than women who received IFN- $\beta$  or glatiramer acetate ( $7.9 \pm 4.1$  vs  $5 \pm 3.4$  years,  $p = 0.01$ ); no significant differences in age or basal EDSS were observed between these two groups.

Six patients (9.2%) experienced 11 relapses during pregnancy, 3 patients received natalizumab, 2 patients received fingolimod and 1 patient received IFN- $\beta$ . None of the patients with natalizumab or fingolimod experienced any relapse in the year preceding the basal visit. However, its relapse rate increased to 0.71 during pregnancy. The annualized relapse rate among patients who were treated with glatiramer acetate or IFN- $\beta$  was 0.11 in the year preceding the basal visit and decreased to 0.02 during pregnancy. No relapse was reported in the 4 patients who became pregnant with assisted reproduction techniques. All relapses during



pregnancy after the first trimester were treated with IV methyl prednisolone (IVMP) of 500 mg or 1000 mg doses for 3–5 days, depending on the severity of relapse. Of the six women who experienced relapses during pregnancy, information about the EDSS 6 months after delivery was available for five patients, and disability progression was confirmed in four of the five patients. On the whole, EDSS data 6 months post-delivery was available for 55/59 patients; disability progression occurred in 2/50 patients without relapses and in 4/5 patients with relapses during pregnancy ( $p < 0.001$ ).

During pregnancy, patients who were on natalizumab or fingolimod compared to those who were treated with IFN- $\beta$  or glatiramer acetate, featured a higher relapse rate (rate ratio = 0.031,  $p < 0.001$ ). After adjusting the results for the washout period, disease duration, and age at which pregnancy was desired, this relationship remained significant (rate ratio = 0.038,  $p = 0.003$ ). The associations are presented in Fig. 2. In our series, three of seven women on fingolimod ceased their pregnancy attempts because of severe relapses; and two of the remaining four women who became pregnant experienced relapses during pregnancy with disability worsening.

There were 59 live newborns, one ectopic pregnancy and 5 spontaneous abortions. There was only one malformation; one infant, with in-utero exposure to IFN- $\beta$ , was born with anal atresia and unilateral renal agenesis. One patient of our series became pregnant 1 month after rituximab infusion

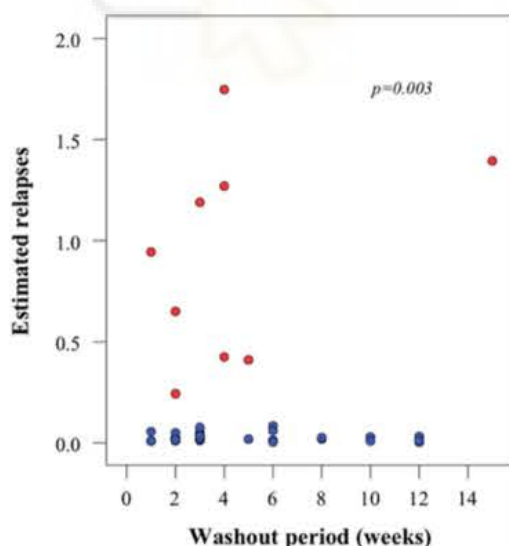
(500 mg); she did not experience any relapses or medical complications during pregnancy, and she delivered a term-healthy newborn. Cesarean sections were performed in 36% of the women. Mean birth weight was  $3040 \pm 659$  g; there were nine newborns with low birth weight (15.3%). Birth weight in pregnancies exposed to DMTs did not differ significantly from pregnancies not exposed to DMTs ( $p = 0.38$ ). Women exposed to DMTs were older than women not exposed to DMTs (33.5 years vs 31.2 years,  $p = 0.02$ ).

With the exception of two women, all restarted their previous DMT after delivery: 36 within 1 month (61%) and 48 in the first trimester (81.4%). Women who suffered an abortion were not included in the post-partum analysis. Four patients experienced four relapses in the first trimester post-partum (relapse rate: 0.07); three of them had not restarted their DMT at the time of relapse.

### Discussion

MS has little effect on pregnancy or fetal status and pregnancy does not increase the risk of relapses. However, in the treatment era, women should consider the risk of relapse and disease progression upon discontinuation of treatment depending on the DMT they receive for treatment. Our study shows the considerable influence of the type of DMT on the risk of relapses and disease progression of women who are planning pregnancy. The risk of relapse during pregnancy was significantly higher in the group of women treated with natalizumab or fingolimod relative to those who were treated with first-line injectable drugs.

The natural history of MS reveals a reduced risk of relapse during pregnancy. Recent data from an administrative claim database support this observation, but the use of DMTs before pregnancy was only 20% [13]; this contrasts with the 89.9% rate of use reported by a recent study from Kuwait [14] and the 97.3% rate of our series. The increase in the rate of relapses during pregnancy observed by both studies suggests that the formerly common knowledge regarding the reduced risk of relapses during pregnancy may not remain valid in the treatment era. The increase in relapse occurrence during pregnancy was mostly accounted for by patients who had received natalizumab and fingolimod prior to pregnancy; indeed, there are clinical evidences for a fingolimod rebound [3, 4, 15]. Since a 2-month washout period is mandatory to prevent teratogenicity, there is a risk of relapses even before pregnancy. In our series, only two of the seven women on fingolimod became pregnant without relapses before or during pregnancy. In the case of natalizumab, there are also clinical evidences for disease activity and disability progression during pregnancy due to its discontinuation [5]. Continuation of treatment until conception may thus be a



**Fig. 2** Estimated relapses during pregnancy according to washout period and DMT. Legend: red, women receiving natalizumab/fingolimod; blue, women receiving interferon-beta/glatiramer acetates

preferred strategy to prevent relapses before pregnancy but may not prevent relapses during pregnancy. In our series, two of the eight women who discontinued natalizumab after pregnancy confirmation suffered relapses during the second trimester as well as disability progression. Continuing natalizumab during pregnancy may better prevent relapses, but exposure to natalizumab during the third trimester is associated with a high incidence of hematologic alterations such as thrombocytopenia and anemia in the newborns [16].

Discontinuation of first-line injectable DMTs, glatiramer acetate, and IFN- $\beta$  were associated with a 29% risk of relapse before achieving pregnancy. Considering that no safety concerns have been identified with glatiramer acetate and IFN- $\beta$ , both DMTs can be safely administered until pregnancy was confirmed to prevent early relapses before pregnancy [17, 18]. Rituximab, a monoclonal anti-CD20 antibody, is frequently used off-label for treating MS. The biological effect (B cell depletion) of rituximab is longer than its pharmacokinetic effect and theoretically could be used in women with MS who are planning a pregnancy [19]. Since its safety is not well known, effective contraception is advised by manufacturers during and for 12 months after treatment [20]. In a case series of 11 pregnancies in women with demyelinating diseases treated with rituximab within 6 months of conception, none of the patients experienced a relapse before conception or during pregnancy. All children were reported to be healthy at birth and remained healthy at follow-up [21]. One patient of our series became pregnant 1 month after the rituximab infusion (500 mg) and was followed prospectively; she did not experience any relapse or medical complications during pregnancy and delivered a term-healthy newborn. The available data provide some preliminary reassurance that rituximab may prevent relapses without evidence of major adverse effects during pregnancy, although more experience is needed to determine the safety of rituximab and other B cell-depleting agents, such as ocrelizumab, during pregnancy in women with MS.

Data from several studies confirmed an increase in the relapse risk during postpartum [13, 14, 22–24]; however, we did not observe a higher risk of relapses in the first trimester postpartum. There are several factors that may decrease this risk. Pre-conception DMT exposure and low relapse rates were independent protective factors against relapses in the postpartum [23]. There is some evidence that early DMT resumption may reduce the risk of postpartum relapses [24]. An Italian study reported that the proportion of women who resumed DMTs in the first month and the first trimester following delivery were 11% and 21.1%, respectively [24]; according to the aforementioned US database, these proportions were 8.3% and 12.9%, respectively [13]. In our series, these proportions were much higher, 61% and 81.4%, respectively. The high pre-conception DMT exposure and

early DMT resumption in our series might account for the low relapse rate in postpartum.

Our study is subject to the limitation of a reduced number of patients receiving different DMTs. Most of the women in our study received DMTs before pregnancy, which may limit the generalizability of our findings to women who do not receive DMTs. On the other hand, the study was conducted in a general hospital with universal healthcare access, eliminating the bias of a tertiary center or non-uniform access to healthcare or DMTs. In addition, this study featured a high proportion of women with early resumption of DMT postpartum.

The findings of this study suggest that women with multiple sclerosis should not stop treatment with glatiramer acetate or interferon before pregnancy, and that early resumption of DMT may prevent postpartum relapses. Women receiving natalizumab or fingolimod who plan pregnancy represent a high-risk population; the management of their condition, therefore, warrants more careful evaluation.

**Acknowledgements** The authors thank Dr. Santiago Mola and Dr. Arantxa Alfaro for their assistance with data acquisition.

### Compliance with ethical standards

**Conflicts of interest** Leticia Berenguer-Ruiz has received personal compensation for consulting, serving on a scientific advisory board or speaking with Almirall, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis and Teva. Juana Gimenez-Martinez has received speaker honoraria from Almirall, Biogen Idec and Sanofi-Aventis. Antonio Palazón-Bru reports no disclosures. Angel P. Sempere has received personal compensation for consulting, serving on a scientific advisory board or speaking with Almirall, Biogen Idec, Bayer Schering Pharma, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis and Teva.

**Ethical standard** The authors confirm that this article complies with ethical standards.

### References

1. Butler M, Forte ML, Schwehr N, Carpenter A, Kane RL (2015) Decisional Dilemmas in Discontinuing Prolonged Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Report No.: 15-EHC012-EF
2. Hutchinson M (2011) Safety first, efficacy second in disease modifying therapies. *Mult Scler* 17:380–381. <https://doi.org/10.1177/1352458511402114>
3. Novi G, Ghezzi A, Pizzorno M et al (2017) Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4(5):e377. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000377> (eCollection 2017 Sep)
4. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Feliu-Rey E (2013) Rebound of disease activity during pregnancy after withdrawal of fingolimod. *Eur J Neurol* 20:e109–e110. <https://doi.org/10.1111/ene.12195>
5. Kleerekooper I, van Kempen ZLE, Leurs CE et al (2018) Disease activity following pregnancy-related discontinuation of



- natalizumab in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5:e424. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000424>
6. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovia-Tourniaire P, Moreau T (1998) Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis: pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med* 339:285–291
  7. Vukusic S, Marignier R (2015) Multiple sclerosis and pregnancy in the “treatment era”. *Nat Rev Neurol* 11:280–289. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.53>
  8. Fragoso YD, Boggild M, Macias-Islas MA et al (2013) The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 115:154–159. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.04.024>
  9. Hellwig K (2019) We need to conduct clinical trials of disease-modifying therapy in pregnancy to optimize care of women with MS. *Mult Scler J* 25:189–190. <https://doi.org/10.1177/1352458518795398>
  10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69:292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
  11. Kalincik T, Cutter G, Spelman T et al (2015) Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain* 138:3287–3298. <https://doi.org/10.1093/brain/awv258>
  12. WHO (2008) International statistical classification of diseases and related health problems—10th revision, 2008th edn. WHO, Geneva, pp 152–154
  13. Houtchens MK, Edwards NC, Phillips AL (2018) Relapses and disease-modifying drug treatment in pregnancy and live birth in US women with MS. *Neurology* 2018(91):e1570–e1578. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006382>
  14. Alroughani R, Aloyesh MS, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J (2018) Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology* 90:e840–e846. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005065>
  15. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS (2016) Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 73:790–794. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0826>
  16. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al (2014) Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol* 71:891–895. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.209>
  17. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M 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. *Mult Scler* 2016(22):801–809. <https://doi.org/10.1177/1352458516634872>
  18. Herbricit S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al (2016) Glatiramer acetate during early pregnancy: a prospective cohort study. *Mult Scler J* 22:810–816. <https://doi.org/10.1177/1352458515623366>
  19. Breedveld F, Agarwal S, Yin M et al (2007) Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol* 47:1119–1128
  20. Mabthera SmPC (2019). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf). Accessed 12 Jun 2019.
  21. Das G, Damotte V, Gelfand JM et al (2018) Rituximab before and during pregnancy: a systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018(5):e453. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000453>
  22. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al (2004) Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of postpartum relapse. *Brain* 127:1353–1360
  23. Hughes SE, Spelman T, Gray OM et al (2014) Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014(20):739–746. <https://doi.org/10.1177/1352458513507816>
  24. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B et al (2014) Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:846–851. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306054>





## **10. AGRADECIMIENTOS**



Son muchas las personas que han hecho posible que el presente estudio fuera posible, por lo que resulta complicado expresar con palabras todo lo que su apoyo ha significado para mí.

Comienzo agradeciendo a mis dos directores de tesis. En primer lugar, al Dr. Ángel Pérez Sempere por su apoyo incondicional, su entusiasmo, su dedicación, sus sabios consejos, por ser mi maestro, y querer siempre lo mejor para mí; y porque además de compañero, ha sido, es y será siempre uno de mis grandes amigos. Del mismo modo, al Dr. Eduardo Fernández Jover quiero darle las gracias por su profesionalidad, paciencia, amabilidad, y ayuda; gracias especialmente por hacer sencillos los momentos más complicados que inevitablemente han surgido durante el proceso de este trabajo.

Quiero expresar mi gratitud a los Dres. Salvadora Martínez Vidal, Laura Navarro Cantó, Ramón Villaverde González y Antonio Candelieri Merlicco, por su infinita colaboración, por sus valiosas opiniones y consejos. También agradecer a mis compañeros de la Sección de Neurología del Hospital Marina Baixa Dres. Elias Khabbaz Cañavate, Araceli Bernal Velasco, Raquel Hernández Lorigo y Maria Empar Blanco Cantó. Sin olvidar al resto de compañeros como Miguel Aragonés Ruiz, Teresa Rodilla Valverde y Amparo Marzal Carrió.

Finalmente, mi agradecimiento a las personas sin las que nada de esto tendría sentido. Gracias Jose Miguel, mi compañero de vida y confidente, gracias por cuidar tanto de mí, por transmitirme tu fortaleza, tu disciplina, y porque has conseguido que sacara las fuerzas necesarias en los momentos de mayor flaqueza para llegar hasta aquí. Gracias a mis padres, a mi hermano, y al resto de toda mi familia por su confianza depositada en mí desde

siempre y porque, igualmente, sin su insistencia y apoyo es muy probable que siguiera sin materializar este trabajo.

Gracias también a mis grandes amigas y amigos. Su fuerza, su capacidad de escucha, sus sabios consejos, y su enorme positividad han amortizado alguna que otra caída durante el camino, acortado los momentos de bloqueo, y han multiplicado las alegrías por dos. Es por ello, que en muchas ocasiones de manera consciente, y en otras inconscientemente han conseguido que siempre caminara hacia delante sin olvidar mis metas. Gracias: Carla y Carlos, Delia, Nieves, Cristina e Ivan, Yolanda y Joaquin, Marielo, Mari Carmen y Carlos, Paola, Silvia, Fer, Jesus e Irma, Irene y Alfredo, Sandra y Joaquín...

Eterna gratitud a los pacientes de ahora y de siempre, que ponen en nuestras manos lo más valioso que tienen, su salud; y nos regalan la mayor de las satisfacciones que un médico puede recibir, su confianza y su felicidad pese a la enfermedad.