

# TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Título: Evolución de la esclerosis múltiple tras el embarazo según las diferentes actitudes respecto a los tratamientos modificadores de la enfermedad**

**Alumno (Apellidos, nombre): Antonio Candeliere**

**Tutor (Apellidos, nombre): Ana María Cebrián Cuenca**

**Master Universitario de Investigación en Atención Primaria Curso: 2016-2017**

## RESUMEN

### **Introducción:**

La esclerosis múltiple (EM) afecta principalmente a mujeres en edad fértil, por eso al principio de la enfermedad es necesario que el médico y la paciente discutan de los posibles efectos adversos que los diferentes tratamientos puedan causar durante la gestación, el parto y el puerperio.

Según la ficha técnica, todos los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.

### **Objetivo:**

Objetivo principal: valorar si las diferentes actitudes respecto a los TME influyen en la evolución de la EM medida por sus variables de actividad clínica: tasa de brotes y puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad.

Objetivo secundario: valorar si las exposiciones a TME durante el embarazo influyen en el curso del embarazo y en los resultados obstétricos.

### **Material y métodos:**

Estudio de tipo retrospectivo y observacional que se realizará en el 2018 en el Área de Salud III de la región de Murcia. Se realizará una búsqueda en Selene para identificar a las pacientes que hayan tenido un embarazo tras haber sido diagnosticadas de esclerosis múltiple en la Consulta de Neurología del H. R. Méndez.

Se valorará la actitud en el momento del embarazo (suspensión del TME antes de la concepción, suspensión del TME tras el diagnóstico de embarazo, mantenimiento del tratamiento durante toda la gestación), la evolución de la EM durante el embarazo, la evolución del embarazo y los resultados obstétricos.

## JUSTIFICACIÓN: ANTECEDENTES Y EL ESTADO DEL TEMA

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria crónica del sistema nervioso central caracterizada por inflamación, desmielinización, gliosis y daño neuronal. La reagudización o brote y la progresión son los fenómenos que caracterizan el curso clínico de esta patología. Por reagudización se entiende un episodio agudo o subagudo que causa una disfunción neurológica seguida por una recuperación parcial o completa en ausencia de infección o fiebre. Con el término de progresión se define un incremento progresivo de una disfunción neurológica o discapacidad documentada objetivamente sin recuperación.

La EM afecta principalmente a mujeres en edad fértil, por eso al principio de la enfermedad es necesario que el médico y la paciente discutan de los posibles efectos adversos que los diferentes tratamientos puedan causar durante la gestación, el parto y el puerperio.

Hace años se aconsejaba a las pacientes con EM que evitasen el embarazo ya que se pensaba que era probable que la enfermedad empeorara durante la gestación y el parto.

Los datos disponibles en la literatura médica (1-3) han demostrado que la EM no afecta negativamente al embarazo y que su actividad, medida en forma de número de brotes, se reduce en el embarazo de forma significativa. En particular, se ha objetivado que la actividad de la enfermedad va reduciéndose durante el embarazo hasta hacerse mínima en el tercer trimestre y sucesivamente aumenta de manera clara en el trimestre post parto. Estos trabajos se realizaron en pacientes sin tratamientos modificadores de la enfermedad (TME).

Desafortunadamente, no todas las pacientes tienen una buena evolución de la enfermedad durante el embarazo. Se ha estimado que aproximadamente un 25% de mujeres sufren reagudizaciones y cerca de un 30% lo hacen en los 3 primeros meses tras el parto (3, 5).

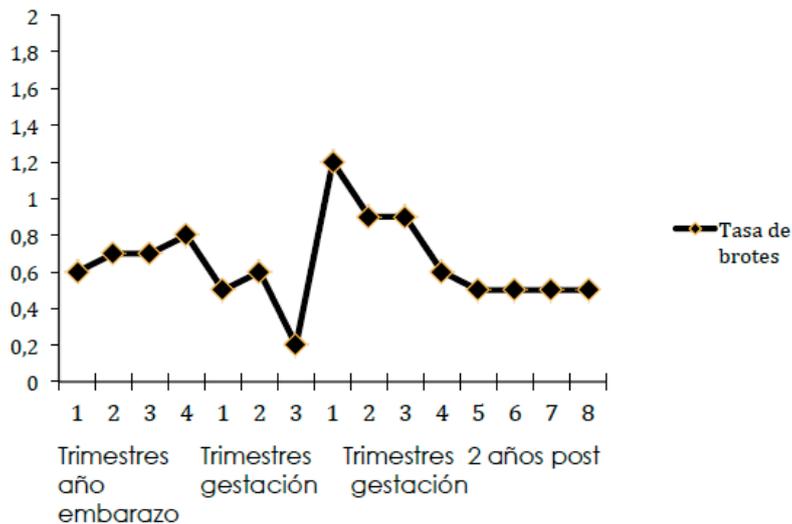


Grafico 1. Curso natural de la EM durante el embarazo y postparto

Entre los factores predictores de peor evolución durante el embarazo y el postparto destacan la alta tasa anual de brotes (TAB) previa al embarazo y una puntuación más alta en la escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS). En particular, sufrir un brote durante el embarazo aumenta el riesgo de tener otra reagudización en los 6 meses postparto (2-3).

Se ha descrito que las mujeres con EM tienen más riesgo de parto instrumentado, de cesáreas electivas y recién nacido de bajo peso para su edad gestacional. No se ha demostrado aumento en la mortalidad perinatal ni defectos connatales (6, 7). Otros estudios han mostrado una correlación entre el grado de discapacidad y probabilidad de complicaciones obstétricas (8,9).

La eficacia y la seguridad de los TME ha permitido crear un protocolo de escalado terapéutico con dos líneas de tratamiento. La primera línea incluye a los medicamentos con menor eficacia y mayor seguridad. La segunda línea está formada por los medicamentos con mayor eficacia y menor seguridad.

TME de primera línea	TME de segunda línea
Interferones	Fingolimod
Acetato de Galatiramer	Natalizumab
Teriflunomida	Alemtuzumab
Dimetilfumarato	

Tabla 1. Medicamentos aprobados para el tratamiento de la EM.

Según la ficha técnica, todos los TME están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.

Se dispone de datos de varias pacientes expuestas a TME durante los primeros meses del embarazo. Con el término *expuesto* se define a una mujer en tratamiento para la EM que tras descubrir su estado de embarazo ha suspendido el medicamento; se trata por lo tanto de una mujer que han utilizado un TME en las primeras 4-8 semanas de embarazo.

La exposición a interferón  $\beta$  (INF) durante los primeros meses del embarazo podría causar reducción de peso y longitud del feto en el momento del parto y parto prematuro (<37 semanas). Se descarta que el INF cause abortos espontáneos, bajo peso (< 2500 g) o anomalías congénitas (10-11).

La exposición a Acetato de Galatiramer no se asocia a parto prematuro (<37 semanas) , abortos espontáneos, bajo peso (< 2500 g) , ni anomalías congénitas (10-11).

La exposición a Natalizumab no se asocia a parto prematuro (<37 semanas), abortos espontáneos, bajo peso (< 2500 g) , ni anomalías congénitas (10-11).

Fingolimod, Terflonomida y Dimetil-fumarato han mostrado teratogenicidad en los estudios preclínicos realizados en animales. No se dispone de datos suficientes en humanos (10-11).

### **BIBLIOGRAFÍA RELEVANTE:**

1. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med, 1998.339: 285
2. Cree BAC. Update on reproductive safety of current and emerging diseasemodifying therapies for multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 2013; 19(7) 835 –843
3. Lu E, Wang BW, Guimond C. systematic review Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy A systematic review. Neurology. 2012;79(11):1130

### **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

- Objetivo principal: valorar si las diferentes actitudes respecto a los TME influyen en la evolución de la EM medida por sus variables de actividad clínica: tasa de brotes y puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad.
- Objetivo secundario: valorar si las exposiciones a TME durante el embarazo influye en el curso del embarazo y en los resultados obstétricos.

### **APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS**

La ficha técnica de todos los TME especifica que estos tratamientos están contraindicados durante el embarazo, por eso se aconseja utilizar métodos de contracepción adecuados. Además está contraindicado su uso durante la lactancia materna.

La praxis habitual es suspender el TME antes de la concepción. En los casos de gestación no programada se suele suspender el TME cuando la paciente descubre estar embarazada. Esta actitud deja a las pacientes sin tratamiento durante casi 9 meses en el caso de embarazo no programado y mucho más tiempo en caso de suspender el TME antes de la concepción.

Solo en algunos Centros y solo en caso de EM agresiva, las pacientes siguen tomando el TME durante toda la gestación. Previamente firman un consentimiento informado asumiendo el riesgo de las posibles complicaciones secundarias al uso de un TME durante el embarazo.

Un análisis sin profundizar podría llevar a pensar que esta praxis es la más segura para el feto, pero no hay que olvidar que, en caso de reagudización, es necesaria la administración intravenosa de altas dosis de metilprednisolona y a veces de inmunoglobulinas. Además es importante puntualizar que todos los TME están contraindicados durante el embarazo porque no se ha demostrado su seguridad para el feto y no porque se hayan evidenciado efectos teratógenos.

Es importante destacar que a pesar de la buena evolución durante el embarazo, probablemente la suspensión del TME causa mayor riesgo de reagudizaciones y aumento de la discapacidad.

Los resultados de este estudio podrían dar información importante y modificar la actitud de los facultativos a la hora de tratar a las mujeres con EM que deseen tener un hijo o se queden embarazadas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio de tipo retrospectivo y observacional que se realizará en el 2018 en el Área de Salud III de la región de Murcia. A esta área pertenecen las ciudades de Águilas, Lorca, Puerto Lumbreras, Aledo y Totana. Población total 171.040.

Desde 2013 el Servicio de Neurología del único hospital de referencia del Área III, el Hospital Rafael Méndez, ha informatizado en Selene todos los datos de su consulta.

Se realizará una búsqueda en Selene para identificar a las pacientes diagnosticadas de esclerosis múltiple en la Consulta de Neurología del H. R. Méndez.

Se procederá a revisar de forma retrospectiva la historia clínica de los pacientes para recoger los siguientes datos:

- Sexo: variable cualitativa nominal, expresada en fecha de nacimiento.
- Edad: variable cuantitativa, categorizada en: masculino (M) y femenino (F)
- Antecedentes médicos
- Tipo de esclerosis múltiple: variable cualitativa, categorizada en:
  - o remitente-recurrente (RR)
  - o primeria progresiva (PP)
  - o secundaria progresiva (SP)
- Año de diagnóstico: variable cuantitativa discreta
- Número de embarazos que las pacientes hayan tenido tras ser diagnosticadas de EM: variable cuantitativa discreta.
- TME que se estaba administrando en el momento del embarazo: variable cualitativa nominal.
- Actitud en el momento del embarazo, variable cualitativa nominal, categorizada en:
  - 1- suspensión del TME antes de la concepción.
  - 2- suspensión del TME tras el diagnóstico de embarazo.
  - 3- mantenimiento del tratamiento durante toda la gestación.

- Evolución de la EM durante el embarazo y en los 6 meses postparto:
  - Se recogerá el número de brotes que han sufrido las pacientes en este periodo: variable cuantitativa discreta.
  - Además se valorará si ha habido empeoramiento de la discapacidad medida mediante EDSS comparando la puntuación previa al embarazo con la recogida 6 meses después del parto: variable cualitativa nominal.
  
- Evolución del embarazo y de sus complicaciones, variable cualitativa nominal, categorizada en:
  - Parto a termino.
  - Parto prematuro.
  
- Resultados obstétricos, variable cualitativa nominal, categorizada en:
  - Aborto
  - Feto con malformaciones
  - Feto con bajo peso
  - Feto sano

Tras recoger todos los datos se subdividirá a las pacientes en los siguientes 3 grupos:

1. Pacientes que han suspendido el TME antes de la concepción.
2. Pacientes que han suspendido el TME tras diagnosticarse el embarazo, por lo que han sido expuestas al tratamiento durante las primeras 4-8 semanas de gestación.
3. Pacientes que han seguido utilizando un TME durante todo el embarazo.

Sucesivamente, para cada grupo, se estudiará como ha evolucionado la EM durante el embarazo y en los primeros 6 meses post parto. Se recogerá el número de brotes que han sufrido las pacientes en este periodo. Se

considerará brote o recaída la aparición de síntomas neurológicos nuevos o recurrentes, no asociados a fiebre, de duración mayor a 24 horas seguido de un período de mejoría o estabilización de los síntomas de más de 30 días.

En cada grupo, se valorará si ha habido empeoramiento de la discapacidad comparando la puntuación EDSS previa al embarazo con la recogida 6 meses después del parto.

En cada grupo se valorará la presencia de complicaciones que las pacientes hayan sufrido durante el embarazo.

Finalmente, se valorarán los resultados obstétricos.

### **CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO**

FASES DEL ESTUDIO:

- 1.- Fase preliminar: diciembre 2017
- 2.- Identificación del problema: diciembre 2017
- 3.- Revisión bibliográfica: enero 2018
- 4.- Análisis de pertenencias: febrero 2018
- 5.- Planificación: marzo 2018
- 6.- Introducción: marzo 2018
- 7.-Objetivos: abril 2018
- 8.- Diseño metodológico: mayo 2018
- 9.- Ejecución: junio 2018
- 10.- Recogida y procesado de datos: julio 2018-octubre 2018
- 11.- Análisis de datos: noviembre 2018- enero 2019
- 12.- Interpretación: marzo 2019

	FP	IP	RB	AP	P+I	O	DM	E	RyPD	AD	In
Diciembre 2017											
Enero 2018											
Febrero 2018											
Marzo 2018											
Abril 2018											
Mayo 2018											
Junio 2018											
Julio 2018											
Agosto 2018											
Septiembre 2018											
Octubre 2018											
Noviembre 2018											
Diciembre 2018											
Enero 2019											
Febrero 2019											
Marzo 2019											

**Cronograma:** FP: fase preliminar. IP: identificación del problema. RB: revisión de la bibliográfica. AP: análisis de pertenencia. P: planificación. I: introducción. O: objetivos. DM: diseño metodológico. E: ejecución. RyPD: recogida y procesamiento de los datos. AD: Análisis de los datos. In: interpretación

### LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS

Es un estudio retrospectivo observacional que se realizará utilizando los datos informáticos presente en Selene en el Área III, sin necesidad de valorar personalmente al paciente, por lo tanto la principal problemática podría ser la falta de alguno de los datos en el historial de los pacientes.

### PROBLEMAS ÉTICOS

Antes de comenzar el estudio se solicitará la aprobación del Comité Ético de Investigación de la región de Murcia. Los datos personales de los pacientes serán recopilados respetando la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, Publicado en BOE núm. 298 de 14 de Diciembre de 1999.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se presentaran mediante estadísticos descriptivos: las variables cuantitativas se describieron con medidas de tendencia central y dispersión (media  $\pm$  desviación estándar, mediana (rango) y las variables cualitativas con frecuencias absolutas (N) y relativas (%). Las comparaciones se llevaron a cabo mediante tests paramétricos (t-Student) o no paramétricos (Mann-Whitney o Wilcoxon) para variables cuantitativas, y la prueba de la chi-cuadrado (o test exacto de Fisher)

para las cualitativas, utilizando un nivel de significación de 0.05. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 21.0 para Mac.

## **ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO**

El investigador principal del estudio es el Dr. Antonio Candelieri, especialista en Neurología del H. R. Méndez de Lorca que realizará la recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados.

## **PRESUPUESTO**

El investigador realizará el estudio de forma voluntaria, por lo tanto eso no supondrá ningún gasto económico.

Los investigadores se encargarán del gasto en fotocopias para consentimientos informados, gastos para la asistencia y presentación a congresos, y para la publicación de resultados en revistas científicas, si fuera necesario.

- Gasto de fotocopias de consentimientos informados: 20 euros.
- Presentación del estudio en el Congreso Nacional de Medicina de Familia (semfyc) o de Neurología (SEN)
- Inscripción → 600 euros.
- Transporte → 200 euros.
- Dietas → 150 euros.
- Alojamiento → 400 euros.
- Publicación de resultados en revista open access → 1500 euros
- TOTAL: 2870

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med, 1998.339: 285
2. Hughes SE, Spelman T, Gray OM et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Mult Scler 2014 May;20(6):739-46.

3. Vukusic S., Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353-1360
4. Finkelsztejn A, Brooks J, Paschoal F, Fragoso Y. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and metaanalysis of the literature. *BJOG* 2011;118:790–797
5. Hellwig K, Brune N, Haghikia A et al. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 24-28
6. Dahl J, Myhr K-M, Dalteit AK, et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1961–1963
7. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology* 2009 Dec 1;73(22):1831-6
8. Van der Kop ML Pearce MS, Dahlgren L, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;70:41–50
9. Jalkanen A, Alanen A, Airas L et al. Pregnancy outcome in women with multiple esclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Multiple Sclerosis* 2010 16(8) 950–955
10. Cree BAC. Update on reproductive safety of current and emerging diseasemodifying therapies for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2013; 19(7) 835 –843
11. Lu E, Wang BW, Guimond C. systematic review Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy A systematic review. *Neurology*. 2012;79(11):1130–5.