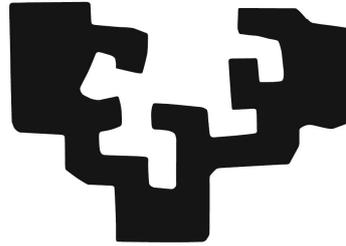


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

TESIS DOCTORAL

*PLANIFICACIÓN FAMILIAR EN HOMBRES Y MUJERES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE*

*Análisis del Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con
Esclerosis Múltiple (RAEEM)*

Doctoranda: DIANA VIDAL DE FRANCISCO

Director: Dr. D. Alfredo Rodríguez-Antigüedad Zarranz

Directora: Dra. Dña. María del Mar Mendibe Bilbao

2023

“Es preciso entender la tesis como una ocasión única para hacer algunos ejercicios que nos servirán mientras vivamos”

Umberto Eco

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Dr. D. Alfredo Rodríguez-Antigüedad Zarranz, y la Dra. Dña. María del Mar Mendibe Bilbao, por su guía en este proyecto, por aceptar ser mi referente científico, por ser un ejemplo en medicina y en neurología, en fin, simplemente por ser ellos.

A Carmen Rosa Garrido, por el apoyo informático y estadístico, por sus consejos, y por las interminables conversaciones sobre esta tesis, que la han convertido en una amiga.

A Ana Cano Crespo, por darme el ánimo que necesitaba cuando las fuerzas flaqueaban.

A Joaquín Argente Alcaraz, por presentarme a la esclerosis múltiple cuando solo era una residente de neurología. Su elegancia, buen hacer, y carácter castizo, me encandilaron. Allá donde estés, siempre te recordaré.

A todos y cada uno de los neurólogos participantes de los diferentes hospitales andaluces, sin su colaboración, el proyecto jamás habría visto la luz, y por ende, no podría ser escrita esta tesis doctoral. Representan el trabajo en equipo, y su buen hacer en la atención a los pacientes con esclerosis múltiple, dignifica su profesión.

Y por último, a Alberto que me sostiene, y a Pepe, el lucero que más brilla en mi firmamento.

ÍNDICE

1. <u>ÍNDICE GENERAL</u>	4
2. <u>ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS</u>	9
3. <u>ABREVIATURAS</u>	12
4. <u>RESUMEN</u>	15
4.1 Resumen.....	16
4.2 Abstract.....	19
5. <u>INTRODUCCIÓN</u>	22
5.1 Epidemiología de la esclerosis múltiple.....	23
5.2. Etiopatogenia de la esclerosis múltiple.....	24
5.3 Fenotipos clínicos.....	25
5.4 Criterios diagnósticos.....	27
5.4.1. Evolución histórica hasta nuestros días.....	27
5.4.2. Criterios de McDonald 2010.....	28
5.4.3. Criterios de McDonald 2017.....	28
5.5. Reseña histórica: <i>Esclerosis Múltiple y Embarazo</i>	29
5.5.1 desde inicios del siglo XX hasta la publicación del PRIMs.....	29
5.5.2. la aparición de los tratamientos modificadores de la enfermedad.....	31
5.5.3. autorización de TME en el embarazo.....	32
5.6 Fisiopatología esclerosis múltiple y embarazo.....	33
5.7 Planificación del embarazo en pacientes con esclerosis múltiple.....	34
5.7.1 Justificación.....	34
5.7.2. Esclerosis múltiple y fertilidad.....	35
5.7.3. Riesgo de esclerosis múltiple en la descendencia.....	36
5.7.4. Técnicas de reproducción asistida.....	36
5.7.4.1. Introducción.....	36
5.7.4.2. Tipos.....	38
5.7.4.3. Técnicas de reproducción asistida en pacientes con EM.....	39

5.7.5. Impacto del uso de tratamientos modificadores de la enfermedad en el embarazo y en la salud del feto.....	40
5.7.5.1. Influencia del deseo gestacional e la elección del tratamiento modificador de la enfermedad.....	40
5.7.5.2. Tratamientos modificadores de la enfermedad y Embarazo.....	41
5.8. Durante el embarazo.....	45
5.8.1. Resultados obstétricos esperables.....	45
5.8.2. Gestión de las recaídas de la enfermedad.....	45
5.8.2.1. Tratamientos sintomáticos.....	46
5.8.2.2. Uso de la resonancia magnética.....	46
5.9. Postparto.....	47
5.9.1. Tratamientos para prevenir brotes en el puerperio.....	47
5.9.2. Impacto del embarazo en la evolución de la EM.....	48
5.9.3. Lactancia materna.....	48
5.9.3.1. Fisiopatología esclerosis múltiple y lactancia.....	48
5.9.3.2. Impacto de la lactancia materna en la evolución de la esclerosis múltiple.....	49
5.9.3.3. Gestión de las recaídas de EM durante la lactancia.....	49
5.9.3.4. Tratamientos modificadores de la enfermedad durante la lactancia.....	50
6. OBJETIVOS.....	53
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	55
7.1 Diseño del estudio y centros participantes.....	56
7.2 Población de referencia y estudio.....	56
7.3 Criterios de inclusión y exclusión de los participantes en el registro.....	57
7.4 Tamaño de muestra y procedimiento de muestreo.....	57
7.4.1 Tamaño de la muestra.....	57
7.4.2 Procedimiento de muestreo.....	57
7.5 Recogida de datos y fuentes de información.....	58

7.6 Variables del registro.....	59
a) En el caso de una mujer con esclerosis múltiple.....	59
b) En el caso de un hombre con esclerosis múltiple.....	60
c) Sobre los recién nacidos.....	60
7.7 Análisis de datos.....	60
7.8 Aspectos éticos y legales.....	61
7.9 Dificultades y limitaciones del estudio.....	62
7.10. Otra información de interés.....	62
8. RESULTADOS.....	63
8.1 Introducción.....	64
8.2 Características basales de la población de estudio.....	64
8.2.1 Hombres con esclerosis múltiple.....	64
8.2.2. Mujeres con esclerosis múltiple.....	65
8.3 Desarrollo de la gestación.....	66
8.3.1. En hombres con esclerosis múltiple.....	66
8.3.2. En mujeres con esclerosis múltiple.....	68
8.4 Características descriptivas de los recién nacidos.....	73
8.5 Lactancia.....	75
8.6 Evolución de la esclerosis múltiple tras el parto.....	80
9. DISCUSIÓN.....	83
9.1 Cómo afrontan la gestación los hombres y mujeres con EM.....	84
9.2 Evolución del embarazo en hombres y mujeres con EM.....	86
9.2.1. Uso de TME en el momento de la concepción.....	86
9.2.2. Uso de TME durante el embarazo.....	88
9.2.3. Incidencias en el embarazo.....	88
9.2.3.1. Empeoramiento clínico (brote de EM).....	88
9.2.3.2. Aborto.....	89

9.2.4. Uso de técnicas de reproducción asistida.....	90
9.2.5. Gestaciones múltiples.....	92
9.2.6. El parto.....	92
9.3 Salud del feto y RN de un paciente con EM.....	93
9.4 Lactancia materna.....	94
9.4.1. Toma de decisiones.....	94
9.4.2. Cómo se lleva a cabo la lactancia materna en las mujeres con EM.....	94
9.4.3. Impacto de la lactancia en la evolución de la EM.....	95
9.5 Evolución de la EM tras el parto.....	95
10. CONCLUSIONES.....	98
11. BIBLIOGRAFÍA.....	100
12. ANEXOS.....	121
12.1. Anexo 1. Modelo de consentimiento informado que firmaban los participantes en el estudio.....	122
12.2. Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos electrónico diseñada para el registro de las variables de estudio.....	126
12.3. Anexo 3. Dictamen favorable para el desarrollo del estudio del Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Jaén.....	128

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

2. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

2.1 TABLAS

Tabla 1. Características basales de los hombres y mujeres con EM que participaron en el RAEEM.....	65
Tabla 2. Gestaciones simples y múltiples.....	67
Tabla 3. Técnicas de reproducción asistida.....	67
Tabla 4. Características descriptivas de los RN del RAEEM.....	73
Tabla 5. Lactancia materna.....	76

2.2 FIGURAS

Figura 1. Hospitales participantes: reclutamiento de pacientes con EM.....	64
Figura 2. TME que influyeron en el momento de la concepción en el grupo de hombres con EM.....	66
Figura 3. Complicaciones médicas durante el embarazo en mujeres con EM.....	69
Figura 4. Relación entre brote de EM en el embarazo y el número de brotes en el año previo a la gestación.....	69
Figura 5. Complicaciones médicas durante el embarazo de las mujeres con EM que se sometieron a una TRA.....	70
Figura 6. Mujeres con EM sin TME previo al embarazo.....	71
Figura 7. TME que influyó en el momento de la concepción en el grupo de mujeres con EM.....	71
Figura 8. TME usados durante el embarazo en el grupo de mujeres con EM.....	72
Figura 9. Análisis sobre la estabilidad de la enfermedad previa al embarazo en mujeres con EM y la influencia en el uso de un TME en el embarazo.....	72
Figura 10. Análisis de la posible relación entre el uso de TME durante la concepción y/o el embarazo y el aborto espontáneo en el grupo de mujeres con EM.....	73
Figura 11. Complicaciones médicas en los RN.....	74
Figura 12. Análisis de la posible relación entre el uso de TME durante la concepción y/o el embarazo y la prematuridad o el BPN.....	75
Figura 13. Análisis sobre la estabilidad de la enfermedad previa al embarazo en mujeres con EM y la influencia en la decisión de llevar a cabo Lactancia.....	77

Figura 14. Análisis de la posible repercusión de llevar a cabo Lactancia en la evolución a largo plazo de la EM.....	78-79
Figura 15. Mujeres con EM que no reinician TME tras el parto.....	80
Figura 16. Análisis de la posible relación entre el grado de estabilidad de la EM previo al embarazo y el desarrollo de un brote tras el parto.....	81
Figura 17. Evolución global de la EM en las mujeres participantes en RAEEM.....	82

ABREVIATURAS

3. ABREVIATURAS

AG: acetato de glatiramero

BHE: barrea hematoencefálica

BPN: bajo peso al nacer

BOC: bandas oligoclonales

CIS: clinical isolated syndrom

DE: desviación estándar

DMF: dimetilfumarato

EAE: encefalitis alérgica experimental

EDSS: escalada expandida del estado de discapacidad

EM: esclerosis múltiple

EMA: European Medicines Agency

EM-PP: esclerosis múltiple primaria-progresiva

EM-RR: esclerosis múltiple remitente-recurrente

EM-SP: esclerosis múltiple secundaria-progresiva

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

FDA: Food and Drug Administration

FIV: fecundación in vitro

GnRH: hormona liberadora de la gonadotropina

HLA: antígeno leucocitario humano

IA: inseminación artificial

INF β : interferon beta

LCR: líquido cefalorraquídeo

NTZ: natalizumab

RAEEM: Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple

RMN: resonancia magnética

RN: recién nacido

SEF: Sociedad Española de Fertilidad

SG: semana gestacional

SNC: sistema nervioso central

TAB: tasa anualizada de brotes

TME: tratamiento modificador de la enfermedad

TRA: técnica de reproducción asistida

RESUMEN

4. RESUMEN

4.1 Resumen

Título: Planificación familiar en hombres y mujeres con esclerosis múltiple: Análisis del Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM)

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica, crónica y degenerativa, de etiología multifactorial, y fisiopatología autoinmune, que afecta al SNC. En su etiopatogenia intervienen factores genéticos y ambientales. En la mayoría de individuos se diagnostica en lo que se denomina como “etapa fértil” de sus vidas (de los 18 a los 45 años). Hay una clara preferencia de género en la enfermedad, con un ratio mujeres : hombres cercana a 3 : 1. Se estima que aproximadamente un tercio de los pacientes con EM llevarán a cabo una gestación en los primeros años tras el diagnóstico. Es por ello, que las cuestiones sobre planificación familiar en pacientes con EM están a la orden del día. Se hace imprescindible abordarlas en las consultas de seguimiento, lo que nos permitirá tener en cuenta las preferencias de los pacientes, e incluso adaptar, en la medida de lo posible, el plan de tratamiento. El concepto de planificación familiar abarca aspectos como: la fertilidad de los pacientes con EM, la evolución de la enfermedad durante la gestación, la posible repercusión de la EM en las diferentes etapas del embarazo, la salud de los bebés de un paciente con EM, aspectos de seguridad relacionados con el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad (TME), e incluso las preferencias sobre lactancia materna.

Objetivos: en base a todos los datos obtenidos de los participantes en el RAEEM, los objetivos principales son: (1) Describir el transcurso y manejo de las diferentes etapas de la gestación en una mujer con EM, (2) Estudiar los factores de riesgo de empeoramiento clínico de la EM en el embarazo, (3) Conocer las implicaciones del uso de las TRA en los pacientes con EM, (4) Evaluar la seguridad del uso de un TME en el momento de la concepción y/o durante el embarazo, (5) En hombres con EM, valorar su fertilidad y analizar si se ve afectada por la enfermedad o por el uso de un TME, (6) Conocer el estado de salud del feto y/o recién nacido cuando uno de sus progenitores tiene EM, (7) Describir la toma de decisiones en torno a la lactancia materna, y (8) Estudiar la evolución de la EM en las mujeres embarazadas y analizar la posible repercusión de la lactancia sobre la misma.

Material y métodos: se trata de un registro observacional, prospectivo, multicéntrico, andaluz. Se seleccionaron hombres y mujeres, con diagnóstico confirmado de EM o CIS (por criterios de McDonald 2010 ò 2017), que comunicaron un embarazo cuando acudieron a alguna de las consultas de seguimiento (consulta monográfica de enfermedades desmielinizantes). Se implicó a un total de trece hospitales en el registro. El período de reclutamiento de pacientes abarcó dos años (diciembre 2018-diciembre 2020). El período de seguimiento de las mujeres tras el parto fue de un año. Se llevaba a cabo una recogida inicial de datos, y en el caso de las mujeres con EM, se hacía una visita de seguimiento por cada trimestre gestacional, otra en el puerperio inmediato, y otra a los 6 y 12 meses tras el parto. Se creó un cuaderno electrónico de recogida de

datos (CERD) que custodiaba y rellenaba el investigador responsable de cada hospital. Los datos de salud de los pacientes y los datos relativos al curso de la gestación, el parto, y la salud de los bebés, se extraían de la Historia clínica de salud digital andaluza (DIRAYA). Era obligatorio dejar constancia por escrito de la participación en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado. Se obtuvo la aprobación de todos los comités de ética de investigación de los hospitales participantes. En cuanto al análisis de los datos, en primer lugar, se realizó un análisis estadístico descriptivo de cada una de las variables de la base de datos. Para ello, en el caso de las variables cualitativas se presenta una tabla de frecuencias (número de casos y porcentaje), y como representación gráfica, el gráfico de sectores o diagrama de barras. En el caso de las variables cuantitativas, se presentan para cada una de ellas: media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo, y como representación gráfica el diagrama de caja y bigotes. Además, se calcularon las tasas de los eventos de interés con sus correspondientes intervalos de confianza. En segundo lugar, se llevaron a cabo análisis bivariantes para estudiar la relación entre las variables, usando en cada caso los test asociados a la naturaleza de las variables. En todos los casos se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 100 mujeres y 16 hombres, y hubo un total de 103 recién nacidos (86 en el grupo de mujeres con EM y 17 en el grupo de hombres con EM). La edad media de los pacientes de la cohorte, cuando conocen y comunican la gestación, fue $34,08 \pm 4,32$ años, y el tiempo medio de evolución de la enfermedad hasta llevar a cabo una concepción, fue de $6,81 \pm 5,04$ años. El fenotipo clínico más prevalente fue la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EM-RR), y en la mayoría de pacientes el diagnóstico se hizo usando los Criterios de McDonald 2010. La estabilidad clínica era la norma cuando un paciente con EM decidía afrontar un embarazo. En los hombres con EM, previo al embarazo de su pareja, la media de EDSS era $1,46 \pm 1,23$ y la TAB fue 0.270 (IC 0.005-0.528). En el caso de las mujeres con EM, antes de la gestación, la EDSS media era $1,45 \pm 1,34$ y la TAB del año previo fue 0.230 (IC 0.136-0.324). Un 6% de mujeres ($n = 6$) con EM sufrieron un brote en la gestación. En el 66,70% de estos casos ($n = 4$) existía un control subóptimo de la enfermedad antes de la gestación ($p = 0,001$), determinado por la existencia de al menos un brote en los doce meses anteriores. En un 50% de estos casos ($n = 3$) la gestación fue imprevista, y los pacientes estaban usando un TME de alta eficacia que se interrumpió. El porcentaje de abortos espontáneos fue 16% ($n = 16$), y todos los eventos se concentraron en el grupo de mujeres con EM. Complicaciones médicas en el embarazo se registraron en un 20,50% de casos ($n = 17$), prácticamente todas consideradas como leves y comunes. Un 11,20% de pacientes ($n = 13$) recurrieron a técnicas de reproducción asistida (TRA) para lograr una concepción. Mediante la aplicación de estas técnicas, nacieron 16 bebés (cuatro fueron embarazos gemelares), y en ningún caso, su aplicación desencadenó un empeoramiento en la evolución de la enfermedad de las mujeres con EM. El 81,30% de los hombres con EM ($n = 13$) estaban usando un TME cuando tuvo lugar la concepción, y esto mismo ocurría en el 60% de mujeres con EM ($n = 60$). De estas, hasta un 45% ($n = 27$) mantuvieron el TME en el embarazo una media de $4,52 \pm 4,83$ meses,

circunstancia relacionada con haber tenido peor TAB el año previo a la gestación ($p = 0,024$). No se encontró relación entre el uso de un TME en la concepción y/o embarazo y el riesgo de aborto, prematuridad o bajo peso al nacer (BPN). La mayoría de los bebés nacieron mediante parto vaginal aplicando anestesia epidural. La salud de los RN cuyos progenitores tienen EM es buena, apenas se comunicaron problemas médicos. Sí apreciamos un elevado porcentaje de BPN en nuestro registro, y que las incidencias médicas, y la prematuridad, eran más prevalentes entre los RN cuyos padres recurrieron a una TRA con una OR para prematuridad de 8,219 (IC 1,520-48,431). El 54,20% de las mujeres ($n = 45$) con EM optaron por dar lactancia (26,70% de ellas usando un TME), y lo más común fue la lactancia exclusiva durante un periodo de tiempo ≤ 6 meses. La evolución de la EM durante el embarazo fue favorable, representada por una disminución significativa de la TAB en esta etapa hasta un valor de 0.065 (IC 0.013-0.116). Tras el parto un 14,70% de las pacientes ($n = 12$) experimentaron al menos un brote de EM, de manera que la TAB ascendió hasta situarse en 0.185 (IC 0.091-0.279). Sufrir un brote tras el parto no se relacionó con un peor control de la EM antes de la gestación ($p = 0,822$). Se analizó la posible repercusión de la lactancia en la evolución de la EM en el año de seguimiento, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Conclusiones: a tenor de los datos recogidos y los análisis realizados podemos concluir que: (1) La gestación transcurre sin complicaciones maternas relevantes. La tasa de abortos espontáneos, y las decisiones obstétricas en el parto, se asemejan a lo que sucede en la población general. (2) La probabilidad de tener un brote está íntimamente relacionada con un control subóptimo de la EM antes de la gestación, con el hecho de que sea imprevista, o con la interrupción de un TME de alta eficacia. (3) Las diferentes TRA fueron seguras, en ningún caso las pacientes experimentaron un brote de EM. Los RN por estas técnicas, presentaron más complicaciones médicas, en concreto, más prematuridad, hecho que también tiene lugar entre la población general. (4) La mayoría de hombres y mujeres lleva a cabo la concepción bajo la influencia de un TME, y hasta un tercio de las mujeres también lo mantuvo un periodo de tiempo durante la gestación. No se demuestra relación entre el TME que usaron los pacientes del registro en la concepción y/o el embarazo, y el aborto espontáneo, prematuridad o el BPN de los RN. (5) La EM no afecta a la fertilidad de los hombres, ni tampoco el uso de un TME. (6) No hay incidencias significativas en la salud del feto/RN de un paciente con EM. Sí apreciamos un porcentaje elevado de BPN. (7) Las mujeres con EM que no llevan a cabo lactancia materna, mayoritariamente, es por decisión propia. Entre las que sí la practican, lo más común es seguir las recomendaciones de la OMS. La lactancia usando TME, es una opción que se está implementando en la práctica clínica habitual. (8) La estabilidad clínica es la norma cuando un paciente con EM quiere afrontar una gestación. En las mujeres con EM, comprobamos que el embarazo no modifica el pronóstico de la enfermedad. La práctica de lactancia materna no demuestra tener un claro impacto positivo sobre la evolución de la enfermedad.

4.2 Abstract

Title: Family planning in men and women with multiple sclerosis: Analysis of the Andalusian Registry of Pregnancies in patients with multiple sclerosis (RAEEM, for its Spanish initials)

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic neurological disease of multifactorial aetiology and autoimmune pathophysiology which affects the CNS. The aetiology is multifactorial and involves both genetic and environmental factors. In most individuals it is diagnosed during what is known as the "fertile period" of their lives (from 18 to 45 years old). It is estimated that approximately one third of MS patients will conceive a child in the first few years after diagnosis. Therefore, family planning issues in MS patients are becoming increasingly important. It is essential to address them in follow-up consultations, which will allow us to take patients' preferences into account, and even adapt the treatment plan as far as possible. The concept of family planning covers aspects such as: the fertility of MS patients, the course of the disease during pregnancy, the possible impact of MS on the different stages of pregnancy, the health of MS patients' babies, safety issues related to the use of disease-modifying treatments (DMTs), and even breastfeeding preferences.

Objectives: Based on all the data obtained from participants in the RAEEM, the main objectives are: (1) to describe the course and management of the different stages of gestation in women with MS, (2) to study risk factors for clinical worsening of MS in pregnancy, (3) to know the consequences of the use of ART in patients with MS, (4) to assess the safety of using a DMT at the time of conception and/or during pregnancy, (5) to assess fertility in men with MS and to analyse whether it is affected by the disease or by the use of a DMT, (6) to learn about the health status of the foetus and/or newborn when one of the parents has MS, (7) to describe about the breastfeeding decision-making, and (8) to study the evolution of MS in pregnant women and to analyse the possible impact of breastfeeding on MS.

Material and methods: this is an observational, prospective, multicentre and Andalusian registry. Men and women with a confirmed diagnosis of MS or CIS (according to McDonald 2010 or 2017 criteria) who reported a pregnancy when they attended one of the follow-up consultations (monographic consultation of demyelinating diseases) were selected. A total of thirteen hospitals collaborated in the creation of the database. The patient recruitment period covered two years (December 2018-December 2020). The follow-up period for women after delivery was one year. An initial data collection was conducted, and in the case of women with MS, a follow-up visit was made for each gestational trimester, another in the immediate postpartum period, and another at 6 and 12 months postpartum. An electronic data collection notebook (CERD, for its Spanish initials) was created. It was kept and filled in by the researcher in charge of each hospital. The patients' health data and the information related to the course of gestation, delivery, and the health of the babies were retrieved from the Andalusian Digital Health Record (DIRAYA). Written acknowledgement of participation in the study was

required by signing an informed consent form. Approval was obtained from all the research ethics committees of the participating hospitals. Regarding data analysis, firstly, a descriptive statistical analysis of each of the variables in the database was performed. For qualitative variables, a table of frequencies (number of cases and percentage) is provided, and as a graphical representation, a pie chart or bar chart. As for quantitative variables, the mean, median, standard deviation, minimum and maximum are displayed for each of them, and the box-and-whisker diagram is shown as a graphical representation. In addition, the rates of the events of interest with their corresponding confidence intervals were calculated. Secondly, bivariate analyses were undertaken to study the relationship between the variables, using in each case the tests associated with the nature of the variables. In all cases a value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results: A total of 100 women and 16 men were included, and there were a total of 103 newborns (86 in the group of women with MS and 17 in the group of men with MS). The mean age of patients in the cohort, when aware of and reporting pregnancy, was 34.08 ± 4.32 years, and the mean time from disease progression up to conception was 6.81 ± 5.04 years. The most prevalent clinical phenotype was relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS), and in most patients the diagnosis was made using the McDonald Criteria 2010. Clinical stability was the usual pattern when a patient with MS decided to face pregnancy. In men with MS, prior to their partner's pregnancy, the mean EDSS was 1.46 ± 1.23 and the ARR (annual relapsing rate) was 0.270 (CI 0.005-0.528). For women with MS, before pregnancy, the mean EDSS was 1.45 ± 1.34 and the previous year's ARR was 0.230 (CI 0.136-0.324). A total of 6% ($n = 6$) of women with MS had an outbreak during gestation. In 66.70% of these cases ($n = 4$) there was suboptimal disease control prior to pregnancy ($p = 0.001$), which was determined by the existence of at least one outbreak in the previous 12 months. And in 50% ($n = 3$) of the cases, the gestation was unplanned and the highly effective DMT being used was discontinued. The percentage of miscarriages was 16% ($n = 16$), and all events were concentrated in the group of women with MS. Medical complications during pregnancy were recorded in 20.50% of cases ($n = 17$), virtually all of which were considered to be mild and common. Assisted reproductive technologies (ART) were used to achieve pregnancy in 11.20% of patients ($n = 13$). Through the application of these techniques, 16 babies were born (four were twin pregnancies), and in no case did the use of these techniques trigger a worsening of the disease course of the women with MS. A total of 81.30% of men with MS ($n = 13$) were using a DMT at the time of conception, as was the case for 60% of women with MS ($n = 60$). Out of these, up to 45% ($n = 27$) maintained the DMT in pregnancy for a mean of 4.52 ± 4.83 months, a circumstance related to having had worse ARR in the year prior to gestation ($p = 0.024$). No association was found between the use of a DMT at conception and/or pregnancy and the risk of miscarriage, prematurity or low birth weight (LBW). Most of the babies were delivered vaginally with epidural anaesthesia. The health of the newborns (NBs) whose parents have MS is good, with hardly any medical problems reported. We did note a high percentage of LBW in our registry, and that medical incidents, and prematurity,

were more prevalent among NBs whose parents used ART with an OR for prematurity of 8.219 (CI 1.520-48.431). A total of 54.20% of women (n = 45) with MS chose to breastfeed (26.70% of them using a DMT), and exclusive breastfeeding for a period of time ≤ 6 months was most common. The evolution of MS during pregnancy was favourable, represented by a significant decrease in the TAB ARR at this stage to a value of 0.065 (CI 0.013-0.116). After delivery, 14.70% of the patients (n = 12) experienced at least one MS outbreak, so that the ARR increased and reached a value of 0.185 (CI 0.091-0.279). Having an outbreak after delivery was not associated with worse MS control before pregnancy (p = 0.822). We analysed the possible impact of breastfeeding on MS progression in the follow-up year, and found no statistically significant differences between the groups.

Conclusions: In the light of the data collected and the analyses performed, we can conclude that: (1) Gestation occurs without relevant maternal complications. The rate of spontaneous abortions, and obstetric decisions at delivery, are similar to the general population. (2) The probability of having an outbreak is closely related to suboptimal MS control prior to gestation, to the fact that it is unexpected, or to the interruption of a highly effective DMT. (3) The different ARTs were safe, as in no case did they trigger a clinical worsening of the disease. The NBs of parents who resorted to ART were at higher risk of medical complications, in particular prematurity. (4) Most patients were using a DMT at the time of conception, and up to one third of the women also maintained it for a period of time during gestation. No association has been established between the use of a DMT at conception and/or during pregnancy and the occurrence of spontaneous miscarriage, prematurity, or LBW of NBs. (5) MS does not affect fertility in men, nor does the use of a DMT. (6) There is no significant impact on the health of the foetus/neonate of a patient with MS. We do observe a high percentage of LBW. (7) Women with MS who do not breastfeed, mostly, it is by their own decision. Women with MS who choose to breastfeed, do it following WHO recommendations. Using a DMT during breastfeeding is being implemented in routine clinical practice. (8) Generally, patients with MS have clinical stability when they decide to face a pregnant. In women with MS, we found that pregnancy does not change the course of the disease. Breastfeeding has no clear positive impact on disease progression in the short term.

INTRODUCCIÓN

5. INTRODUCCIÓN

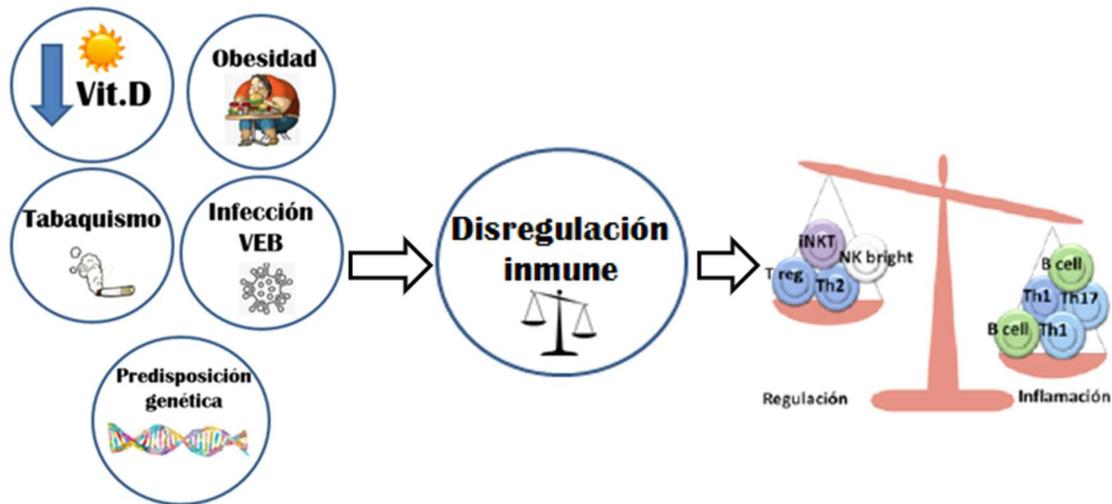
5.1 Epidemiología de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica, crónica, de etiología multifactorial, y fisiopatología autoinmune, que provoca un daño en el sistema nervioso central del individuo que la padece.

Conocer la incidencia y prevalencia de la EM a nivel mundial, o en un territorio concreto, es una tarea complicada. Continua vigente en nuestros días la teoría del gradiente latitudinal de Kurtzke de 1975 (1). Este autor propuso que a mayor latitud geográfica desde el ecuador, hasta los 60°, mayor prevalencia de EM, diferenciando con ello tres zonas geográficas: “*high*”, “*medium*”, and “*low*” prevalence. España se encuentra situada en la franja considerada como de prevalencia intermedia, aunque según los últimos datos, correspondería más bien una prevalencia intermedia-alta (2).

No obstante, se han descrito una serie de factores, estrechamente relacionados con el riesgo de padecer EM, como son:

- *factores ambientales*: los que más clara relación demostrada con la enfermedad tienen son: la infección pasada por el virus de Epstein-Bar (3), el tabaquismo (4), la obesidad en la adolescencia (5), y el déficit de vitamina D (6).
- *factores genéticos*: las primeras alteraciones genéticas detectadas en pacientes con EM fueron las que tenían que ver con el correcto funcionamiento del complejo mayor de histocompatibilidad, en concreto, con la producción de antígeno leucocitario humano (HLA). Tal es así, que hoy en día se acepta que existe un riesgo tres veces mayor de padecer EM entre la población caucásica, si un individuo presenta el haplotipo *HLA-DRB1*15:01* (7). Con el desarrollo y la accesibilidad a las técnicas de genómica en los últimos cincuenta años, en concreto, mediante los GWAS (genome wide association study), se han descrito, unas 200 asociaciones de polimorfismos genéticos en un solo nucleótido, que no guardan relación con el HLA, y que también contribuyen a que un individuo padezca la enfermedad. E incluso, se ha encontrado una asociación con un gen del cromosoma X. Todo ello nos permite afirmar que la EM es una enfermedad poligénica (8) (9).



Etiopatogenia de la EM

Se estima que existen, aproximadamente, 2,5 millones de casos de EM en todo el mundo, en Europa unos 700.000 (10), y en España en torno a los 50.000 (11). Concretamente, los valores de incidencia y prevalencia en nuestro país han ido en aumento desde que se tiene constancia de la publicación de registros y estudios epidemiológicos. La incidencia está en torno a 4,2 casos/100.000 habitantes/año, y la prevalencia en una horquilla de 80-180 casos/100.000 habitantes (10). Además, la EM es una enfermedad con una fuerte asociación de género, y una ratio de casos mujeres-hombres muy próxima a 3 : 1 (12) (13). La edad más frecuente a la que se diagnostica es entre los 20 y los 40 años (14) (menos frecuentes son las formas pediátricas o los diagnósticos a partir de los 60 años). Está catalogada como la segunda causa más frecuente de discapacidad en adultos jóvenes, se asocia a un claro empeoramiento en la calidad de vida, y tiene elevados costes sanitarios (15).

5.2. Fisiopatología de la esclerosis múltiple

Se puede afirmar que en la EM existe un individuo predispuesto genéticamente a desarrollar la enfermedad, que se expone a determinados factores ambientales, y ésto da lugar a una disregulación inmune, que provoca un daño neuronal crónico, manifestaciones clínicas variadas, y discapacidad acumulada a lo largo del tiempo (16).

Desde un punto de vista fisiopatológico, la EM se caracteriza por una combinación de procesos inflamatorios y de degeneración, que afectan tanto a la capa de mielina, como al axón, de las neuronas que hay en la sustancia blanca y en la sustancia gris cerebral (17).

En primer lugar, las células presentadoras de antígenos del sistema inmune innato, provocan a una activación de las células del sistema inmune adaptativo a nivel periférico (ganglios linfáticos). Una vez activados, linfocitos T y B migran hasta la BHE, y la atraviesan mediante la unión a ligandos específicos que hay en la superficie de su endotelio (18).

Ya en el SNC, se exponen a un fenómeno de expansión clonal y reactivación por parte de células allí presentes. Se desencadena una cascada inflamatoria en la que el objetivo fundamental es la agresión a los oligodendrocitos y la mielina, y cuyo resultado final será la aparición de un daño focal; son las denominadas placas desmielinizantes (19).

Estas lesiones se pueden clasificar como placas activas, inactivas, o latentes, según su cronología o grado de actividad (predominio del infiltrado inflamatorio vs predominio de la cicatriz glial). De esta manera, las placas activas se asocian a los estadios más tempranos de la enfermedad, las latentes a los estadios intermedios, y las inactivas, a los estadios más crónicos y longevos. Coexisten con todas ellas, las conocidas como placas remielinizadas, donde hay un patrón de reparación del daño provocado, que parte de las células precursoras de los oligodendrocitos, pero que apenas logra conseguir su objetivo, y va agotándose con el transcurrir de la enfermedad (20).

La presencia multifocal de placas desmielinizantes, tanto a nivel cerebral como medular, provoca la pérdida en el correcto funcionamiento de las áreas sobre las que asientan, y con ello aparecen las manifestaciones clínicas propias de la EM.

5.3. Fenotipos clínicos

Las manifestaciones clínicas típicas de la EM se correlacionan con la localización de las lesiones desmielinizantes en el SNC. Clásicamente se han considerado como síntomas propios de EM: la neuritis óptica retrobulbar, los síntomas por disfunción troncoencefálica (ej: diplopía secundaria a una disfunción de nervios craneales oculomotores), los síntomas sensitivos, o un cuadro medular sensitivo-motor. A medida que avanza la enfermedad, comienzan a hacerse más patentes otros síntomas como la disfunción cognitiva, la espasticidad, o la afectación esfinteriana y/o sexual.

Los fenotipos clínicos vigentes desde 2013 hasta la actualidad, son los propuestos por Lublin y colaboradores (21). Actualizan la clasificación fenotípica anterior, del año 1996, propuesta por la Sociedad Estadounidense de EM (22). Permiten perfilar y definir grupos de pacientes, dar consistencia y homogeneidad a la participación en diferentes estudios y ensayos clínicos, y facilitar la comunicación entre neurólogos expertos en EM.

Los fenotipos propuestos por Lublin, se sustentan en dos pilares fundamentales, que son los conceptos de *Actividad* y *Progresión*.

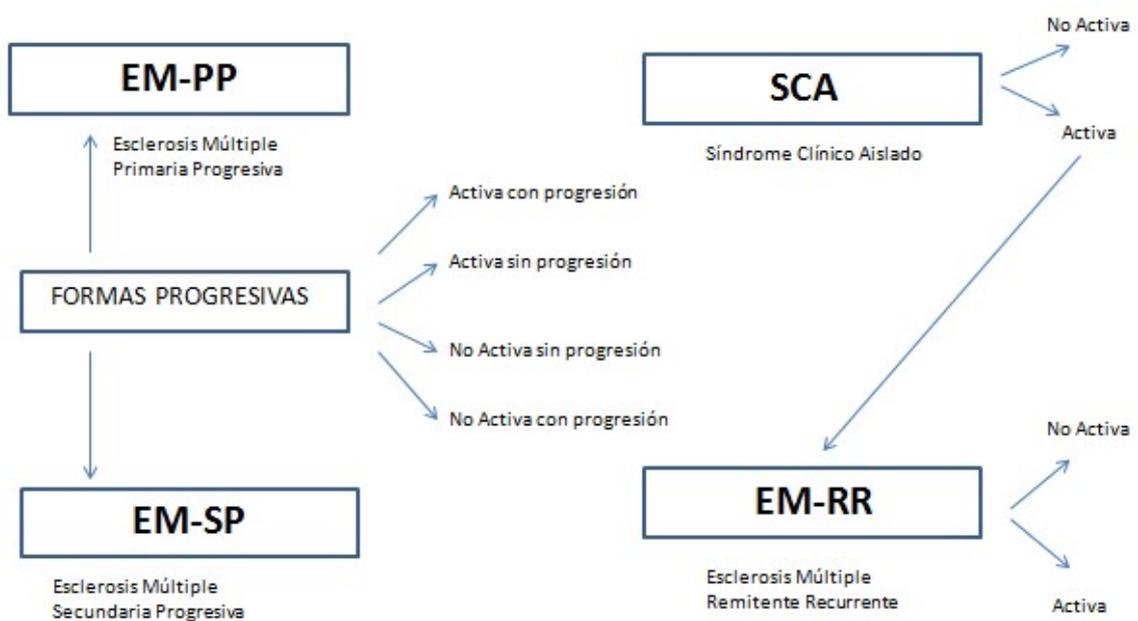
- la *Actividad* se define como el empeoramiento de la enfermedad consecuencia de un empeoramiento clínico (brote), y/o de un empeoramiento radiológico. El brote de EM a su vez se define por la aparición de síntomas neurológicos deficitarios típicos, que al menos permanecen de forma continua durante 24h, en ausencia de fiebre, infecciones u otras situaciones intercurrentes. Y en neuroimagen, concretamente en RMN Craneal/medular, el empeoramiento lo representa la aparición, o el crecimiento, de lesiones en la sustancia blanca en

secuencias T2, o la presencia de actividad inflamatoria de alguna de estas lesiones (demostrada mediante la captación de contraste en secuencias T1).

- la *Progresión*, sin embargo, está definida como el empeoramiento confirmado de la discapacidad asociada a la EM, durante un intervalo de tiempo de al menos seis meses. Dicho empeoramiento suele tener una traducción gráfica, representada por el incremento en el valor de la EDSS.

Por tanto, los fenotipos clínicos de EM son:

- EM formas progresivas: distinguen entre la EM que progresa desde el inicio y la denominan esclerosis múltiple primaria progresiva (EM-PP), y aquella que progresa desde un curso anterior remitente-recurrente y la denominan esclerosis múltiple secundaria progresiva (EM-SP). Tanto al fenotipo EM-PP, como al EM-SP, se le aplican los conceptos de que pueden ser formas activas o no, y progresar o no.
- EM remitente-recurrente (EM-RR): es el fenotipo clínico más prevalente en los pacientes con EM (aproximadamente el 85% de casos). Se puede considerar como activo o no activo. Lo más característico de este fenotipo es que la actividad siempre cursa en períodos de tiempo con recurrencias y remisiones.
- CIS: Un punto relevante de la clasificación de estos autores, es el reconocimiento expreso por primera vez del fenotipo clínico *CIS*, cuyo equivalente en castellano es SCA (síndrome clínico aislado). Éste se venía usando cada vez con más asiduidad, pero en la clasificación anterior de 1996 no aparecía recogido como tal. El fenotipo CIS se define como un evento neurológico, cuyos síntomas y localización son típicos de EM, y al que se le presupone un probable origen desmielinizante, pero no cumple todos los criterios para ser catalogado de forma definitiva como EM.



Fenotipos clínicos de Lublin et al (2013)

5.4 Criterios diagnósticos

5.4.1. Evolución histórica hasta nuestros días

Tenemos que remontarnos hasta el siglo XIX y mencionar a Jean-Marie Charcot para señalar el punto de partida de la EM. Su investigación “*La sclérose en plaques disseminées, sclérose multiloculaire o sclérose generalis*”, representa la primera descripción de la enfermedad en humanos. Nos presentaba un diagnóstico basado en la coexistencia, en un mismo paciente, de tres síntomas típicos de enfermedad desmielinizante: nistagmus, temblor intencional, y habla escándida (23). Posteriormente, a mediados del siglo XX, Sydney Allison y Harold Millard, fueron los primeros en elaborar un esquema diagnóstico, catalogando la EM como posible, probable, o precoz (24).

En la década de 1960, Tore Broman y colaboradores perfilaron los criterios diagnósticos (25). Combinaron distintos síntomas y rasgos característicos de la historia clínica típica de EM, con los resultados de la electroforesis de proteínas en el LCR. Remarcaron la importancia de llevar a cabo un diagnóstico de exclusión. Además, se puede considerar, que motivaron la aparición de los conceptos de diseminación en el tiempo y en el espacio. Diez años más tarde, McDonald y Halliday, añadieron los potenciales evocados visuales como test paraclínico que ayudaba al diagnóstico (26).

Teniendo en cuenta este escenario, se reúnen expertos estadounidenses, británicos y canadienses, que crean y publican en 1983, los conocidos como Criterios diagnósticos de Poser (27). Clasificaron la EM como definida o probable, y a su vez ambos grupos podían tener un apoyo clínico o de laboratorio. Su publicación se consideró el *gold standard* en el diagnóstico de la EM durante casi dos décadas.

Ya en el siglo XXI, concretamente en el año 2001, se dieron a conocer los Criterios diagnósticos de McDonald (28). Éstos, otorgan un papel fundamental a la RMN, considerándole el método paraclínico más sensible y específico para el diagnóstico de EM. En concreto, la RMN sustenta la demostración de la diseminación en el tiempo y/o en el espacio, siguiendo para ello los enunciados de los estudios de Barkhof y Tintoré. Además, integraron el concepto de EM primaria progresiva, que habían definido Thompson y colaboradores el año anterior.

Desde entonces, el esfuerzo de los expertos en EM, se ha enfocado en simplificar los criterios de 2001. En concreto, se revisaron en 2005 (29), 2010 y la última vez fue en 2017. El objetivo siempre ha sido facilitar el diagnóstico, sin perder sensibilidad ni especificidad. Esto, da la oportunidad a los pacientes, de acceder a ensayos clínicos y/o al uso de terapias modificadoras de la enfermedad desde estadios muy tempranos.

5.4.2. Criterios de McDonald 2010 (30)

2010 Criterios de McDonald para el Diagnóstico de la EM

El diagnóstico de la EM requiere la eliminación de los diagnósticos más probables y diseminación demostrable de lesiones en tiempo y espacio.

Ataques Clínicos	Lesiones	Criterios adicionales para el diagnóstico
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones O Evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior.	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM.
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por > ≥ 1 lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); O > Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC
1	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por > Lesiones asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; O > Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; O > Se espera un segundo ataque clínico
1	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por > ≥ 1 lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); O > Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC Y Diseminación en tiempo demostrada por > Lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; O > Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; O > Se espera un segundo ataque clínico
0 (progresión desde el comienzo)		Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) Y por lo menos 2 de estos 3 criterios: > Diseminación en espacio en el cerebro basada en ≥ 1 lesión T2 en las regiones periventricular, juxtacortical o infratentorial; > Diseminación en espacio en la médula espinal basada en ≥ 2 lesiones T2; O > LCR positivo

Abreviaciones: LCR - Líquido Cefalorraquídeo; RM- Resonancia Magnética; SNC- Sistema Nervioso Central

5.4.3. Criterios de McDonald 2017 (31)

Número de lesiones con evidencia clínica objetiva		Datos adicionales necesarios para un diagnóstico de esclerosis múltiple
≥ 2 ataques clínicos	≥ 2	Ninguno*
≥ 2 ataques clínicos	1 (así como evidencias históricas bien definidas de un ataque previo que involucró una lesión en una ubicación anatómica distinta †)	Ninguno*
≥ 2 ataques clínicos	1	Diseminación en el espacio § demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio SNC diferente o por RM
1 ataque clínico	≥ 2	Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RM § O demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR ¶
1 ataque clínico	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio del SNC diferente o por RNM Y Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RM § O demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR ¶

Se demuestra diseminación en el espacio por la aparición de ≥ 1 lesión en RMN T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM (yuxtacortical, infratentorial, periventricular o médula espinal); o esperar a la aparición de un nuevo brote que comprometa un sitio diferente del SNC. La diseminación en el tiempo se demuestra si existen lesiones simultáneas asintomáticas que captan y no captan gadolinio, o aparición de nuevas lesiones en RMN T2 y/O que realcen con gadolinio en una RMN de seguimiento, o esperar a un segundo brote

5.5. Reseña histórica: *Esclerosis Múltiple y Embarazo*

5.5.1 Siglo XX y la publicación del PRIMS

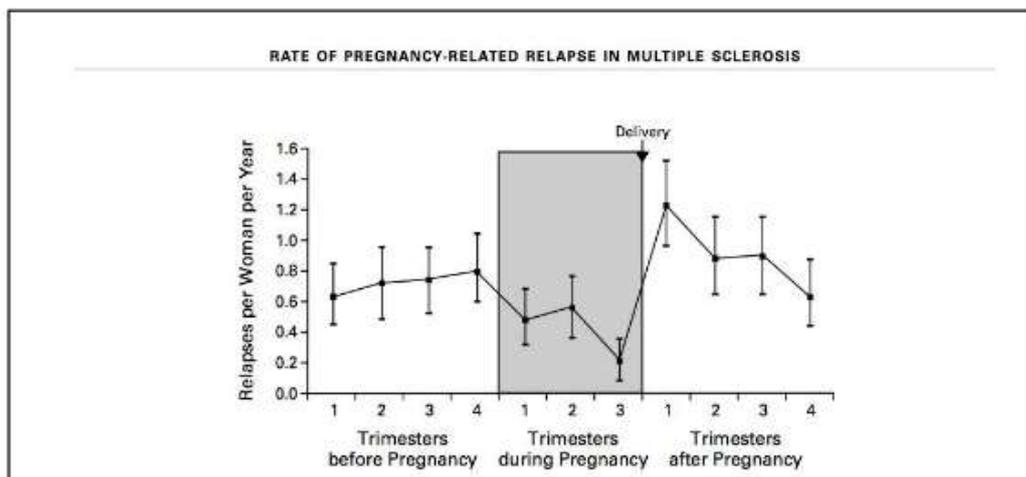
Hay que remontarse hasta al año 1950, para consultar una de las primeras publicaciones sobre EM y embarazo. En concreto fue Tillman. A, quien describió en su artículo, los hallazgos que realizó basados en un estudio retrospectivo de mujeres con EM, donde concluyó que el inicio de la enfermedad no se relacionaba con el embarazo, y que tampoco la existencia de brotes durante la gestación o el posparto tenía, necesariamente, una relación directa causa-efecto (32). Anteriormente a esta publicación, los pocos datos recopilados en revistas alemanas hablaban de aconsejar a las mujeres con EM que no llevaran a cabo una gestación, o incluso la interrumpieran, alegando con ello prevenir un probable deterioro de la enfermedad.

En años sucesivos continuaron las publicaciones de otros autores, en la misma línea que lo dado a conocer por Tillman. Describían los hallazgos que encontraban en los grupos de mujeres embarazadas con EM de sus consultas, notificando que el número de brotes durante el embarazo, no difería en gran medida, con la tasa de brotes que venían apreciando en el curso habitual de la enfermedad (33) (34). Acaba esa década de 1950, con algunos grupos de trabajo que publican artículos donde ya afirman que en las mujeres con EM que llevaban a cabo una gestación, apreciaban una mayor tasa de brotes en el postparto inmediato (35).

En 1981 Ghezzi y Caputo (36), y en 1983 Poser (37), informan que la EM no afecta al embarazo, pero sí mantienen la precaución, basada en la experiencia, de un incremento en la tasa de brotes en el postparto inmediato. El primer estudio en el que se evaluó la tasa de brotes en cada trimestre gestacional y en el postparto, lo realizaron Korn-Lubeztki y colaboradores (38), en 1984, sobre una población de 66 mujeres israelíes. Apreciaron una drástica disminución de la tasa de brotes en el tercer trimestre gestacional, un incremento en el número de brotes en el postparto inmediato, y en general, una tasa de brotes similar a la experimentada a lo largo de la enfermedad por mujeres con EM no embarazadas que usaron como grupo control.

A pesar de lo descrito, los estudios que sustentaban lo comentado por estos autores, eran estudios retrospectivos, y algunos otros expertos, consideraban que el tamaño muestral no era lo suficientemente amplio como para hacer recomendaciones específicas a sus pacientes. El cambio cuantitativo en la forma de pensar de los neurólogos que atendían

a mujeres con EM lo marcó, en 1998, la publicación del estudio PRIMS (PRegnancy In Multiple Sclerosis) (39). Se trata de un estudio multicéntrico, europeo, prospectivo y observacional, que englobaba, la experiencia obtenida en el seguimiento del embarazo y hasta un año tras el parto, de 254 mujeres con EM, en 12 países europeos. Con este estudio se vino a corroborar, de manera amplia, lo que ya otros habían descrito: que el embarazo supone una etapa considerada como “honey moon” en la enfermedad, que se produce una disminución marcada de la tasa de brotes en comparación con el año previo a la gestación (fundamentalmente en el tercer trimestre), que sí hay un ligero aumento en el riesgo de brote tras el parto (sobre todo en las primeras semanas de puerperio), y por último, que el embarazo no afecta al grado de discapacidad a largo plazo de la EM. Además, ya incluyeron datos sobre lactancia materna, y sobre el uso de analgesia epidural en el parto.



Confravreux C, et al. Rate of pregnancy related relapses in multiple sclerosis.

NEJM. 1998. 339(5):285-291

En 2004, se publicaron los datos del seguimiento a dos años de las pacientes participantes en el PRIMS (40), centrados en distinguir los factores predictivos de brote tras el parto. Identificaron como tal, tener una elevada tasa de brotes previa a la gestación, la existencia de brotes en el parto, o el hecho de tener una EDSS elevada antes de la gestación. Conocer estos factores de riesgo permitía sentar las bases para el desarrollo de futuros estudios o ensayos de terapias que evitaran el empeoramiento tras el parto (41).

Por último, hay que destacar que los hallazgos que puso de manifiesto el PRIMS, siguen vigentes en la actualidad, y se han replicado de forma sistemática en estudios posteriores. Si bien es cierto, que, con el paso de los años, se ha apreciado que la tasa de brotes en el puerperio, no era tan elevada como en el estudio de Confravreux y colaboradores, y en la actualidad se estima cercana al 15%. (42).

5.5.2. La aparición de los tratamientos modificadores de la enfermedad

En el año 1993, la FDA dio luz verde a la aprobación y comercialización del INF β -1b para el tratamiento de la EM-RR. Su irrupción en el mercado supuso todo un hito en el tratamiento de la EM, al considerarse el primer tratamiento que demostraba eficacia modificando el curso de la enfermedad (43). En 1996, se aprobaron por la misma vía y con la misma indicación, el AG (44) y el INF β -1a (45). Por tanto, es a finales del s.XX cuando los pacientes con EM pueden empezar a recibir un tratamiento que realmente va a impactar en su enfermedad a largo plazo, y con ello, en su calidad de vida y en todos los aspectos relacionados con la misma, incluida la planificación familiar.

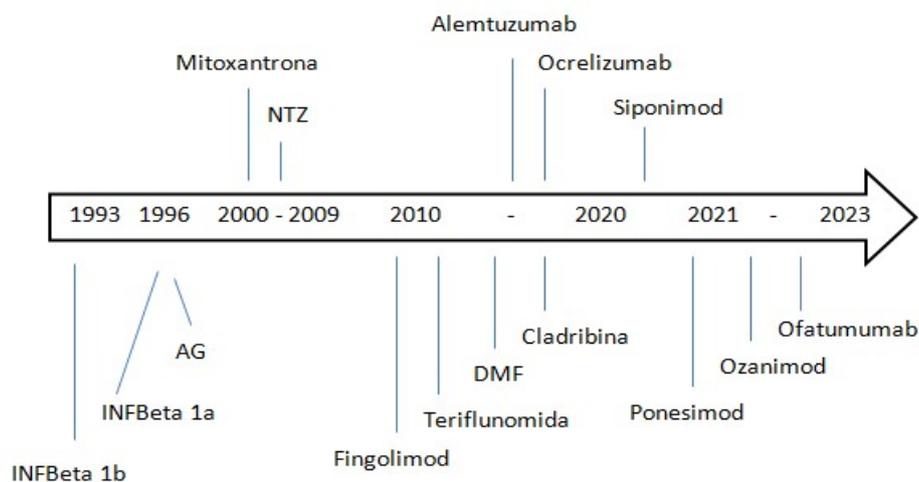
La primera década del s.XXI estuvo marcada por el lanzamiento del NTZ (46) y la Mitoxantrona (47), como dos fármacos muy eficaces para el control de la EM. No obstante, en el caso de la Mitoxantrona con importantes efectos secundarios sobre órganos sexuales y a nivel cardíaco, de manera que su uso se limitó a pacientes con formas agresivas o muy evolucionadas, y pronto cayó en desuso.

Es entonces cuando empieza a cobrar especial interés, la forma en que los TME pueden afectar a la fertilidad de los pacientes, o la salud de los bebés. Se crean y publican registros internacionales que abordan el tema. Se evalúa el impacto de estas terapias en la evolución de la enfermedad durante la gestación y tras el parto. E incluso, se ensayan tratamientos cuya finalidad es disminuir el riesgo de brote en el puerperio. Todo ello fomenta la natalidad entre los pacientes con EM, que si bien tienen una enfermedad crónica, ven la posibilidad de desarrollar diferentes etapas vitales sin miedo a empeorar o a poner en riesgo la salud de sus bebés.

Entre 2010 y 2020 se aprobaron los primeros tratamientos orales como el Fingolimod, el DMF, la Teriflunomida o la Cladribina. Alemtuzumab y Ocrelizumab se posicionaron como tratamientos intravenosos de alta eficacia, y este último, fue el primero de los TME que consiguió demostrar eficacia como modificador de la historia natural de la enfermedad en pacientes con EM-PP. En esta década también, se obtiene la aprobación en el uso de TME para pacientes con diagnóstico de CIS, en concreto tienen aprobación el INF β 1b y 1a, el AG y la Cladribina. Comienza también a extenderse el uso de Rituximab, sin una indicación específica en ficha técnica como tratamiento de EM, pero sirviéndose para ello de los buenos datos presentados en pequeños ensayos clínicos sobre seguridad y eficacia, a nivel internacional en series de pacientes muy amplias (48).

Para formas de EM-SP obtuvieron hace años la aprobación el INF β 1b y 1a, la Mitoxantrona, y desde 2021 disponemos de Siponimod.

En estos últimos años se ha seguido ampliando la oferta terapéutica para los pacientes con EM, con fármacos como Ponesimod, Ofatumumabu u Ozanimod. Por tanto, una amplia gama de TME que van a continuar contribuyendo a cambiar de forma sustancial el pronóstico funcional y vital de los pacientes con EM.



Tratamientos modificadores de la EM

5.5.3. Autorización de TME en el embarazo

En 2017, tuvo lugar otro hecho muy relevante en el manejo de la EM y el embarazo, que fue la modificación de la ficha técnica del AG, retirando la contraindicación específica de su uso en la gestación. Abrió con ello el camino a que en 2019 ocurriera lo mismo con INFβ 1a y 1b.

En el caso de NTZ y DMF, su uso está más limitado, ya que en su ficha técnica se recoge que se deben evitar, y sólo estaría avalado, si fuera estrictamente necesario, con un balance riesgo-beneficio a favor del segundo, y durante un período de tiempo limitado. Consiguen este beneplácito, con los datos presentados en base a grandes registros internacionales de pacientes con EM, que usan el TME en algún momento de la concepción o la gestación, y tras analizar los datos sobre la salud de sus bebés, han demostrado ser seguros.

Para el resto de TME, hay limitaciones evidentes a su uso influyendo sobre la concepción, durante el embarazo, o en la lactancia (ej: Fingolimod está relacionado con malformaciones fetales y Teriflunomida está considerado teratogénico). Otros como Ocrelizumab, Alemtuzumab o Cladribina tienen una posología que permite que exista una ventana temporal en la que poder dar lugar a una concepción.

La autorización en el uso de TME en el embarazo y/o la lactancia, ha venido a aportar seguridad en el manejo de pacientes con EM en estas etapas. Anteriormente a ello, el deseo gestacional requería de la realización de un período de lavado del TME, que no estaba exento de riesgos para los pacientes ante una posible reactivación de la enfermedad. O en cuestiones de lactancia, hasta hace pocos años, se desaconsejaba sistemáticamente a las pacientes, perdiendo con ello todos los beneficios reconocidos de esta medida para la madre y el bebé. En paralelo, poder usar un TME en la gestación o la lactancia otorga tranquilidad a los pacientes con EM, ya que perciben que mantienen su enfermedad controlada, sin que esta medida conlleve ningún problema de salud en el bebé.

5.6 Fisiopatología esclerosis múltiple y embarazo

Ya se ha expuesto que la EM es una enfermedad que se diagnostica con mayor prevalencia en mujeres, y con independencia del género, ese diagnóstico se realiza, predominantemente, en la edad fértil de los pacientes (20-40 años). Teniendo en cuenta estas características, podemos deducir en primer lugar, que las hormonas sexuales tienen un papel fundamental en la fisiopatología de la EM, sobre todo si eres mujer (49), y en segundo lugar, que tanto hombres como mujeres son susceptibles de llevar a cabo una gestación en los primeros años tras el diagnóstico (50), con las implicaciones que ello pueda tener.

Debemos conocer la fisiopatología del embarazo en mujeres sanas, para poder comprender mejor lo que ocurre en las mujeres con EM. La ovulación en la mujer viene determinada por la secreción hipofisaria de hormonas sexuales, FHS y LH, que inciden directamente en la función ovárica. A continuación, una vez que se lleva a cabo la fecundación y formación del blasto, es imprescindible la producción de hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) para el mantenimiento del cuerpo lúteo. A medida que avanzan las primeras semanas de gestación, ya son las hormonas como la progesterona, los estrógenos o el estradiol, las que van a predominar y mantener las diferentes etapas del embarazo. Estas hormonas sexuales tienen receptores específicos en las células del sistema inmune, de ahí que ya en las primeras etapas de la gestación, se pongan en marcha una serie de mecanismos mediados por linfocitos T y B cuya función es evitar el rechazo del feto por parte del organismo de la mujer. Una vez que se produce el parto, tiene lugar una caída brusca en los niveles de estas hormonas y se recupera la situación fisiológica e inmune previa a la gestación (51).

Por tanto, los cambios que tienen lugar en el organismo de una mujer con EM, y que pueden explicar que el embarazo sea una etapa de buen control de la enfermedad, son los derivados de la interrelación entre las hormonas sexuales femeninas y el sistema inmune. Durante la gestación hay un ambiente antiinflamatorio, promovido por la secreción de sustancias desde el feto y desde la placenta, que impactan en el sistema inmune de la madre. En concreto hay caída en la actividad de los linfocitos Th1-Th17 y células NK, y un incremento de la actividad de linfocitos T reguladores y Th2. Todos estos cambios repercuten en la EM, y se correlacionan directamente, con que una mujer embarazada sufra menos brotes clínicos de la enfermedad durante la gestación. Una vez que tiene lugar el parto, ese “efecto protector” de placenta y feto desaparece, dando lugar a una reconstitución inmune que puede exacerbar la enfermedad (49).

En el caso de los hombres, las hormonas sexuales androgénicas, son las que juegan el papel más relevante en la diferenciación sexual masculina y la espermatogénesis. Se piensa que puedan tener cierto efecto protector en el desarrollo de una enfermedad autoinmune, pues en general este tipo de patologías, tienen una prevalencia menor en el género masculino, como ocurre con la EM. Se ha descrito que los andrógenos favorecen una respuesta inmune mediada por linfocitos Th2, con incremento de citoquinas antiinflamatorias como la IL5 y la IL10, o la disminución de IL-17 o el factor de

necrosis tumoral alfa. Además, la testosterona en concreto se sabe que reduce la diferenciación y proliferación linfocitaria, y puede suprimir la producción de inmunoglobulinas. De hecho, en modelos animales de EAE, se ha apreciado cierto efecto neuroprotector con la administración exógena de esta hormona (52).

En 2018 se publicó un estudio en el que se medían los niveles de testosterona en hombres con EM con distintas edades, apreciando que la reducción en los niveles fisiológicos de la producción de esta hormona, se podría considerar un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (53). Esta idea, se correlacionaría con el hecho de que la EM en hombres, se diagnostica a mayor edad que en el caso de las mujeres, y por ende, cuando los niveles de testosterona están en descenso. En 2007 se llevó cabo un estudio donde se proporcionaba tratamiento con testosterona a diez hombres con EM durante 6 meses, y a continuación hacían un período de seguimiento de un año (54). Midieron la eficacia de este tratamiento en RMN, con parámetros clínicos, y evaluando la respuesta inmune en muestras de sangre periférica. Observaron una disminución de la atrofia cerebral en RMN, así como una mejoría en los test cognitivos o un cambio en la respuesta linfocitaria periférica. Sin embargo, no había diferencias en la actividad de lesiones captantes de contraste en RMN. Concluyeron que podía estimarse cierto efecto inmunomodulador y neuroprotector, que no se ha corroborado como tal en estudios posteriores, de ahí que no sea una medida implementada en la práctica clínica habitual la administración exógena de testosterona a pacientes con EM.

5.7 Planificación del embarazo en pacientes con esclerosis múltiple

5.7.1 Justificación

La EM se diagnostica, mayoritariamente, en la edad fértil de los pacientes, y se estima que en torno a un 20-30% afrontarán un embarazo en los primeros años tras el diagnóstico (55). Estamos asistiendo en los últimos años, a una disminución progresiva de la tasa de natalidad en los países desarrollados, y sin embargo, entre la población de pacientes con EM de estos países, el fenómeno es inverso (56) (57). Adquiere, por lo tanto, especial relevancia, llevar a cabo una adecuada planificación de este momento y asesorar adecuadamente a los pacientes en todas las cuestiones que pueden surgir: evolución de la EM en el embarazo, riesgos para el feto por la enfermedad y/o por el uso de un TME, problemas de fertilidad, e incluso posibilidad de llevar a cabo lactancia (58). Aun así, hoy en día hay muchas mujeres con EM que no están dispuestas a afrontar una gestación, porque creen que empeorará su enfermedad, o incluso les preocupa que la discapacidad acumulada a largo plazo les impida hacerse cargo de sus hijos (59) (60).

Puntos clave en la planificación familiar van a ser: el control óptimo de la EM antes de la gestación, y la toma de decisiones en relación con el uso del TME. Sobre el control de la enfermedad, este viene determinado por la estabilidad clínico-radiológica durante al menos un año antes de lograr la concepción. Sabemos que los factores de riesgo relacionados con un empeoramiento de la EM en el embarazo y el postparto, son la elevada tasa de brotes, o de los valores de la EDDS, antes de la gestación.

En íntima relación con esos factores, está el uso del TME previo al embarazo. Si incluimos de forma rutinaria las cuestiones sobre planificación familiar desde que se lleva a cabo el diagnóstico, podremos tener en cuenta las preferencias del paciente e intentar adecuarlas con el TME. Según las características farmacológicas nos plantearemos mantenerlo o no en el embarazo, siempre que lo justifique el balance riesgo-beneficio. Cuando no sea posible, deberá llevarse a cabo un período de lavado del TME antes de la concepción, teniendo especial precaución con aquellos tratamientos considerados de alta eficacia (NTZ o Fingolimod), por el riesgo de posible *efecto rebound* de la enfermedad.

Todas estas cuestiones se deben explicar con detenimiento a los pacientes cuando se aborda la planificación familiar. En 2018, se publicó un estudio sobre el conocimiento que tienen los pacientes con EM en relación a la cuestión de cómo puede afectar el uso de un TME a un posible embarazo. Las respuestas ponen de manifiesto, que desconocen el potencial teratogénico de los tratamientos que usan, si es necesario retirarlos o no en la gestación, o en el caso de los hombres, no saben si afectarán de alguna manera a su fertilidad (61).

5.7.2. Esclerosis múltiple y fertilidad

Ha sido objeto de estudio si la fertilidad puede considerarse un factor de riesgo o un factor protector de EM. Estudios epidemiológicos llevados a cabo hace años, y que recogían datos tanto en hombres como en mujeres, describieron que podía proteger del desarrollo de EM, el haber tenido un embarazo en los cinco años anteriores al diagnóstico (62). Pero posteriormente, se publicaron otros estudios, donde se apreciaba que si la ventana temporal del histórico reproductivo se extendía hasta los diez años anteriores al diagnóstico, la asociación desaparecía (63). En el año 2018, un artículo danés puso de manifiesto que la infertilidad masculina se asociaba a mayores tasas de prevalencia e incidencia de EM. A esta conclusión llegaron los autores tras analizar los casos de hombres en Dinamarca que tuvieron que recurrir a una TRA para conseguir una gestación con su pareja, y los relacionaron con los datos sobre prevalencia de la enfermedad de su registro nacional de hombres con EM. Encontraron una asociación estadísticamente significativa que corroboraba la infertilidad previa al diagnóstico como factor de riesgo para la EM, sin llegar a concluir en una hipótesis etiológica como tal (64). Sin embargo, en 2023 se ha publicado la réplica de este mismo modelo de estudio para las mujeres danesas, y no encontrar tal asociación (65). Otro estudio, esta vez publicado en 2019 y realizado sobre mujeres con diagnóstico de CIS, evaluó, entre otros factores, si el embarazo previo o posterior a ese diagnóstico, se relacionaba con la progresión de CIS a EM clínicamente definida, sin apreciar tampoco relación beneficiosa ni perjudicial (66). En la actualidad, está aceptado que la fertilidad *per se* no modifica el riesgo de padecer EM (50).

De igual manera, se acepta la idea de que la EM *per se*, no afecta a la fertilidad de las mujeres ni de los hombres que la padecen (67). No obstante, es cierto que puede haber problemas que afecten a la concepción, derivados de la enfermedad, como son los

relacionados con la existencia de algún tipo de disfunción sexual (ej: disminución de la libido, alteración del estado de ánimo, problemas de movilidad, problemas de erección o eyaculación) (68). Abordar estos problemas cuando aparecen, mediante terapia farmacológica o psicológica, puede contribuir a una mejor salud reproductiva. Otra circunstancia a tener en cuenta es que la estabilidad clínico-radiológica que se aconseja que exista antes de llevar a cabo una gestación, suele en muchos casos, postponer la edad a la que los hombres y mujeres con EM se convierten en padres por primera vez. Y como bien se sabe, a mayor edad de los progenitores, más problemas de fertilidad y dificultades para la concepción (69).

5.7.3. Riesgo de esclerosis múltiple en la descendencia

La EM no es una enfermedad con un patrón de herencia mendeliana, pero como ya se mencionó al inicio de este trabajo, sí hay determinados predisponentes genéticos, que interaccionan con factores ambientales para dar lugar a la enfermedad. De ahí que se pueda afirmar que existe cierta susceptibilidad genética a desarrollar EM, y que encontremos casos de agregación familiar, en los que varios miembros de una misma familia padecen la enfermedad. En la población general, se estima que el riesgo de padecer EM es bajo, en torno al 0,1-0,2% (70).

La pregunta relacionada con el riesgo de transmitir la EM a la descendencia es una cuestión de especial preocupación e interés para los pacientes con EM. De hecho, es habitual que sea una de las primeras preguntas a las que el neurólogo se enfrenta cuando trata los temas de planificación familiar. Si uno de los progenitores tiene EM, el riesgo para el hijo de desarrollar la enfermedad está entre 2-5%, al igual que para el resto de los familiares de primer grado de consanguinidad. Este porcentaje se incrementa hasta el 30% si los dos progenitores tienen EM, como reveló el mayor estudio llevado a cabo hasta la fecha, sobre este tema, en Canadá. En el caso de concordancia entre gemelos monocigotos hablamos de hasta un 25% de riesgo (gemelos dicigotos en torno al 3,5%). E incluso, el riesgo de transmisión, parece que también tiene cierta preferencia de género, pues es más probable que una mujer con EM transmita la enfermedad a sus hijas antes que a sus hijos, o que sean ellas quienes la transmitan, antes que los padres con EM a su descendencia (71).

5.7.4. Técnicas de reproducción asistida

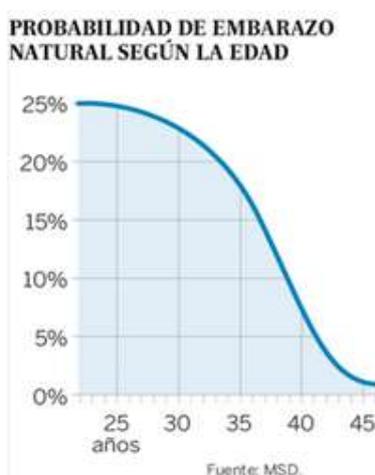
5.7.4.1. Introducción

Las TRA se definen como el conjunto de tratamientos y procedimientos cuya finalidad es dar lugar a una gestación, en aquellas personas que no pueden lograrla por medios naturales por diversos motivos.

En sus inicios, la reproducción asistida vivió el rechazo de ciertos sectores de la población, y supuso un intenso debate social, donde se mezclaban cuestiones básicas de reproducción humana, con aspectos morales, éticos, religiosos y legales (72). Habiendo

superado estos inicios, hoy en día las TRA están aceptadas e implementadas en la asistencia sanitaria (73).

Desde 1978, año en que tuvo lugar el primer nacimiento por TRA en el mundo (una niña británica llamada Louise Brown) (74), y en España desde 1984 (una niña llamada Victoria Anna) (75), el uso de estas técnicas, para solventar problemas de fertilidad, se ha incrementado de forma exponencial, y ya hay más de cinco millones de niños en todo el mundo que han nacido gracias a su aplicación. Ese incremento está muy relacionado con que cada vez es mayor la edad a la que hombres y mujeres deciden tener su primer hijo, dándose a conocer que hasta un 40% de mujeres que se someten a alguna TRA tiene más de 40 años. Por otro lado, con independencia de la edad, se estima que entre un 10% y un 15% de las parejas, tienen problemas para concebir (76).



Tanto la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE en sus siglas en inglés) (77), como la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) (78), elaboran sendos informes donde aportan los datos en relación con la práctica de TRA a nivel europeo y español.

En España, la normativa legal sobre TRA viene recogida en la ley 14/2006 de 26 de Mayo (79), y además existe una Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNHRA) (80), que vigila su cumplimiento y sirve como órgano consultivo dependiente del Ministerio de Sanidad.

En el último informe publicado por la ESHRE, con los datos referidos a 2018, se notifica que continúa en aumento la práctica de TRA, alcanzando la cifra del millón de tratamientos practicados en un total de 39 países. Y no sólo pone de manifiesto el aumento de TRA, sino también el descenso en el número de gestaciones múltiples que resultan de la aplicación de TRA, lo cual está considerado, como uno de los principales criterios de calidad cuando se llevan a cabo estas técnicas. Comunican que aproximadamente, por TRA tienen lugar en torno a un 12,40% de embarazos gemelares (en 2017 fueron 14,20%) y un 0,2% de embarazos de trillizos (81). Debemos tener en cuenta, que un embarazo múltiple puede suponer riesgos importantes para el organismo de la madre, y también una mayor probabilidad de problemas en el feto (82). Cuando

empezaron a aplicarse las TRA, la gestación múltiple era el resultado más esperable, y al que había que hacer frente con mayor frecuencia, con todo lo que eso suponía para los progenitores (83). Actualmente, la metodología empleada en las TRA ha avanzado mucho, sobretodo en relación con la mayor probabilidad de dar lugar a un RN vivo, con la transferencia de un único embrión, lo que reduce la necesidad de implantar varios embriones de forma simultánea (84).

Por último, destacar que las TRA, no sólo solucionan los problemas de fertilidad de una pareja, si no que su amplio desarrollo técnico permite, hoy en día, aplicar procedimientos relacionados con la preservación de la fertilidad (congelación de óvulos o espermatozoides para postergar el momento del embarazo sin perder la calidad de los gametos), o incluso evitar la transmisión de enfermedades genéticas a la descendencia (técnicas de diagnóstico preimplantacional). Se consideran técnicas seguras, sometidas a controles rigurosos, con cada vez una mayor tasa de éxito y una menor tasa de complicaciones (76).

5.7.4.2. Tipos

Atendiendo a la clasificación de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, los tipos de TRA que se practican son (85):

Inseminación Artificial: es la técnica mediante la cual se deposita una determinada cantidad de espermatozoides en el interior del útero de la mujer para que se produzca la fecundación in situ. Puede tener lugar aprovechando un ciclo natural de la mujer receptora, o bien aplicarse tras un ciclo de estimulación ovárica. El donante de semen puede ser el cónyuge o pareja habitual de la mujer receptora (IA homóloga), o bien ser un donante desconocido (IA heteróloga). Es la técnica de elección en casos de problemas de fertilidad debidos a una mala calidad de los espermatozoides del varón progenitor.

Fecundación in vitro: es la TRA que más se practica (86), ya que es la que mayor tasa de éxito por ciclo tiene (87). Consiste en llevar a cabo una fecundación entre un óvulo y un espermatozoide en un medio externo como es el laboratorio, dando lugar con ello a un embrión que posteriormente se implantará en el útero materno para que se lleve a cabo la gestación. Consta de varias fases: estimulación de la producción ovárica de óvulos, extracción del óvulo maduro mediante punción ovárica, fecundación in vitro, cultivo embrionario, y por último la transferencia del embrión.

Criotransferencia: como su nombre ya deja intuir, consiste en la transferencia al útero materno, de un embrión que se obtiene mediante fecundación in vitro de ovocitos y/o espermatozoides previamente congelados, o bien de embriones generados in vitro que se han mantenido congelados. La criopreservación de ovocitos es una medida a la que cada vez recurren más las mujeres que quieren retrasar sus opciones de embarazo, y también pueden criopreservarse los espermatozoides. En el caso de la mujer, la obtención del ovocito la obliga a pasar previamente por un ciclo de estimulación de la ovulación, mientras que la obtención de la muestra masculina es más sencilla, por masturbación.

Lo ideal es que la congelación de los gametos, tanto en hombres como en mujeres, se lleve a cabo en individuos menores de 35 años.

Recepción de ovocitos: consiste en llevar a cabo una fecundación in vitro con óvulos de una mujer donante diferente a la mujer receptora. Interesa en casos de mujeres con más de 44 años, donde la tasa de éxito con ovocitos propios es muy limitada, ya que cuando el óvulo es donado, el éxito no se relaciona con la edad de la mujer receptora.

5.7.4.3. Técnicas de reproducción asistida en pacientes con EM

Los pacientes con EM también son potenciales candidatos al uso de estas técnicas para conseguir un embarazo. Como ya dijimos anteriormente, la EM *per se* no afecta a la fertilidad de los pacientes (88), pero el deseo gestacional y su materialización, suelen verse retrasados por la adaptación y aceptación del diagnóstico (89), y por la necesidad de un control óptimo de la enfermedad (90). Consecuentemente, es habitual que los pacientes con EM tengan una mayor edad biológica que las personas sanas, cuando quieren afrontar su primer embarazo (91), y como también hemos mencionado, la edad es el principal factor relacionado con los problemas de fertilidad en cualquier individuo (69).

Se hace necesario en cualquier paciente, pero con más importancia en aquellos que están diagnosticados de enfermedades crónicas con una fisiopatología compleja, un adecuado asesoramiento prenatal, realizado, si es posible, por equipos multidisciplinares (en el caso que nos ocupa, neurólogos y ginecólogos expertos en TRA) (92) (93). En esta etapa se van a discutir las distintas opciones que tiene el paciente en cuanto al tipo de TRA que puede ser más conveniente para su caso, y se va a coordinar el uso del TME en las distintas fases del proceso (tanto si se mantiene, como si es necesario retirarlo).

Idealmente, en un paciente con EM que se va a someter a una TRA, se aconseja el mínimo número de tratamientos sintomáticos, y a la mínima dosis eficaz (94). Sobre los TME, se sabe que no interfieren en las técnicas de TRA, pero que en general se deben mantener si sus características farmacológicas lo permiten, y siempre y cuando el balance riesgo-beneficio así lo apoye (ej: se puede mantener AG o INF β , e incluso NTZ). Si no, deberán retirarse antes de iniciar el proceso, y prestaremos entonces especial atención a la posibilidad de aparición de un brote (92). En el caso de un hombre con EM, el TME no debe ser un obstáculo tampoco, y sólo cuando la calidad o características del semen pudieran verse alteradas por el TME, debería retirarse, o hacer un cambio a otro TME, para obtener la muestra que se usará en la TRA.

La TRA que más se practica en mujeres con EM también es la FIV, como ocurre en mujeres sin EM. Las tasas de éxito con las TRA son similares en mujeres con EM y mujeres sanas (95). Se aconseja realizar el proceso de estimulación ovárica con sustancias antagonistas de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH), mejor que con sustancias agonistas de esta hormona, ya que estas últimas se asocian a una mayor probabilidad de brote de EM (96) (97), debido a un síndrome de

hiperestimulación ovárica (98). Hace años, cuando se empezaron a practicar TRA en pacientes con EM, se notificaba un incremento en el número de brotes (99) (100). Sin embargo, en los últimos años, se ha dado un giro a esta situación, gracias a: la mejora de la metodología empleada que supone un menor número de ciclos de estimulación ovárica, el uso de antagonistas en lugar de agonistas de GnRH, y la posibilidad de mantener el TME hasta la implantación o incluso en el embarazo. En la actualidad, las mujeres con EM que usan TRA, no experimentan las tasas de empeoramiento que apreciábamos anteriormente. En los hombres con EM, no suele haber problemas a la hora de aplicar una TRA, y además de tener en cuenta los riesgos del uso de un TME como comentamos, habrá que prestar atención a posibles problemas de disfunción sexual (101) que requieran la aplicación de técnicas específicas para conseguir la muestra de semen (j: biopsia testicular o electroeyaculación) (102).

5.7.5. Impacto del uso de tratamientos modificadores de la enfermedad en el embarazo y en la salud del feto

Ya hace años que el control de la EM mediante el uso de TME, debe convivir estrechamente con las cuestiones relacionadas con la planificación familiar. Los ensayos clínicos que avalaron la autorización por parte de las grandes agencias reguladoras (FDA y EMA) para el uso y comercialización de los diferentes TME, no contemplaban su uso en mujeres embarazadas, de ahí que la ficha técnica desaconsejara su uso en el embarazo en la mayoría de los casos, advirtiendo que es necesario llevar a cabo medidas contraceptivas eficaces cuando se estén usando. Esto tiene como consecuencia directa, que los datos de los que disponemos a día de hoy provienen de los estudios post-comercialización, de la publicación de registros de pacientes más o menos extensas, y de los datos acumulados en registros internacionales promovidos por la industria farmacéutica (ej: TECGISTRY (103) para DMF o TPER (104) para NTZ). En base a todos ellos, se elaboran las guías de consenso clínico y recomendaciones de expertos, y en algunos casos se ha conseguido la modificación de la ficha técnica para permitir el uso de un TME en la gestación.

5.7.5.1. Influencia del deseo gestacional en la elección del tratamiento modificador de la enfermedad

En el normal desarrollo de la relación médico-paciente, la toma de decisiones debe ser, en la medida de lo posible, consensuada. Gran parte de la confianza que se genera en el paciente proviene de la información que el médico experto le facilita, aunque debemos tener en cuenta, que el profesional sanitario no es la única fuente para obtener dicha información. En cuestiones de planificación familiar, algunos estudios han puesto de manifiesto que la búsqueda de información en internet y redes sociales también constituye una práctica común en los pacientes con EM (61). Para los neurólogos, los temas relacionados con la planificación familiar también están muy presentes a la hora de escoger un TME, considerándose por muchos, el segundo factor que más tienen en cuenta, después del grado de actividad de la enfermedad (105).

Los escenarios que se contemplan van, desde los pacientes en los que la elección del TME va a recaer exclusivamente en el médico, pues ante la ausencia de formación específica, demuestran el grado máximo de confianza en el neurólogo y respetarán lo que este escoja. Y en el extremo opuesto, estarán los pacientes, que habiendo recibido toda la información pertinente, y habiéndoles respondido a todas sus dudas, desestimen el uso de un TME ante un deseo gestacional a corto-medio plazo, pues priorizan la salud del feto al control de su enfermedad. En esta línea, se publicó en 2020 un artículo, que forma parte del proyecto CRIMSON (Considering RIsk and benefits in Multiple Sclerosis treatment selection), donde se encuesta a un total de 60 mujeres con EM sobre su preferencia en la elección de un TME de cara a abordar una posible gestación. Un 60,30% de las mujeres desestiman el uso de un TME en el embarazo (ni aunque sea un TME de perfil favorable), un 37,30% tampoco quieren usarlo si están intentando llevar a cabo una gestación, y hasta en un 12,60% de casos, tampoco quieren usar un TME en el momento en que se las encuesta si ya saben que algún día querrán tener un bebé (106).

Los aspectos que más suelen tener en cuenta los pacientes sobre un TME de cara a una posible gestación son: efectos adversos para el feto, eficacia en el control de la EM, forma de administración, uso permitido o no en la concepción/el embarazo/la lactancia (107). Teniéndolos a todos en cuenta, se podría decir que el TME ideal sería aquel que no tenga ningún perjuicio sobre la salud del feto, que se puede usar en la concepción/embarazo e incluso durante la lactancia si fuera necesario, preferentemente que se administre vía oral, o si es vía intravenosa con una pauta de baja frecuencia (ej: una vez al año dos ciclos seguidos, o infusión semestral), y que sea eficaz en el control de la EM, con pocos efectos secundarios. Incluso, algunos pacientes, cuando reciben la información, piensan en poder usar aquel TME que mejor perfil tenga por si sucede una gestación imprevista (circunstancia frecuente entre los pacientes con EM) (108).

Resumiendo, una vez que se tiene en cuenta la opinión del paciente sobre TME y embarazo, se apuesta por individualizar cada caso, ajustándonos lo máximo posible al concepto de “medicina de precisión o medicina a la carta”. La elección del TME es uno de los pasos más relevantes de la planificación familiar.

5.7.5.2. *Tratamientos modificadores de la enfermedad y Embarazo*

Acetato de glatiramer: copolímero sintético con efecto inmunomodulador que se administra vía subcutánea. Indicación aprobada como TME para CIS y EM-RR. Fue el primero de los TME en conseguir la modificación de su ficha técnica para autorizar su uso en el embarazo si clínicamente es necesario (109). Lo consiguió presentando los datos de seguimiento de más de 7.000 embarazos. Este tratamiento no se ha relacionado con mayor riesgo de abortos, o de problemas para el feto que los que se aprecian en los embarazos de mujeres sanas (110). En el caso de los hombres con EM, no provoca gonadotoxicidad (111), ni problemas de salud relevantes en el feto o RN, por lo que no está contraindicado su uso cuando se produce la concepción (112).

INFβ: existen disponibles dos tipos de interferones beta en el mercado. El INFβ 1b y el INFβ 1a. Este último, a su vez, existe disponible en varias formulaciones (subcutánea, intramuscular, e intramuscular pegilado). Todos ellos son fármacos inyectables, que difieren en la molécula y en la frecuencia de administración. Tienen indicación para el tratamiento del CIS, de la EM-RR y de la EM-SP activa. Están considerados como fármacos inmunomoduladores. Desde 2019, se permite su uso en el embarazo, si está clínicamente justificado, y así lo contempla su ficha técnica (113) (114) (115) (116). Este permiso lo obtienen por los datos obtenidos y publicados en grandes series de pacientes, donde los embarazos expuestos al fármaco transcurren sin incidencias significativas, en comparación con los de pacientes con EM no expuestos al TME, o con los de mujeres sanas sin EM. Igualmente demuestran que no se relacionan con mayores tasas de efectos adversos en la salud de los bebés, con tasas similares de BPN, malformaciones o prematuridad (117). En el caso de los hombres con EM, el INFβ no provoca gonadotoxicidad (111), ni problemas de salud relevantes en el feto o RN (118), por lo que no está contraindicado su uso cuando se produce la concepción.

Moduladores del receptor esfingosina 1 fosfato (SP1): familia de fármacos con efecto inmunosupresor a nivel periférico. *Fingolimod*, se administra por vía oral y está indicado para su uso en EM-RR. Relacionado con un riesgo elevado de malformaciones fetales, su uso está desaconsejado en el embarazo (119). Se recomienda retirarlo dos meses antes de la concepción, sin embargo, se debe tener precaución, ya que dicha retirada lleva implícita una elevada probabilidad de empeoramiento de la EM (*fenómeno rebound*) (120) (121). En el caso de un hombre con EM no se dispone de datos, por lo que su uso también se desaconseja, siendo necesaria su retirada antes de la concepción (111). Algunos artículos publicados, donde se recoge la exposición al fármaco hasta que se conoce la gestación, no reportan mayores tasas de abortos o malformaciones en el feto, pero la experiencia no es tan amplia como para avalar su uso (122). El *Siponimod*, no dispone de datos suficientes desde su comercialización para avalar su uso en el embarazo, y consultando la ficha técnica, al menos se debe esperar un período de 10 días desde la última dosis para que tenga lugar la concepción (123). Lo mismo ocurre con *Ozanimod* (124) o *Ponesimod* (125), donde la ficha técnica especifica que no se usen durante la gestación, y que deben ser retirados 3 meses o una semana antes de la concepción respectivamente.

Dimetilfumarato: fármaco inmunomodulador, de administración oral, aprobado para el tratamiento de la EM-RR. Su uso no se aconseja en el embarazo, salvo como recoge su ficha técnica, que sea necesario por motivos clínicos (126). Esta permisividad responde a los datos presentados del registro internacional de mujeres embarazadas expuestas al fármaco en algún momento del primer trimestre, donde no apreciaron mayores tasas de aborto, ni de problemas en el feto, que en la población general (127). En el caso de hombres, hay datos sobre gonadotoxicidad en animales, pero no se han apreciado problemas en los bebés nacidos de padres expuestos (111).

Teriflunomida: fármaco derivado de la leflunomida con efecto inmunosupresor. Se administra por vía oral. Está aprobado para su uso en pacientes con EM-RR. Tiene

reconocidos efectos teratogénicos en modelos animales, por lo que su uso está contraindicado en el embarazo. Por ello, ante un deseo gestacional imperioso es mandatorio llevar a cabo un proceso de eliminación acelerada del fármaco, y sólo cuando los niveles en sangre sean residuales, podría llevarse a cabo el embarazo (128). En el caso de un hombre con EM no hay datos sobre gonadotoxicidad en humanos, pero sí problemas de malformaciones graves en modelos animales, por lo que también se desaconseja su uso en la concepción (111). Se pueden consultar publicaciones, tanto en hombres como en mujeres, de embarazos expuestos a Teriflunomida, sin que se hayan detectado problemas de aborto o malformaciones fetales, en mayor proporción que en población sana, pero se trata de pequeñas series de pacientes como para emitir recomendaciones en otra dirección (129).

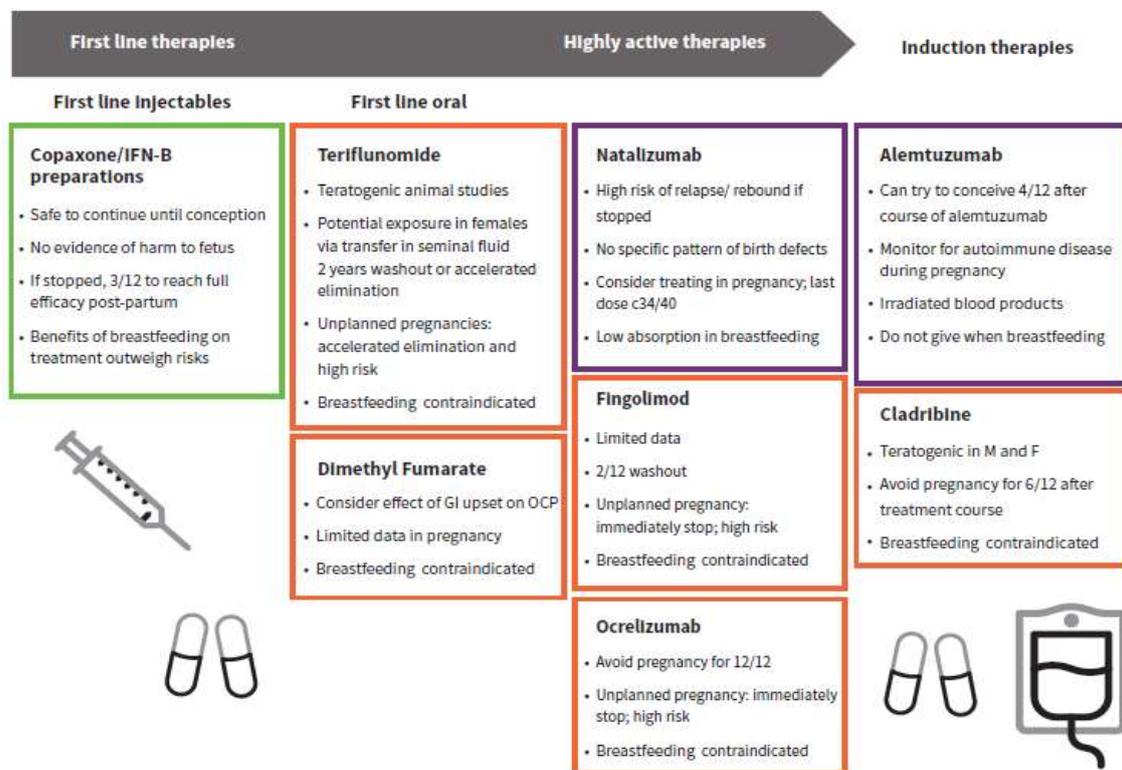
Natalizumab: anticuerpo monoclonal. Aprobado para su uso en EM-RR. Se administra en infusión intravenosa, y también hay disponible una formulación subcutánea. Considerado un fármaco de alta eficacia, hay que evaluar muy bien el balance riesgo-beneficio si es necesaria la retirada, porque existe el riesgo de empeoramiento de la enfermedad (*fenómeno rebound*) (130). Su uso se desaconseja influyendo en la concepción, o en el embarazo, aunque en su ficha técnica hacen referencia a los datos de los estudios post-comercialización, especificando que se puede mantener en el embarazo si es estrictamente necesario para el control clínico de la EM (131). La experiencia en práctica clínica real, en mujeres embarazadas, es ya muy amplia (104), de manera que cuando es necesario, se mantiene hasta el tercer trimestre gestacional, y se reinicia de forma temprana tras el parto (132). Hay que vigilar posibles efectos adversos hematológicos en los bebés tras el nacimiento (133). En el caso de hombres con EM no existe gonadotoxicidad (111).

Alemtuzumab: anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52. Fármaco con efecto inmunosupresor, está aprobado su uso en EM-RR muy activa. Se administra en infusión intravenosa. La ficha técnica recoge que no debe usarse en el embarazo salvo que sea estrictamente necesario por motivos clínicos, basándose en los datos presentados en pacientes expuestos al fármaco (134). Concentraciones del fármaco en sangre estarán presentes hasta pasados 30 días de su administración, por lo que, si se desea llevar a cabo una gestación, hay que considerar, esperar al menos cuatro meses desde la infusión de un ciclo de tratamiento. Es necesario vigilar la aparición de alteraciones tiroideas en el embarazo de madres expuestas al fármaco, ya que, si aparecen y no se corrigen, pueden provocar problemas en el feto o RN. En el caso de hombres con EM, se hizo un estudio en 13 pacientes donde no se apreciaron alteraciones espermáticas relevantes (135). También existen algunos datos en práctica clínica real, de embarazos en mujeres con EM bajo la influencia de este TME, pero son series de pacientes de pequeño tamaño (136).

Cladribina: fármaco inmunosupresor, con un mecanismo de acción que da lugar una reconstitución inmune selectiva (137). Se administra por vía oral, en dos periodos de tratamiento separados treinta días, y un ciclo de re-tratamiento al año. Está indicado en pacientes con CIS y con EM-RR. No está permitido su uso en el embarazo, y se

desaconseja de igual manera que influya en la concepción, ya seas hombre o mujer con EM, por la alteración que induce en la síntesis del ADN celular. La gestación puede tener lugar a los 6 meses de haber recibido un ciclo de tratamiento (138).

TME AntiCD20: fármacos con efecto inmunosupresor que ejercen su acción mediante la depleción de linfocitos B CD20+. Se administran por vía intravenosa en pauta semestral. El *Ocrelizumab* tiene autorizado su uso en EM-RR y en EM-PP activa, y el *Rituximab* se usa en EM con una indicación *off label* (48). Se desaconsejan en el embarazo, salvo que el beneficio para la madre fuera mayor que el riesgo para el feto (los RN puede verse afectados por depleción de poblaciones linfocitarias B) (139). La EMA recomienda un período de 12 meses desde la última infusión para que se pueda llevar a cabo un embarazo (la FDA reduce este período a 6 meses). En el caso de hombres con EM, no hay datos disponibles sobre la salud de los hijos concebidos bajo la influencia de estos TME, pero en el caso de *Ocrelizumab* si un estudio de 16 pacientes donde no apreciaron datos gonadotoxicidad (140). Ya hay datos publicados de embarazos en mujeres que usan *Ocrelizumab* (141) y está en marcha un estudio prospectivo para evaluar el uso de *Ocrelizumab* en embarazadas (estudio MINORE) (142). También disponemos de datos sobre la exposición del embarazo a *Rituximab* (143). Sobre *Ofatumumab*, que se administra vía subcutánea, podemos decir que su reciente comercialización de momento no avala su uso en el embarazo, y cualquier gestación bajo la influencia del tratamiento debe comunicarse al PRIM (programa de monitorización intensiva de los resultados del embarazo) (144).



Manejo de los TME en el embarazo y la lactancia. Robson R, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: Association of British neurologists guidelines. Pract Neurol. 2019.19(2):106-114

5.8. Durante el embarazo

5.8.1. Resultados obstétricos esperables

La experiencia en vida real sobre los RN de pacientes con EM que se acumula en la actualidad es muy notable, con algunos registros publicados que llegan a abarcar de forma individual hasta 10.000 pacientes (145). Todos estos datos nutren las conclusiones de consensos internacionales de expertos en EM, cuando abordan sus recomendaciones sobre planificación familiar. De forma general, podemos resumir los hallazgos que debemos esperar encontrar en los pacientes con EM, ya sean hombres o mujeres, de la siguiente manera:

- No hay una mayor tasa de complicaciones maternas durante la gestación (146), incluido el aborto espontáneo (147), que en la población general.
- No hay una mayor tasa de malformaciones fetales (148) (149) o partos prematuros (150) que en la población general. Con respecto al BPN del RN, muchos estudios han comunicado una mayor proporción de bajo peso en los bebés de mujeres con EM (151), pero otros no han replicado esos hallazgos (152), de forma que se acepta, que en general, el peso al nacer es similar al de las mujeres sanas (56).
- No hay ningún motivo relacionado con la propia enfermedad que impida que una mujer con EM tenga un parto en el que se aplique analgesia epidural (153), o que implique la necesidad de que se practique una cesárea (154). El plan de manejo obstétrico de estas pacientes se aconseja que sea el mismo que para mujeres sanas sin EM.
- La salud del recién nacido, si la concepción tiene lugar bajo la influencia de un TME, va a depender mucho del fármaco implicado en la concepción y/o en la gestación. Hay que tener en cuenta, que a medida que se publican datos de estudios post-comercialización, o registros prospectivos de pacientes, las aseveraciones en relación con este tema pueden ir variando. Ya se ha descrito en el apartado *Tratamientos modificadores de la enfermedad y Embarazo* de esta introducción, las precauciones a tener en cuenta según el tipo de TME.

5.8.2. Gestión de las recaídas de la enfermedad

En las mujeres con EM que deciden quedarse embarazadas, lo esperable es que el número de brotes durante el embarazo disminuya de forma muy significativa. Está reconocido como factor de riesgo para que se produzca un brote de EM durante la gestación, el tener un peor control de la enfermedad antes de la concepción (por tener una elevada TAB o elevados valores de la EDSS) (50). También hay que tener en cuenta, que, con la irrupción de los TME, la preocupación vino motivada, por si se debían y podían mantener estos fármacos en la gestación de las pacientes de alto riesgo. Ya disponemos de muchos datos que pueden ayudarnos a responder esa cuestión, pero que, a la vez, también han puesto de manifiesto que TME catalogados como de alta eficacia (ej: Natalizumab o Fingolimod), retirados antes de la gestación para no influir

en esta, se relacionan con una elevada probabilidad de brote durante el embarazo (155). Y, por último, hay tener presentes a las mujeres con EM que se han sometido a una TRA, y que según los fármacos empleados en el proceso, pueden tener también un mayor riesgo de brote en algún momento de la gestación.

5.8.2.1. *Tratamientos sintomáticos*

Los tratamientos que se pueden aplicar, si tiene lugar un brote durante la gestación, no están exentos de riesgos para el feto, de manera que la recomendación general es aplicarlos sólo si es estrictamente necesario, sustentado dicha necesidad, en la repercusión clínica del brote. Las terapias que se pueden emplear son:

a) *Corticoides*: su uso en las mujeres durante el primer trimestre gestacional se ha relacionado con una mayor probabilidad de que el RN tenga malformaciones como labio leporino o paladar hendido. Si bien está es una afirmación ampliamente aceptada, para muchos otros no deja de ser controvertida basándose en su propia experiencia (156). Lo mismo ocurre con la relación que se presupone entre el uso de corticoides en el embarazo y el aborto espontáneo (157), o el déficit atencional en los niños (158). De forma general, siempre se había desaconsejado su uso como tratamiento de un brote de EM en el primer trimestre de la gestación, y fuera de éste, debe reservarse para los brotes con repercusión clínica moderada-severa (159). En su última guía de recomendaciones sobre abordaje de cuestiones relacionadas con la planificación familiar, tanto el panel francés de neurólogos expertos en EM, como el panel de Reino Unido, avalan el uso de corticoides como tratamiento de un brote de EM, con independencia del trimestre gestacional, siempre y cuando sea necesario, y a las mismas dosis que se usan en mujeres con EM no embarazadas (160) (161).

b) *Inmunoglobulinas intravenosas*: de forma consistente, no han demostrado ser un tratamiento eficaz para un brote de EM, de ahí que no tenga mucho sentido usarlas en el embarazo. No se han comunicado mayores riesgos para la madre o el feto en los casos en los que sí se han aplicado (162).

c) *Plasmaféresis*: los riesgos relativos a su uso son muy similares en mujeres embarazadas, con o sin EM, y mujeres no embarazadas (163). Como norma, se establece que su uso se limite a aquellos brotes de EM en la gestación que no responden a corticoides en megadosis y sean clínicamente graves (164).

5.8.2.2. *Uso de la resonancia magnética*

No existen estudios que hayan evaluado, concretamente en una muestra de mujeres con EM embarazadas, los potenciales riesgos derivados de hacer una RMN. Es por ello, que se desaconseja hacer RMN de seguimiento habitual, a mujeres con EM, en esta etapa, postponiéndolas para el momento más adecuado tras el parto. Si fuera necesario, los datos de los que disponemos en poblaciones de mujeres sin EM que se han hecho una RMN, permiten afirmar que su realización no está contraindicada en el embarazo. Sin

embargo, sí hay que tener precaución con el uso de contraste gadolinio, evitándolo siempre que sea posible (165).

5.9. Postparto

5.9.1. Tratamientos para prevenir brotes en el puerperio

Desde la publicación del PRIMIS, sabemos que el riesgo de empeoramiento clínico tras el parto en una mujer con EM es elevado. A día de hoy prevalece esta idea, ya que este hallazgo se replica de forma sistemática cuando se hacen revisiones del tema (166). Es por ello, que se han llevado a cabo múltiples investigaciones para intentar dar con una estrategia terapéutica que evite un hipotético brote tras el parto en las mujeres con EM.

En el año 2021 se publicaron los resultados del POPART´MUS (167). Fue un ensayo clínico, doble ciego, fase III, en el que basándose en el papel tan relevante que tienen las hormonas sexuales femeninas en la fisiopatología de la EM y del embarazo, quisieron probar el posible efecto de la administración exógena de estas hormonas para la prevención de un brote tras el parto. Participaron 200 mujeres embarazadas con EM de Francia e Italia. Se randomizaba a las pacientes a recibir estradiol oral y en parches + progesterona oral vs placebo, y se hacía un seguimiento de 12 semanas tras el parto. El objetivo era evaluar si la administración exógena de estas hormonas disminuía la probabilidad de brote tras el parto, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Y tampoco hubo diferencias en los objetivos secundarios de discapacidad asociada al brote, o hallazgos en RMN.

La administración de corticoides para prevenir un empeoramiento clínico en la EM tras el parto también ha resultado fallida. Hace años se publicaron pequeñas series de pacientes donde no se apreciaban diferencias significativas entre el grupo de pacientes tratadas y el que no. En 2022, se publicaron los resultados de un estudio francés que incluía un total de 350 mujeres embarazadas con EM, en las que se evaluó la eficacia en la prevención de brotes tras el parto, de la administración de corticoides vs placebo. Este estudio, que fue mucho más amplio que los anteriores, tampoco apreció que hubiera una disminución significativa en la tasa de brotes que justifique el uso de corticoides de forma reglada en el puerperio (168).

En el caso de la administración intravenosa de inmunoglobulinas para prevenir un brote en el puerperio, tampoco se aconsejan. En 2018 se publicó un artículo de revisión sistemática y metaanálisis que evaluaba la eficacia demostrada por este tratamiento en todas las publicaciones relevantes hasta la fecha, sin encontrar resultados que justifiquen su uso o indicación, poniendo además en relevancia que son una opción terapéutica costosa (169).

Por lo tanto, en las mujeres con EM y elevado riesgo de brote en el puerperio, la mayor eficacia y seguridad vienen determinadas por la re-introducción precoz del TME (151).

5.9.2. Impacto del embarazo en la evolución de la EM

A corto plazo, el embarazo tiene un impacto positivo en la enfermedad, a través de la influencia directa derivada de la interacción de factores hormonales y factores inmunes. Tras el parto, con la reconstitución inmune y hormonal a una situación previa a la gestación, hay un elevado riesgo de empeoramiento de la enfermedad a corto plazo (sobre todo en los tres primeros meses del puerperio). El uso de un TME hasta el momento de la concepción o incluso en la gestación, puede atenuar ese posible empeoramiento tras el parto, siempre y cuando no se trate de un TME cuya retirada sea obligatoria de cara a la gestación (170).

En 2022 se publicó un estudio observacional, retrospectivo, en el que se evaluó el impacto del embarazo y la lactancia en la evolución a corto y medio plazo de la enfermedad, comparando mujeres embarazadas y no embarazadas con EM. Se tuvieron en cuenta parámetros clínicos y de RMN. Incluyeron un total de 210 mujeres, 129 embarazadas y 81 no embarazadas. Confirmaron que la actividad clínica y radiológica de la enfermedad se incrementaba en el año siguiente al parto en aquellas pacientes con una elevada actividad pre-embarazo. Además, la aparición de un brote tras el parto se apreció con mayor frecuencia en el grupo de mujeres embarazadas que tuvieron que abandonar su TME de alta eficacia para poder afrontar una gestación segura para el feto (171). En las pacientes en las que mejor se controlan estos factores de riesgo antes de la gestación, el efecto a largo plazo del embarazo sobre la EM tiende a ser neutro (172). La TAB vuelve a niveles previos a la gestación y los valores de EDSS se mantienen de media muy similares a antes de la concepción (173).

5.9.3. Lactancia materna

La OMS a nivel mundial (174), y la Asociación Española de Pediatría (Comité de Lactancia) a nivel nacional (175), fomentan activamente la práctica de la lactancia materna como una medida de salud global, que tiene importantes beneficios sobre la salud física y mental del RN y de la madre. Abogan por la lactancia materna exclusiva, los seis primeros meses de vida del bebé, y a demanda tantas veces como necesiten. Una vez transcurridos los seis primeros meses, aconsejan mantenerla en paralelo a la introducción de alimentos sólidos, hasta los dos años de vida del niño/a. En la línea de la OMS, consensos internacionales de expertos en EM también creen que se debe fomentar la lactancia materna entre las pacientes (161) (160).

5.9.3.1. *Fisiopatología esclerosis múltiple y lactancia*

La lactancia está determinada por la función de la prolactina, la oxitocina y la progesterona. De todas estas sustancias, el papel más relevante lo tiene la prolactina. Su secreción no solo tiene lugar en la hipófisis, sino que también se secreta en otros tejidos como la mama. Su receptor de superficie pertenece a la familia de los receptores de citoquinas, y también está presente en linfocitos B y T, y en otras células del sistema inmune (49). De ahí, que su función no solo sea mantener la lactancia, sino que también se le ha otorgado cierto papel inmunomodulador, e incluso, neuroregenerador (176)

(177). Además, hay que tener en cuenta que el bebé cuando se amamanta estimula la producción materna de ACTH, con lo que aumentan los niveles de cortisol en sangre, que tiene un efecto inhibitor de la función de linfocitos T (178).

5.9.3.2. *Impacto de la lactancia materna en la evolución de la esclerosis múltiple*

Ha sido objeto de estudio de forma intensiva en los últimos años, la posible repercusión en la evolución de la EM, si la mujer tras dar a luz decide llevar a cabo lactancia (179). Según las fuentes que consultemos, podemos encontrar resultados contradictorios, con artículos que concluyen que no hay ningún efecto beneficioso (180), otros que afirman que sí lo hay pero que es muy discreto (39), y por último, otros que aprecian como en su serie de pacientes el beneficio es claro (181). También hay mucha variabilidad si la lactancia es exclusiva o combinada, y durante cuánto tiempo se lleva a cabo (182).

Algunos autores discuten, si el beneficio que se aprecia de la lactancia sobre la evolución de la EM es real, o si hay un factor confusional, basado en que parece que aquellas mujeres con EM que se deciden a practicar lactancia son las que mejor evolución previa al embarazo han tenido en el histórico de su enfermedad (180) (39). En el otro lado de la moneda, estarían aquellas pacientes con peor evolución de la EM anterior al embarazo, que estaban usando un TME de alta eficacia, a las que con poca probabilidad se le va a aconsejar la lactancia en detrimento de una reintroducción temprana del TME para evitar brotes en el puerperio (183).

Es por esto, que considero que la investigación en este campo está más viva que nunca, y aunque ya existen opiniones de expertos que se posicionan a favor de la lactancia materna en mujeres con EM (160), hay que ser cautos. De la misma manera que la planificación familiar tiene como uno de sus puntos clave la elección del TME cuando hay un deseo gestacional a corto-medio plazo, la estabilidad de la EM previa al embarazo puede condicionar las decisiones sobre la lactancia, siempre protegiendo a las pacientes desde un punto de vista clínico.

5.9.3.3. *Gestión de las recaídas de EM durante la lactancia*

El manejo de un brote de EM en una mujer lactante debe ser el mismo que si no estuviera llevando a cabo esta medida. El *gold standard* es el uso de corticoide intravenoso en megadosis entre 3-5 días (161). Los corticoides son ser seguros para el bebé ya que apenas se excretan en leche materna (184), y la recomendación es que la madre espere entre dos-cuatro horas tras el tratamiento para amamantarlo (185). Un buen consejo para estos casos sería que la paciente tuviera leche materna congelada por si se da el caso de tener que alimentar al bebé, y ello interfiere con el momento de aplicación del tratamiento.

La posibilidad de tener que hacer tratamiento agresivo de un brote mediante plasmaféresis se mantiene en las mujeres con EM lactantes. Igual que en el resto de los casos de EM, esta medida suele quedar reservada para brotes muy severos que no han

respondido a corticoides. Es una medida que no tiene repercusión ninguna sobre la lactancia (161).

Y en cuanto al uso de la RMN, la realización de la misma en la madre con EM no tiene impacto en el lactante, y de nuevo, la atención se centra en poder usar o no el contraste gadolinio. Este apenas se excreta en leche materna (186), tiene una eliminación rápida del organismo (semivida inferior a 2h), y si atendemos a lo que dice la ficha técnica, afirma que la decisión de esperar 24h para dar lactancia tras una RMN con gadolinio es una decisión de la madre y el médico responsable (187). Aun así, muchas sociedades de radiología están de acuerdo con que se puede reintroducir la lactancia sin tener que esperar ningún periodo de tiempo (188) (189).

5.9.3.4. Tratamientos modificadores de la enfermedad durante la lactancia

La evidencia científica acumulada respecto al uso de TME durante la lactancia continúa creciendo, se suma a los conceptos referenciados en las fichas técnicas de los distintos tratamientos, y a medida que se amplían las opciones terapéuticas se deben revisar las indicaciones. Lo que proponemos es informar y asesorar adecuadamente a las mujeres con EM en el uso de un TME en esta etapa, para que no se vean en la encrucijada entre proporcionar al RN los beneficios ampliamente reconocidos de lactar *vs* sentirse protegidas y con la enfermedad bajo control.

De forma general, la excreción de cualquier fármaco en leche materna va a estar condicionada por tres factores: los niveles en plasma de sangre materna del fármaco, su peso molecular, y su grado de unión a proteínas plasmáticas. En paralelo, la dosis relativa de un fármaco en un lactante se considera segura cuando es inferior al 10%.

Teniendo esto en cuenta, a continuación, se expone la evidencia científica disponible sobre el uso de un TME en la lactancia (190) (191):

Acetato de glatiramero: no hay estudios específicos sobre la posible excreción de este fármaco en leche materna. Se considera seguro para el bebé si la lactancia se lleva a cabo cuando la madre usa este TME. Se han publicado estudios específicos sobre mujeres con EM y lactancia usando el fármaco, comparado con mujeres con EM que lactan sin ningún tratamiento, y no se aprecian problemas médicos de ningún tipo en el lactante (192) (193). La EMA en 2022 modificó su ficha técnica para considerarlo compatible con la lactancia (109).

INFβ: en dos estudios en los que se evaluó la cantidad de INFβ presente en leche materna, las concentraciones detectadas eran ínfimas (194). Eso hace a este grupo de fármacos, junto con el AG, estar considerados como seguros para el bebé si la lactancia se lleva a cabo bajo la influencia de su uso. Así lo respaldan organismos reguladores (FDA y EMA) y consensos de expertos en EM (114) (116) (115) (161) (160).

Moduladores del receptor esfingosina 1 fosfato (SP1): *Fingolimod*, *Siponimod*, *Ozanimod*, y *Ponesimod*. No hay estudios específicos sobre la excreción en leche materna de este grupo de fármacos, que comparten mecanismo de acción análogo. Sí

hay datos sobre su presencia en la excreción de leche materna en modelos animales, y se considera que, por sus características moleculares, es probable que alcancen concentraciones tóxicas para el lactante expuesto. Por todo ello, se recomienda evitar su uso en la lactancia (119) (123) (125) (124).

Dimetilfumarato: el metabolito activo de este fármaco, el monometilfumarato, se excreta en leche materna en cantidades muy pequeñas, de manera que no se espera que origine problemas en el lactante. Si bien es cierto, que como no hay muchos datos recogidos en práctica clínica real sobre la seguridad de su uso en la lactancia, de momento no se debe aconsejar llevarla a cabo mientras se esté usando este TME (126).

Teriflunomida: se desaconseja su uso durante la lactancia materna (128).

Natalizumab: hay publicados estudios sobre la cantidad de fármaco presente en leche materna, que determinan que la cantidad es pequeña y no supone riesgos para el lactante. Incluso se ha evaluado, si las concentraciones que se alcanzan son proporcionales al número de infusiones del TME (*efecto acumulativo*), y no es así (195). Se llevó a cabo una investigación que se centró en detectar la presencia de NZT en sangre del lactante expuesto al TME, y no se detectó cantidad ninguna del fármaco, a diferencia de lo que ocurre en RN expuestos al fármaco en el último trimestre gestacional (196) (197). En la ficha técnica se desaconseja su uso durante la lactancia (131). Recomendaciones y consensos de expertos (160), basándose en datos de vida real, lo consideran seguro y aconsejan que se tenga en cuenta usarlo, si es necesario, para el control clínico de la EM.

Alemtuzumab: se desaconseja llevar a cabo lactancia los días de administración del tratamiento y hasta cuatro meses después de la última infusión (134). Hay datos que informan que podría ser un fármaco seguro en la lactancia (198), pero ante la ausencia de evidencia que abarque un número relevante de pacientes, para evaluar su posible efecto en el lactante, su uso no está indicado.

Cladribina: por el mecanismo de acción que se le conoce, se desaconseja la toma de este TME mientras se está practicando lactancia. Se debe esperar unos 7-10 días tras la ingesta del último comprimido del ciclo para comenzar con la lactancia (138).

TME AntiCD20: sobre *Ocrelizumab*, en el seno del congreso europeo de EM (ECTRIMS 2022) se presentó un trabajo donde se determinaban las concentraciones del fármaco en leche materna de mujeres en tratamiento activo durante la lactancia (199). En el seguimiento de los bebés a doce meses, no encontraron problemas en su desarrollo, y no se han comunicado problemas que puedan relacionarse de forma directa con la exposición al fármaco. Está por determinar si puede haber algún efecto en el lactante relacionado con una posible depleción de linfocitos B. Se ha puesto en marcha un estudio multicéntrico, para evaluar la posibilidad de usar este TME en la lactancia (estudio SOPRANINO) (142). Aun teniendo en cuenta estos datos, la lactancia materna se desaconseja mientras se use (139). Sobre *Rituximab* conocemos, que apenas se excreta el fármaco en leche materna, de manera que la concentración máxima se

alcanzaría entre 1-7 días después de la infusión, y sería casi indetectable a los tres meses (200). Se publicó un estudio con seis mujeres con EM tratadas con este TME en el que se determinaron las concentraciones del fármaco excretadas en la leche. Eran niveles muy bajos, y en los lactantes expuestos no se apreció depleción de linfocitos B (201). El Colegio Americano de Reumatología (202), o la Asociación Británica de Neurólogos (160), lo consideran como un tratamiento compatible con la lactancia. Sin embargo, y teniendo en cuenta que su indicación en pacientes con EM es *off label* (48), se desaconseja su uso durante la lactancia, o esperar al menos 6 meses desde la última infusión para lactar (203). Y por último, sobre *Ofatumumab*, no hay estudios que hayan evaluado las concentraciones de fármaco que se excretan en leche materna, ni en modelos animales, ni sobre humanos. Sin embargo, ya hay opiniones de expertos que consideran a esta terapia, segura en la lactancia (204). La EMA ha emitido una nota en la que exponen que si después del parto es necesario usar el TME y se está llevando a cabo lactancia, serían compatibles (144).

OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

Se trata de un registro observacional, de diseño prospectivo, que tiene un carácter descriptivo con el que se pretende conocer las características de la población de estudio, la evolución real en nuestro medio del embarazo en los pacientes con EM, y contrastarlo con los datos ya conocidos. Este tipo de registros poblacionales prolongados, en pacientes con EM que deciden afrontar una gestación, aportan un conocimiento muy valioso sobre los hallazgos esperables en nuestro medio. Permiten afianzar en muchos aspectos lo que conocemos, dan lugar a que se sienten las bases para futuros estudios, y respaldan muchas de las decisiones sobre planificación familiar en EM.

Por lo tanto, los objetivos principales son:

1. Describir el transcurso y manejo de las diferentes etapas de la gestación en una mujer con EM
2. Estudiar los factores de riesgo de empeoramiento clínico de la EM en el embarazo
3. Conocer las implicaciones del uso de las TRA en los pacientes con EM
4. Evaluar la seguridad del uso de un TME en el momento de la concepción y/o durante el embarazo
5. En hombres con EM, valorar su fertilidad y analizar si se ve afectada por la enfermedad o por el uso de un TME
6. Conocer el estado de salud del feto y/o recién nacido cuando uno de sus progenitores tiene EM.
7. Describir la toma de decisiones en torno a la lactancia materna
8. Estudiar la evolución de la EM en mujeres embarazadas, y analizar la posible repercusión de la lactancia sobre la misma

MATERIAL Y MÉTODOS

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El proyecto se diseñó como un estudio observacional, multicéntrico, prospectivo que diera lugar a un Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM).

Centros participantes:

1. Complejo Hospitalario de Jaén. Investigador responsable y coordinador del estudio: Diana Vidal de Francisco
2. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Investigador responsable: María Díaz Sánchez
3. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. Investigador responsable: María Ruiz De Arcos
4. Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. Investigador responsable: Mercedes Romera Tellado
5. Hospital Infanta Elena, Huelva. Investigador responsable: Eva Pacheco Cortegana y Eduardo Durán Ferreras
6. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. Investigador responsable: Lucía Forero Diaz
7. Hospital Punta Europa, Algeciras, Cádiz. Investigador responsable: Rosario Gil de Castro
8. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Investigador responsable: Eduardo Agüera Morales
9. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. Investigador responsable: Carmen Arnal García y Ana Romero Villarubia
10. Hospital Universitario Campus de la Salud, Granada. Investigador responsable: Raquel Piñar Morales
11. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería. Investigador responsable: Carmen Muñoz Fernandez
12. Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga. Investigador responsable: Ana María Alonso Torres
13. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Investigador responsable: Virginia Delgado Gil

nota: todos están catalogados como centros hospitalarios terciarios a excepción del Hospital Universitario San Cecilio (Granada) y el Hospital de Algeciras, que son de segundo nivel

7.2 POBLACIÓN DE REFERENCIA Y DE ESTUDIO

La población de referencia comprende a todos los pacientes (mujeres y hombres), con diagnóstico de EM o CIS, por criterios de McDonald 2010 ó 2017, que comuniquen su

embarazo o el de su pareja, en alguna de las consultas monográficas de seguimiento, en cualquiera de los hospitales andaluces participantes.

También se engloba como población de estudio, los datos de salud relativos al feto y al recién nacido de los pacientes participantes.

7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

7.3.1. Criterios de inclusión:

1. Mujeres y hombres
2. Edad \geq 18 años
3. Diagnóstico establecido de EM o CIS, por criterios de McDonald 2010 ó 2017, en el momento de la inclusión
4. Seguimiento de la enfermedad en consulta monográfica de enfermedades desmielinizantes (Servicio de Neurología)
5. Consentimiento informado por escrito y firmado por el paciente o su tutor/representante legal
6. Consentimiento informado por escrito y firmado por la pareja de un hombre con EM, o su representante legal

7.3.2. Criterios de exclusión:

1. Que no haya un diagnóstico firme de EM o CIS en el momento en que se produce el embarazo
2. Negativa a participar en el estudio, o retirada del consentimiento durante el desarrollo del mismo

7.4 TAMAÑO DE MUESTRA Y PROCEDIMIENTO DE MUESTREO

7.4.1. Tamaño de la muestra

No se llevó a cabo un cálculo del tamaño muestral estricto, porque en el momento en que se creó el proyecto, no existía ningún registro autonómico de la población de estudio, y tampoco está definida la incidencia real de embarazos en pacientes con EM o CIS. Es por esto que consideramos que el tamaño muestral vendría definido por el nº de pacientes que prestaran su consentimiento a participar durante el período de inclusión. De hecho, el presente trabajo pretende servir de base para el conocimiento de la población y facilitar el planteamiento de hipótesis de nuevos estudios.

7.4.2. Procedimiento de muestreo

Los sujetos se seleccionaban a través de un muestreo consecutivo, tras la notificación del estado de embarazo, en las consultas de seguimiento que llevaban a cabo para el control de su enfermedad.

Período de reclutamiento de pacientes: desde 01/12/2018 hasta 31/12/2020.

Período de seguimiento de las mujeres durante el embarazo: se llevaba a cabo una revisión por cada trimestre de embarazo, una inmediatamente tras del parto, y posteriormente a los 6 y 12 meses.

En el caso de que alguna de las mujeres con EM o CIS sufriera un empeoramiento de su enfermedad, definido por un brote de la misma, era decisión del neurólogo responsable aumentar la frecuencia de las consultas de seguimiento pre-establecidas en el estudio.

En el caso de los hombres participantes, una vez incluidos en el registro, se llevaban a cabo las revisiones que el neurólogo responsable consideraba como oportunas para el control habitual de su enfermedad.

7.5. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

Los pacientes potencialmente candidatos a ser incluidos en el registro eran seleccionados de forma consecutiva por el neurólogo responsable del estudio en cada hospital; este, debía formar parte de la sección de enfermedades desmielinizantes del servicio de Neurología. Una vez preseleccionados, se les informaba de la existencia del estudio y de sus características. Si aceptaban participar, era requisito imprescindible la firma de un consentimiento informado escrito. En el caso los hombres seleccionados, era igualmente necesario que su pareja firmara el consentimiento, para permitir el acceso a sus datos obstétrico/ginecológicos.

nota: el consentimiento informado y firmado de cada participante se guarda y trata de acuerdo a la legislación vigente (consultar el apartado “Aspectos éticos y legales”). Un modelo del mismo se incluye en este trabajo como Anexo 1.

Al investigador principal de cada hospital, le correspondía custodiar el listado de pacientes de su centro, identificarlos por nombre/apellidos y número de historia clínica, y asignarles el código de estudio. Dicho listado no se remitía al centro coordinador, y los datos personales e identificativos del paciente, no aparecen en ninguna publicación o comunicación del estudio.

A partir de ese momento, los datos relativos al curso del embarazo, parto y puerperio se obtenían de la Historia de Salud Digital Andaluza (Diraya), o si la gestación era atendida en la sanidad privada, se debían aportar los informes médicos pertinentes. Los datos relativos a la evolución de la EM se obtenían en las sucesivas visitas en consulta.

Se creó un cuaderno electrónico de recogida de datos (CERD), donde cada paciente era anonimizado e identificado mediante un código de estudio, y donde el investigador responsable de cada centro se comprometía a cumplimentar los campos de cada una de las variables del estudio. Una vez finalizado el período de inclusión y seguimiento, el CERD se remitía al investigador coordinador del estudio para la extracción, revisión y validación de datos, y su posterior análisis estadístico.

nota: Una representación gráfica del CERD se incluye en este trabajo como Anexo 2.

7.6. VARIABLES

a) En el caso de una mujer con EM:

- ✓ Fenotipo clínico: CIS, EM-RR, EM-PP, EM-SP
- ✓ Criterios McDonald aplicados para el diagnóstico: 2010 ó 2017
- ✓ Edad en el momento del embarazo
- ✓ Número de gestaciones previas
- ✓ Número de hijos previos
- ✓ Número de abortos previos
- ✓ Gestación planificada o imprevista
- ✓ Tiempo de evolución de la EM (desde el diagnóstico hasta el embarazo)
- ✓ Número de TMEs usados antes del embarazo (desde el diagnóstico)
- ✓ EDSS del año previo al embarazo
- ✓ Número de brotes del año previo al embarazo
- ✓ Gestación simple o múltiple
- ✓ Número de hijos en la gestación actual
- ✓ Gestación alcanzada usando TRA. En caso afirmativo: qué tipo de TRA
- ✓ Aborto: si o no
- ✓ Complicaciones médicas durante la gestación: diabetes gestacional, preeclampsia o eclampsia, oligohidramnios, placenta previa, embarazo ectópico, o cualquier otra considerada como relevante por el investigador responsable
- ✓ Brote de EM durante la gestación. En caso afirmativo: en qué semana SG tuvo lugar y si se aplicó tratamiento sintomático o no
- ✓ Neuroimagen durante la gestación. En caso afirmativo: en qué SG se llevó a cabo, especificar si se usó gadolinio o no, y comentar las observaciones oportunas sobre la carga lesional
- ✓ Número de brotes en el embarazo
- ✓ Concepción bajo la influencia de un TME. En caso afirmativo: cuál, y en caso negativo: si hubo período de lavado
- ✓ Uso de TME en el embarazo. En caso afirmativo: cuál y durante cuánto tiempo
- ✓ Tipo de parto: cesárea, vaginal con instrumental o vaginal sin instrumental
- ✓ Uso de analgesia epidural
- ✓ Lactancia materna: si o no. En caso afirmativo: qué tipo (exclusiva o combinada), cuánto tiempo, usando TME o no (en caso afirmativo: cuál). En caso de que no se llevara a cabo: motivo de la no lactancia (decisión propia o recomendación del neurólogo).
- ✓ Tratamiento para prevenir brotes postparto. En caso afirmativo: cuál y cuándo se aplicó
- ✓ N° de brotes en el período de seguimiento anual

- ✓ EDSS al año del parto
- ✓ Número de brotes en el año de seguimiento tras el parto

b) En el caso de un hombre con EM:

- ✓ Fenotipo clínico: CIS, EM-RR, EM-PP, EM-SP
- ✓ Criterios McDonald aplicados para el diagnóstico: 2010 ó 2017
- ✓ Edad en el momento de la concepción
- ✓ Número de gestaciones previas
- ✓ Número de hijos previos
- ✓ Número de abortos previos
- ✓ Gestación planificada o imprevista
- ✓ Tiempo de evolución de la EM (desde el diagnóstico hasta la concepción)
- ✓ N° de TMEs usados previos al embarazo
- ✓ EDSS previa a la concepción
- ✓ Número de brotes antes de tenga lugar la concepción
- ✓ Gestación simple o múltiple
- ✓ Número de hijos en la gestación actual
- ✓ Aborto: si o no.
- ✓ Gestación alcanzada usando TRA. En caso afirmativo qué tipo de TRA
- ✓ Concepción bajo la influencia de un TME. En caso afirmativo: cuál, y en caso negativo: si hubo período de lavado

c) Sobre los recién nacidos:

- ✓ N° total de RN
- ✓ Género
- ✓ SG en el momento del nacimiento (de la que se deduce si hay prematuridad)
- ✓ Peso al nacimiento
- ✓ Complicaciones médicas al nacimiento: cualquier tipo considerada como relevante por el investigador responsable
- ✓ APGAR al nacimiento
- ✓ Malformaciones: si o no. En caso afirmativo: cuál

7.7 ANÁLISIS DE DATOS

Los datos recogidos en el CERD, tanto de las variables dependientes como independientes, fueron procesados estadísticamente mediante los programas estadísticos IBM SPSS v.21, R versión 4.0.3 y Epidat 4.2.

En primer lugar, se realizó un análisis estadístico descriptivo de cada una de las variables de la base de datos, para ello en el caso de las variables cualitativas se presenta una tabla de frecuencias (número de casos y porcentaje) y como representación gráfica el gráfico de sectores o diagrama de barras. Para el caso de las variables cuantitativas se

presentaron para cada una de ellas: media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo y como representación gráfica el diagrama de caja y bigotes. Además, se calcularon las tasas de los eventos de interés con sus correspondientes intervalos de confianza. Para la comparación de las tasas se utiliza la prueba Z y se representa gráficamente el dato puntual de la tasa junto con su intervalo de confianza. A continuación, se realizó un análisis bivalente. Para ello si las dos variables son cualitativas se calculó el test Chi-cuadrado o el test de Fisher, dependiendo de la distribución de las tablas. Para estudiar las diferencias del riesgo a presentar un evento en diferentes poblaciones, se calculó la Odds Ratio correspondiente. En el caso de que alguna de las variables sea cuantitativa, se estudió la normalidad de ésta a través del test de Kolmogorov Smirnov o Test de Shapiro Wilks, dependiendo del tamaño de la muestra. Si las dos variables son cuantitativas se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, o Spearman (si no se cumple la hipótesis de normalidad). Para estudiar la relación entre una variable cuantitativa y otra cualitativa con dos modalidades, se utilizó el Test t-Student para muestras independientes o el test no paramétrico U-Mann Whitney. En el caso de que la variable cualitativa presente 3 o más modalidades se realizó para el análisis un test ANOVA o el test no paramétrico de Kruskal Wallis, en el caso de dar resultados significativos se estudiaron las correspondientes comparaciones múltiples. Para representar estas relaciones se presentan diagramas de barras apiladas, diagramas de caja y bigotes conjuntos o gráficos de dispersión. Para todos los análisis se considerará significativo un valor $p < 0,05$.

7.8 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio se llevó a cabo según la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigaciones Biomédicas, así como siguiendo los preceptos incluidos en el informe Belmont y la Declaración de Helsinki (actualizada en la Asamblea de Brasil en 2013) para la investigación biomédica. También se tuvo en consideración la Ley de Autonomía del paciente 41/2002.

Todos los datos de carácter personal obtenidos en este estudio son confidenciales y se trataron conforme al Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Además de los derechos de: acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, los sujetos del estudio pueden limitar el tratamiento de los datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero los datos que han facilitado para el estudio (portabilidad). La información obtenida se ha utilizado exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Se ha asegurado en todo momento el anonimato de los sujetos y la confidencialidad de sus datos, los cuales no están accesibles a personas ajenas al estudio, y para ello se disociaron las muestras de los datos personales sensibles, para su adecuada protección durante el análisis de los casos.

Todos los pacientes que participaron en este registro prestaron previamente por escrito su consentimiento, informado y voluntario. Estos documentos se custodian en cada centro por el investigador responsable.

El proyecto se sometió al dictamen favorable del Comité de ética de la Investigación de la Provincia de Jaén (centro coordinador), y del resto de hospitales participantes. Todos ellos se integran en la plataforma informática PEIBA (portal de ética de la investigación biomédica de Andalucía) con la denominación *Código 1912-N-18*.

nota: una copia del dictamen favorable para la realización de este estudio por Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Jaén se adjunta a este trabajo como Anexo 3

Este proyecto no ha contado con financiación de ningún tipo (pública, ni privada) para su realización

7.9 DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Pérdidas a lo largo del periodo de tiempo de seguimiento, bien porque los pacientes no acudían a alguna de las visitas de seguimiento en consulta, o bien porque al no hacer seguimiento de su embarazo/parto en el sistema sanitario público andaluz no aportaban informes médicos de centros privados.
2. No hay un cálculo previo del tamaño muestral, acorde con una potencia estadística concreta, ya que los objetivos planteados en ningún caso pretenden dar respuesta a hipótesis concretas, sino que se centran en aportar conocimiento sobre la población de estudio.
3. Algunas de las variables del estudio están determinadas por la decisión individualizada de cada neurólogo responsable, ya que la ausencia de directrices científicas únicas permite la interpretación de las fuentes de información existentes de forma personalizada. Por ejemplo, esto ocurre a la hora de decidir si se aplica un tratamiento para prevenir brotes en el puerperio inmediato
4. Sesgo de selección: representado en el hecho de que el estudio sólo incluye a los pacientes que prestan su consentimiento para participar, pero no se ha tenido en cuenta cuántos pacientes renunciaron a formar parte del mismo, o tampoco a aquellos que deseando un embarazo y pidiendo asesoramiento a su neurólogo, se les desaconsejó por motivos médicos relacionados con la enfermedad.

7.10. OTRA INFORMACIÓN DE INTERÉS

Este estudio ha estado avalado, en su creación y desarrollo, por el Grupo Andaluz de Enfermedades Desmielinizantes, perteneciente a la Sociedad Andaluza de Neurología.

RESULTADOS

8. RESULTADOS

El Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM) lo conforman 100 mujeres y 16 hombres con diagnóstico confirmado de EM o CIS. De cada uno de ellos se registró una gestación, ya que, en el período de reclutamiento, no se dio la situación de que un mismo paciente tuviera dos gestaciones diferentes. Hubo un total de 103 recién nacidos. Figura 1.

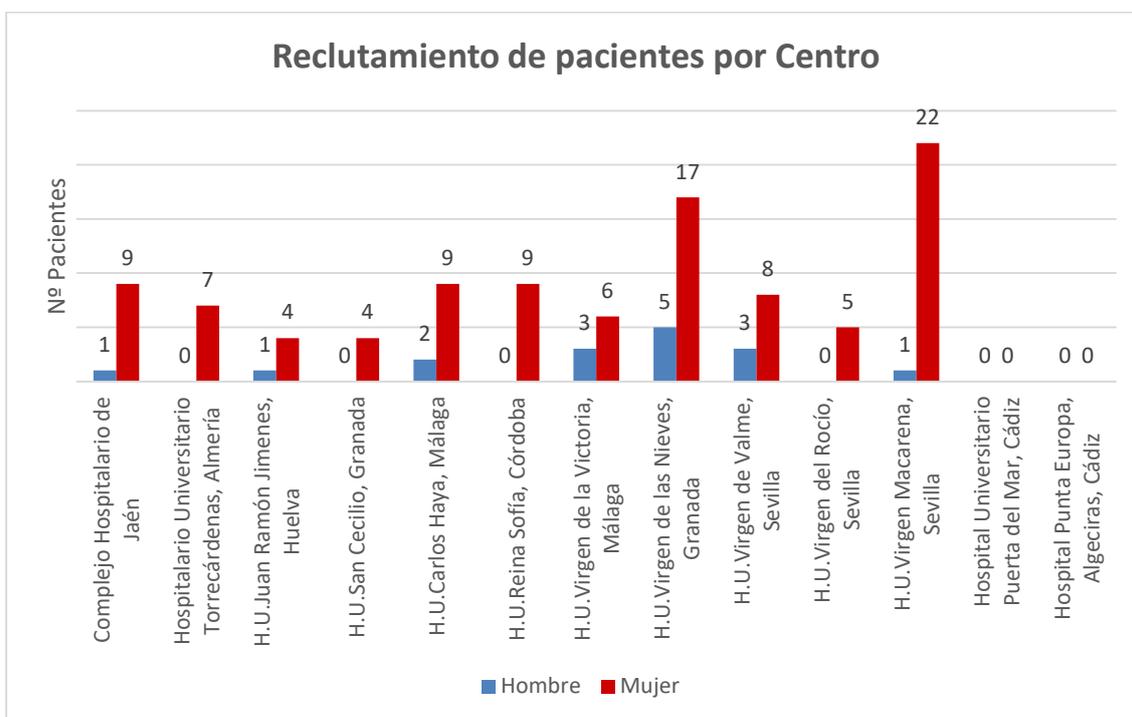


Figura 1. Número total de pacientes con EM reclutados en cada centro participante

8.1 Características basales de la población de estudio. Tabla 1

8.1.1 Hombres con EM:

- El fenotipo clínico más prevalente fue EM-RR (87,50%, n = 14), ajustándose el diagnóstico a los criterios de McDonald 2010 (87,50%).
- La edad media de estos pacientes cuando comunicaban la gestación con su pareja era de $33,19 \pm 5,03$ años. Fue el primer embarazo al que hacían frente el 62,50% de los hombres, considerándolo como una decisión planificada la gran mayoría de ellos (87,50%).
- La media de tiempo de evolución de la enfermedad hasta que tuvo lugar la gestación fue de $5,03 \pm 3,29$ años. El grado de estabilidad de la EM antes de afrontar el embarazo con sus parejas, venía determinado por la TAB del año previo que fue 0.270 (IC 0.005-0.528). La media de la EDSS del año previo en estos pacientes fue $1,46 \pm 1,23$.

8.1.2. Mujeres con EM:

- También en este grupo de pacientes el fenotipo clínico más prevalente fue EM-RR (89%, n = 89), siguiendo para el diagnóstico los criterios de McDonald 2010 (74%).
- La edad media de las mujeres con EM cuando conocían el embarazo fue de $34,22 \pm 4,21$ años (la paciente de menor edad tenía 25 años y la más mayor 46 años). Catalogaron la gestación como planificada/deseada el 82% de ellas (n = 82), siendo la primera gestación que afrontaban el 43% de las mujeres (n = 43). Por algún aborto previo ya habían pasado el 32% (n = 32).
- La media de tiempo que transcurría desde que se conocía el diagnóstico hasta que se llevaba a cabo el embarazo fue de $7,04 \pm 5,23$ años. Fijándonos en el grado de estabilidad clínica de la enfermedad antes de afrontar la gestación, ésta se valoraba por la TAB del año previo que fue 0.230 (IC 0.136-0.324). La media de la EDSS del año previo en estas pacientes fue $1,45 \pm 1,34$.

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

	Total (116)	Mujeres (100)	Hombres (16)
Edad (años), media \pm DE	34,08 \pm 4,32	34,22 \pm 4,21	33,19 \pm 5,03
Fenotipo, n (%)			
EM-RR	103 (88,80)	89 (89,0)	14 (87,5)
CIS	6 (5,17)	5 (5,0)	1 (6,25)
EM-SP	7 (6,03)	6 (6,0)	1 (6,25)
EM-PP	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Criterio dgo McDonald, n (%)			
2010	88 (75,9)	74 (74,0)	14 (87,5)
2017	28 (24,1)	26 (26,0)	2 (12,5)
Tiempo evolución EM (años), media \pm DE	6,81 \pm 5,04	7,04 \pm 5,24	5,30 \pm 3,29
EDSS previa al embarazo, media \pm DE	1,45 \pm 1,32	1,45 \pm 1,34	1,46 \pm 1,23
TAB del año previo al embarazo (intervalo de confianza al 95%)			
	0.235 (0,146-0,323)	0.230 (0,136-0,324)	0.270 (0,005-0,528)
Nº de gestaciones previas, n (%)			
0	53 (45,7)	43 (43,0)	10 (62,5)
1	37 (31,9)	34 (34,0)	3 (18,8)
2	18 (15,5)	18 (18,0)	0 (0,0)
≥ 3	5 (4,3)	5 (5,0)	0 (0,0)
Se desconoce	3 (2,6)	0 (0,0)	3 (18,8)
Nº de abortos previos, n (%)			
0	81 (69,8)	68 (68,0)	13 (81,3)
1	26 (22,4)	26 (26,0)	0 (0,0)
2	5 (4,3)	5 (5,0)	0 (0,0)
≥ 3	1 (0,9)	1 (1,0)	0 (0,0)
Se desconoce	3 (2,6)	0 (0,0)	3 (18,8)

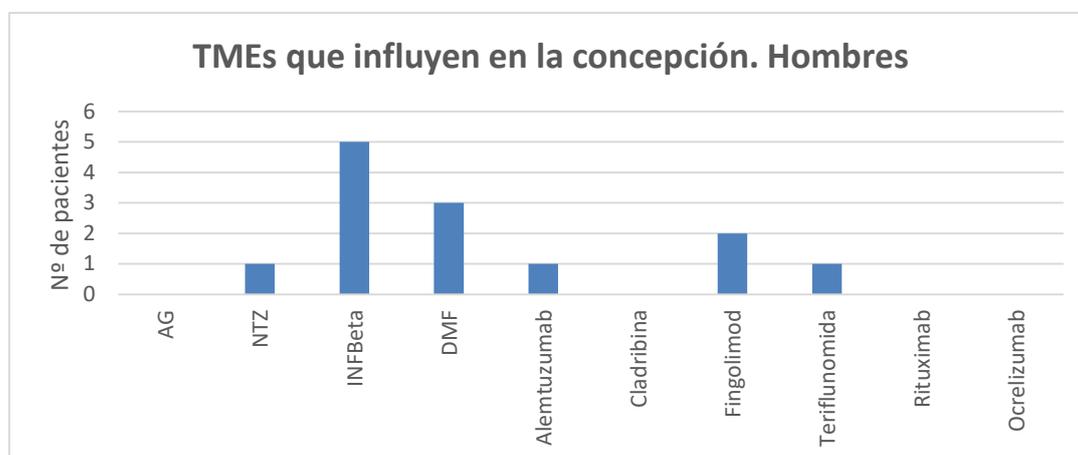
Gestación planificada, n (%)			
Sí	96 (82,8)	82 (82,0)	14 (87,5)
No	20 (17,2)	18 (18,0)	2 (12,5)

8.2. Desarrollo de la gestación:

8.2.1. En hombres con EM

- La gestación fue simple (un único hijo) en el 81,30% de los casos (n = 13), frente al 12,50% de gestaciones múltiples (n = 2). Tabla 2.
- No hubo ningún aborto registrado en las parejas de este grupo de pacientes, si bien uno de los hombres se perdió en el seguimiento del registro, con lo que no pudimos conocer el resultado final de esa gestación (aborto vs RN). Tabla 2.
- Un 18,80% de los hombres (n = 3 pacientes) tuvo que recurrir a una TRA con su pareja para poder conseguir una gestación. Concretamente, en dos casos se practicó una FIV, y en el otro caso una IA. El proceso de TRA se llevó a cabo mientras todos los pacientes mantenían el uso del TME pautado para el control de su enfermedad (2/3 INFBeta y 1/3 DMF). Como resultado de la aplicación de una TRA, nacieron cinco bebés (dos embarazos gemelares y un embarazo simple). Tabla 3.
- Un 18,80% de hombres (n = 3 pacientes) no estaban usando ningún TME cuando se produjo la concepción. Se debió a que en uno de los casos se había hecho un período de lavado previo del TME, en otro caso el TME usado no se puede considerar que influyera en la gestación por el tiempo transcurrido desde su administración (Alemtuzumab hacía 12 meses), y en otro caso no se comunicó el motivo. Los tratamientos que estaban usando el resto de los hombres con EM (81,30%) vienen representados en la Figura 2. El caso del embarazo que se produce bajo la influencia directa de Teriflunomida se perdió en el seguimiento, y en el caso de Alemtuzumab el embarazo tuvo lugar a los dos meses de la última infusión.

Figura 2. TME que influyeron en el momento de la concepción en el grupo de hombres con EM



AG: Acetato de glatiramero, NTZ: Natalizumab, INFBeta: Interferon beta, DMF: Dimetilfumarato

Tabla 2. Gestaciones simples y múltiples

	Total (116)	Mujeres (100)	Hombres (16)
Gestación actual múltiple, n (%)			
No	108 (93,1)	95 (95,0)	13 (81,3)
Sí	7 (6,0)	5 (5,0)	2 (12,5)
Se desconoce	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (6,3)
Nº hijos en la gestación actual, n (%)			
1	108 (93,1)	95 (95,0)	13 (81,3)
2=Gemelar	6 (5,2)	4 (4,0)	2 (12,5)
3=Trillizos	1 (0,9)	1 (1,0)	0 (0,0)
Se desconoce	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (6,3)
Gestación mediante TRA, n (%)			
Simple	9 (69,2)	8 (80,0)	1 (33,3)
Múltiple	4 (30,8)	2 (20,0)	2 (66,7)
Aborto, n (%)			
No	98 (84,5)	83 (83,0)	15 (93,8)
Sí-involuntario	16 (13,8)	16 (16,0)	0 (0,0)
Sí-voluntario	1 (0,9)	1 (1,0)	0 (0,0)
Se desconoce	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (6,3)
Aborto, n (%)			
No	98 (84,5)	83 (83,0)	15 (93,8)
Sí-simple	15 (12,9)	15 (15,0)	0 (0,0)
Sí-múltiple	2 (1,7)	2 (2,0)	0 (0,0)
Se desconoce	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (6,3)
RN, n (%)			
Hijo único	93 (80,2)	80 (80,0)	13 (81,3)
Gemelar	5 (4,3)	3 (3,0)	2 (12,5)
Aborto	17 (14,7)	17 (17,0)	0 (0,0)
Se desconoce	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (6,3)

Tabla 3. Técnicas de reproducción asistida

	Total (13)	Mujeres (10)	Hombres (3)
RN, n (%)			
Hijo único	8 (61,5)	7 (70,0)	1 (33,3)
Gemelar	4 (30,8)	2 (20,0)	2 (66,7)
Abortos, n (%)			
Hijo único	1 (7,70)	1 (10,0)	0 (0,0)
Gemelar	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tipo de TRA, n (%)			
FIV	8 (61,5)	5 (50,0)	3 (100,0)
IA	5 (38,5)	5 (50,0)	0 (0,0)
Uso de TME durante la concepción, n (%)			
No	6 (46,2)	6 (60,0)	0 (0,0)
Sí	7 (53,8)	4 (40,0)	3 (100,0)
Incidencias en la gestación, n (%)			
No		5 (50,0)	Np
Sí		4 (40,0)	
Se desconoce		1 (10,0)	
Brotos de EM, n (%)			
No		10 (100,0)	Np
Sí		0 (0,0)	

Np=no procede

8.2.2. En mujeres con EM:

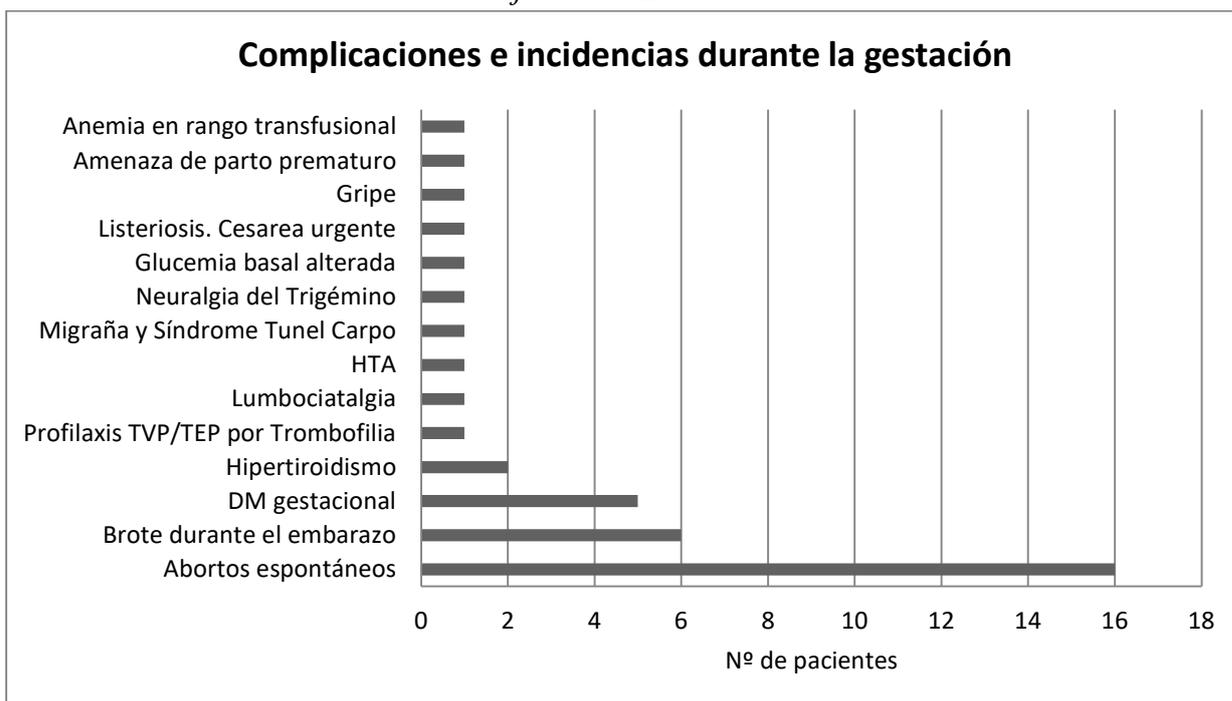
- El 95% de mujeres (n = 95) llevaron a cabo una gestación simple (un único hijo), frente a un 5% de casos (n = 5) en los que tuvo lugar una gestación múltiple. Tabla 2.
- La tasa de abortos espontáneos fue 16,0% (n = 16), a lo que hay que añadir una paciente que optó por un aborto voluntario. Tabla 2.
- Incidencias durante la gestación, diferentes al aborto o a un brote de EM, se recogieron en un 20,50% de mujeres con EM (n = 17), siendo la más común, la diabetes gestacional. Figura 3.
- Fuera de estas circunstancias, hubo seis mujeres que presentaron un empeoramiento clínico, definido como brote de EM (Figura 3), mayoritariamente en el 3º trimestre gestacional (cuatro de los seis casos). En ninguna de ellas fue necesario hacer RMN, y sólo se consideró como clínicamente relevante en una paciente, por lo que se le administró metilprednisolona 1gr al día durante tres días consecutivos. Este evento en concreto tuvo lugar en el primer trimestre, y la aplicación del tratamiento no tuvo ninguna repercusión en la salud del RN.

Indicar que en el 66,70% de estas pacientes que tuvieron un brote (n = 4), el control previo de la EM antes de la gestación no era óptimo, ya que habían tenido al menos un brote en los últimos doce meses. El 50% (n = 3) declararon que la gestación fue imprevista. Sobre los TME que estaban usando, y que se retiraron cuando se conoció el embarazo, en dos casos era NTZ, en otro AG y en otro DMF (las otras dos pacientes no tenían TME en el momento de la concepción).

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre tener un brote en el embarazo y haber padecido algún brote en el año previo a la gestación (p = 0,001). Figura 4.

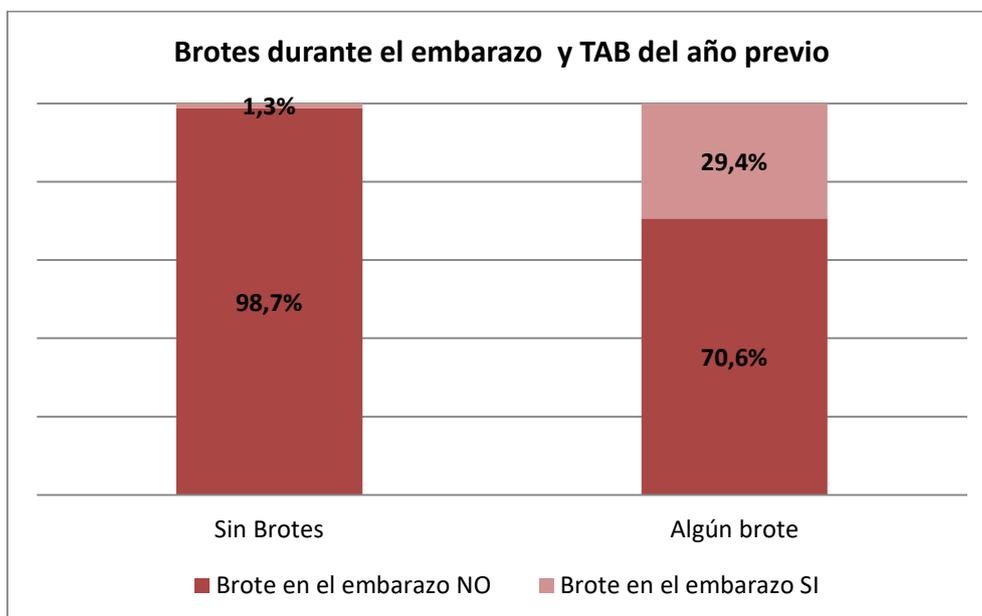
Los brotes conllevaron un empeoramiento en el EDSS de las pacientes, al año del parto, una media de 0.5 puntos. Aun teniendo en cuenta estos casos, la TAB en el embarazo de todas las mujeres participantes se situó en 0.065 (IC 0.013-0.116). Ninguna de estas mujeres que sufrieron un brote en el embarazo, tuvo ningún otro brote en el año de seguimiento tras el parto.

Figura 3. Complicaciones médicas durante el embarazo en el grupo de mujeres con EM



HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes Mellitus, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolismo pulmonar

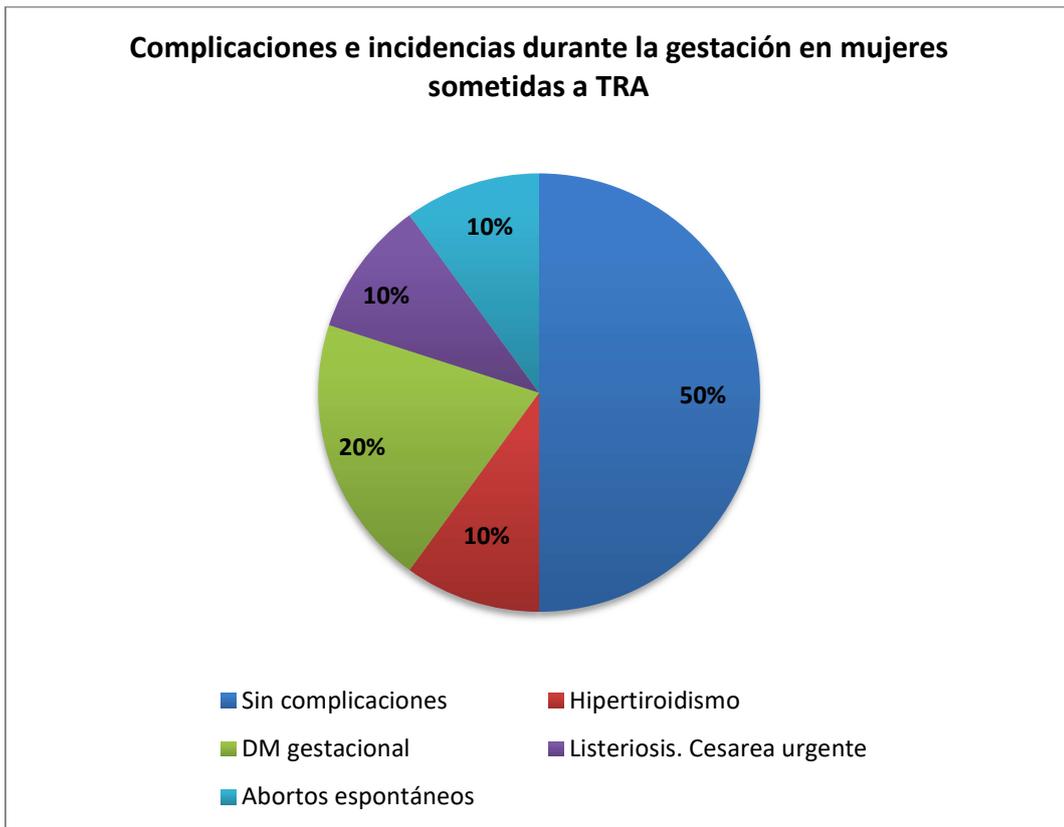
Figura 4. Relación entre brote de EM en el embarazo y el número de brotes en el año previo a la gestación



- Entre las mujeres con EM se contabilizó un 10% de casos (n = 10) en los que se hizo necesario recurrir a una TRA para conseguir el embarazo. La edad media de estas mujeres era algo mayor que las del resto de la cohorte ($35,60 \pm 5,89$ años), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,264$). La técnica practicada fue

una FIV en el 50% de los casos. El 40% de las pacientes mantuvieron el TME hasta que se consiguió el embarazo (2/3 con AG y 1/3 con DMF). Como resultado de su aplicación, nacieron 11 bebés (cuatro gemelos y siete embarazos simples). Ninguna de estas pacientes tuvo un brote de EM, ni durante la gestación, ni durante el año posterior de seguimiento tras el parto (Tabla 3). Las incidencias médicas registradas en estas gestaciones aparecen representadas en la Figura 5.

Figura 5. Complicaciones médicas durante el embarazo en mujeres con EM que se sometieron a TRA



- Un 40% de mujeres con EM (n = 40) no estaban usando ningún TME antes de que tuviera lugar el embarazo. Esta circunstancia se debe: el 45% (n= 18) hicieron un período de lavado del TME, el 40% (n = 16) no estaban usando ningún TME de forma habitual, y un 15% (n = 6) usaron un TME cuya pauta de administración no se puede considerar que influyera en la gestación. (Figura 6). Aun así, más relevante es el hecho de que hasta el 60% sí usaban un TME (n = 60) cuando se produjo la concepción (Figura7). En el caso del Alemtuzumab, el embarazo tuvo lugar a las 10 semanas de la última infusión, en el caso de Cladribina a las 4 semanas de la última tanda de tratamiento, y en el caso de Fingolimod, la gestación fue imprevista por lo que cuando se conoció, se detuvo el tratamiento. El 45% de mujeres con EM (n = 27) mantuvo el TME en el embarazo una media de tiempo de $4,70 \pm 3,34$ meses. Figura 8.

Figura 6. Mujeres con EM sin TME previo a la gestación

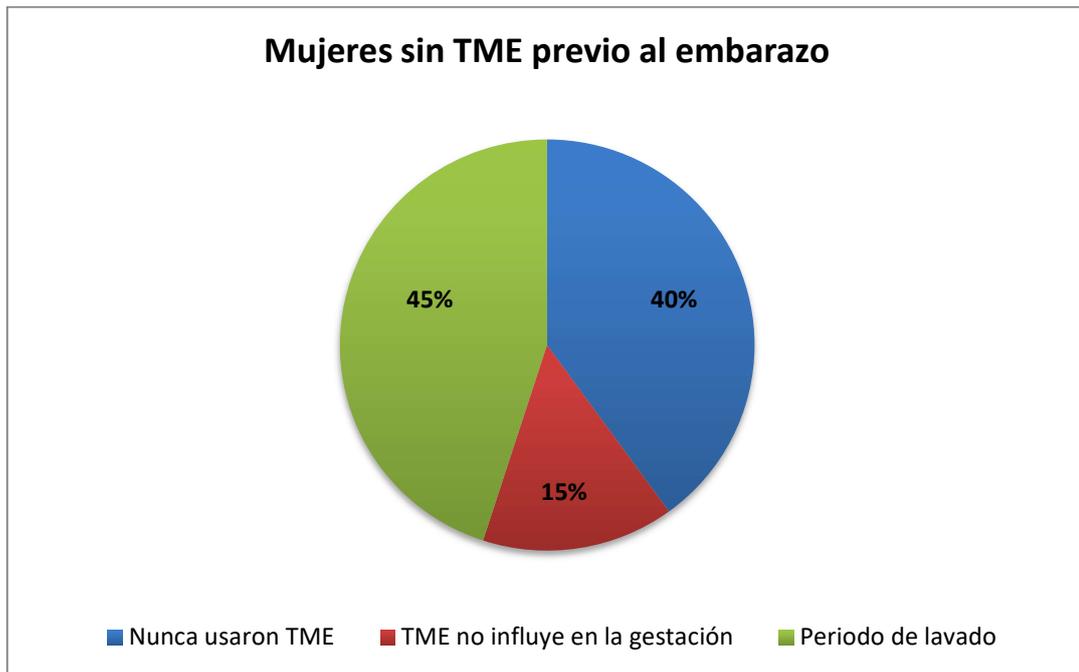
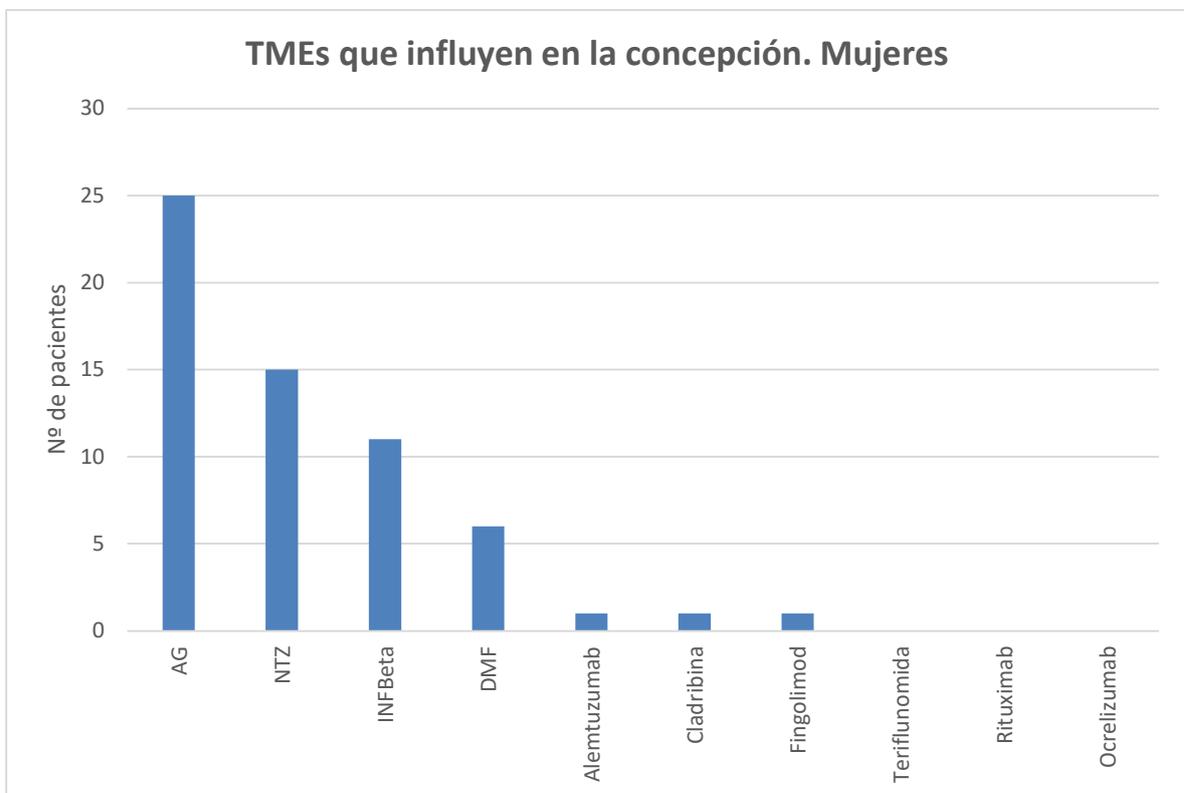
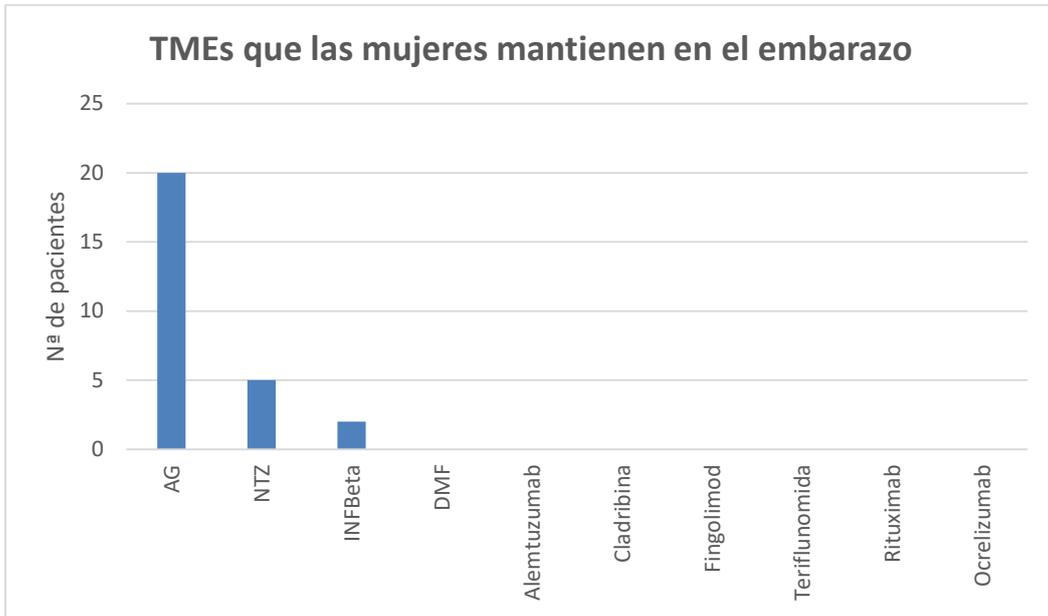


Figura 7. TME que influyeron en el momento de la concepción en las mujeres con EM



AG: Acetato de glatiramero, NTZ: Natalizumab, INFBeta: Interferon beta, DMF: Dimetilfumarato

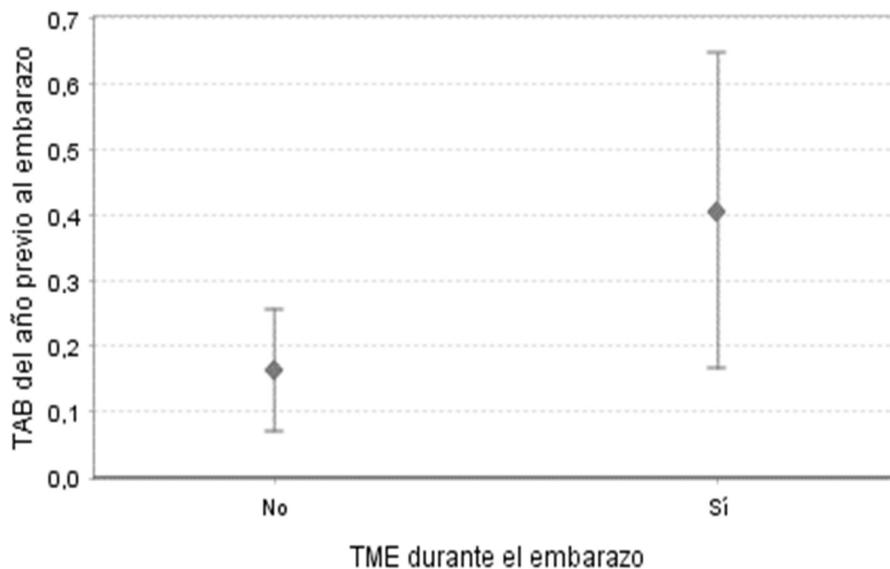
Figura 8. TME durante el embarazo en el grupo de mujeres con EM



AG: Acetato de glatiramero, NTZ: Natalizumab, INFBeta: Interferon beta

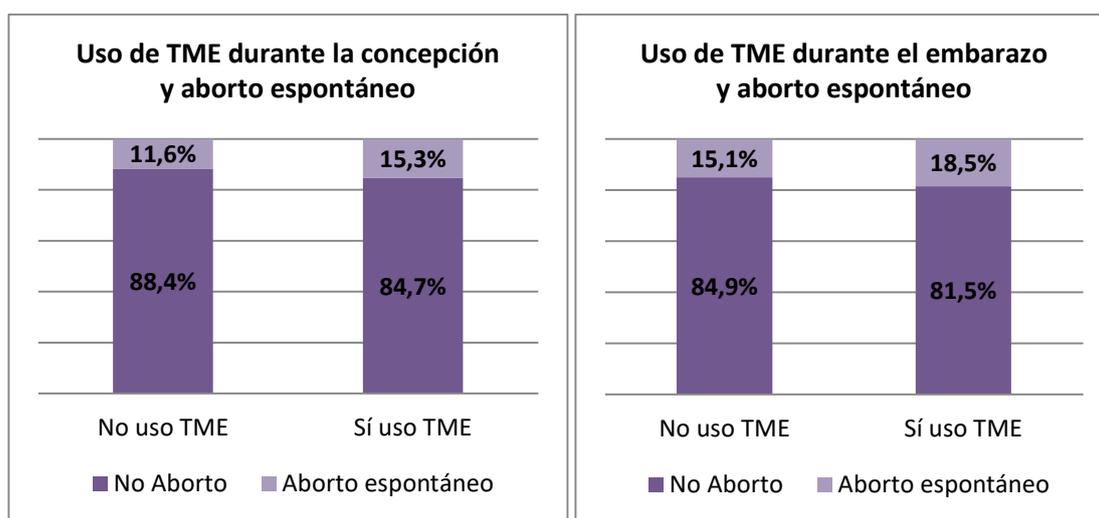
- Analizamos si había relación entre tener un peor control de la EM antes del embarazo, y la decisión de mantener TME en la gestación. Efectivamente así fue, de manera que el TME en la gestación lo mantuvieron aquellas pacientes que peor TAB presentaron el año previo ($p = 0,024$). Figura 9.

Figura 9. Influencia del grado de control de la EM previo al embarazo, en la decisión de mantener TME en la gestación



- Evaluamos la posible repercusión del uso de un TME en la concepción, sobre la tasa de abortos espontáneos, sin detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,788$). Igualmente ocurre si relacionamos el uso del TME en el embarazo y el aborto espontáneo ($p = 0,760$). Figura 10

Figura 10. Relación entre el uso de un TME en la concepción y/o el embarazo y el aborto espontáneo



- Sobre las características del parto, comentar que fue por vía vaginal en la gran mayoría de casos (79,50%, $n = 66$), y no precisó la instrumentalización del mismo en un 54% de las ocasiones ($n = 45$). La tasa de cesáreas se sitúa en el 20,50% ($n = 17$), y se aplicó analgesia epidural al 79,50% de las mujeres ($n = 66$). Todos los aspectos obstétricos descritos, eran única y exclusivamente decisión del médico ginecólogo que asistió a las pacientes cuando dieron a luz.

8.3 Características descriptivas de los recién nacidos.

El número total de partos registrados fue 98, de los cuales nacieron 103 bebés (86 bebés en el grupo de mujeres con EM y 17 bebés en el grupo de hombres con EM).

Del total de RN, 55 fueron niños y 48 fueron niñas. Un 8,70% ($n = 9$) tuvieron un nacimiento prematuro, entendido este como aquel que sucede antes de la SG 37. De igual manera, se registró el peso al nacer, notificándose un 16,50% de bebés con BPN ($n = 17$). El APGAR estuvo en valores normales en el 91,70% de los RN ($n = 91$). Tabla 4.

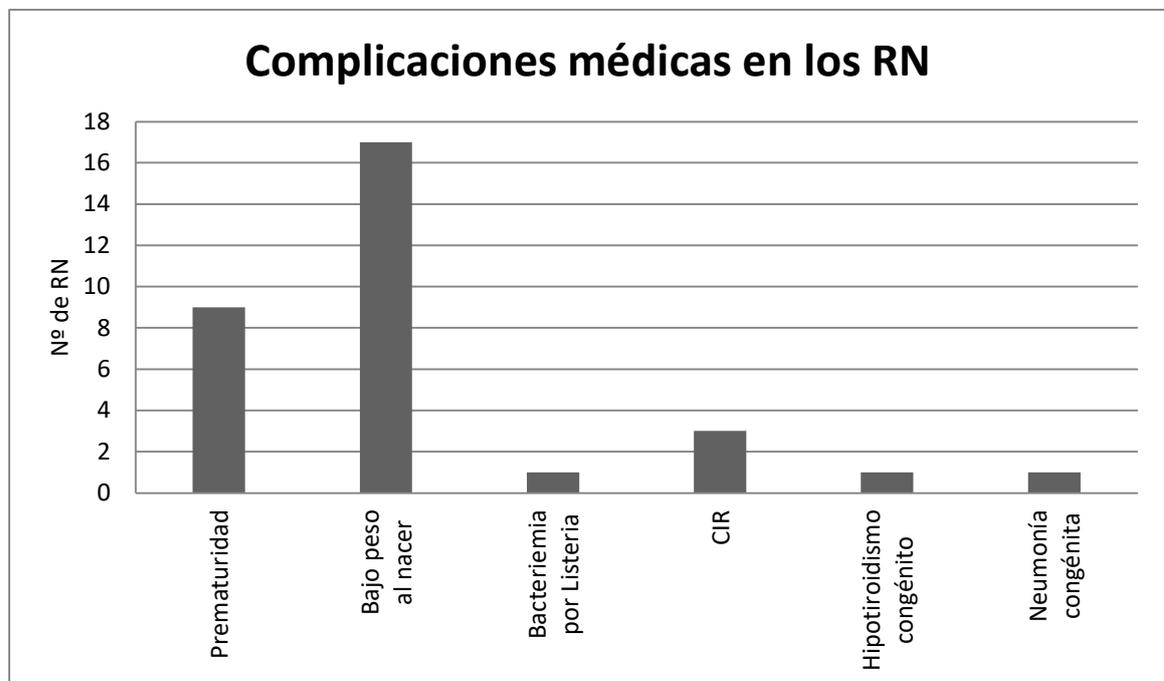
Tabla 4. Características descriptivas de los recién nacidos del RAEEM

	Total RN (103)	Total RN en Mujeres (86)	Total RN en Hombres (17)
Genero RN, n (%)			
Niño	55 (53,4)	44 (51,2)	11 (64,7)

Niña	48 (46,6)	42 (48,8)	6 (35,3)
Prematuridad, n (%)			
No	86 (83,5)	74 (86,0)	12 (70,6)
Sí	9 (8,7)	7 (8,1)	2 (11,8)
Se desconoce	8 (7,8)	5 (5,8)	3 (17,6)
Peso al nacer, n (%)			
Bajo	17 (16,5)	16 (18,6)	1 (5,9)
Normal	84 (81,6)	69 (80,2)	15 (88,2)
Alto	1 (1,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
Se desconoce	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (5,9)
APGAR, n (%)			
Normal	91 (91,8)	77 (89,6)	14 (82,4)
Bajo	4 (3,9)	3 (3,5)	1 (5,9)
Muy bajo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Se desconoce	4 (3,9)	3 (3,5)	1 (5,9)

En la Figura 11 aparecen representadas las incidencias o complicaciones médicas comunicadas al nacimiento. El caso de bacteriemia por listeria, los dos casos de CIR, y dos de los bebés prematuros, son datos recogidos en los RN cuyos padres se sometieron a una TRA. Estos RN presentaron más incidencias al nacimiento que los que fueron concebidos por medios naturales, en concreto la OR es 7,78 (IC 1,207–51,368). En este grupo, hay un dato, el de la prematuridad, que también está más presente en RN de padres que usaron TRA, con una OR de 8,219 (IC 1,520-48,431)

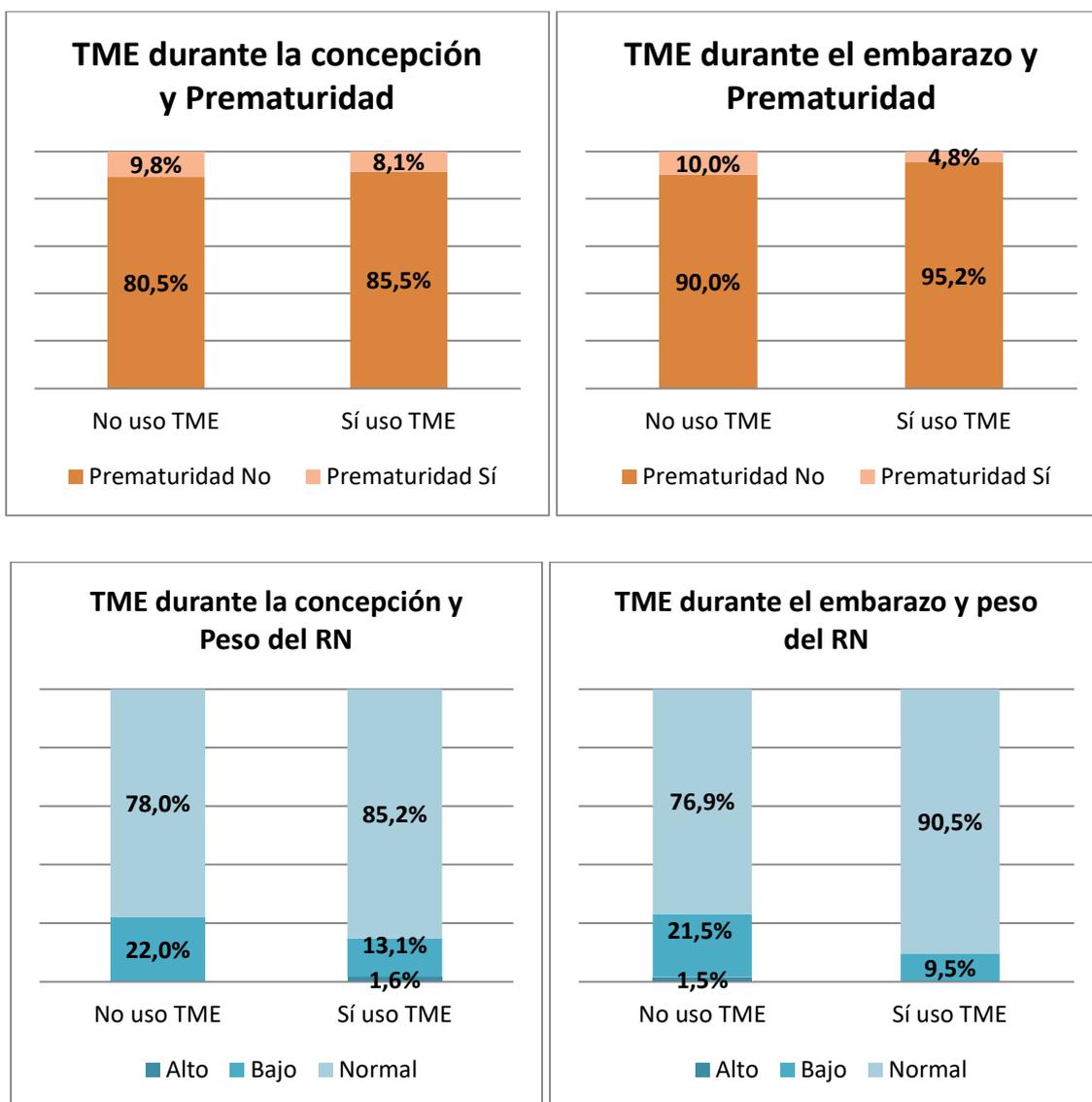
Figura 11. Complicaciones médicas en los RN



CIR: retraso en el crecimiento intrauterino

Examinamos la posible relación del uso un TME durante la concepción y la condición de prematuridad o BPN de los RN, sin detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (para la prematuridad $p = 1,000$ y para el BPN $0,408$). Lo mismo ocurría si relacionábamos el uso del TME en el embarazo con estos parámetros en los bebés (para la prematuridad $p = 1,000$ y para el BPN $p = 0,498$). Figura 12.

Figura 12. Relación entre el uso de un TME en la concepción y/o el embarazo y la prematuridad o el BPN.



8.4. Lactancia

En este apartado se tienen en cuenta únicamente los datos de aquellas mujeres que completaron la gestación y el período anual de seguimiento ($n = 83$)

- Un 45,80% de mujeres con EM ($n = 38$) decidieron no dar lactancia a sus bebés. Se les encuestó sobre esta decisión, alegando el 65,80% que había sido una decisión

individual basada en sus preferencias personales y la información de la que disponían hasta ese momento. En el 34,20% restante de casos, fue el médico neurólogo responsable quien desaconsejó llevar a cabo la lactancia, considerando un elevado balance riesgo-beneficio para el control de la enfermedad, con la necesidad de reintroducir el TME de forma temprana tras el parto. Tabla 5

- Por el contrario, el 54,20% de las pacientes (n = 45) sí llevaron a cabo lactancia materna. Mayoritariamente fue exclusiva, y por un período de tiempo igual o inferior a 6 meses. Destacar también que en este grupo de mujeres, hubo un 26,70% (n = 12) que practicaron la lactancia mientras estaban usando un TME (AG 66,70% vs 33,30% INFBeta). Tabla 5.

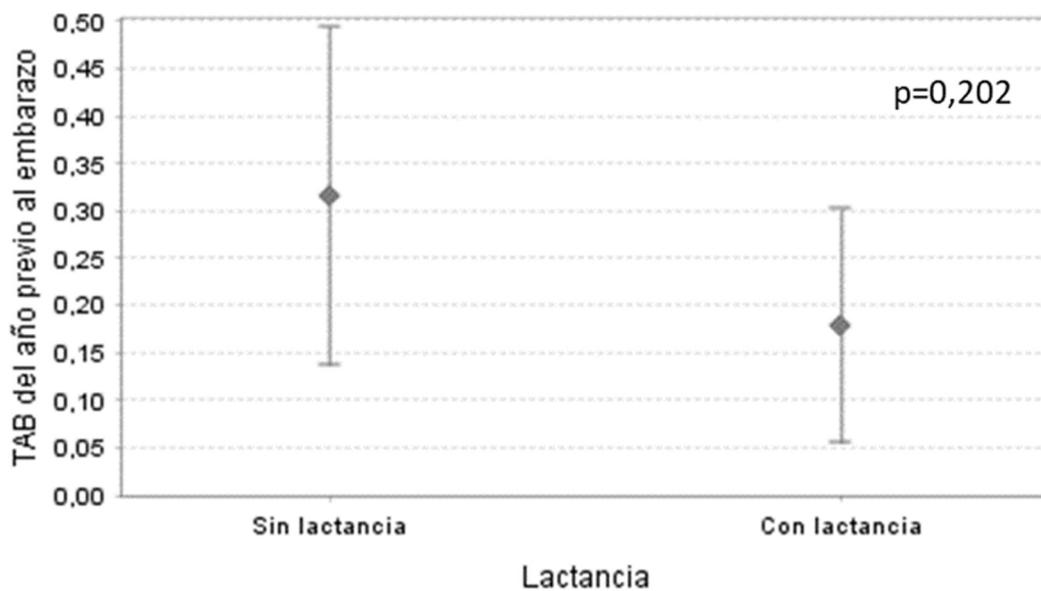
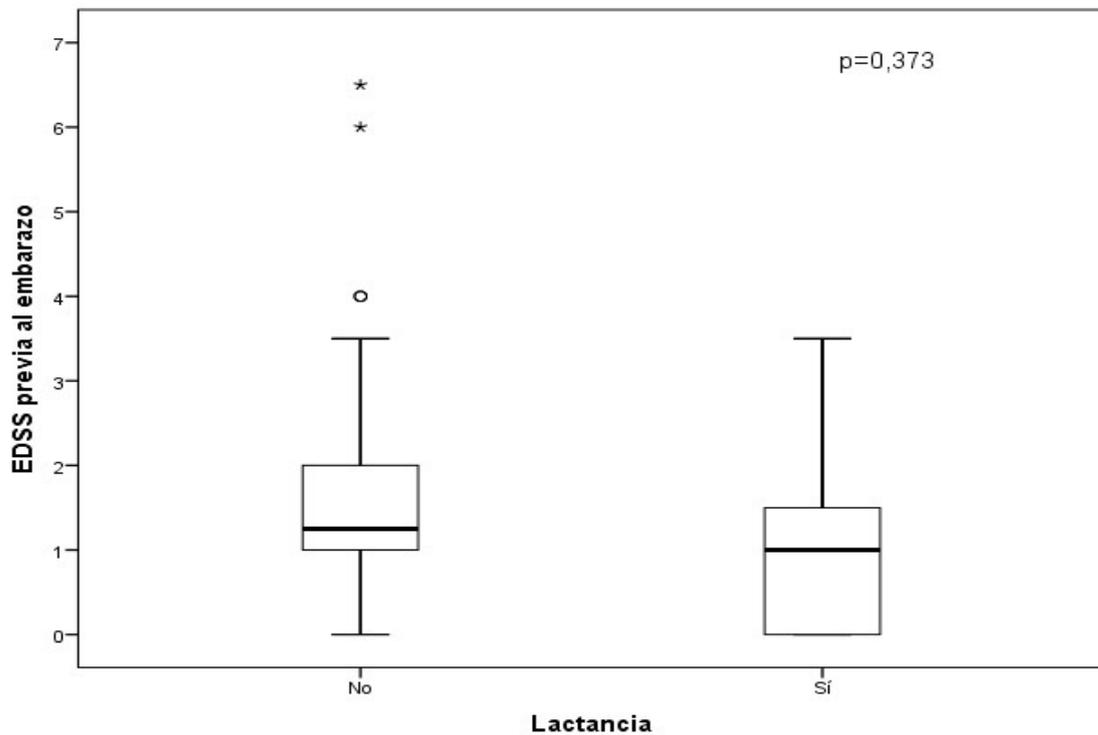
Tabla 5. Lactancia materna

	Lactancia Sí (45)	Lactancia No (38)
Nº pacientes, n (%)	45 (54,2)	38 (45,8)
Motivo de no lactancia, n (%)		
Por decisión propia	Np	25 (65,8)
Por recomendación del neurólogo		13 (34,2)
Tipo de lactancia, n (%)		
Exclusiva	35 (77,8)	Np
Combinada	10 (22,2)	
Tiempo de lactancia, n (%)		
≤ 6 meses	28 (66,7)	Np
> 6 meses	14 (33,3)	
Usando TME, n (%)		
Con TME	12 (26,7)	Np
Sin TME	33 (73,3)	

Np, no procede

- Nos preguntamos si las mujeres que se decidían por la lactancia eran aquellas que mejor control de la enfermedad previa a la gestación tenía, (medido por la EDSS y TAB del año previo al embarazo), y aunque sí había cierta tendencia a favor de que se daba esta circunstancia, no llegamos a encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Figura 13.

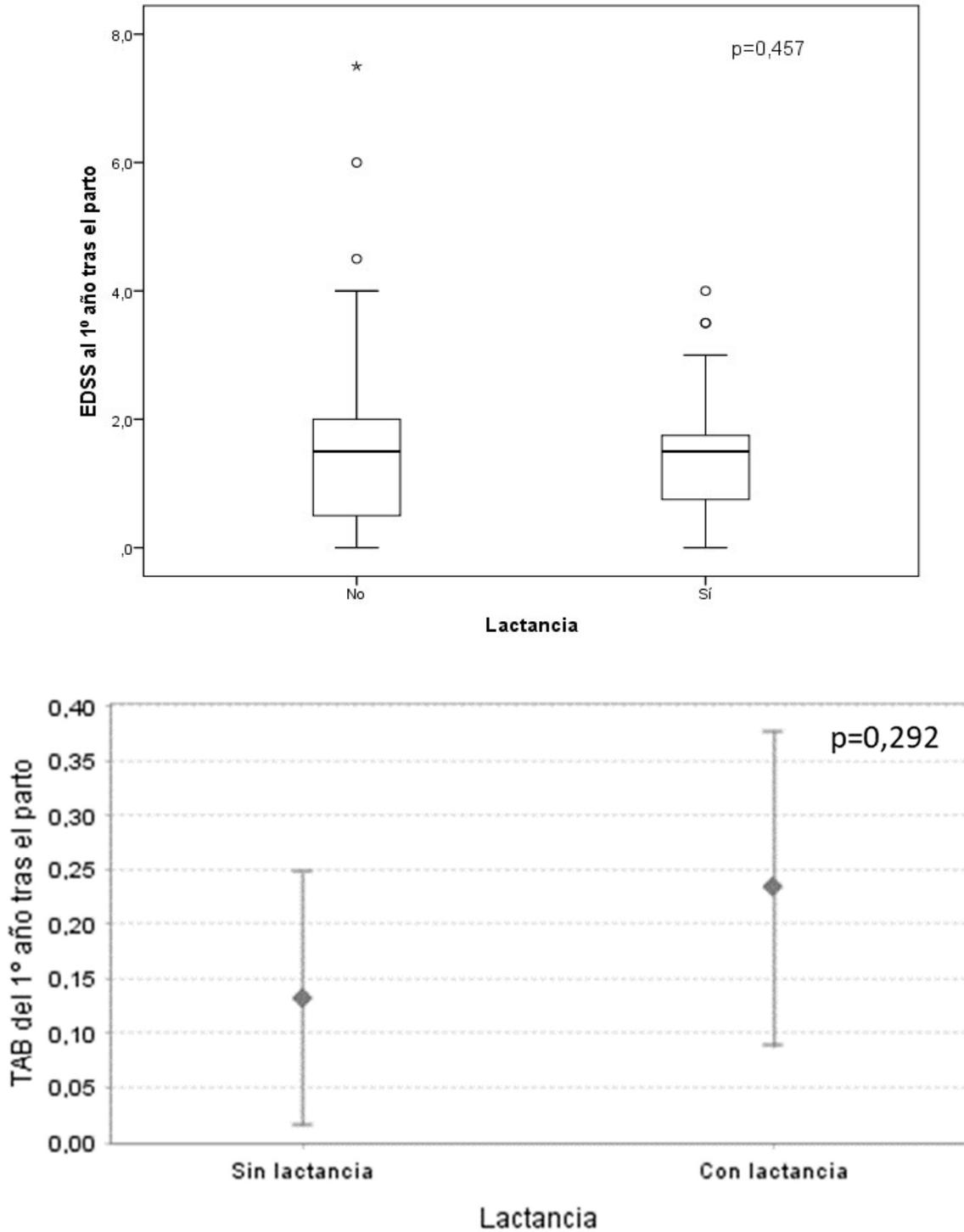
Figura 13. Influencia en la decisión de dar o no lactancia según el grado de control de la EM previo a la gestación.

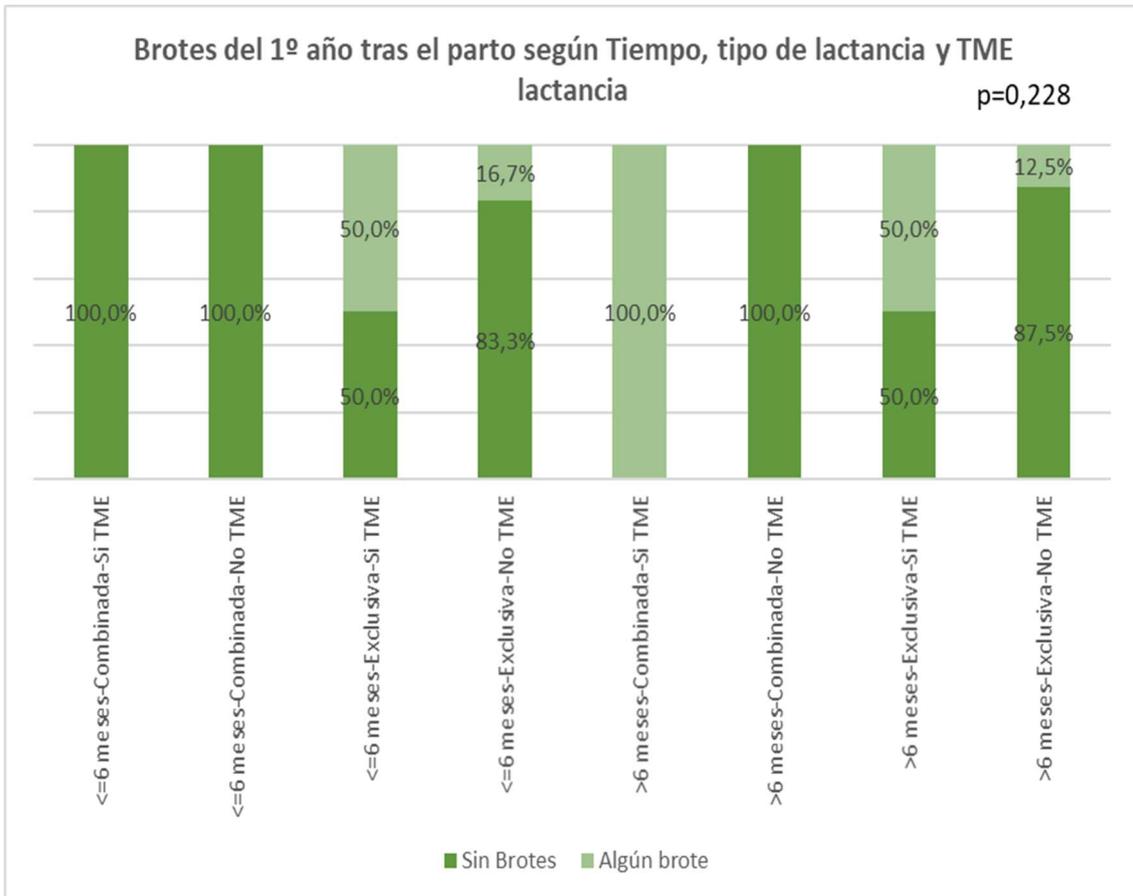
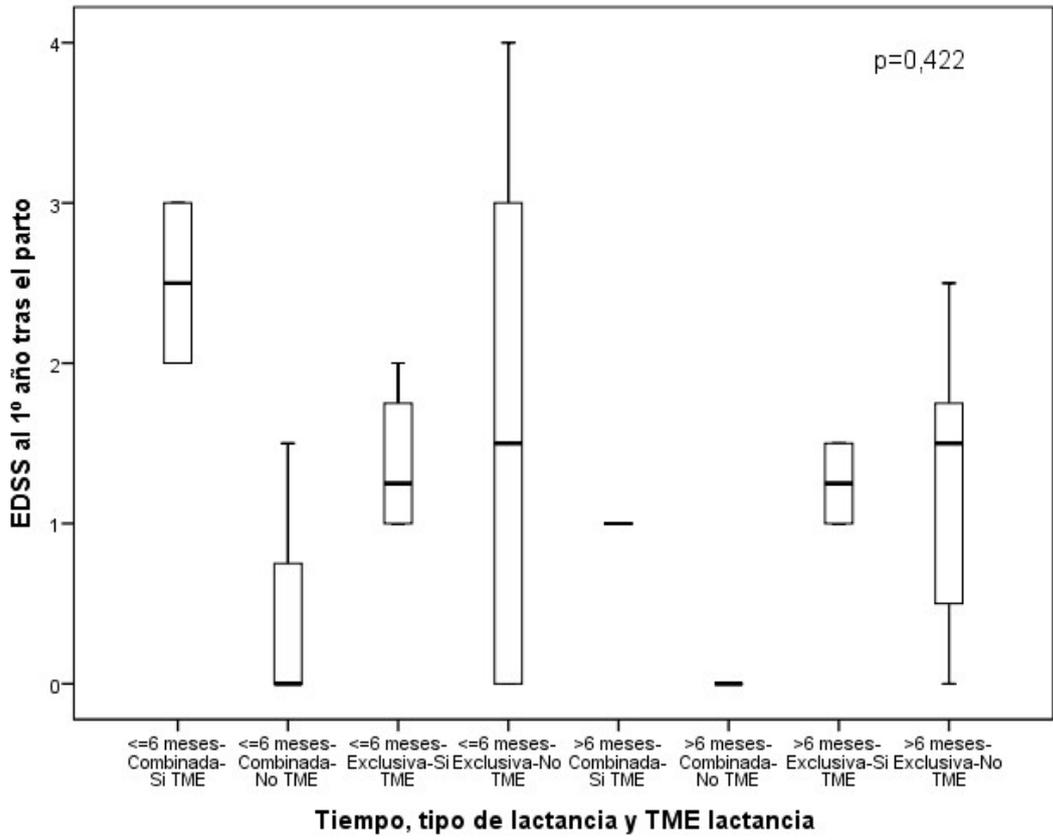


- Por último, consideramos relevante analizar el impacto de la lactancia en la evolución de la EM, teniendo en cuenta la EDSS y la TAB al año del parto. Podemos afirmar que, en nuestro registro, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de mujeres que sí practicaban la lactancia y el que no. E incluso, analizamos estos mismos parámetros sólo en el grupo de mujeres que sí llevaban a cabo lactancia materna, fijándonos en el tipo de lactancia, la duración de la misma, o si influía el uso de un TME. En relación con todos estos aspectos,

tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Figura 14.

Figura 14. Influencia de la lactancia en el control de la EM.



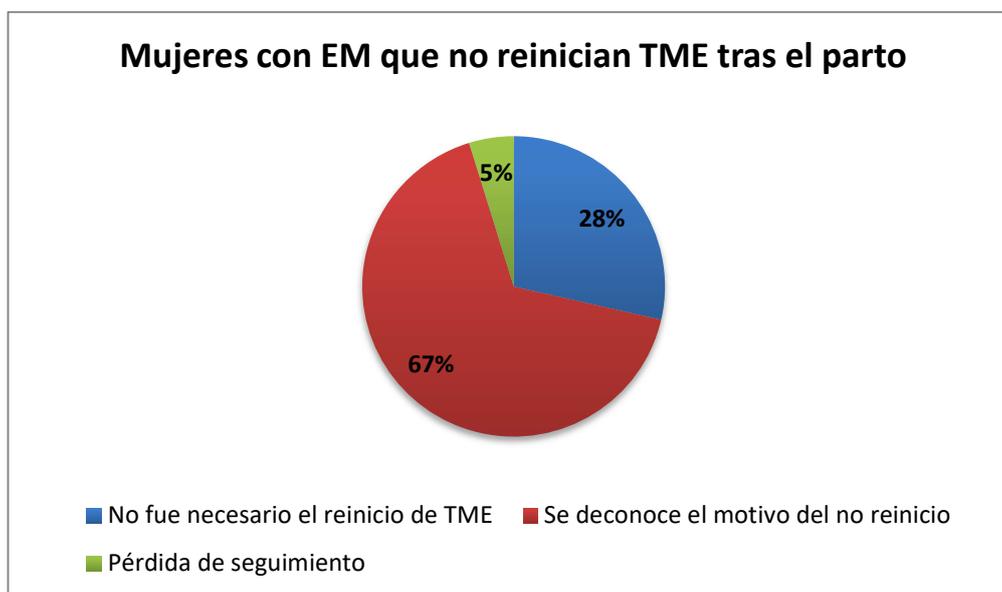


8.5. Evolución de la EM tras el parto:

En este apartado se tienen en cuenta únicamente los datos de aquellas mujeres que completaron la gestación y el período anual de seguimiento (n = 83)

- En relación con el postparto inmediato, una variable del estudio fue si a alguna de las mujeres con EM se les había pautado tratamiento específico para prevenir un posible empeoramiento clínico tras dar a luz. Esta medida sólo se llevó a cabo en uno de los hospitales participantes, que a cuatro de sus pacientes les administró inmunoglobulinas intravenosas a las tres semanas de haber dado a luz. En ninguna de estas pacientes se registró un brote de EM en ningún momento del seguimiento anual.
- Hubo un 25,30% de las mujeres (n = 21) que no reiniciaron el TME tras el parto. En el 28,60% (n = 6) de estas pacientes se debe a que el TME que usaban para el control adecuado de su enfermedad, tiene una pauta de administración que no obligaba a retomarlo (Alemtuzmab). Por el contrario, se desconoce el motivo por el cual se dio esta circunstancia en un 66,70% (n = 15) de los casos (habiendo estado la mayoría de estas pacientes con un TME antes del embarazo). Figura 15.

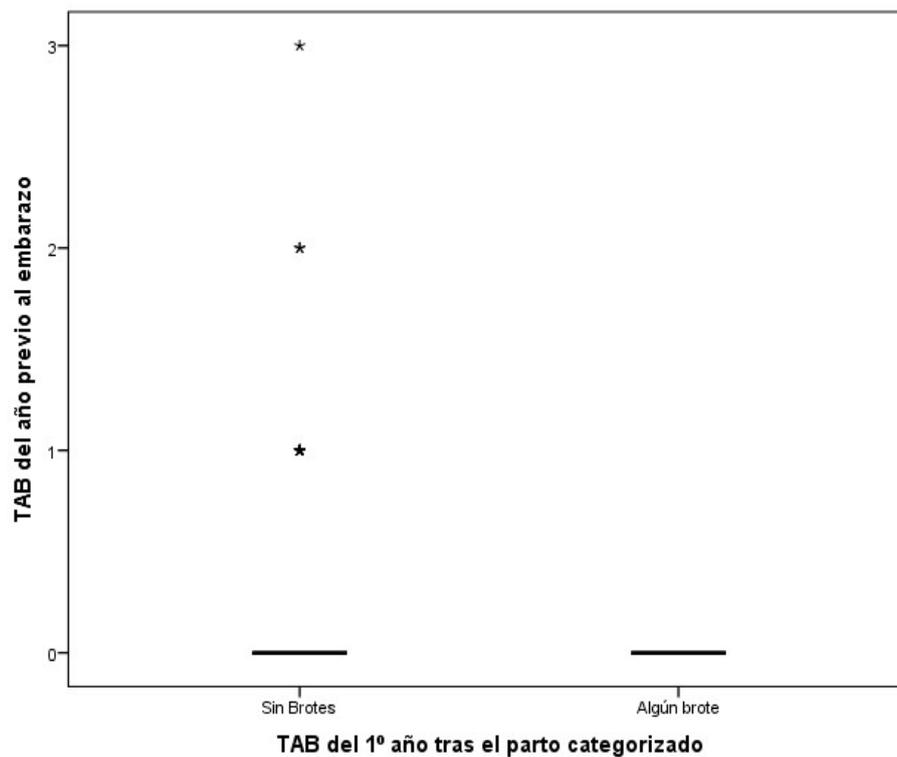
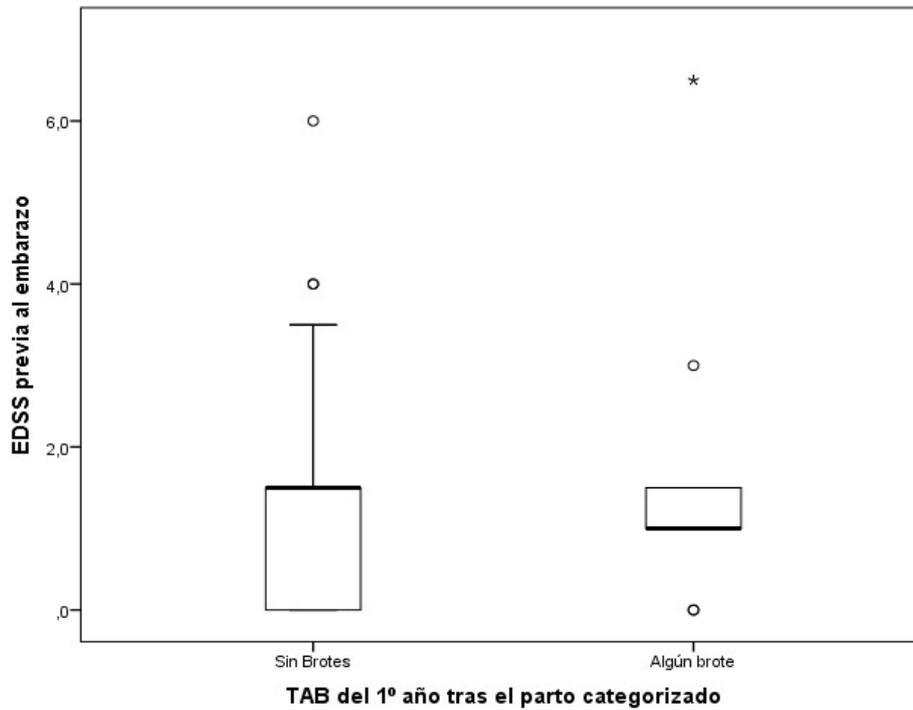
Figura 15. Mujeres con EM que no reinician TME tras el parto



- Sobre la evolución propia de la EM, se contabilizaron un 14,70% de mujeres (n = 10) que sufrieron un brote clínico en el período de seguimiento anual (de estas, incluso una paciente sufrió dos brotes y otra sufrió hasta tres brotes en este período). En el 50% de estos casos, este empeoramiento tuvo un impacto mantenido en la discapacidad, ya que incrementó, de media, la EDSS de estas pacientes 1.5 puntos. El 80% de estas mujeres (n = 8) sí habían reiniciado el TME tras el parto. Se evaluó si los brotes en este período se relacionaban con haber usado o no un TME hasta conocer la gestación, y no había diferencias estadísticamente significativas entre los

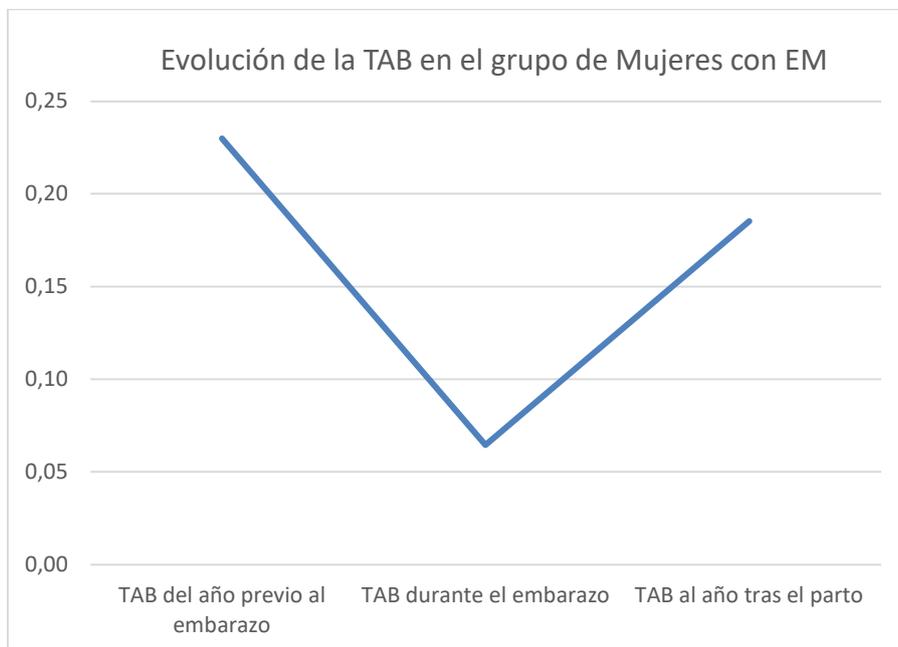
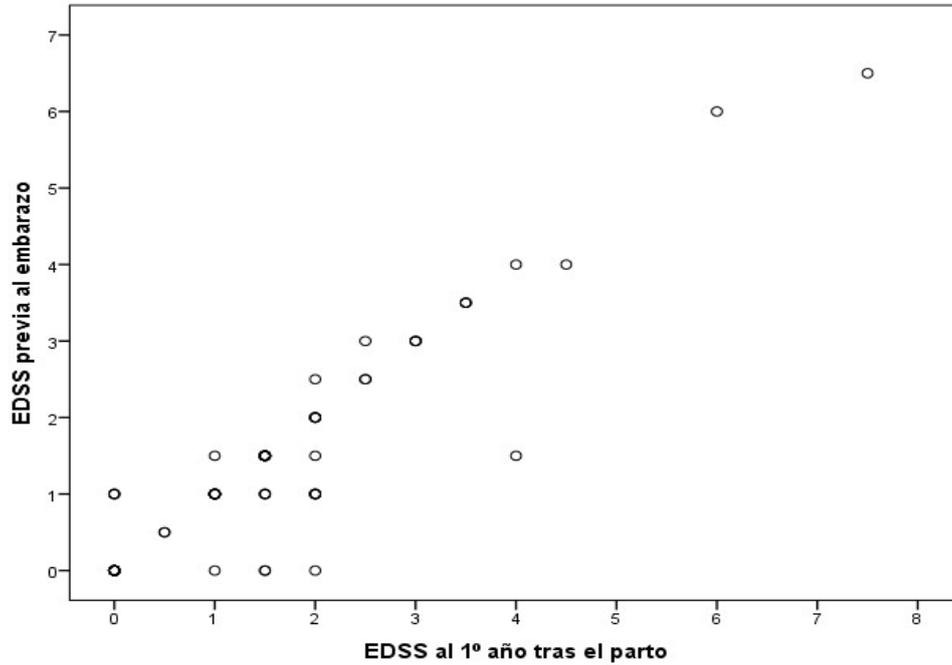
grupos ($p = 0,720$). De igual manera analizamos si tener un brote en el postparto se relacionaba con haber presentado algún brote en el año previo al embarazo, o con tener mayor discapacidad de la EM antes de la gestación medida por la EDSS. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos ($p = 0,822$). Figura 16.

Figura 16. Análisis de la posible relación entre el grado de estabilidad de la EM previo al embarazo y el desarrollo de un brote tras el parto



- Como medidas objetivas del control de la EM al año del parto, se registró la EDSS, cuya media fue $1,51 \pm 1,36$, y la TAB al año del parto que se situó en 0.185 (IC 0.091-0.279). Figura 17.

Figura 17. Evolución global de la EM en las mujeres participantes en RAEEM



DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

Destacar que los resultados anteriormente presentados, y que constituyen la base para la discusión de esta tesis doctoral, se obtienen del mayor registro publicado en nuestro país sobre EM y planificación familiar (RAEEM). Está integrado por un total de 100 mujeres y 16 hombres, con diagnóstico confirmado de EM o CIS, reclutados en un período de tiempo de dos años. En parte relacionamos este elevado número de participantes, con el hecho de que el estudio se lleva a cabo en Andalucía, que es la comunidad autónoma más poblada del país (8.500.187 habitantes en 2022) (205), y ocupa el quinto lugar en el ranking nacional por tasa de natalidad (206). Aun así, el número de pacientes reclutados es mucho mayor que en otras series españolas (148) (207) (155), y a diferencia también de éstos, RAEEM es el único registro en nuestro país, que recoge datos sobre la planificación familiar en hombres con EM. Es por motivos como estos, que creemos que nuestro estudio tiene mucha validez a la hora de obtener conclusiones sobre el manejo de la EM y el embarazo en nuestro medio.

9.1 Cómo afrontan la gestación los hombres y mujeres con EM

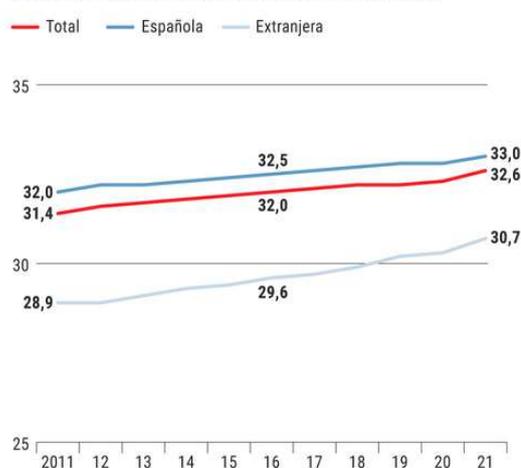
Si nos fijamos en los antecedentes reproductivos de los pacientes RAEEM, hay cierta disparidad según el género. La gran mayoría de hombres comunicaron que anteriormente, nunca habían hecho frente a una gestación con su pareja, por lo que este era su primer hijo. De aquí se puede intuir que su fertilidad no está reducida por ningún aspecto de la enfermedad, ya que todos los hombres que intentan la gestación la consiguen, y esta da lugar a un RN. En el caso de las mujeres, también será su primer hijo para muchas de ellas (60%, n = 60), o en el extremo contrario, un 13% (n = 13) se convertirán con este bebé en familia numerosa. Sin embargo, hasta un tercio de todas las pacientes (n = 32), ya habían pasado por un aborto previo. Sufrir un aborto en cualquier momento de la etapa fértil de una mujer, aumenta el riesgo de tener otro evento (208), aun así, la tasa de abortos previos observada entre las mujeres RAEEM es elevada si la comparamos con otras series de pacientes de similares características, o con lo que se comunica como habitual entre mujeres sanas. Por ejemplo, en el estudio unicéntrico del Hospital Gregorio Marañón, tienen un grupo control de mujeres sin EM (148), y si bien hay un porcentaje más elevado de eventos en el grupo de mujeres con EM, no es un valor significativamente mayor. En RAEEM carecemos de grupo control de mujeres sanas, y tampoco disponemos de datos normativos específicos sobre este parámetro entre las mujeres andaluzas, por lo que no podemos extraer una conclusión acerca de si la fertilidad de las mujeres que participaron en el registro era significativamente peor que la de mujeres sanas. Eso sí, debemos tener en cuenta que la probabilidad de aborto espontáneo aumenta con la edad, y como comentaremos a continuación, la edad media de nuestras pacientes en el momento del embarazo es elevada.

El aspecto más relevante cuando un paciente con EM decide afrontar la gestación, es que la enfermedad se encuentre en una situación de estabilidad clínico-radiológica al menos durante un año. Por este motivo, no es infrecuente que se tenga que postponer el

deseo gestacional tras el diagnóstico, y con ello se dilate la edad a la que tanto hombres como mujeres con EM tienen su primer hijo (91).

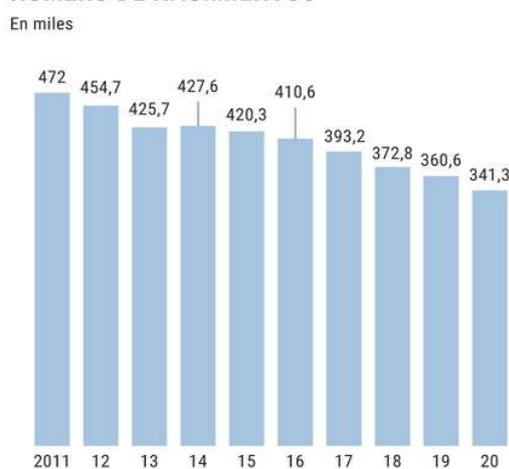
La edad media de los pacientes del RAEEM ronda los 34 años, y es más elevada de lo que se ha comunicado en otros registros nacionales e internacionales, publicados en los últimos diez años, sobre planificación familiar en EM (57). En el estudio del grupo de Alicante, la edad media de las pacientes es dos años inferior, o en la serie Austriaca y Alemana donde tienen cuatro y dos años menos de media respectivamente. Es algo esperable, ya que, en los países desarrollados, con el paso de los años, se aprecia una tendencia mantenida por la cual aumenta la edad a la que un individuo decide tener su primer hijo, relacionado fundamentalmente con los factores socioeconómicos de su entorno. Si nos fijamos en los datos reportados por el INE en nuestro país, en los últimos diez años no sólo cae la tasa de natalidad, si no que cada vez las parejas tienen su primer hijo a una mayor edad, y en 2019-2020, la edad a la que una mujer española tiene su primer hijo está en torno a los 32 años. Por lo tanto, parece que en los pacientes con EM se aúnan ambos factores, los relacionados con el control de la enfermedad, imprescindible antes de una gestación, y los propios de la sociedad en la que vivimos, como son las dificultades en el acceso al mercado laboral de los jóvenes, el bajo poder adquisitivo directamente relacionado con la tasa de paro juvenil, o la escasa implementación de medidas de conciliación familiar y laboral.

EDAD MEDIA DE MATERNIDAD EN ESPAÑA



FUENTE: INE

NÚMERO DE NACIMIENTOS



FUENTE: INE

En cuanto a la estabilidad de la enfermedad en los doce meses anteriores a la gestación, los pacientes del registro cumplen con esta premisa. De hecho, en el 88,20% de los casos (n = 96), se declaró haber llevado a cabo una gestación planificada, y la media de tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta que tiene lugar el embarazo, está cercana a los siete años, período de tiempo suficiente para lograr la estabilidad, y para que el paciente asimile y acepte la realidad de su enfermedad. El grado de control de la EM en el año previo a la gestación viene determinado por el número de brotes (TAB), y el valor de la EDSS nos hace ver el grado de discapacidad acumulada hasta ese

momento. En la cohorte del RAEEM, antes de que tenga lugar la concepción, la TAB en el grupo de hombres era 0.270 (IC 0.005-0.528) y en el grupo de mujeres 0.230 (IC 0.136-0.324), y la media de EDSS en ambos grupos cercana a un valor de 1.5 puntos. Además, la gran mayoría de pacientes tiene un fenotipo clínico de EM-RR (n = 103), que no solo es el más frecuente entre los pacientes con EM (170), sino que es también, el que disfruta de todas las opciones terapéuticas. La percepción de un buen estado de salud, a pesar de tener EM, es fundamental a la hora de tener una buena predisposición para llevar a cabo un embarazo. Por el contrario, son muy pocos los pacientes del registro, que deciden ser padres ya englobados en un fenotipo EM-SP por tener un EDSS \geq 4.0 puntos; en ellos convive un intenso deseo por tener un hijo y un control de la enfermedad, que, aunque óptimo, progresa en sintomatología y discapacidad. No es de extrañar entonces, que ningún participante tenga un fenotipo EM-PP, que es aquel que desde el inicio va a verse marcado por el incremento sostenido y progresivo de la discapacidad, lo que probablemente sea un factor determinante que le limite a la hora de decidir tener un hijo, por el temor a no poder hacerse cargo de sus necesidades y cuidados, en un futuro a corto-medio plazo (209).

Ya se ha mencionado, que una circunstancia que se relaciona íntimamente con el control de la EM, es el hecho de usar un TME, opción que hoy en día se plantea, y mayoritariamente se lleva a cabo, desde el momento en que se hace el diagnóstico. En RAEEM sólo un 14,70% de pacientes (16 mujeres y 1 hombre) no estaba usando ningún TME antes de tener lugar el embarazo, o visto desde otro punto de vista, el 63% (n = 73) sí lo estaban usando cuando tiene lugar la concepción. Estas cifras son mucho mayores de lo que se daba a conocer hace años en registros similares al nuestro, como es el caso del registro Francés 2010-2015, donde el número de pacientes con TME influyendo en la concepción era mucho menor (210). Hay que tener en cuenta el contexto temporal, ya que, en aquel momento, era un criterio de buena práctica clínica, la contraindicación del embarazo bajo el uso de un TME, y lo habitual era realizar un período de lavado del fármaco. Hoy en día, disponemos de mucha información sobre la seguridad en el uso de TME, con lo que a medida que se publiquen datos en este sentido de cohortes de pacientes más modernas, apreciaremos como la tendencia es observar lo que sucede en RAEEM.

9.2 Evolución del embarazo en hombres y mujeres con EM

9.2.1. Uso de TME en el momento de la concepción

La decisión sobre mantener el TME hasta que se conoce la gestación, y por lo tanto influyendo directamente en la concepción del feto, está determinada por el control de la EM si la gestación es una decisión planificada, o bien, por la improvisación del paciente a la hora de concebir un hijo si la gestación es imprevista. Del segundo de los escenarios, han resultado muchos de los datos de seguridad de los que disponemos hoy en día, ya que sistemáticamente se les ha comunicado a los pacientes con EM bajo tratamiento, que deben usar medidas contraceptivas eficaces, por lo que no seguir esta recomendación, y usar el TME hasta que conocían el embarazo y lo comunicaban, ha

permitido conocer datos de seguridad sobre los tratamientos, que de otra manera hubiera sido difícil obtener.

Sin embargo, el primero de los escenarios, es el que se debe seguir cuando se abordan las cuestiones sobre planificación familiar en pacientes con EM, y no hacerlo de esta manera, expone al riesgo de empeoramiento de la enfermedad de forma notoria e innecesaria. En los pacientes RAEEM, ya hemos comentado que prevalecen las gestaciones planificadas, de hecho, analizamos si la estabilidad previa a la gestación era un factor tenido en cuenta para aconsejar mantener el TME durante el embarazo, apreciando diferencias estadísticamente significativas a favor de ello. No es de extrañar que esto suceda, siempre que el perfil del TME lo permita, y se realice un buen balance riesgo-beneficio, ya que hay muchos datos de seguridad que apoyan que estos fármacos no dan lugar a problemas de salud relevantes en el feto o RN (211).

En RAEEM, hay un número elevado de hombres y mujeres usando un TME cuando tiene lugar la concepción. Esto nos lleva a pensar que, en la actualidad, si el perfil del fármaco lo permite, se está imponiendo como una preferencia entre pacientes y profesionales.

Los TME empleados por estos pacientes, son en un gran porcentaje, aquellos que cuando tuvo lugar el registro, acababan de obtener, o quedaba poco tiempo, para la modificación de ficha técnica en relación con permitir su uso en la gestación. Estamos hablando de AG e INFBeta. En tercer y cuarto lugar, los pacientes del registro estaban usando DMF y NTZ respectivamente, cuyo uso está permitido siempre y cuando sea necesario para el control de la EM. Residualmente influyeron en la concepción el Fingolimod, Alemtuzumab o la Cladribina.

En el caso de Fingolimod, influyó en la concepción de dos hombres y una mujer. Como resultado de su uso, un bebé nació de forma prematura, y otros dos no tuvieron complicaciones médicas de ningún tipo. En el caso de la mujer, esta paciente comunicó la gestación como imprevista, y se le aplicaron inmunoglobulinas intravenosas tras el parto, para evitar el temido *efecto rebound* de este fármaco. Ni durante el embarazo ni en el año posterior de seguimiento presentó empeoramiento de la EM. Los bebés que nacieron bajo la influencia de Alemtuzumab, estaban sanos y sin incidencias. Y si hablamos de Cladribina, una gestación acabó en aborto, y otra en parto prematuro. Se comunicó un embarazo de un hombre con EM, bajo la influencia de Teriflunomida pero el paciente se perdió en el seguimiento. En el caso de estos TME que apenas tienen representación en el registro, sólo podemos extraer información descriptiva sobre su seguridad.

No todos los TME disponibles en el mercado durante el período de tiempo que abarca el estudio están representados, pues no hay gestaciones en pacientes que estuvieran usando Ocrelizumab, ni Rituximab, y quizá cuanto más reciente sea el estudio que consultemos, más probabilidad de que aparezcan reflejados en un mayor porcentaje el uso de estos y otros TME antiCD20 (212). En general, la cohorte del RAEEM, en lo que se refiere a uso de TME en la gestación, es bastante similar a grandes registros internacionales,

como es el caso del registro Alemán (213). En este registro hay un 76% de pacientes expuestas a TME, casi la mitad de los casos con AG e INF β , con unas tasas muy similares de aborto espontáneo, prematuridad, o porcentaje de brotes en el embarazo, que en nuestro registro.

Otro dato que podemos aportar es que en RAEEM a ningún paciente se le hizo *switch* de tratamiento, de un TME de alta eficacia a otro de menor eficacia pero más compatible con el embarazo, para mantenerle protegido de brotes. Y de igual manera, esta práctica no se llevó a cabo tras el parto, ya que hay poblaciones donde esta circunstancia se puede dar (214). Esta idea de poder hacer *switch* de TME se planteó en algunos grupos de expertos hace años, pero no es una práctica implementada en la actualidad.

9.2.2. Uso de TME durante el embarazo

A diferencia de lo que ocurre con el TME hasta que se conoce la gestación, mantenerlo en el embarazo es una medida que apenas se lleva a cabo. Lo más común es que cuando una mujer con EM comunica la gestación, la decisión sea retirar el TME, aprovechando el probable efecto favorable del embarazo en el control de la enfermedad.

Casi la mitad de las pacientes del RAEEM que estaban usando un TME cuando conocen el embarazo, lo mantuvieron durante un período de tiempo en la gestación (45%, n = 27), en concreto, la media de tiempo que lo usaron abarca casi la mitad del embarazo (4,7 meses). También en estos casos, se corrobora, que los TME usados estaban considerados como aptos (AG e INF β), y en el caso de NTZ, como necesario para el control de la enfermedad por su elevada actividad antes de la gestación.

9.2.3. Incidencias en el embarazo

Las complicaciones que tienen lugar durante la gestación de una mujer con EM no son diferentes, en la mayoría de los casos, a las observadas en mujeres sanas, o en otros grupos de mujeres con EM (91). Por ejemplo, en nuestro registro se comunicó un 6,04% de casos de diabetes gestacional (n = 5), cuando es una de las complicaciones más comunes en mujeres sanas, con tasas que rondan el 7%, y que además está en estrecha relación con la edad de la madre, entre otros factores (215). En general, el grado de gravedad de las complicaciones maternas, se catalogaron como leves/comunes, salvo el caso de infección por L. monocytogenes que supuso un parto por cesárea urgente. Sin embargo, en ninguna de las mujeres se registraron otros eventos, considerados como frecuentes en mujeres sin EM (ej: preclampsia-eclampsia, u oligohidramnios). Mención aparte merecen las siguientes complicaciones:

9.2.3.1. *Empeoramiento clínico (brote de EM)*

Lo habitual cuando una mujer con EM sufre un brote en la gestación, consiste en clasificar la severidad clínica del mismo, y en base a ello, decidir si es necesario recibir tratamiento sintomático en ese momento o no. En RAEEM, la tasa de brotes (7,72%, n = 6) en las mujeres gestantes fue baja, comparado con lo que se puede consultar en otros

registros (151), y sólo en un caso se hizo necesario la aplicación de un ciclo corto de corticoides en megadosis como tratamiento activo. Sucedió dentro del primer trimestre gestacional y su uso no se relacionó con ningún problema en el feto/RN. No fue necesario practicar RMN a ninguna de las pacientes, por lo que no podemos comunicar resultado alguno en este sentido. La bibliografía consultada expone que no está contraindicada la realización de esta prueba durante la gestación si es necesaria, y la precaución se centra en el uso de contraste gadolinio. En RAEEM, la mayoría de los casos de mujeres que sufrieron un brote (66,70%, n = 4), lo padecieron durante el tercer trimestre gestacional, lo que no se corresponde con lo que dio a conocer el estudio PRIMIS cuando se publicó, que hablaba de una disminución muy marcada del número de brotes en el embarazo, especialmente en el tercer trimestre. Encontramos relación entre sufrir un brote en el embarazo y un peor control de la EM en el año previo a la gestación, lo cual viene a poner de nuevo en valor la importancia de que la enfermedad se encuentre estable antes del embarazo. También hay que tener en cuenta que la existencia de brotes en la gestación puede deberse a la interrupción de un TME de alta eficacia antes del embarazo, basando esta decisión en el balance riesgo-beneficio. Entre nuestras pacientes, fue lo que sucedió en un 30% de casos (n = 2), cuyo TME habitual era el NTZ, de manera que en nuestra experiencia nos sumamos a las recomendaciones de expertos que aconsejan vigilar estrechamente a estas pacientes, advertir de los posibles riesgos de la interrupción del TME, e incluso si es posible por su perfil farmacológico, mantenerlo un tiempo del embarazo.

A pesar de los casos de las pacientes que sufrieron un brote en la gestación, en RAEEM también se cumple que la evolución de la EM durante el embarazo es favorable, ya que la TAB durante este periodo disminuyó de forma significativa.

9.2.3.2. Aborto

La ESHRE considera aborto espontáneo, al embarazo que finaliza de forma involuntaria, antes de la SG 22. El aborto no solo tiene repercusiones físicas para la madre, sino también un importante coste emocional. Se conoce, que el hecho de sufrir un aborto espontáneo, sobre todo cuando es una situación que se repite en el tiempo, predispone a más problemas en la siguiente gestación como sería un parto prematuro, placenta previa, BPN al nacer del bebé, o infecciones en el RN (216).

No se produjo ningún aborto en el grupo de hombres con EM del RAEEM. De ello se puede deducir, que si bien el tamaño de la muestra es pequeño (n = 16), no parece que la EM suponga un problema de fertilidad en este grupo de pacientes. Y como mencionamos anteriormente, tampoco podemos atribuir al uso de un TME un problema de fertilidad, ya que todos los hombres salvo tres estaban con un TME cuando se produce la concepción, y todas las gestaciones tuvieron como resultado un RN (sólo falta el dato de un hombre que se perdió en el seguimiento).

El total de abortos espontáneos, se concentran en el grupo de mujeres con EM, siendo un porcentaje muy próximo al comunicado en mujeres sanas de todo el mundo (15,30%) (208). El factor de riesgo principal para padecer un aborto espontáneo es la

edad, de manera que el riesgo crece de forma exponencial a partir de los 35 años si eres mujer y de los 40 años si eres hombre. La edad está estrechamente relacionada con las cromosomopatías como etiología del aborto espontáneo. Otros factores a tener en cuenta como favorecedores del aborto espontáneo son: la historia previa de abortos, el índice de masa corporal, la raza negra, o la exposición durante el embarazo a polución ambiental, tabaco o alcohol. En otras series de pacientes con EM, el porcentaje de abortos espontáneos se mantiene también similar a valores normativos de mujeres sin la enfermedad, o incluso es menor, lo que nos permite afirmar que la EM por sí misma no afecta a la fertilidad de las mujeres que padecen la enfermedad. Además, en nuestra serie de pacientes analizamos si sufrir un aborto espontáneo se relacionaba con la exposición a un TME durante la concepción y/o el embarazo, y no encontramos asociación directa, por lo que también afirmamos que los TME usados fueron seguros para las pacientes.

9.2.4. Uso de técnicas de reproducción asistida

En la actualidad, relacionado claramente con el incremento en la edad a la que las parejas deciden tener un hijo, está el aumento en el número de personas que tienen que recurrir a una TRA para conseguir el embarazo. La edad es el factor que más peso tiene en la aparición de problemas de fertilidad (217). En los pacientes con EM, ya expusimos que la edad a la que tienen un hijo es mayor que en población general, hecho que también se relaciona con que tengan que recurrir a una TRA en mayor proporción que las personas sanas (100).

El porcentaje de TRA en nuestra muestra es elevado teniendo en cuenta lo comunicado por la SEF en su informe de actividad de 2019 (218). Esta sociedad da a conocer anualmente los datos sobre las TRA practicadas en España. En el caso en concreto del período temporal de nuestro estudio, nos acogemos a los datos de 2019, ya que en 2020 con la pandemia Covid y las restricciones que ello supuso, no se pueden considerar como extrapolables los datos para la comparación con otros años. En nuestro país la tasa de TRA en el año mencionado ronda el 9%, pero Andalucía está a la cabeza en cuanto a número de procedimientos realizados. Es por esto que consideramos que en RAEEM no sólo la edad de los pacientes es un factor a tener en cuenta, que era incluso mayor que la edad media de las mujeres que no usaron TRA, si no también, que es un registro andaluz.

Registro Nacional de Actividad 2019-RegistroSEF

3.19 Cuadro resumen por comunidades autónomas

CCAA	Nº Centros Participantes			Total ciclos
	Total N (%) ⁽¹⁾	Públicos	Privados	N (%)
Total España	242	46	196	148.165
Andalucía	54 (22,3%)	10	44	21.599 (14,6%)
Aragón	7 (2,9%)	1	6	2.902 (2,0%)
Asturias	5 (2,1%)	1	4	1.187 (0,8%)
Islas Baleares	9 (3,7%)	2	7	2.789 (1,9%)
País Vasco	13 (5,4%)	2	11	9.395 (6,3%)
Islas Canarias	8 (3,3%)	2	6	4.386 (3,0%)
Cantabria	3 (1,2%)	1	2	879 (0,6%)
Castilla-La Mancha	8 (3,3%)	2	6	2.736 (1,8%)
Castilla y León	6 (2,5%)	2	4	2.346 (1,6%)
Cataluña	35 (14,5%)	6	29	31.160 (21,0%)
Extremadura	3 (1,2%)	1	2	1.834 (1,2%)
Galicia	12 (5,0%)	2	10	4.811 (3,2%)
Madrid	36 (14,9%)	7	29	32.335 (21,8%)
Murcia	10 (4,1%)	1	9	3.615 (2,4%)
Navarra	3 (1,2%)	1	2	1.273 (0,9%)
La Rioja	4 (1,7%)	1	3	1.169 (0,8%)
Comunidad Valenciana	25 (10,3%)	4	21	23.710 (16,0%)
Melilla	1 (0,4%)		1	39 (0,03%)

⁽¹⁾ Porcentaje respecto al total de centros participantes.

Informe actividad SEF 2019

Se han publicado artículos sobre la conveniencia de poder aplicar TRA en mujeres con EM, ya que hace años, se relacionaba el uso de estas técnicas con el empeoramiento de la enfermedad por la aparición de brotes (219). Los motivos que pueden explicar esto son: 1) se hacía siempre un período del lavado del TME de cara a practicar una TRA, ya que en aquel contexto temporal era la práctica habitual con cualquier TME, 2) el éxito de una TRA podía implicar un período de tiempo considerable, por lo que cuantos más ciclos se necesitaran para alcanzar la gestación, más tiempo sin TME, y más probable un empeoramiento clínico, y 3) por el uso de Agonistas de la GnRH para la estimulación ovárica obligada en muchas de estas técnicas. Hoy en día, se busca un enfoque fundamentado en la existencia de unidades multidisciplinares, para abordar las TRA en pacientes con comorbilidades relevantes como puede ser la EM (92). Hemos aprendido que el uso de Antagonistas de la GnRH se relaciona con una menor tasa de brotes de EM (97), y además algunos TME se pueden mantener todo el período de tiempo en que se lleva a cabo la TRA sin que por ello interfieran en el éxito de la técnica.

En RAEEM, la aplicación de TRA en las mujeres con EM ha sido segura. Ninguna de las pacientes experimentó un brote ni en la gestación, ni en el año posterior de seguimiento. Una limitación del estudio es que, si bien una de las variables recogidas era el tipo de TRA aplicada, no se recogió el tipo de fármaco usado para la estimulación ovárica (agonistas o antagonistas de la GnRH).

Sobre el uso de TME durante la TRA, algo más de la mitad de los pacientes, continuaron su tratamiento de forma habitual hasta que se produjo la gestación. Los

TME implicados pertenecen al grupo de los que tienen un buen perfil farmacológico de cara a afrontar el embarazo.

Como resultado de las TRA, ha nacido un elevado número de bebés, si lo comparamos con lo esperable para la población sana. La ESHRE en su informe del año 2018 (81) habla de que en España el número de bebés que nacen mediante TRA casi alcanza el 10%. Una posible explicación es que en los pacientes del RAEEM estas técnicas tienen una elevada tasa de éxito, ya que todos los que se sometieron a una de ellas, tuvo un bebé, y sólo en un caso la gestación resultó en aborto espontáneo. Por otro lado, también la ESHRE comunica aproximadamente un 12% de embarazos múltiples al usar TRA, y en este caso, el porcentaje de gemelos nacidos por TRA, con respecto al total de RN, sí se encuentra dentro de estos valores en nuestra muestra.

Por últimos, destacamos que las TRA, además de no empeorar la EM, fueron, en general seguras, pues las complicaciones detectadas en el embarazo de estas mujeres son pocas, y se pueden englobar dentro de lo habitual en mujeres sanas (ej: diabetes gestacional). En los RN, sí que apreciamos que había una mayor prevalencia de incidencias al nacimiento si habían sido concebidos usando alguna de estas técnicas, y en concreto había un riesgo más elevado de prematuridad. En los estudios consultados sobre TRA y EM, no se dan a conocer aspectos de la salud de los bebés, se centran sobre todo en la seguridad de las técnicas para la madre. Sin embargo, cuando consultamos bibliografía específica desde el punto de vista de la ginecología/obstetricia o de la pediatría, es sencillo encontrar datos que nos hablan de que estos bebés suelen tener mayor riesgo de defectos congénitos, prematuridad, BPN o CIR, que los bebés que se conciben por medios naturales (220). Es por esto que los datos del RAEEM se pueden considerar como esperables, o semejantes, a lo que encontramos en la población general.

9.2.5. Gestaciones múltiples

En RAEEM se registraron siete gestaciones múltiples, de las cuales tres resultaron en aborto (uno de ellos voluntario). Por lo tanto, partos múltiples fueron cinco, que suponen un 5.1% del total de partos de nuestra serie. Esta es una cifra realmente elevada, ya que, si nos remitimos a lo reportado por el INE, en nuestro país, en 2019, se comunicaron un total de 1,82% de partos múltiples (221). La explicación a un porcentaje tan elevado entre los pacientes del registro es que el 80% de esos partos múltiples son la consecuencia de una gestación múltiple que se logra mediante el uso de una TRA. Ya se expuso en la introducción de este trabajo que la gestación múltiple es una consecuencia común de los tratamientos de fertilidad, si bien es cierto, se considera un criterio de calidad, que el porcentaje de estas sea cada vez menor, pues son gestaciones que no están exentas de riesgos para la madre y para el feto.

9.2.6. El parto

Diferentes estadísticas consultadas, informan que, en nuestro país, en torno a un 25-27% de los partos tienen lugar por cesárea (222). Hace años se publicaron artículos donde se

ponía de manifiesto que por el mero hecho de que una mujer estuviera diagnosticada de EM, era motivo para que se decidiera practicar un parto por cesárea, ante el temor de los obstetras a posibles complicaciones neurológicas relacionadas con el trabajo de parto (223). Hoy en día, la enfermedad en sí misma no es un criterio para practicar una cesárea, y como apuntan consensos de neurólogos expertos en EM, como el Francés o el de Reino Unido, el parto de una mujer con EM debe considerarse de la misma forma que se hace en una mujer sana (160) (161). En RAEEM todas las decisiones obstétricas sobre el parto fueron tomadas por los ginecólogos siguiendo esa premisa, y el porcentaje de cesáreas practicado fue de un 20,50%, que es un valor significativamente menor que lo dado a conocer por ejemplo en el registro Italiano, donde llegan casi al 50% de cesáreas practicadas a las pacientes con EM (57). Sobre la analgesia epidural, creemos que ya está desterrado el mito de que su uso podía ser perjudicial para estas mujeres. Ya en el PRIMS describieron hallazgos a favor de que no había problemas derivados del uso de esta anestesia en mujeres con EM cuando daban a luz. En la actualidad es otra de las prácticas implantadas por los anestesiólogos con normalidad, asemejándose a lo que ocurre en mujeres sanas (224). Muestra de ello es que a casi a un 80% de mujeres del RAEEM se les puso analgesia epidural en el parto.

9.3 Salud del feto y RN de un paciente con EM

La salud de los 103 RN registrados en RAEEM fue buena. Las complicaciones médicas al nacimiento fueron pocas y en general, no revistieron gravedad. Resultados similares se obtienen por grupos de estudio de otros países, como es el caso del artículo publicado en 2019 en base a los resultados del estudio PREG-MS. Se trata de un registro prospectivo, llevado a cabo en EEUU, sobre 65 mujeres con EM que tienen embarazos a término, y hacen un seguimiento de sus bebés hasta 12 meses tras el parto. No describen complicaciones médicas relevantes, y tienen parámetros de prematuridad o BPN muy parecidos a lo ya conocido (152).

Fijándonos específicamente en la prematuridad de los RN de nuestro registro, la tasa de partos prematuros observada, está dentro de los valores comunicados para mujeres sanas sin EM (225). En cuanto al BPN, hay un elevado porcentaje de casos (16,50%) entre nuestros pacientes si lo referenciamos con lo que se ha dado a conocer en España, donde el porcentaje ronda el 8% (226). Está descrito, que en la población general, el BPN tiene que ver con factores como la mayor edad de la madre (ya expusimos que las mujeres del RAEEM son mayores que la media española), la existencia de enfermedades crónicas (como lo es la EM), la contaminación ambiental, o el consumo de tabaco. En otros registros españoles similares al nuestro, dan a conocer porcentajes elevados de BPN (155), como en nuestro caso, y en otros es menor (148). Evaluamos si la prematuridad, o el BPN, se podrían relacionar con el uso de un TME influyendo en la concepción, o durante el embarazo, pero no apreciamos tal relación, mismo resultado obtenido por grupos como el de Italia con el estudio retrospectivo publicado en 2022 (227).

9.4 Lactancia materna

9.4.1. Toma de decisiones

Las mujeres del RAEEM que se decidieron por dar lactancia no son un número muy elevado, teniendo en cuenta que la recomendación que más se promueve hoy en día, incluso en las mujeres con EM, es la de llevar a cabo la lactancia materna.

Nos interesó conocer el motivo por el cuál las pacientes no quisieron dar lactancia, identificando como principal argumento, que era su deseo/decisión en base a la información de la que disponían en ese momento (tanto de la lactancia en sí, como de su enfermedad). El motivo específico de la no lactancia no es una cuestión que se suele preguntar a las pacientes, ni reflejar en los artículos que tratan el tema, y por ello simplemente en muchos casos se da a entender que si no hay lactancia, es una decisión tomada por el neurólogo responsable, en relación con una re-introducción inmediata del TME tras el parto. Es interesante, porque en la relación médico-paciente suele imperar un cierto carácter paternalista, en el que el paciente deja que todas las decisiones que afectan a su salud las tome el médico, y en el caso que nos ocupa, no es así. Demuestra como los roles se compensan en la sociedad actual, y la información que proporciona el médico, quizá no es la más relevante para el paciente, que se sirve también de otras fuentes.

Se ha discutido mucho si los posibles beneficios que algunos estudios han apreciado en la lactancia materna sobre la evolución de la EM, en realidad no eran tal, sino que en gran medida estaban determinados por el hecho de que aquellas mujeres que decidían practicar lactancia eran las que mejor control de la enfermedad previo a la gestación tenían. Analizando esta circunstancia en la muestra de mujeres del RAEEM, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Aun a pesar de no alcanzar la significación, sí que se apreciaba una clara tendencia a que las mujeres que mejores valores de EDSS y TAB en el año previo al embarazo tenían, luego era las que se decidían por practicar lactancia. Parece lógico, de nuevo el sentir que la enfermedad está controlada, y encontrarse bien, predispone a adoptar medidas que por el contrario no se fomentarían.

9.4.2. Cómo se lleva a cabo la lactancia materna en las mujeres con EM

La lactancia materna puede ser de dos tipos: exclusiva o combinada. Es obvio, que en la primera opción el bebé exclusivamente se alimenta de la leche materna, mientras que en la segunda opción se combina la leche materna con leche de fórmula. También suele ser variable el tiempo que dura la lactancia, y si bien la OMS y otras sociedades aconsejan que sea exclusiva los seis primeros meses de vida del RN, no siempre se va a cumplir este período de tiempo, dependiendo de muchos factores (ej: repercusión negativa a nivel físico y mental de la lactancia, incompatibilidad de la lactancia con tareas diarias, o escasa cuantía en la producción de leche materna). Y por último, en nuestros días ya hay algunos TME que pueden convivir con la lactancia si es necesario, de manera que esta es otra variable a introducir en la forma en que una mujer con EM puede ejercer la lactancia (con o sin TME).

Las mujeres RAEEM cumplen mayoritariamente la recomendación OMS de lactancia materna exclusiva los seis primeros meses de vida del RN. El porcentaje de nuestras pacientes que optaron por practicar la lactancia usando de forma concomitante un TME no es muy elevado, y los TME usados tienen indicación aprobada en lactancia, por la seguridad demostrada en práctica clínica real. No se recogió como variable específica en el año de seguimiento de los pacientes, las posibles incidencias en salud de los RN, por lo que no podemos determinar si la lactancia bajo la influencia de un TME originó algún problema en el lactante. A pesar de ello, las publicaciones consultadas que se han fijado específicamente en el bienestar del lactante cuando la madre usa un TME, no comunican problemas de salud importantes, si bien dependiendo del TME, se vigilan unos aspectos u otros (193) (191).

9.4.3. Impacto de la lactancia en la evolución de la EM

Un foco de estudio muy activo en la actualidad es la discusión sobre si practicar lactancia materna tiene una repercusión positiva, neutra o negativa en la evolución de la EM. Quienes argumentan que es favorable se basan en que el período de lactancia, a nivel fisiológico, supone una prolongación del estado de embarazo, con progesterona y estrógenos manteniendo el ambiente anti-inflamatorio, y con el gran papel que desempeña en ese sentido también, la prolactina. En el extremo opuesto están aquellos que no aprecian tal beneficio, resaltando que, en muchos casos, los buenos datos reportados están más influenciados por la estabilidad de la EM antes de la gestación, por el uso de un TME hasta la concepción o incluso en el embarazo, o por la reintroducción temprana del TME tras el parto.

En nuestra experiencia debemos decir, que analizando por separado si practicar lactancia o no, tenía una repercusión específica sobre la evolución de la EM en el año de seguimiento, podemos decir que no había diferencias entre los grupos, con lo que no emitimos una recomendación específica en este sentido. Es más, hicimos ese mismo análisis teniendo en cuenta sólo a las mujeres que sí practicaban lactancia, para intentar relacionar si el tipo de lactancia (exclusiva vs combinada), el tiempo de lactancia (≤ 6 meses vs > 6 meses), o la influencia de un TME (con TME vs sin TME) podía arrojar algún beneficio, y tampoco apreciamos diferencias entre los grupos. Por tanto, nos sumamos a otros autores que abogan por que se realicen más estudios específicos sobre la repercusión de la lactancia en la evolución de la EM, y así poder sentar unas bases más firmes para aconsejar a nuestros pacientes.

9.5 Evolución de la EM tras el parto

Como los datos del RAEEM reflejan la práctica clínica real en el manejo de las cuestiones relacionadas con la planificación familiar en pacientes con EM, se considera ampliamente aceptado que no hay tratamientos que hayan demostrado eficacia a la hora de prevenir un brote tras el parto, por lo que es una práctica que no se lleva a cabo de forma rutinaria en los pacientes del registro. Sólo en un hospital se aplicó a cuatro de sus pacientes inmunoglobulinas intravenosas tras el parto, y ninguna tuvo un empeoramiento de la enfermedad, pero es un número tan reducido que no podemos

extraer una recomendación específica a favor teniendo en cuenta el conocimiento actual sobre el tema.

De forma general, sabemos que la evolución de la EM tras el parto está ligada a la posible aparición de un empeoramiento en la enfermedad, que puede estar determinado por: 1) mal control de la EM previo a la gestación, 2) aparición de brotes durante el embarazo, 3) mantener o no el TME hasta conocer la gestación, 4) tiempo que transcurre hasta la reintroducción del TME tras el parto, 5) practicar lactancia materna, o 6) la restitución, a niveles previos a la gestación, de los niveles de hormonas sexuales.

En RAEEM, el porcentaje de brotes tras el parto (14,70%), está dentro de lo esperable en una cohorte actual. Sobre los considerados clásicamente como factores favorecedores de esa circunstancia, podemos afirmar:

- No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de EDSS, o el número de brotes previo a la gestación, y padecer un brote en el año de seguimiento tras el parto.
- Ninguna de las mujeres que sufrieron un brote durante el embarazo experimentaron otro en el año de seguimiento tras el parto.
- No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre mantener el TME hasta que se conoce la gestación o no estar usando ningún tratamiento, y tener un brote en el año de seguimiento tras el parto.
- La mayoría de las pacientes que sufren un brote en el año de seguimiento tras el parto habían retomado el TME. En paralelo, decir que apenas existen publicaciones en las que se dé a conocer que las pacientes no reinician el tratamiento en algún momento tras el parto. No registramos el motivo exacto para que esto ocurriera, aunque algunos de los investigadores sí reportaron de forma voluntaria que la negativa de la paciente se relacionaba con la ausencia de percepción de enfermedad, o con querer practicar lactancia sin TME mientras se encontraran bien.
- Ya expusimos en el apartado anterior de esta discusión, que la lactancia materna no tuvo un impacto, ni positivo ni negativo, en la evolución de la EM en las mujeres del registro.

Es por todo esto, que podemos afirmar que el empeoramiento clínico experimentado por las mujeres tras la gestación se debe, probable y únicamente, a los factores hormonales que tanto influyen en la fisiopatología de la enfermedad, y que en el postparto se recuperan a niveles previos a la gestación, favoreciendo con ello un ambiente proinflamatorio en el organismo de la mujer.

Una limitación de nuestro estudio es que no se recogía el momento preciso en que tenía lugar el brote tras el parto. Aun a pesar de esto, sí que se aprecia como la TAB en el período de seguimiento de las pacientes volvía a incrementarse, con respecto a lo que sucedía en el embarazo, aunque sin llegar a alcanzar los niveles previos a la gestación. Y con respecto a la EDSS, la media al finalizar el año de seguimiento era muy similar a

los valores que tenían los pacientes antes de afrontar el embarazo, si bien es cierto que aquellas pacientes que sufrieron un brote en la gestación o tras el parto incrementaron su EDSS. Este comportamiento de la enfermedad es lo que se ha comunicado habitualmente en la evolución de la EM tras el parto, y que viene a apoyar que en realidad el embarazo no influye en el devenir futuro de la EM.

CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

1. La gestación transcurre sin complicaciones maternas relevantes, y las incidencias que tienen lugar, suelen estar presentes también en las mujeres sin EM. La tasa de abortos espontáneos, y las decisiones obstétricas en el parto, se asemejan a lo que sucede en la población general.
2. Los factores de riesgo implicados en un posible empeoramiento de la enfermedad durante el embarazo son: un control subóptimo de la EM en el año anterior a la gestación, que se trate de un embarazo imprevisto, o la interrupción de un TME de alta eficacia.
3. Las diferentes TRA fueron seguras, en ningún caso las pacientes experimentaron un brote de EM. Los RN por estas técnicas, presentaron más complicaciones médicas, en concreto, más prematuridad, hecho que también tiene lugar entre la población general.
4. La mayoría de los hombres y mujeres lleva a cabo la concepción bajo la influencia de un TME, y hasta un tercio de las mujeres también lo mantiene un periodo de tiempo durante la gestación. No se demuestra relación entre el TME que usaron los pacientes del registro durante la concepción y/o el embarazo, y el aborto espontáneo, la prematuridad o el BPN del RN.
5. La fertilidad masculina no se ve alterada por la EM, ni por el uso de un TME.
6. No hay incidencias significativas en la salud del feto/RN de un paciente con EM. Sí apreciamos un elevado porcentaje de BPN.
7. Las mujeres con EM que no llevan a cabo lactancia materna, mayoritariamente, es por decisión propia. Entre las que sí la practican, lo más común es seguir las recomendaciones de la OMS. La lactancia usando TME, es una opción que se está implementando en la práctica clínica habitual.
8. La estabilidad clínica es la norma cuando un paciente con EM quiere afrontar una gestación. En las mujeres con EM, comprobamos que el embarazo no modifica el pronóstico de la enfermedad. Analizando el posible impacto positivo de la lactancia en la evolución de la EM tras el parto, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Kurtzke J, Beebe J, Normal Jr J. Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans: 1. Race, sex, and geographic distribution. *Neurology*. 1979; 29(9 Pt 1): p. 1228-35.
2. García-López F, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Spain: a systematic review. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022; 22.
3. Bjornevik K, Cortese M, Healy B, Kuhle J, Mina M, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022; 375(6578): p. 296-301.
4. Degelman M, Herman K. Smoking and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 17: p. 207-16.
5. Hedstrom A, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler*. 2012; 18(9): p. 1334-6.
6. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J. Vitamin D and multiple sclerosis. An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 14: p. 35-45.
7. Guijarro-Castro C, Sánchez-Zapardiel E, Muñoz D, Fernández Ó, Leyva L, Castro-Panete MJ, et al. Mes de nacimiento, HLA-DRB1 y riesgo de esclerosis múltiple en la descendencia. *Rev Neurol*. 2016; 63(5): p. 201-5.
8. Baranzini S, Oksenberg J. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet*. 2017; 33(12): p. 960-70.
9. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Low frequency and rare coding variation contributes to multiple sclerosis risk. *Cell*. 2018; 175(6): p. 1679-1687.
10. Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Pérez-Sempere A. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol*. 2019; 69(1): p. 32-38.
11. Moral-Torres E, Fernández-Fernández O, Carrascal-Rueda P, Caballero-Martínez F, Monje-Martín D, Campos-Lucas F. Libro Blanco de la EM en España Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Francisco de Vitoria; 2020.

12. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018; 31(6): p. 752-759.
13. Koch-Henriksen N, Sorensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010; 9(5): p. 520-32.
14. Houtchens M. Multiple Sclerosis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2023; 56(2): p. 342-9.
15. Houtchens M, Kolb C. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol.* 2013; 260(5): p. 1202-1214.
16. Reich D, Lucchinetti C, Calabresi P. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018; 378(2): p. 169-80.
17. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2018; 391(10130): p. 1622-1636.
18. Haugen M, Frederiksen J, Degn M. B cell follicle-like structures in multiple sclerosis-With focus on the role of B cell activating factor. *J Neuroimmunol.* 2014; 273(1-2): p. 1-7.
19. Schweighoffer E, Tybulewicz V. Signalling for B cell survival. *Curr Opin Cell Biol.* 2018; 51: p. 8-14.
20. Frischer J, Weigand S, Guo Y, Kale N, Parisi J, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol.* 2015; 78(5): p. 710-21.
21. Lublin F, Reingold S, Cohen J, Cutter G, Sorensen P, Thompson A, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014; 83(3): p. 278-86.
22. Lublin F, Reingold S. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Results of an international survey. *Neurology.* 1996; 46(4): p. 907-11.
23. Compston A, Lassmann H, McDonald I. The story of multiple sclerosis. In Livingstone C, editor. *McAlpine's Multiple Sclerosis.*: Elsevier; 2006. p. 3-66.
24. Millar J, Allison R. Familial incidence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 1954; 23(Suppl. 2): p. 29-92.
25. Broman T, Bergmann L, Fog T, Gilland O, Hyllested K, Lindberg-Broman A, et al. Aspects on classification methods in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1965; 13(41): p. 543-548.

26. McDonald W, Halliday A. Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br Med Bull.* 1977; 33(1): p. 4-8.
27. Poser C, Paty D, Scheinberg L, McDonald W, Davis F, Ebers G, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983; 13(3): p. 227-231.
28. McDonald W, Compston D, Edan G, Goodkin D, Hartung H, Lublin F, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2001; 50(1): p. 121-127.
29. Polman C, Reingold S, Edan G, Fillipi M, Hartung H, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005; 58(6): p. 840-846.
30. Polman C, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen J, Fillipi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69(2): p. 292-302.
31. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): p. 162-173.
32. Tillman A. The effect of pregnancy on multiple sclerosis. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1950; 28: p. 548-82.
33. McAlpine D, Compston N. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *Q J Med.* 1952; 21(82): p. 135-67.
34. Sweney W. Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1953; 66(1): p. 124-30.
35. Millard J, Allison R, Cheeseman E, Merrett J. Pregnancy as a factor influencing relapse in disseminated sclerosis. *Brain.* 1959; 82: p. 417-26.
36. Ghezzi A, Caputo D. Pregnancy: a factor influencing the course of multiple sclerosis? *Eur Neurol.* 1981; 20(2): p. 115-7.
37. Poser S, Poser W. Multiple sclerosis and gestation. *Neurology.* 1983; 33(11): p. 1422-7.
38. Korn-Lubetzki I, Kahana E, Cooper G, Abramsky O. Activity of multiple sclerosis during pregnancy and puerperium. *Ann Neurol.* 1984; 16(2): p. 229-31.

39. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998; 339(5): p. 285-291.
40. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004; 127(6): p. 1353-1360.
41. Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis: The children of PRIMIS. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006; 108(3): p. 266-270.
42. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, Boz C, Trojano M, Lugaresi A, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014; 20(6): p. 739-746.
43. The IFNB Study Group. Interferon beta-1b es effective en relapsing-remitting multiple sclerosis I. Clinical results of a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology.* ; 43(4): p. 655-661.
44. Johnson K. Management of relapsin/remitting multiple sclerosis with copolymer 1 (Copaxone). *Mult Scler.* 1996; 1(6): p. 325-6.
45. Jacobs L, Cookfair D, Rudick R, Hender R, Ricket J, Salazar A, et al. Intramuscular Interferón beta 1-a for disease progression in relapsing múltiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996; 39: p. 285-294.
46. Sheremata W, Volmer T, Stone L, Willmer-Hulme A, Koller M. A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS. *Neurology.* 1999; 52: p. 1072-1074.
47. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: : 24-month clinical and RM1 outcome. *J Neurol.* 1997; 4: p. 153-159.
48. Bracanti S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in Multiple Sclerosis: Are we ready for regulatory approval? *Front Immunol.* 2021; 12.
49. Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis. *Immunology.* 2019; 156(1): p. 9-22.
50. Mendibe-Bilbao M, Boyero-Durán S, Bárcena-Llona J, Rodríguez-Antigüedad A. Esclerosis múltiple, maternidad y cuestiones relacionadas con el género. *Neurologia (Engl Ed.).* 2019; 34(4): p. 259-269.

51. Fritz M, Speroff I. Clinical gynecologic endocrinology and infertility Philadelphia: Lip-pincott Williams and Wilkins; 2011.
52. Gold S, Chalifoux S, Giesser B, Voskhul R. Immune modulation and increase neurotrphic factor production in multiple sclerosis patients treated with testosterone. *J Neuroinflammation*. 2008; 5(32).
53. Chitnis T. The role of testosterone in MS risk an course. *Mult Scler*. 2018; 24(1): p. 36-41.
54. Sicotte N, Giesser B, Tandon V, Klutch R, Steinert B, Drain A, et al. Testosterone treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2007; 64(5): p. 683-8.
55. Weinshenker B, Hader W, Carriere W, Baskerville J, Ebers G. The influence of pregnancy on disability from multiple sclerosis: a population-based study in Middlesex County, Ontario. *Neurology*. 1989; 39(11): p. 1438-1440.
56. Houtchens M, Edwards N, Scheneider G, Stern K, Phillips A. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology*. 2018; 91(17): p. e1559-e1569.
57. Moccia M, Affinito G, Fumo M, Giordana R, Di Gennaro M, Mercogliano M, et al. Fertility, pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis: a population-based study from 2018 to 2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023; jnnp-2022-330883.
58. Rankin K, Bove R. Caring for women with multuiple sclerosis across the lifespan. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018; 18(8): p. 36.
59. Pakenham K, Tilling J, Cretchley J. Parenting difficulties and resources: the perspective of parents with multiple sclerosis. *Rehabi Psychol*. 2012; 57(52).
60. Carvalho A, Veiga A, Morgado J, Tojal R, Rocha S, Vale J, et al. Esclerosis múltiple y decisión de la maternidad: estudio observacional en pacientes portuguesas. *Rev Neurol*. 2014; 59(12): p. 537-542.
61. Rassmusen P, Magyari M, Moberg J, Bogelund M, Jenssen A, Madsen K. Patient awareness about familiy planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 24: p. 129-134.
62. Magyari M, Henriksen-Hoch N, Pflieger C, Sorensen P. Reproduction and the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 19(12): p. 1604-9.
63. Hedstrom A, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Reverse causality behind the association between reproductive history and MS. *Mult Scler*. 2014; 20(4): p. 406-11.

64. Glazer C, Tottenborg S, Giwercman A, Brauner E, Eisenberg M, Vassard D, et al. Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: A register-based cohort study. *Mult Scler.* 2018; 24(14).
65. Kopp T, Pinborg A, Glazer C, Magyari M. Assisted reproductive technology treatment and risk of multiple sclerosis - a Danish cohort study. *Fertil Steril.* 2023; 119(2): p. 291-299.
66. Zuluaga M, Otero-Romero S, Rovira A, Perez-Hoyos S, Arrambide G, Negrotto L, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology.* 2019; 92(13): p. e1507-e1516.
67. Roux T, Courtillet C, Debs R, Touraine P, Lubetzcki C, Papeix C. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol.* 2015; 262(4): p. 957-60.
68. Celik D, Pyraz E, Bingol A, Idiman E, Ozakbas S, Kaya D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: gender differences. *J Neurol Sci.* 2013; 324(1-2): p. 317-20.
69. te Velde R, Pearson P. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update.* 2002; 8(2): p. 141-54.
70. Ebers G, Sadovnick A, Dymant D, Yee I, Willer C, Risch N, et al. Parent of origin effect in multiple sclerosis: observations in half siblings. *Lancet.* 2004; 363(9423): p. 1773-4.
71. Ebers C, Sadovnick A, Risch N. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian collaborative study group. *Nature.* 1995; 377(6545): p. 150-1.
72. Vayena E, Rowe P, Griffin P. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Report of a meeting on "Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction" Ginebra: World Health Organization; 2002.
73. Niederberg C, Pellicer A, Cohen J, Gradner DK, Palermo GD, O'Neill CL, et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril.* 2018; 110(2): p. 185-324.
74. Steptoe P, Edwards R. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet.* 1978; 2(8085): p. 366.
75. Veiga Lluçh A. 30 años desde el primer bebé FIV en España. *Revista de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción.* 2014; 19(1): p. 48.
76. Fundación Víctor Grífols i Lucas. Treinta años de técnicas de reproducción asistida. 35th ed. Lucas FVGi, editor. Barcelona: Fundació Víctor Grífols i Lucas;

2015.

77. ESHRE. Web oficial de la Sociedad Europea de Embriología y Reproducción Asistida. [Online]; 2023. Acceso 28 de Juniode 2023. Disponible en: <https://www.eshre.eu/en/>.
78. SEF. Sitio web oficial de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF). [Online]; 2023. Acceso 27 de Juniode 2023. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/>.
79. Jefatura del estado "BOE". Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. 27 de Mayo de 2006. número 126. Referencia BOE-A-2006-9292.
80. España MdSdGd. Sitio web oficial de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNHRA). [Online]; 2023. Acceso 28 de Juniode 2023. Disponible en: <https://cnrha.sanidad.gob.es/>.
81. Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka M, Motrenko T, Smeenk J, et al. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. Hum Reprod Open. 2022; 3: p. 1-20.
82. Lewis V. Vademecum Austin: Landes Bioscience; 2007.
83. Vlaisavljevic V, Apter S, Capalbo A, D'Angelo A, Gianaroli L, Gresinger G, et al. The Maribor consensus: report of an expert meeting on the development of performance indicators for clinical practice in ART. Hum Reprod Open. 2021; 3.
84. Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer after IFV and ICSI: a Cochrane review. Hum Reprod. 2005; 10: p. 2681-7.
85. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Técnicas de reproducción asistida. URL: https://sego.es/mujeres/Reproduccion_asistida.pdf. Última consulta: 28 de Junio de 2023.
86. Bahadur G, Homburg R, Bosmans J, Huirne F J, Hintridge P, Jayaprakasan K, et al. Observational retrospective study of UK national success, risks and costs for 319,105 IVF/ICSI and 30,669 IUI treatment cycles. BMJ Open. 2020; 10(3): p. e034566.
87. Oseguera-López I, Ruíz-Díaz S, Ramos-Ibeas P, Pérez-Cerezales S. Novel techniques of sperm selection improving IVF and ICSI outcomes. Front Cell Dev Biol. 2019; 29(7): p. 298.
88. Amato M, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: Impact of disease-modifying drugs. CNS Drugs. 2015; 29(3): p. 207-20.

89. Pakenham K, Fleming M. Relations between acceptance of multiples sclerosis and positive and negative adjustments. *Psychol Health*. 2011; 10: p. 1292-309.
90. Coyle P. Managment of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9(3): p. 198-210.
91. Macdonald S, McElrath T, Hernández-Díaz S. Pregnancy outcomes in women with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2019; 188(1): p. 57-66.
92. Oreja Guevera C, Rabanal A, Hernandez Rodriguez C, Aladro Benito Y, Mendibe Bilbao M, Gonzalez Suarez I, et al. Assisted Reproductive Techniques in Multiple. *Neurol Ther*. 2023;(12): p. 427-439.
93. Soelberg S, Giovannoni G, Montalban X, Taheim C, Zaratini P, Comi G. The multiple sclerosis care unit. *Mult Scler*. 2019; 25(5): p. 627-36.
94. Coyle P, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: an evidencen-based review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 32: p. 54-63.
95. Riis Jolvin L, Due Larsen M, Fedder J, Mertz N. Live birth in women with multiple sclerosis receiving assited reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2020; 40(5): p. 711-8.
96. Al-Inany H, Youssef M, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. GnRH antagonists are safer than agonists: an update of a Cochrane review. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(4): p. 435.
97. Bove R, Rankin K, Lin C, Zhao C, Correale J, Hellwig K, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: case series and meta-analysis. *Mult Scler*. 2020; 26(11): p. 1410-9.
98. Whelan JJ, Vlahos N. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2000; 73(5): p. 883-96.
99. Mitchel L, Foucher Y, Vukusic S, Confraveux C, de Séze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(8): p. 796-802.
100. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2013; 149(2): p. 219-224.
101. Prévinaire J, Lecourt G, Soler J, Denys P. Sexual disorders in men with multiple sclerosis: evaluation and management. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014; 57(5): p. 329-36.

102. Fode M, Ohl D, Sonksen J. A step-wise approach to sperm retrieval in men with neurogenic anejaculation. *Nat Rev Urol.* 2015; 12(11): p. 607-16.
103. Biogen. TECGISTRY (Tecfidera pregnancy Registry). [Online]; 2023. Acceso 30 de Junio de 2023. Disponible en: <https://www.tecfiderapregnancyregistry.com/Home>.
104. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano L, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (Natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol.* 2016; 16(1): p. 150.
105. Jokubaitis V, Dobson R. Family planning is the second most relevant factor for treatment decisions after disease activity-commentary. *Mult Scler.* 2020; 26(6): p. 641-644.
106. Webb E, Meads D, Eskyté I, Ford H, Bekker H, Chataway J, et al. The impact of reproductive issues on preferences of women with relapsing multiple sclerosis for disease-modifying treatments. *Patient.* 2020; 13(5): p. 583-597.
107. Eskyte I, Manzano A, Pepper G, Pavitt S, Ford H, Bekker H, et al. Understanding treatment decisions from the perspective of people with relapsing-remitting multiple sclerosis: a critical interpretive synthesis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 27: p. 370-377.
108. Manzano A, Ford H, Pepper G, Chataway K, Schmierer K, Meads D, et al. CRIMSON-Considering Risk and benefits In Multiple Sclerosis treatment Selection. 2019.
109. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Acetato de glatiramer. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80933/80933_ft.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
110. Kaplan S, Zeygarnik M, Stern T. Pregnancy, Fetal, and Infant outcomes following maternal exposure to Glatiramer acetate during pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf.* 2022; 45(4): p. 345-357.
111. Massarotti C, Sbragia E, Gazzo I, Stigliani S, Inglese M, Anserini P. Effect of multiple sclerosis and its treatments on male fertility. *J Clin Med.* 2021; 10(22): p. 5401.
112. Pecori C, Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastó L, et al. Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol.* 2014; 14: p. 114.

113. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Plegridy. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/114934005/P_114934005.html.pdf. Última consulta: 30 de Junio de 2023.
114. FDA. Avonex. Resumen de las características del producto. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/ifnbchi0314031b.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
115. EMA. Betaferon. Resumen características del producto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_en.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
116. EMA. Rebif. Resumen de las características del producto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_es.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
117. Andersen J, Sellebjerg F, Magyari M. Pregnancy outcomes after early fetal exposure to injectable first-line treatments, dimethyl fumarate, or natalizumab in Danish women with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2023; 30(1): p. 162-171.
118. Lu E, Zhu F, Zhao Y, Van der Kop M, Synnes A, Dahlgren L, et al. Birth outcomes in newborns fathered by men with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *CNS Drugs.* 2014; 28(5): p. 475-482.
119. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Fingolimod. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11677005/FT_11677005.html.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
120. Novi G, Ghezzi A, Pizzorno M, Lapucci C, Bandini F, Annovazzi P, et al. Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017; 4(5): p. e377.
121. Hellwig K, Tokic M, Thiel S, Hemat S, Timmesfeld N, Ciplea A, et al. Multiple Sclerosis Disease Activity and Disability Following Cessation of Fingolimod for Pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023; 10(4): p. e200126.
122. Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen J, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology.* 2014; 82(8): p. 674-680.
123. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Siponimod. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191414003/FT_1191414003.html.pdf.

Última consulta: 27 de Junio de 2023.

124. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ozanimod.URL:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201442001/FT_1201442001.html.pdf.
Última consulta: 27 de Junio de 2023.
125. EMA. Ficha técnica de Ponesimod. URL:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_es.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
126. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Dimetilfumarato.URL:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837001/FT_113837001.html.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
127. Gold R, Philliips J, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, et al. Delayed-release dymethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing exprience. *Neurol Ther.* 2015; 4(2): p. 93-104.
128. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Teriflunomida.URL:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113838002/FT_113838002.html.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
129. Vukusic S, Coyle P, Jurgensen T, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler.* 2020; 26(7): p. 829-36.
130. Martinelli V, Colombo B, Costa D, Libera D, Moiola L, Falini A, et al. Recurrent disease-activity rebound in a patients with multiple sclerosis after Natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler.* 2016; 22(11): p. 1506-1508.
131. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Natalizumab.URL:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06346001/FT_06346001.html.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
132. Yeh W, Widyastuti P, Van der Walt A, Stankovick J, Havrdova E, Horakova D, et al. Natalizumab, Fingolimod, and Dimethyl Fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. *Neurology.* 2021; 96(24): p. e2989-e3002.

133. Triplett J, Viyajan S, Rajanayagam S, Tuch P, Kermode A. Pregnancy outcomes amongst multiple sclerosis females with third trimester Natalizumab use. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 40: p. 1-4.
134. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Alemtuzumab. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/112869001/FT_112869001.html.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
135. Margolin D, Rizzo M, Smith G, Arnold D, Cohen J, Coles A, et al. Alemtuzumab treatment has no adverse impact on sperm quality, quantity or motility: a CARE-MS substudy. *J Neurol Sci*. 2013; 333: p. e375-376.
136. Russo C, Lanzillo R, Francesco S, Marcello M, Antonio C, Vincenzo B. Pregnancy outcomes in alemtuzumab treated women with multiple sclerosis: a case series. *Neurol Sci*. 2021; 42(8): p. 3427-3430.
137. Leist TP WR. Cladribine: mode of action and implications for treatment of. *Clin Neuropharmacol*. 2011; 34(1): p. 28-35.
138. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cladribina. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171212001/FT_1171212001.html.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
139. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ocrelizumab. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171231001/FT_1171231001.html.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
140. D'Amico E, Zanghi A, Calogero A, Patti F. Male fertility in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab and ocrelizumab: a prospective case-control study. *Mult Scler*. 2021; 27(14): p. 2284-2287.
141. Gitman V, Stavropoulos A, Saenz V, Pasquarelli M, Zecevic D, Devonshire V. Pregnancy outcomes of women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab in Canada: a descriptive analysis of real world data. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 62: p. 103792.
142. Bove R, Hellwig K, Pasquarelli N, Borriello F, Dobson R, Oreja-Guevara C, et al. Ocrelizumab during pregnancy and lactation: Rationale and design of the MINORE and SOPRANINO studies in women with MS and their infants. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 64: p. 103963.
143. Smith J, Hellwig K, Fink K, Lyell D, Piehl F, Langer-Gould A. Rituximab, MS,

and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020; 7(4): p. e734.

144. EMA. Kesimpta. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_es.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
145. Kelly V, Nelson L, Chakravarty E. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology*. 2009; 73: p. 1831-1836.
146. Goldcare A, Pakpoor J, Goldcare M. Perinatal characteristics and obstetric complications in mothers with multiple sclerosis: Record-linkage study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 12: p. 4-8.
147. Lopez-Leon S, Geissbühler Y, Sabidó M, Turkson M, Wahlich C, Morris J. A systematic review and meta-analyses of pregnancy and fetal outcomes in women with multiple sclerosis: a contribution from the IMI2 ConcePTION project. *J Neurol*. 2020; 267(9): p. 2721-2731.
148. Cuello J, Martínez-Ginés M, Martín-Barriga M, de Andrés C. Multiple sclerosis and pregnancy: a single-centre prospective comparative study. *Neurologia*. 2017; 32(2): p. 92-98.
149. Jesus-Ribeiro J, Correia I, Martins A, Fonseca M, Marques I, Batista S, et al. Pregnancy in multiple sclerosis: a Portuguese cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 17: p. 63-68.
150. Fong A, Chau C, Quant C, Duffy J, Pan D, Ogunyemi D. Multiple sclerosis in pregnancy: prevalence, sociodemographic features, and obstetrical outcomes. *J Maternal Fetal*. 2018; 31(3): p. 382-387.
151. Bsteh G, Algrang L, Hegen H, Auer M, Wurth S, Di Pauli F, et al. Pregnancy and multiple sclerosis in the DMT era: a cohort study in Western Austria. *Mult Scler*. 2020; 26(1): p. 69-78.
152. Mahlanza T, Manieri M, Klawiter E, Solomon A, Lathi E, Ioenete C, et al. Prospective growth and developmental outcomes in infants born to mothers with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021; 27(1): p. 79-89.
153. Pastó L, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Giannini M, Razzolini L, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol*. 2012; 12: p. 165.
154. Van der Kop M, Pearce M, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao A, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011; 70(1): p. 41-50.

155. Berenguer-Ruiz L, Gimenez-Martínez J, Palazón-Bru A, Perez-Sempere A. Relapses and obstetric outcomes in women with multiple sclerosis planning pregnancy. *J Neurol*. 2019; 266(10): p. 2512-2517.
156. Xiao W, Liu X, Liu Y, Zhang D, Xue F. The relationship between maternal corticosteroid use and orofacial clefts. A meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2017; 67: p. 99-105.
157. Bjorn A, Nielsen R, Noorgard M, Nohr E, Ehrenstein V. Risk of miscarriage among users of corticosteroid hormones: a population-based nested case control study. *Clin Epidemiol*. 2013; 5: p. 287-294.
158. Laugesen K, Byrjalsen A, Froslev T, Olsen M, Sorensen H. Use of glucocorticoids during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a nationwide Danish cohort study. *BMJ Open*. 2017; 7(9): p. e016825.
159. Smets I, Van Deun L, Bohyn C, van Pesch V, Vanopdenbosch L, Dive D, et al. Corticosteroids in the management of acute multiple sclerosis exacerbations. *Acta Neurol Belg*. 2017; 117(3): p. 623-633.
160. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovanonni G, Nelson-Piercy C, A Brex P. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: "Association of British Neurologists" guidelines. *Pract Neurol*. 2019; 19(2): p. 106-114.
161. Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, Maillart E, Michel L, Leray E, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler*. 2023; 29(1): p. 11-36.
162. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004; 251(9): p. 1133-1137.
163. Colpo A, Marson P, Pavanello F, Tison T, Gervasi M, Zambon A, et al. Therapeutic apheresis during pregnancy: a single center experience. *Transfus Apher Sci*. 2019; 58(5): p. 652-658.
164. Cañibano B, Deleu D, Mesraoua B, Melikyan G, Ibrahim F, Hanssens Y. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess*. 2020; 9(1): p. 20-36.
165. Lum M, Tsiouris J. MRI safety considerations during pregnancy. *Clin Imaging*. 2020; 62: p. 69-75.
166. Schubert C, Steinberg L, Peper J, Ramien C, Hellwig K, Kopke S. Postpartum relapse risk in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry. 2023;: p. Published online. doi: 10.1136/jnnp-2022-330533.
167. Vukusic S, Ionescu I, Cornu C, Bossard N, Durand-Dubief F, Cotton F, et al. Oral norgestrel acetate and transdermal 17-beta-estradiol for preventing post-partum relapses in multiple sclerosis: The POPARTMUS study. *Mult Scler*. 2021; 27(9): p. 1458-1463.
 168. Leguy S, Lefort M, Lescot L, Michaud A, Vukusic S, Le Page E, et al. COPP-MS: COrticosteroids during the Post-Partum in relapsing Multiple Sclerosis patients. *J Neurol*. 2022; 269(10): p. 5571-5581.
 169. Rodrigues Rosa G, Terrence O'Brien A, de Almeida Guimaraes Nogueira E, Martinez de Carvalho V, Castedo Paz S, Dadalti Fragoso Y. There is no benefit in the use of postnatal intravenous immunoglobulin for the prevention of relapses of multiple sclerosis: findings from a systematic review and meta-analysis. *Arq Neuro Psiquiatr*. 2018; 76(6): p. 361-366.
 170. Alhomoud M, Khan A, Alhomoud I. The potential preventive effect of pregnancy and breastfeeding on multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2021; 84(2): p. 71-84.
 171. Loreface L, Fronza M, Fenu G, Frau J, Coghe G, D'Alterio M, et al. Effects of pregnancy and breastfeeding on clinical outcomes and MRI measurements of women with multiple sclerosis: an exploratory real-world cohort study. *Neurol Ther*. 2022; 11(1): p. 39-49.
 172. Novo A, Castelo J, de Sousa A, Amorim I, Alves J, Calejo M, et al. Pregnancy outcomes in Portuguese women with multiple sclerosis: the PREGNIMS study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 28: p. 172-6.
 173. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, Hegen H, Di Pauli F, Auer M, et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: insights from a 10 year observational study. *PLoS One*. 2016; 11(7): p. e0158978.
 174. World Health Organisation. [Online]; 2023. Acceso 16 de Junide 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/breastfeeding>.
 175. Sociedad Española de Pediatría. [Online]; 2023. Acceso 16 de Junide 2023. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-nutricion-y-lactancia-materna>.
 176. Markianos M, Koutsis G, Evangelopoulos ME, Mandellos D, Sfagos C. Serum and Cerebrospinal Fluid Prolactin levels in Male and Female Patients with Clinically-Isolated Syndrome or Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Neuroendocrinol*. 2010; 22(6): p. 503-508.
 177. Chikanza I. Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo

- observations. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 876(1): p. 119-130.
178. Gulick EE, Halper J. Influence of infant feeding method on postpartum relapse of mothers with MS. *Int J MS Care.* 2002; 4(4): p. 183-191.
179. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moiola L, Patti F, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011; 77(2): p. 145-150.
180. Nelson LM, Franklin GM, Jones MC, Belendiuk G, Kasper B, Klatzman D, et al. Risk of Multiple Sclerosis Exacerbation During Pregnancy and Breast-feeding. *JAMA.* 1988; 259(23): p. 3441-3443.
181. Hellwig K, Rockhoff M, Hersbritt S, Pharm D, Borisow N, Haghikia A, et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol.* 2015; 72(10): p. 1132-1138.
182. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers KB, et al. Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in Women With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2009; 66(8): p. 958-963.
183. Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, Lazar A, Waubant E. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol.* 2020; 77(3): p. 327-338.
184. Karahan S, Boz C, Terzi M, Aktoz G, Sen S, Ozbudun B, et al. Methylprednisolone Concentrations in Breast Milk and Serum of Patients with Multiple Sclerosis Treated with IV Pulse Methylprednisolone. *Clinl Neurol Neurosurg.* 2020; 197: p. 106118.
185. Boz C, Terci M, Karahan S, Sen S, Sarac Y, Mavis M. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24(9): p. 1205-1211.
186. Wang P, Chong S, Kielar A, Kelly A, Knoepp U, Mazza M, et al. Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. *Am J Roentgenol.* 2012; 198(4): p. 778-84.
187. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Dotarem. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67489/67489_ft.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
188. Sociedad Francesa de Radiología. Recomendaciones sobre el uso de contraste gadolinio en RMN. URL: <https://www.sfraura.com/media-1604906719-fiche-gadolinium2020/fiche-cirtaci-utilisation-du-gadolinium/>. Última consulta: 27 de

Junio de 2023.

189. Mitchell KB, Fleming MM, Anderson PO, Giesbrandt JG. ABM Clinical protocol #30: Radiology and Nuclear Medicine Studies in Lactating Women. *Breastfeed Med.* 2019; 14(5): p. 290-294.
190. Sánchez-Velasco S, Midaglia L, Vidal-Jordana Á, Castillo F, Horno R, Carreras E, et al. Fármacos modificadores de la enfermedad en la esclerosis múltiple durante la lactancia: revisión de la evidencia actual. *Rev Neurol.* 2023; 76(1): p. 21-30.
191. Capone F, Albanese A, Quadri G, Di Lazzaro V, Falato E, Cortese A, et al. Disease-Modifying Drugs and Breastfeeding in multiple sclerosis: A narrative literature review. *Front Neurol.* 2022; 13: p. 851413.
192. Ciplea AI, Kurzeja A, Thiel S, Haben S, Alexander J, Adamus E, et al. Eighteen-month safety analysis of offspring breastfed by mothers receiving glatiramer acetate therapy for relapsing multiple sclerosis-COBRA study. *Mult Scler.* 2022; 28(10): p. 1641-1650.
193. Ciplea AI, Langer-Gould A, Stahl A, Thiel S, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN-beta or glatiramer acetate. One year infant outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7(4): p. e757.
194. Houtchens M, Mahlanza T, Ciplea A, Manieri M, Ramia N, Zhao Y, et al. Peginterferon beta 1a concentrations in breast milk of lactating multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 60(103700).
195. Proschmann U, Haase R, Inojosa H, Akgün K, Ziemssen T. Drug and neurofilament levels in serum and breastmilk of women with multiple sclerosis exposed to natalizumab during pregnancy and lactation. *Front Immunol.* 2021; 12: p. 715195.
196. Proschmann U, Thomas K, Thiel S, Hellwig K, Ziemssen T. Natalizumab during pregnancy and lactation. *Mult Scler.* 2018; 24(12): p. 1627-1634.
197. Ciplea A, Langer-Gould A, De Vries A, Schaap T, Thiel S, Ringelstein M, et al. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7(4): p. e723.
198. Krysko K, Bove R, Dobson R, Jokubaitis V, Hellwig K. Treatment of women with multiple sclerosis planning pregnancy. *Cur Treat Options Neurol.* 2021; 23(4): p. 11.
199. Anderson A, Jacobs D, LaHue S, Ciplea A, Brandstadter R, Fabian M, et al.

- Ocrelizumab in postpartum women with multiple sclerosis: low transfer into breast milk and reassuring infant development in a multicenter cohort. ECTRIMS 2022 Forum. Session PS2. Abstract P413.
200. Krysko K, LaHue S, Anderson A, Rutatangwa A, Rowles W, Schubert R, et al. Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019; 7(1): p. e637.
 201. Rod B, Torkildsen O, Myhr K, Bo L, Wergeland S. Safety of breast feeding during rituximab treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022; 94(1): p. 38-41.
 202. Sammaritano L, Bermas B, Chakravarty E, Chambers C, Clowse M, Lockshin M, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(4): p. 529-556.
 203. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Mabthera. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/98067002/FT_98067002.html.pdf. Última consulta: 27 de Junio de 2023.
 204. Galati A, McElrath T, Bove R. Use of B-cell-depleting therapy in women of childbearing potential with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Clin Pract*. 2022; 12(2): p. 154-163.
 205. INE (Instituto Nacional de Estadística). [Online]; 2023. Acceso 19 de Junio de 2023. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=2853>.
 206. INE (Instituto Nacional de Estadística). [Online]; 2023. Acceso 19 de Junio de 2023. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1433#!tabs-tabla>.
 207. De las Heras V, De Andrés C, Téllez N, Tintoré M. Pregnancy in multiple sclerosis patient treated with immunomodulators prior to or during parto of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler*. 2007; 13(8): p. 981-984.
 208. Quenby S, D Gallos I, Dhillon-Smith R, Podsek M, Stepheson M, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic cost of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021; 397(10285): p. 1658-1667.
 209. Alwan S, Yee I, Dybalski M, Guimond G, Dwosh E, Greenwood T, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler*. 2013; 19(3): p. 351-8.

210. Tillaut H, Degrémont A, Kerbart S, Roux J, Le Page E, Mainguy C, et al. Pregnancy in women with multiple sclerosis in France from 2010 to 2015: incidence, outcomes, and exposure to disease-modifying therapies. *Mult Scler*. 2022; 28(5): p. 778-789.
211. Krysko K, Dobson R, Alroughani R, Amato M, Bove R, Ciplea A, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2023; 22(4): p. 350-366.
212. Dobson R, Rog D, Ovidia C, Murray K, Hughes S, Ford H, et al. Anti-CD20 therapies in pregnancy and breast feeding: a review and ANB guidelines. *Pract Neurol*. 2023; 23(1): p. 6-14.
213. Thiel S, Ciplea A, Gold R, Hellwig K. The German multiple sclerosis and pregnancy registry: rationale, objective, design, and first results. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14(17562864211054956).
214. Saposnik G, Andhavarapu S, Fernández Ó, Kin H, Wiendl H, Foss M, et al. Effect of desire for pregnancy on decisions to escalate treatment in multiple sclerosis care; differences between MS specialists and non-MS specialists. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 57(103389).
215. Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho M, Gonzalez N, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetología*. 2005; 48: p. 1135-41.
216. ESHRE Guideline Group on RPL. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;(2): p. hoy004.
217. van Houten E, Themmen A, Visser A. Anti-Müllerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function. *Ann Endocrinol*. 2010; 71(3): p. 191-7.
218. (SEF) SEdF. Informe estadístico de Técnicas de Reproducción Asistida. Registro Nacional de actividad. Sociedad Española de Fertilidad. URL: https://cnrha.sanidad.gob.es/registros/pdf/Informe_estadistico-SEF_2019.pdf. Última consulta: 04 de Julio de 2023.
219. Correale J, Farez M, Ysraelit M. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012; 72(5): p. 682-694.
220. Cabañas F, López-Azorín M, Pellicer A. Assisted reproduction techniques and the health of the newborn. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(4): p. 319-22.
221. INE (Instituto Nacional de Estadística). [Online]; 2019. Disponible en: [URL: https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=46063](https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=46063). Última consulta: 04 de Julio de

[2023](#).

222. Alonso-Colon M RPR. Partos por cesárea en España (2010-2018). BES (Internet). 2023;31(1):p.44-55.Disponiblen: <https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1286>.
223. Dahl J,MK,DA,HJ,GN. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. Neurology. 2005; 65(12): p. 1961-1963.
224. Vukusic S, Michel L, Leguy S, Lebrun-Frenay C. Pregnancy with multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2021; 177(3): p. 180-194.
225. García-Reymundo M, Demestre X, Calvo M, Gonovart G, Jimenez A, Hurtado J. Prematuro tardío en España: experiencia del grupo SEN 34-36. An Pediatr (Barc). 2018; 88(5): p. 246-252.
226. Canto M, Guxens M, Ramis R. Exposure to Traffic Density during Pregnancy and Birth Weight in a National Cohort, 2000–2017. nt. J. Environ. Res. Public Health. 2022; 19: p. 8611.
227. Marozio L, Cavalla P, Sottemano S, Vercellino M, Federici F, Cosma S, et al. Fetal and post-natal growth in infants of mothers with multiple sclerosis: A case-control study. Mult Scler Relat Disord. 2022; 65: p. 104087.

ANEXOS

12. ANEXOS

12.1 ANEXO 1. Modelo de consentimiento informado escrito que firmaban los participantes

12.2.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO – HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE. Hoja 1

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza: Le proponemos participar en un estudio andaluz, multicéntrico, observacional y prospectivo denominado “*Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM)*”

Si decide participar en el estudio, todos los datos relativos al curso del embarazo y de su enfermedad neurológica serán registrados en un cuaderno electrónico de recogida de datos (CRD) para su posterior análisis. Nuestro objetivo es conocer las implicaciones que el embarazo, parto y puerperio tienen en la población de mujeres andaluzas con Esclerosis Múltiple (EM) y de igual manera obtener información sobre cómo los tratamientos modificadores de la enfermedad pueden afectar en este proceso o al estado de salud del feto/recién nacido.

Si es usted un varón con EM que está tomando un tratamiento para su enfermedad, también le proponemos participar, pero en su caso, sólo registraremos los datos en relación al estado de salud del feto/recién nacido.

Importancia: Nos resulta de especial relevancia en la práctica clínica habitual, poder tener un registro de embarazos en el que apoyar consejos y decisiones a los pacientes con Esclerosis Múltiple. La medicina basada en la experiencia y los datos de práctica clínica real se imponen en nuestro día a día como profesionales médicos, y un registro multicéntrico andaluz, englobará la forma de proceder de muchos neurólogos, dando robustez en nuestra forma de actuar cuando un paciente con esta enfermedad neurológica decide tener descendencia.

Implicaciones para el paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- Los datos relativos a la evolución de la gestación, recogidos en el servicio de Ginecología, se obtendrán de la historia de salud digital de cada paciente (DIRAYA). Si la gestación se lleva en Ginecología privada, el paciente deberá aportar un informe con los datos básicos cada vez que acuda a la visita de Neurología.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos de carácter personal obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme al Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información: Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos), ahora puede usted limitar el tratamiento de los datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero los datos que usted ha facilitado para el estudio (portabilidad). Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente: Puesto que estamos hablando de un estudio de tipo descriptivo, debe saber que no existe ningún riesgo para los participantes, ya que en todo momento van a ser sometidos a las revisiones/pruebas que fuesen necesarias con independencia de su participación en este proyecto.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con la Investigadora Principal del estudio, y coordinadora del mismo, Diana Vidal de Francisco (Facultativo Especialista de Neurología en el Complejo Hospitalario de Jaén), en el mail: dvf1985@hotmail.com, o en el teléfono 953 00 87 66. También tiene la opción de solventar las dudas que surjan con el neurólogo responsable del estudio en su centro.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO - CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE.
Hoja 2**

REGISTRO ANDALUZ DE EMBARAZOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE (RAEEM)

Yo: (Nombre y Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio “*Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM)*”
- He recibido suficiente información sobre el estudio “*Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM)*” He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece el Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD)
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- Deseo ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado “Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM)”*

Firma del paciente

Firma del profesional sanitario informador

(o representante legal en su caso)

Nombre y apellidos:.....

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

12.2.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO (pareja del hombre con EM). Hoja 1

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza: Le proponemos participar en un estudio andaluz, multicéntrico, observacional y prospectivo denominado “*Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM)*”

Si decide participar en el estudio, datos relativos al curso del embarazo y salud de su hijo/a serán registrados en un cuaderno electrónico de recogida de datos (CRD) para su posterior análisis. Nuestro objetivo en su caso, es conocer información sobre cómo los tratamientos modificadores de la enfermedad que toma su pareja y padre de su hijo/a, pueden afectar en este proceso o al estado de salud del feto/recién nacido.

Importancia: Nos resulta de especial relevancia en la práctica clínica habitual, poder tener un registro de embarazos en el que apoyar consejos y decisiones a los pacientes con Esclerosis Múltiple. La medicina basada en la experiencia y los datos de práctica clínica real se imponen en nuestro día a día como profesionales médicos, y un registro multicéntrico andaluz, englobará la forma de proceder de muchos neurólogos, dando robustez en nuestra forma de actuar cuando un paciente con esta enfermedad neurológica decide tener descendencia.

Implicaciones para usted:

- La participación es totalmente voluntaria.
- Los datos relativos a la evolución de la gestación, recogidos en el servicio de Ginecología, se obtendrán de la historia de salud digital de cada paciente (DIRAYA). Si la gestación se lleva en Ginecología privada, deberá aportar un informe con los datos básicos cada vez que acuda a la visita de Neurología.
- Puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos de carácter personal obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme al Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información: Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos), ahora puede usted limitar el tratamiento de los datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero los datos que usted ha facilitado para el estudio (portabilidad). Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para usted: Puesto que estamos hablando de un estudio de tipo descriptivo, debe saber que no existe ningún riesgo para los participantes, ya que en todo momento van a ser sometidos a las revisiones/pruebas que fuesen necesarias con independencia de su participación en este proyecto.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con la Investigadora Principal del estudio, y coordinadora del mismo, Diana Vidal de Francisco (Facultativo Especialista de

Neurología en el Complejo Hospitalario de Jaén), en el mail: dvf1985@hotmail.com, o en el teléfono 953 00 87 66. También tiene la opción de solventar las dudas que surjan con el neurólogo responsable el estudio en su centro.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO (pareja de un hombre con EM). Hoja 2

REGISTRO ANDALUZ DE EMBARAZOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE (RAEEM)

Yo (Nombre y Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio “*Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM)*”
- He recibido suficiente información sobre el estudio “*Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM)*” He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece el Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD)
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- Deseo ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si

No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado “Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM)*

Firma del participante

Firma del profesional sanitario informador

(o representante legal en su caso)

Nombre y apellidos:.....

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

12.2. ANEXO 2. Cuaderno de recogida de datos electrónico diseñado para el registro de las variables del estudio

Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM)

Creado por:
FIBAO

Datos Paciente

Identificador: Centro:

Sexo del paciente: Edad: Fenotipo clinico EM:

Diagnóstico McDonald: Tiempo de evolución de la enfermedad: Años: Meses:

Fecha en que conoce la gestación:

Datos previos al embarazo

TAB del año previo al embarazo: EDSS previa al embarazo:

Nº de TMEs previos: Periodo de lavado del TME antes de la gestación:

↓

{ Meses de lavado:

{ Semanas de lavado:

{ Días de lavado:

Nº de gestaciones previas: Nº de hijos previos: Nº de abortos previos:

Datos durante la concepción

Uso de TME durante la concepción: Cuál TME:

Método anticonceptivo usado de forma habitual:

Fecundación mediante técnicas de reproducción asistida: Técnica:

Datos durante el embarazo

TAB durante el embarazo: 1ºT: 2ºT: 3ºT:

TME durante el embarazo: Cuál TME:

Tiempo de uso de TME en embarazo: Meses: Semanas:

Brotos durante el embarazo: Nº de brotes:

SG del primer brote: <input type="text"/>	TTO aplicado al primer brote: <input type="text"/>
SG del segundo brote: <input type="text"/>	TTO aplicado al segundo brote: <input type="text"/>
SG del tercer brote: <input type="text"/>	TTO aplicado al tercer brote: <input type="text"/>
SG del cuarto brote: <input type="text"/>	TTO aplicado al cuarto brote: <input type="text"/>
SG del quinto brote: <input type="text"/>	TTO aplicado al quinto brote: <input type="text"/>
SG del sexto brote: <input type="text"/>	TTO aplicado al sexto brote: <input type="text"/>

Neuroimagen durante la gestación: SG de la Neuroimagen:

Uso de Gadolinio:

Incremento de la carga lesional con respecto a la anterior de la que se disponga:

Observaciones de la carga lesional:

Gestación: Aborto: Nº hijos gestación actual:

Complicaciones médicas durante la gestación:

En caso de existir complicación indicar cuál:

Diabetes gestacional: <input type="text"/>	Preeclampsia: <input type="text"/>	Eclampsia: <input type="text"/>
Oligohidramnios: <input type="text"/>	Embarazo ectópico: <input type="text"/>	Placenta previa: <input type="text"/>
Otros: <input type="text"/>		

Datos del parto y postparto

Fecha del parto: Tipo de parto: Analgesia Epidural:

Lactancia: En caso negativo: Motivo de no lactancia:

Tipo de lactancia:

Semanas de duración de la lactancia:

Días de duración de la lactancia:

TME durante lactancia: Cuál TME:

TAB del 1º año tras el parto: EDSS al 1º año tras el parto:

Tiempo transcurrido desde el parto hasta el inicio del TME:

Meses:

Semanas:

Días:

Tratamiento para prevenir brotes post-parto: Cuál tratamiento:

En qué momento:

Observaciones generales:

DATOS DEL RECIÉN NACIDO

Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple (RAEEM)

[VOLVER A LA PÁGINA ANTERIOR](#)



Creado por:



Identificador: Nº hijos gestación actual: Sexo paciente:

Datos del Recién nacido 1

Sexo: Exposición a TME: Cuál TME:

Exposición a tratamiento sintomático de brote durante la gestación:

Nº de brotes:

Semana de gestación del primer brote: <input type="text"/>	TTO primer brote: <input type="text"/>
Semana de gestación del segundo brote: <input type="text"/>	TTO segundo brote: <input type="text"/>
Semana de gestación del tercer brote: <input type="text"/>	TTO tercer brote: <input type="text"/>
Semana de gestación del cuarto brote: <input type="text"/>	TTO cuarto brote: <input type="text"/>
Semana de gestación del quinto brote: <input type="text"/>	TTO quinto brote: <input type="text"/>
Semana de gestación del sexto brote: <input type="text"/>	TTO sexto brote: <input type="text"/>

Semana de Gestación al nacimiento: Prematuridad: Aborto:

Malformaciones: Talla al nacer: Peso al nacer:

Peso 12 semanas: Peso 20 semanas: Peso 34 semanas:

Peso 39-40 semanas:

Incidencias: Qué incidencias:

12.3. ANEXO 3. Certificado de aprobación del estudio por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Jaén



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D^a. ELISA NIEVES GODOY, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Centros, de la Provincia de Jaén,

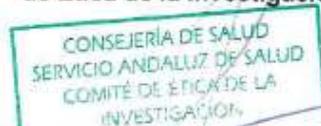
CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Jaén, ha considerado emitir **Informe Favorable**, según consta en el acta de la reunión celebrada el día 27 de septiembre de 2018,

Al Proyecto de Investigación titulado: **RAEEM "Registro Andaluz de Embarazos en pacientes con Esclerosis Múltiple"**, presentado por la Investigadora Principal: D^a. Diana Vidal de Francisco, FEA de la UGC de Neurología, del Complejo Hospitalario de Jaén.

Lo que firmo en Jaén, a 27 de septiembre de 2018.

**La Secretaria del Comité
de Ética de la Investigación**



Fdo.: Elisa Nieves Godoy

12.4 ANEXO 4. Producción científica derivada del estudio de la tesis doctoral.
Artículo