



REVISIÓN

Esclerosis múltiple, maternidad y cuestiones relacionadas con el género



M. Mendibe Bilbao^{a,*}, S. Boyero Durán^a, J. Bárcena Llona^a y A. Rodríguez-Antigüedad^b

^a Departamento de Neurología, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo, España

^b Departamento de Neurología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España

Recibido el 27 de mayo de 2016; aceptado el 6 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Patofisiología;
Embarazo;
Sexo;
Hormonas;
Tratamiento

Resumen

Antecedentes: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad en cuyo curso influyen el género, los factores hormonales y el embarazo.

Objetivos: Realizar un análisis de la influencia de esos factores para aportar información sobre los mecanismos etiopatogénicos involucrados en la enfermedad.

Métodos: Revisión exhaustiva de publicaciones científicas (búsqueda en la base de datos PubMed utilizando los términos: esclerosis múltiple, EM, EAE, embarazo, factores hormonales, tratamiento y términos relacionados), de los avances presentados en una reunión organizada por el Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación de Esclerosis Múltiple (ECTRIMS), celebrado en marzo de 2013 en Londres, así como de las recomendaciones de reconocidos expertos internacionales.

Resultados y conclusiones: Se ofrecen recomendaciones para el asesoramiento y la gestión de personas con EM antes de la concepción, durante el embarazo y después del parto. Se comentan también los conocimientos actuales sobre el efecto del tratamiento en la madre, el feto y el recién nacido. Realizamos recomendaciones para investigaciones futuras a fin de subsanar deficiencias de conocimiento y aclarar incoherencias de los datos actualmente disponibles.

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

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Pathophysiology;
Pregnancy;
Sex;
Hormones;
Treatment

Multiple sclerosis: Pregnancy and women's health issues

Abstract

Background: The course of multiple sclerosis (MS) is influenced by sex, pregnancy and hormonal factors.

Aims: To analyse the influence of the above factors in order to clarify the aetiopathogenic mechanisms involved in the disease.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marmendibebilbao@osakidetza.eus (M. Mendibe Bilbao).

Methods: We conducted a comprehensive review of scientific publications in the PubMed database using a keyword search for 'multiple sclerosis', 'MS', 'EAE', 'pregnancy', 'hormonal factors', 'treatment', and related terms. We reviewed the advances presented at the meeting held by the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) in March 2013 in London, as well as recommendations by international experts.

Results and conclusions: We provide recommendations for counselling and treating women with MS prior to and during pregnancy and after delivery. Current findings on the effects of treatment on the mother, fetus, and newborn are also presented. We issue recommendations for future research in order to address knowledge gaps and clarify any inconsistencies in currently available data.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil¹. Esta predilección por el género femenino es característica de la mayoría de las enfermedades de origen autoinmune, lo que puede estar en relación con la influencia que las hormonas sexuales ejercen sobre los sistemas nervioso, endocrino e inmune.

Es bien conocido que la EM tiene una mayor y creciente incidencia en mujeres que en hombres, y en ella influyen también los cambios hormonales que en estas se producen a lo largo de la vida.

En este artículo, presentamos una revisión sobre la influencia del embarazo y los factores hormonales en la EM. Informamos sobre la etiología y la patofisiología de la enfermedad en modelos experimentales y aportamos datos sobre estudios clínicos; comentamos las implicaciones en materia de gestión del riesgo para el feto y la evolución de la enfermedad y proponemos recomendaciones para el tratamiento durante la etapa reproductiva y los embarazos.

Efectos hormonales en los modelos experimentales de esclerosis múltiple

Se ha puesto de manifiesto en diversos estudios, tanto en modelos animales de encefalitis alérgica experimental como en humanos, la influencia de las hormonas sexuales en la expresión de la enfermedad, su pronóstico y su actividad, con la relevancia que ello tiene en el embarazo y para el desarrollo de tratamientos para la EM². Se ha comprobado en el modelo de encefalitis alérgica experimental (EAE) que los estrógenos (17P-estradiol-E2 y estriol-E3), la progesterona y la testosterona tienen efectos antiinflamatorios y neuroprotectores, tanto en la fase de inducción como en la efectora de la enfermedad^{3,4}. Dichos efectos antiinflamatorios están mediados por los receptores de estrógenos nucleares alfa (ER α) y beta (ER β)⁵ que se expresan en células T reguladoras CD4+, CD25+⁶ células B reguladoras⁷ y células dendríticas⁸. La importancia de las células B en el efecto protector del 17P-estradiol-E2 queda demostrada porque esa protección desaparece cuando se eliminan dichas células⁹. Estas células

B actúan a través de la activación de las células T reguladoras CD4+ Foxp3+ mediante el receptor co-inhibidor de la muerte celular programada –1^{10,11}. Los efectos protectores del 17P-estradiol-E2 en la EAE también parecen estar vinculados al receptor 30 de membrana acoplado a proteína G (GPR30)¹⁰. La testosterona podría funcionar a través de los receptores andrógenos¹² o después de su conversión a estrógenos a través de ER o de GPR30. En estudios experimentales se ha comprobado que los andrógenos pueden inducir la remielinización tras la desmielinización del sistema nervioso central inducida por cuprizona, actuando en los receptores de andrógenos neuronales¹³.

Alguno de los efectos neuroprotectores de los estrógenos en la EAE están mediados por ER α expresados en los astrocitos¹⁴. Los ligandos de ER β pueden evitar la desmielinización y estimular la remielinización¹⁵ y el tratamiento con dichos ligandos de los ER β puede afectar a la microglía con efectos protectores en la inflamación del sistema nervioso central¹⁶. Parece que la progesterona afecta a la protección axonal¹⁷ y a la remielinización¹⁸, y la testosterona puede restaurar los déficits de transmisión sináptica en el hipocampo¹⁹.

Incidencia específica por sexo en la esclerosis múltiple: cambios de la incidencia temporal

La EM es una enfermedad que afecta predominantemente a las mujeres (70%), el 90% de las cuales presentan los primeros síntomas de la enfermedad antes de los 50 años, y se estima que el 20-33% tendrá hijos después del diagnóstico. Se ha constatado, en estudios epidemiológicos de los últimos años, el incremento de la incidencia de la enfermedad en mujeres adultas, lo que ha llevado a un aumento en la relación mujer:hombre desde 2:1 hasta 3:1 en los últimos 30 años; se ha duplicado la incidencia en mujeres desde el año 1970 en el registro nacional danés y se ha observado que el gradiente mujer:hombre es mayor en las zonas con mayor incidencia de EM.

El que la relación entre mujeres y hombres haya aumentado en muchas poblaciones, pero no en la misma proporción²⁰⁻²⁵, podría indicar que en el desarrollo de la enfermedad estuviesen implicados factores epigenéticos o

interacciones entre los genes y el medio ambiente²⁶, cambios en el estilo de vida (anticoncepción, dieta, obesidad, tabaquismo, exposición a la luz del sol, deficiencia de la vitamina D)²⁷, una mayor edad en el nacimiento del primer hijo²⁸, edad de la menarquia más temprana o la menor cantidad de embarazos durante el periodo vital²⁹⁻³¹.

También se observan diferencias en la relación mujer:hombre en función de la edad. Así, en menores de 10 años esta relación es de 1,5:1, a partir de la adolescencia-edad adulta es de 3:1 y en mayores de 50 años es de 1:1,5 con un patrón clínico distinto, en el que predominan las formas progresivas.

Planificación del embarazo

Cuando se contempla el embarazo se plantean distintas cuestiones tales como el efecto de la EM en la fertilidad, el riesgo de transmitir la EM a la descendencia, el riesgo para el niño si la madre toma medicación para la EM antes y durante el embarazo, el efecto del embarazo en la evolución de la EM, el efecto de la EM en la capacidad para proporcionar cuidados al niño y la carga socioeconómica que supondrá para la familia³².

Esclerosis múltiple y fertilidad

No existen evidencias que indiquen que la EM afecta a la fertilidad de las mujeres³³. Sin embargo, antes del desarrollo de la enfermedad, el número de mujeres que no tienen hijos es mayor entre las que posteriormente aparece EM que en las que no la padecerán. Se han publicado 2 estudios epidemiológicos en los que se observó que la incidencia de EM era menor en aquellas personas (tanto mujeres como hombres) que habían tenido hijos en los 5 años anteriores^{29,32}. Sin embargo, este aparente efecto protector de la maternidad/paternidad desaparecía cuando el nacimiento de los hijos había tenido lugar 10 años antes^{29,32}. Este hecho, junto con el de que la menor incidencia de EM que se observa en los 5 años posteriores al nacimiento se da tanto en hombres como en mujeres, indica que el embarazo *per se* no es un factor protector frente a la EM, y que la aparente mayor incidencia de EM en las personas que no habían tenido hijos podría deberse, no a que el embarazo proteja frente a la EM, sino a que la EM preclínica redujese la fecundidad o afectase a la toma de decisiones en materia de reproducción.

Por otro lado, en diferentes estudios se ha comprobado que las técnicas de reproducción asistida incrementan el riesgo de exacerbaciones de la enfermedad en mujeres con EM, con una tasa de recaída que aumenta durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la fecundación *in vitro*³⁴⁻³⁷. Esto está asociado al uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina^{36,37}. Estos agonistas inducen un aumento en el número de células productoras de interleucina (IL)-8, IL-12, interferón gamma y TGF- β , lo que podría producir un efecto proinflamatorio, así como un aumento en los niveles circulantes del factor de crecimiento del endotelio vascular y de la quimioquina CXCL-12 que facilitarían el paso de las células mononucleares de sangre periférica a través de la barrera hematoencefálica³⁷. Estos

hechos podrían explicar la exacerbación de la EM durante los tratamientos para la reproducción asistida. A ello también podrían contribuir los cambios rápidos en los niveles de estrógenos (similares a los que se observan durante el embarazo y el posparto) y la interrupción de los tratamientos para la EM durante el tratamiento de fertilidad.

Riesgo de esclerosis múltiple para la descendencia

La agregación familiar es una característica epidemiológica de la EM. Se ha comprobado que los hijos con un progenitor con EM tienen un 2% de riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida³⁸. Este riesgo se incrementa hasta el 6-12% en los hijos cuyos 2 progenitores sufren EM (EM conyugal)^{39,40} lo que indicaría que el riesgo de desarrollar EM vendría determinado por factores genéticos que se heredarían de ambos progenitores.

En algunos estudios se había señalado que el riesgo de desarrollar EM podría estar influido por el mes de nacimiento (ligeramente más alto en primavera y más bajo en otoño), especialmente en los casos de EM familiar⁴¹. Esto indicaría que en el desarrollo de la EM se produciría una interacción entre factores genéticos y factores ambientales relacionados con el clima. Sin embargo, en estudios posteriores se ha comprobado que esos resultados estaban sesgados por la existencia de diferencias geográficas y estacionales en las tasas de nacimientos⁴².

Se ha comprobado que existe una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de EM⁴³. Además, se ha observado que las mujeres nacidas de madres que tuvieron un alto consumo de vitamina D durante el embarazo tienen riesgo menor de sufrir EM⁴⁴. Estos datos señalan que, aunque no se ha determinado la seguridad de los suplementos de vitamina D durante el embarazo, sería conveniente aportarlos a las madres con niveles bajos⁴⁴, controlando que los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D se mantengan en el rango de la normalidad (50-125 nmol/l)⁴⁵.

Efecto del embarazo en la evolución de la esclerosis múltiple

El estudio *Pregnancy In Multiple Sclerosis (PRIMS)* fue el primer estudio prospectivo en el que se analizó la influencia a corto plazo del embarazo sobre la EM con un seguimiento de un año tras el parto⁴⁶. Se incluyó a 254 mujeres (un total de 269 embarazos) con EM. Se observó que la tasa anual de brotes descendía de una media de 0,7 preembarazo a una media de 0,2 en el tercer trimestre, con aumento hasta 1,2 en los 3 primeros meses posteriores al parto, en los que alrededor del 30% de las pacientes tuvieron brotes. Después se producía una estabilización con una tasa de brotes similar al año previo al embarazo. Estos hallazgos se han mantenido consistentes en estudios posteriores⁴⁷.

La mejoría durante el embarazo podría deberse a los cambios hormonales (incremento de estrógenos, progesterona, prolactina y otras) que se producen y que tienen un efecto antiinflamatorio. Por último, hay que señalar que el embarazo no parece afectar a la evolución de la enfermedad a largo plazo⁴⁸⁻⁵⁰.

Seguimiento de la enfermedad durante el embarazo

No se ha descrito que la resonancia magnética (RM) tenga efectos nocivos durante el embarazo, pero su seguridad no está lo suficientemente avalada para respaldar su uso sin restricciones, puesto que podría existir un cierto riesgo por los efectos térmicos de la radiofrecuencia⁵¹. Por ello, se recomienda posponerla hasta después del primer trimestre, aunque, en caso de urgencia médica, podría utilizarse en cualquier momento, siempre que los posibles beneficios clínicos superasen claramente los posibles riesgos. El contraste intravenoso de gadolinio debería evitarse durante la gestación⁵².

La punción lumbar o las pruebas electrofisiológicas no están asociadas con riesgos específicos ni para la madre ni para el feto, pero deberían utilizarse lo menos posible ya que pueden causar molestias a las mujeres embarazadas.

Tratamiento antes de la concepción y durante el embarazo

Los tratamientos farmacológicos para la EM deberían evitarse en la medida de lo posible durante el embarazo. Esto, normalmente, implica interrumpir los tratamientos sintomáticos y modificadores de la enfermedad cuando se planifica la concepción y durante el embarazo, salvo que el balance de los riesgos y beneficios favorezca su continuación^{53,54}.

Gestión de las recaídas durante el embarazo y puerperio

Los corticoides están clasificados en la categoría C de riesgo durante el embarazo por la FDA. Se recomienda evitarlos en el primer trimestre, ya que existe una relación entre malformaciones fetales, como el paladar hendido, y su uso en este periodo⁵⁵. En caso de brotes durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, parece que es relativamente seguro administrar un tratamiento con dosis altas de metilprednisolona para acelerar la recuperación de las recaídas, pero, en general, debería limitarse a las recaídas invalidantes. La metilprednisolona se metaboliza en la placenta antes de llegar al feto, pero puede producirle una discreta leucocitosis e inmunosupresión neonatal.

Tratamientos modificadores de la enfermedad

La gestión del embarazo requiere un asesoramiento personalizado en el que variables como la edad, evolución de la enfermedad, estabilidad clínica y radiológica, brotes previos, discapacidad, riesgo de suspender el tratamiento, riesgo de mantenerlo y la decisión personal de la paciente han de tenerse en cuenta.

La información disponible sobre los tratamientos modificadores de la enfermedad y el embarazo procede mayoritariamente de experiencias personales, por lo que,

al ser los datos de seguridad de dichas terapias durante el embarazo limitados, se recomienda una anticoncepción eficaz durante el tratamiento.

Lo recomendado en todos los casos es atenerse a las indicaciones de la ficha técnica de cada medicamento, la mayoría de ellos restringidos durante el embarazo. En los casos excepcionales en los que se decida mantener el tratamiento durante el embarazo, se recomienda solicitarlo *off label* y con el consentimiento informado de la paciente.

El interferón beta está clasificado en la categoría C de riesgo durante el embarazo por la FDA. En animales de experimentación, utilizando dosis más altas que en humanos, se ha constatado un incremento de la actividad abortiva dosis dependiente en el primer trimestre. Se excreta en niveles mínimos a través de la leche materna. Se recomienda tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y suspenderlo para planificar el embarazo.

La experiencia compartida sobre el interferón beta durante el embarazo asciende hasta alrededor de 1.000 casos, la mayoría tratados únicamente durante las primeras semanas del primer trimestre, ya que el tratamiento se interrumpió cuando se confirmó la gestación⁵⁶⁻⁶¹. En 2 de los estudios en los que se analizó a un pequeño número de pacientes con EM que quedaron embarazadas mientras estaban recibiendo un tratamiento con interferón beta-1a⁶¹ e interferón beta-1b⁵⁶] se observó una frecuencia mayor de la esperada de abortos espontáneos. Sin embargo, estos datos no se han corroborado en estudios posteriores de cohortes de mayor tamaño⁵⁸. En estos estudios hubo una baja incidencia de anomalías fetales (similar a la de la población general), sin un patrón coherente de síndromes, aunque los datos no son suficientes para excluir una asociación con anomalías fetales raras^{57,58}.

Cuando se han analizado en conjunto los estudios de tratamiento con interferón beta en mujeres embarazadas con EM, este tratamiento se ha asociado en algunas series con un incremento leve del número de partos prematuros y con una reducción del peso en el nacimiento⁶². Este hecho no se ha confirmado en otras series. El interferón beta no debería empezar a administrarse durante el embarazo y es una práctica habitual que las mujeres que ya están siendo tratadas con este fármaco interrumpan su administración antes de una concepción planificada⁶³.

El acetato de glatirámico está clasificado en la categoría B de riesgo por la FDA. Presenta el perfil de seguridad más favorable ya que no se han registrado alteraciones provocadas por su administración en modelos animales. Es una molécula de alto peso molecular que no atraviesa la placenta ni se excreta en la leche materna. En los diferentes estudios de tratamiento con glatirámico en mujeres embarazadas, en los que se ha incluido a más de 400 pacientes, se ha comprobado su seguridad y no se ha observado un incremento de las anomalías fetales^{56,59,64,65}. Sin embargo, dado que el número de pacientes tratadas es relativamente bajo para excluir anomalías fetales poco comunes, se recomienda su uso con precaución.

Por el momento existe poca información sobre el uso de otros fármacos durante el embarazo como el natalizumab^{66,67}, fingolimod⁶⁸, dimetilfumarato⁶⁹ y alemtuzumab⁷⁰.

El natalizumab está clasificado en la categoría C de riesgo por la FDA. Se ha relacionado con un aumento de abortos en estudios con animales⁷¹. Se recomienda suspenderlo antes de la concepción y realizar un periodo de lavado de 3 meses. Cruza la placenta en el segundo trimestre y se excreta en baja cantidad en la leche materna. En casos puntuales en los que se ha administrado en el tercer trimestre en pacientes con EM muy activa, se han observado anomalías hematológicas como trombocitopenia y anemia hemolítica en 8 de cada 9 recién nacidos [Hellwig, comunicación personal].

La teriflunomida está clasificada en la categoría X de riesgo por la FDA. Es teratógena en modelos animales y está contraindicada durante el embarazo⁷². Es un fármaco con una vida media plasmática larga, pero se puede utilizar la vía de eliminación rápida con colestiramina cuando se decide planificar el embarazo^{53,72}.

El fingolimod está clasificado en la categoría C de riesgo por la FDA⁷³. Atraviesa la placenta, es teratógeno y se excreta en leche en animales. Se recomienda suspenderlo y realizar un lavado de al menos 2 meses.

El dimetilfumarato está clasificado en la categoría C de riesgo por la FDA. En animales de experimentación se ha descrito toxicidad para el embrión, problemas testiculares, bajo peso y problemas de comportamiento.

La mitoxantrona está clasificada en la categoría D de riesgo por la FDA y debería evitarse durante el embarazo por la posibilidad de teratogenicidad⁵⁴. Además, hay que tener en cuenta que puede provocar esterilidad, fallo ovárico precoz y amenorrea (especialmente en mujeres mayores de 35 años)⁷⁴.

Cuando se plantea el tema de la gestación, se recomienda que la paciente se encuentre en una situación de estabilidad de la enfermedad. En las pacientes con EM remitente-recidivante muy activa, la interrupción del tratamiento modificador de la enfermedad antes de la concepción podría asociarse con un incremento del riesgo de recaídas⁷⁵. Existe poca información con respecto a los efectos de los tratamientos modificadores de la enfermedad de EM en la fertilidad masculina y la paternidad⁶². En un estudio en el que se analizó el efecto del tratamiento de los padres con EM (principalmente con acetato de glatirámico e interferón beta) sobre la descendencia, no se detectó ningún efecto de las terapias⁷⁶.

La teriflunomida se detecta en el semen en concentraciones bajas. Algunas agencias reguladoras recomiendan al varón en tratamiento con teriflunomida medidas anti-conceptivas, así como realizar el proceso de eliminación acelerada si se desea el embarazo. En Europa, la Agencia Europea del Medicamento considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el varón en tratamiento es bajo⁷².

Tratamientos sintomáticos

Hay poca información sobre la mayoría de las terapias sintomáticas de EM a partir de la cual se pueda ofrecer orientación basada en la evidencia sobre su uso en el embarazo, con la excepción de los fármacos antiepilépticos⁷⁷. Los fármacos sintomáticos que frecuentemente se utilizan para la EM como el baclofeno⁷⁸, la oxibutinina⁷⁹, la amantadina⁸⁰ y

el clonazepam⁸¹ están clasificados respectivamente en las categorías de riesgo de clase B, C o D por la FDA⁸². La recomendación general es interrumpir las terapias sintomáticas antes de la concepción. En caso de no interrumpirse, deben utilizarse dosis efectivas mínimas durante el menor periodo de tiempo posible.

Parto y periodo posterior al embarazo

Parto y resultados neonatales

No parece que existan diferencias significativas en la edad gestacional, el peso en el nacimiento, la duración de la hospitalización posterior al nacimiento y la frecuencia del parto vaginal asistido o del parto mediante cesárea entre mujeres con EM y la población en general⁸³⁻⁸⁶. La técnica que se requiera durante el parto es una decisión obstétrica, si bien se ha constatado mayor frecuencia de partos inducidos en mujeres con un mayor grado de incapacidad⁸⁵. Por otro lado, no hay contraindicación para el uso de cualquier tipo de anestesia^{87,88}.

Recaídas en el posparto

En caso de que se trate de una paciente con una enfermedad muy activa, se recomienda reanudar la terapia modificadora de la evolución de la enfermedad lo antes posible después del parto para mitigar las posibles recaídas en el puerperio. No se ha demostrado que la administración de metilprednisolona o inmunoglobulina iv durante el posparto para prevenir los brotes sea eficaz, pero se necesitan estudios más amplios y controlados para confirmar estos hechos⁸⁹⁻⁹¹.

Lactancia

Los estudios de la evolución de la EM durante el posparto^{44,92,93} indican que no hay efectos en la tasa de recaídas, tampoco una posible reducción, asociados a la lactancia. Recientemente se han publicado varios estudios sobre los beneficios de la lactancia materna que señalan que podría proteger del riesgo de sufrir nuevos brotes, si bien estos estudios adolecen de un sesgo de selección, ya que la mayoría de las mujeres que participaban tenían una evolución de la enfermedad más benévola^{59,93}. Dado que los tratamientos modificadores de la enfermedad podrían pasar a la leche materna, normalmente se aplazan durante la lactancia. La decisión de continuar tomando un tratamiento modificador de la enfermedad inmediatamente después del parto tiene que sopesarse frente a los posibles beneficios de la lactancia. En caso de brotes en el puerperio que requieran tratamiento con altas dosis de metilprednisolona, se recomienda la suspensión transitoria de la lactancia hasta 12-48 h después de la última dosis de metilprednisolona⁵⁴.

Ensayos clínicos de terapias con hormonas sexuales

En un ensayo con estriol por vía oral en 10 mujeres con EM recurrente-remitente se demostró una mejoría de las lesiones medidas por RM con gadolinio. Este efecto beneficioso podría deberse a cambio de una respuesta inmune celular Th1 a una respuesta inmune celular Th2 inducido por la hormona⁹⁴. Otro ensayo cruzado con testosterona transdérmica en 10 hombres con EM recurrente-remitente demostró que no hay cambios en la frecuencia de las lesiones medidas por RM con gadolinio, sino una reducción en la atrofia cerebral⁹⁵. Este efecto podría deberse a un incremento en la producción de factores neurotróficos por las células mononucleares de sangre periférica⁴. Estos estudios indican que hay efectos neuroprotectores e inmunomoduladores beneficiosos de los estrógenos en las mujeres y de la testosterona en los hombres.

Se ha analizado también el efecto de los anticonceptivos orales (AO) en la actividad inflamatoria medida por RM⁹⁶. En el estudio se incluyó a 149 mujeres tratadas con interferón beta-1a subcutáneo que fueron seleccionadas de forma aleatoria para recibir interferón beta-1a únicamente, o interferón beta-1a más 20 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de desogestrel (grupo de baja dosis de estrógenos) o 40 mcg de etinilestradiol y 125 mcg de desogestrel (grupo de alta dosis de estrógenos). Se observó una disminución de nuevas lesiones durante un seguimiento de 2 años en el grupo tratado con alta dosis de estrógenos. Estos resultados indican que los AO con altas dosis de estrógenos pueden favorecer el efecto del interferón beta. Por otro lado, los estudios epidemiológicos han demostrado que los AO que contienen estrógenos no solo no aumentan el riesgo de desarrollar EM sino que retrasan el comienzo de la enfermedad⁹⁷. En otro estudio de tratamiento con progesterona y estriol en la EM durante el posparto (POPARTMUS), se analizó la eficacia de la terapia durante 12 semanas con 10 mg de acetato de nomegestrol frente a placebo⁹⁸ sin que se encontrasen diferencias en la tasa de recaídas durante el posparto entre

ambos brazos del estudio [C. Confavreux, comunicación personal].

Menopausia

Los efectos de los cambios hormonales de la menopausia por sí misma podrían confundirse con los cambios relacionados con la edad en la actividad de EM y en las enfermedades asociadas a ella. Los pacientes a los que se diagnostica la EM a una edad mayor de 50 años parecen tener una evolución más desfavorable de la enfermedad, independientemente del sexo, con tendencia a la evolución secundariamente progresiva más rápida⁹⁹. Esto pone de relieve las interacciones complejas de la edad y el sexo, además de los factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la EM.

Recomendaciones para la gestión de cuestiones relativas a la reproducción en la esclerosis múltiple

Es importante aconsejar tanto a la madre como al padre antes, durante y después de la maternidad. Ayudar a una familia a evaluar las capacidades paternas (físicas, económicas, emocionales) y a comprender las consecuencias a corto y largo plazo del embarazo en madres con EM y los riesgos de la EM en la descendencia puede facilitar el que tengan unas expectativas realistas de los resultados del embarazo (tabla 1). Las cuestiones para tratar con los futuros padres con EM incluyen la fertilidad y la concepción, el efecto del embarazo en la evolución de la EM, las implicaciones en las terapias sintomáticas y modificadoras de la enfermedad, la vigilancia obstétrica y el parto y la lactancia (tabla 2). Los médicos deberían informar al paciente sobre el contenido de la ficha técnica de cada fármaco y, en función de esta, sopesar los riesgos y beneficios de mantener o suspender los tratamientos farmacológicos durante el embarazo.

Tabla 1 Aspectos que deben considerarse cuando se asesora al paciente/familia en las diferentes fases del «ciclo» reproductivo en la EM

Existe una necesidad de ofrecer orientación en un lenguaje que la paciente comprenda con facilidad, respaldada en la medida de lo posible con datos, y adaptarla de forma individual a la paciente y a su situación clínica, psicológica y socioeconómica. Pueden aparecer diversas cuestiones en diferentes fases de la planificación familiar y del ciclo reproductivo de un paciente con EM.

Antes de la concepción: Las cuestiones de la función sexual (masculina y femenina), el efecto de la EM en la fertilidad y el riesgo de las técnicas de reproducción asistida; el uso/efecto de los anticonceptivos; posibles riesgos para la descendencia de padecer EM; posibles efectos de los tratamientos previamente utilizados y actuales en el embarazo y en la salud del feto; influencia del mes de nacimiento en la evolución de la EM en la descendencia; efectos a corto y largo plazo del embarazo y de la situación de la EM.

Durante el embarazo: Gestión de la EM durante el embarazo (uso y efectos de las terapias sintomáticas y modificadoras de la enfermedad y tratamiento de las recaídas); uso de la RM para evaluar la situación de la enfermedad durante el embarazo; efectos a corto y largo plazo del embarazo en la situación de la EM.

Posparto: Expectativas de recaída y gestión de la EM en el posparto; momento de reiniciar las terapias sintomáticas/modificadoras de la enfermedad de la EM que se interrumpieron durante el embarazo; lactancia; maternidad y paternidad con una discapacidad; planificación a largo plazo

EM: esclerosis múltiple; RM resonancia magnética.

Fuente: Adaptada de Miller et al.¹.

Tabla 2 Recomendaciones relativas a la gestión de la EM durante el embarazo

- 1. Utilizar las TRA para incrementar la posibilidad de una concepción con buenos resultados**
 - a. Aunque uno de cada 5 procedimientos de reproducción asistida en parejas que padecen EM se traduce en embarazo, existe la posibilidad de que la madre tenga una recaída de EM cuando utilice las TRA. Aunque se necesitan más datos para comprender y cuantificar este fenómeno, existen informaciones acerca del aumento de riesgo de recaídas relacionadas con el uso de estas TRA. La información debería facilitarse a los padres que estén considerando utilizar TRA para ayudarles a tomar una decisión
- 2. Uso de la RM durante el embarazo para controlar la situación de la EM**
 - a. Aunque hay una enorme carencia de datos, no existe una necesidad patente de controlar la EM con una RM durante el embarazo, la evaluación clínica debe ser suficiente si se sospecha que la actividad de la enfermedad se ha incrementado
 - b. Dado que el gadolinio utilizado en las RM de la EM no se ha estudiado bien durante el embarazo y la lactancia, debería evitarse en la medida de lo posible
 - c. En general, las TAC y las radiografías no se recomiendan durante el embarazo por el posible riesgo de exposición del feto a la radiación
- 3. Efectos del uso anterior de terapias modificadoras de la enfermedad en la evolución del feto**
 - a. Los estudios en animales indican que el uso de teriflunomida conlleva riesgos teratogénicos y se debería esperar a su eliminación para planificar la gestación
En el caso de otros agentes modificadores de la enfermedad de EM, existen pruebas limitadas del efecto en la fertilidad o en la salud del feto, si bien no excluyen riesgos poco habituales. La práctica habitual consiste en interrumpir el tratamiento antes de la concepción, salvo que se opine que los beneficios de continuar con el tratamiento compensan los posibles riesgos
- 4. Efectos del embarazo en los resultados de la EM a corto y largo plazo en la madre**
 - a. Muchas pruebas documentan una reducción a corto plazo de la actividad inflamatoria de la EM (reflejada en una reducción de la tasa de recaída) durante el segundo y tercer trimestres del embarazo y un incremento del riesgo de recaídas durante los primeros 3 meses. Dichos datos y sus implicaciones deberían comentarse con la futura madre con EM y con su pareja antes de la concepción, durante el embarazo y después del parto. No parece que el embarazo afecte a la evolución de la EM a largo plazo
- 5. Efectos de las terapias modificadoras de la enfermedad durante el embarazo en la EM**
 - a. La metilprednisolona iv para el tratamiento de recaídas agudas de la EM se asocia con posibles riesgos para el feto y efectos secundarios para la madre. Es mejor evitar su uso, especialmente en el primer trimestre del embarazo, y limitarlo hasta el parto
 - b. Aunque es posible que el uso de la inmunoglobulina iv sea seguro durante el embarazo, en estos momentos no puede recomendarse debido a la falta de evidencia de su eficacia
 - c. Hay experiencia significativa del efecto de los interferones beta y del acetato de glatirámico durante el embarazo. Ninguno de ellos parece incrementar el riesgo de abortos espontáneos, aunque sí se han descrito en estudios animales en el caso del interferón beta. Los datos que conocemos acerca de los interferones subcutáneos no indican un aumento de las anomalías fetales. Los datos respecto al interferón beta intramuscular y acetato de glatirámico son más limitados. La práctica habitual consiste en interrumpir la administración de dichos fármacos antes del embarazo y durante él, salvo que se considere que existe un riesgo importante para la mujer embarazada de que la EM no tratada presente mucha actividad inflamatoria, de forma que los beneficios del tratamiento compensen los posibles (aunque inciertos) riesgos para el feto
 - d. En el caso de terapias modificadoras de la enfermedad de EM recientemente registradas, existen pocos datos disponibles. No obstante:
 - i. El natalizumab ha mostrado un incremento de los abortos espontáneos en los estudios con animales. Según la ficha técnica del fármaco se recomienda su interrupción durante el embarazo. Existe un debate acerca del riesgo/beneficio de continuar su uso durante el embarazo, teniendo en cuenta que pacientes con EM muy activa antes del tratamiento pueden volver a esa alta actividad tras la retirada justo en el momento del embarazo
 - ii. El uso de fingolimod debería interrumpirse 2 meses antes de la concepción
 - iii. El uso de la teriflunomida debería interrumpirse y eliminarse del organismo antes de la concepción y, si tiene lugar un embarazo accidental durante su uso, debería eliminarse (utilizando los procedimientos de eliminación rápida con colestiramina recomendados)
 - iv. El dimetil fumarato se ha estudiado poco en relación con el embarazo y debería evitarse en espera de disponibilidad de información complementaria
- 6. Uso de terapias sintomáticas durante el embarazo**
 - a. No hay prácticamente ninguna prueba sobre el efecto de las terapias sintomáticas en el embarazo en la EM. Prácticamente la totalidad de los agentes sintomáticos utilizados para la EM están clasificados con riesgos de categoría B, C o D de la FDA. Un planteamiento conservador, a la espera de pruebas, incluiría:
 - i. La interrupción de todas las terapias sintomáticas antes de la concepción, comprendiendo y considerando el efecto que esto tendrá en las actividades de la vida diaria

Tabla 2 (Continuación)

- ii. Si se continúan utilizando, utilizar una dosis mínima efectiva de fármacos sintomáticos durante el menor periodo de tiempo posible
 - iii. Evitar el uso de fármacos de los que no se disponga de datos relativos al embarazo
- b. Las pacientes embarazadas con EM deberían tomar un suplemento de ácido fólico para reducir la posibilidad de anomalías del tubo neural en el feto. Debería considerarse el uso de un suplemento de vitamina D en caso de niveles infraterapéuticos*

7. Parto mediante cesárea y uso de la anestesia epidural

- a. No hay pruebas de que el parto mediante cesárea o el uso de la anestesia epidural tengan un efecto negativo en la EM de la madre: ambas pueden utilizarse en el parto si así se aconseja. La decisión del parto vaginal o cesárea debe ser una decisión obstétrica*

8. Efecto de la lactancia en la EM materna y el recién nacido

- a. Se recomienda la lactancia materna, si así lo desea la madre, en aquellos casos con baja actividad inflamatoria en los que se decida posponer la reintroducción de fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad. En casos en los que se recomiende reintroducir los fármacos tras el parto, se aconseja suspender la lactancia materna. No hay pruebas de que la lactancia sea nociva para la madre con EM. En general, existe una falta de información sobre la administración de terapias modificadoras de la enfermedad o sintomáticas utilizadas por las madres lactantes*

EM: esclerosis múltiple; FDA: Administración para el Control de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos; iv: intravenosa; RM resonancia magnética; TAC: tomografía computarizada; TRA: técnicas de reproducción asistida.

Fuente: Adaptada de Miller et al.¹.

Conclusiones

Los cambios epidemiológicos que se están constatando en la incidencia de la EM requieren futuros estudios que podrían proporcionar valiosa información clínica y traducirse en nuevas estrategias para el cuidado de la salud en la prevención y el tratamiento de la EM (tabla 3).

En numerosos estudios se han investigado los efectos del embarazo en el riesgo de EM. No obstante, los resultados no son siempre coherentes y, en ocasiones, resultan contradictorios. Esto podría deberse a problemas metodológicos, ser reflejo de tamaños de muestra pequeños, de poblaciones heterogéneas y de factores de desviación como comorbilidades, cotratamientos, historial familiar y edad de la madre. Los estudios futuros deberían centrarse en el efecto del embarazo y en las terapias de EM durante la gestación, utilizando registros de personas vinculados a bases de datos

nacionales independientes, y analizar los resultados a largo plazo para la madre y el niño. Una dificultad que existe en todas las iniciativas de registro de la EM consiste en combinar conjuntos de datos para generar cohortes internacionales de gran tamaño, con información demográfica y clínica compartida.

Se necesita llevar a cabo más investigaciones para aclarar los mecanismos de los posibles efectos beneficiosos y negativos de los distintos tratamientos farmacológicos de esta enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no haber contado con el apoyo de ninguna compañía farmacéutica ni tener conflicto de intereses para la redacción de este artículo de revisión.

Tabla 3 Orientaciones futuras

1. *Uso de registros prolongados de personas con EM para:*
 - a) Estudios de casos/control para identificar los factores ambientales subyacentes o las interacciones entre los genes y el medio ambiente responsables del incremento de la proporción mujeres/varones
 - b) Estudios de casos/control para aclarar los efectos de los embarazos en los riesgos de EM y los efectos de la EM en la reproducción (causalidad inversa)
 - c) Evaluación de los efectos del embarazo en la evolución de la EM a largo plazo en la madre (evolución de la discapacidad, riesgo de EM secundaria progresiva)
 - d) Seguimiento a corto y largo plazo de los niños expuestos a tratamientos modificadores de la enfermedad en el útero
2. *Ensayos controlados aleatorizados para evaluar el potencial de los tratamientos con hormonas sexuales en pacientes con EM*
 - a) Estrógenos (inflamación modulada)
 - b) Testosterona (neuroprotección y reparación)
3. *Investigación de laboratorio para estudiar los mecanismos terapéuticos y fisiopatogénicos relevantes*
 - a) Efectos inmunológicos de los tratamientos hormonales de reproducción asistida en mujeres con EM
 - b) Mecanismos relacionados con los efectos hormonales en la inflamación, neuroprotección y reparación

Fuente: Adaptada de Miller et al.¹.

Bibliografía

1. Miller DH, Fazekas F, Montalban X, Reingold SC, Trojano M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:527–36.
2. Baker D, Gerritsen W, Rundle J, Amor S. Critical appraisal of animal models of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17:647–57.
3. Spence RD, Voskuhl RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33:105–15.
4. Voskuhl RR, Gold SM. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:255–63.
5. Polanczyk MJ, Zamora A, Subramanian S, Matejuk A, Hess DL, Blankenhorn EP, et al. The protective effect of 17beta-estradiol on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated through estrogen receptor- alpha. *Am J Pathol*. 2003;163:1599–605.
6. Polanczyk MJ, Hopke C, Huan J, Vanderbark AA, Offner H. Enhanced FoxP3 expression and Treg cell function in pregnant and estrogen- treated mice. *J Neuroimmunol*. 2005;170:85–92.
7. Matsushita T, Yanaba K, Bouaziz JD, Fujimoto M, Tedder TF. Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression. *J Clin Invest*. 2008;118:3420–30.
8. Papenfuss TL, Powell ND, McClain MA, Bedarf A, Singh A, Gienapp IE, et al. Estradiol generates tolerogenic dendritic cells in vivo that protect against autoimmunity. *J Immunol*. 2011;186:3346–55.
9. Bodhankar S, Wang C, Vandebark A, Offner H. Estrogen-induced protection against experimental autoimmune encephalomyelitis is abrogated in the absence of B cells. *Eur J Immunol*. 2011;41:1165–75.
10. Bodhankar S, Vandebark AA, Offner H. Oestrogen treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis requires 17p-oestradiol-receptor-positive B cells that up-regulate PD-1 on CD4+ Foxp3+ regulatory T cells. *Immunology*. 2012;137:282–93.
11. Bodhankar S, Offner H. GPR30 forms an integral part of E2-protective pathway in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem*. 2011;11:262–74.
12. Matejuk A, Hopke C, Vandebark AA, Hurn PD, Offner H. Middle-age male mice have increased severity of experimental autoimmune encephalomyelitis and are unresponsive to testosterone therapy. *J Immunol*. 2005;174:2387–95.
13. Hussain R, Ghomari AM, Bielecki B, Steibel J, Boehm N, Liere P, et al. The neural androgen receptor: A therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination. *Brain*. 2013;136:132–46.
14. Spence RD, Hamby ME, Umeda E, Itoh N, Du S, Wisdom AJ, et al. Neuroprotection mediated through estrogen receptor-alpha in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:8867–72.
15. Crawford DK, Mangiardi M, Song B, Patel R, Du S, Sofroniew MV, et al. Oestrogen receptor beta ligand: A novel treatment to enhance endogenous functional remyelination. *Brain*. 2010;133:2999–3016.
16. Saijo K, Collier JG, Li AC, Katzenellenbogen JA, Glass CK. An ADIOL-ERp-CtBP transrepression pathway negatively regulates microglia-mediated inflammation. *Cell*. 2011;145:584–95.
17. Garay L, Deniselle MC, Meyer M, Costa JJ, Lima A, Roig P, et al. Protective effects of progesterone administration on axonal pathology in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res*. 2009;1283:177–85.
18. Hussain R, El-Etr M, Gaci O, Rakotomamonjy J, Macklin WB, Kumar N, et al. Progesterone and nestorone facilitate axon remyelination: A role for progesterone receptors. *Endocrinology*. 2011;152:3820–31.
19. Ziehn MO, Avedisian AA, Dervin SM, Umeda EA, O'Dell TJ, Voskuhl RR. Therapeutic testosterone administration preserves excitatory synaptic transmission in the hippocampus during autoimmune demyelinating disease. *J Neurosci*. 2012;32:12312–24.
20. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: A longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006;5:932–6.
21. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S Jr, Lepore V, et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7:e48078.
22. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology*. 2008;71:129–35.
23. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S Jr, Lepore V, et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7:e48078.
24. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, Tzagournissakis M, Nikolakaki H, Spanaki C, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology*. 2012;78:1728–35.
25. Bostrom I, Stawiarz L, Landtblom AM. Sex ratio of multiple sclerosis in the National Swedish MS Register (SMSreg). *Mult Scler*. 2013;19:46–52.
26. Chao MJ, Herrera BM, Orton SM, Orton SM, Handunnethi L, Lincoln MR, et al. MHC transmission: Insights into gender bias in MS susceptibility. *Neurology*. 2011;76:242–6.
27. Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stüve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis—a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2011;10:495–502.
28. Holmqvist P, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J. Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. *Fertil Steril*. 2010;94:2835–7.
29. Nielsen NM, Jorgensen KT, Stenager E, Jensen A, Pedersen BV, Hjalgrim H, et al. Reproductive history and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2011;22:546–52.
30. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA, Dear K, Valery PC, Pender MP, et al. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: The AusImmune Study. *Neurology*. 2012;78:867–74.
31. Magyari M, Koch-Henriksen N, Pflieger CC, Sorensen PS. Reproduction and the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19:1604–9.
32. Hedström AK1, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Reverse causality behind the association between reproductive history and MS. *Mult Scler*. 2014;20:406–11.
33. Alwan S, Yee IM, Dybalski M, Guimond C, Dwosh E, Greenwood TM, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler*. 2013;19:351–8.
34. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2013;149:219–24.
35. Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, Muller T, Gold R. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2009;61:65–8.
36. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:796–802.
37. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012;72:682–94.
38. Robertson N, Deans J, Fraser M, Clayton D, Walker N, Compston DAS. Recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 1996;119:449–55.
39. Robertson NP, O'Riordan JI, Chataway J, Kingsley DP, Miller DH, Clayton D, et al. Offspring recurrence rates and clinical

- characteristics of conjugal multiple sclerosis. *Lancet*. 1997;349:1587–90.
40. Ebers GC, Yee IM, Sadovnick AD, Duquette P, Canadian Collaborative Study Group. Conjugal multiple sclerosis: Population-based prevalence and recurrence risks in offspring. *Ann Neurol*. 2000;48:927–31.
 41. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: Population based study. *BMJ*. 2005;330:120–4.
 42. Fiddes B, Wason J, Kempainen A, Ban M, Compston A, Sawcer S, et al. Confounding underlies the apparent month of birth effect in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73:714–20.
 43. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxy-vitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296:2832–8.
 44. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, O'Really E, Chitnis T, Forman MR, et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol*. 2011;70:30–40.
 45. Office of Dietary Supplements National Institutes of Health. Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D, [24 Jun 2011; consultado 4 Sept 2013]. Disponible en: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>.
 46. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med*. 1998;339:285–91.
 47. McCombe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;19:392–402.
 48. Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, Ebers G, Sadovnick D. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: A population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:793–5.
 49. Koch M, Uyttenboogaart M, Heersema D, Steen C, De Keyser J. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:676–8.
 50. D'Hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:38–41.
 51. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:1447–74.
 52. Wang PI, Chong ST, Kielar AZ, Kelly AM, Knoepp UD, Mazza MB, et al. Imaging of pregnant and lactating patients: Part 1, evidence-based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:778–84.
 53. Cree BA. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19:835–43.
 54. Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: Therapeutic considerations. *J Neurol*. 2013;260:1202–14.
 55. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;62:385–92.
 56. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: A prospective observational study. *Mult Scler*. 2009;15:1037–42.
 57. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75:1794–802.
 58. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler*. 2011;17:423–30.
 59. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: Experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5:247–53.
 60. Tomczyk S, Sperling B. Pregnancy outcomes in patients exposed to intramuscular interferon beta-1a (IM IFNB 1a). *Neurology*. 2013;80 (Meeting Abstracts 1): S30.006.
 61. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Glesser B, Lopez-Bresnahan M, Stam-Moraga M, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65:802–6.
 62. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review. *Neurology*. 2012;79:1130–5.
 63. Buchwalder PA, Buclin T, Trincharid I, Munafo A, Biollaz J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of IFN-beta 1a in healthy volunteers. *J Interferon Cytokine Res*. 2000;20: 857–66.
 64. Fragoso YD, Finkelsztein A, Kaimen-Maciél DR, Grzesiuk AK, Gallina AS, Lopes J, et al. Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: A retrospective, multicentre case series. *CNS Drugs*. 2010;24:969–76.
 65. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastò L, Razzolini L, et al. Pregnancy and fetal outcomes after glatiramer acetate exposure in patients with multiple sclerosis: A prospective observational multi-centric study. *BMC Neurol*. 2012;12: 124.
 66. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler*. 2011;17:958–63.
 67. Cristiano L, Bozic C, Bloomgren G. Preliminary evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy registry. *Mult Scler*. 2012;18(Suppl 4):P275.
 68. Geissbuhler Y, Butzkuiven H, Hernandez-Diaz S, Koren G, MacDonald T, Tilson H, et al. Multinational Gilenya™ (fingolimod) pregnancy exposure registry: Preliminary results. *Neurology*. 2013;80 (Meeting abstracts 1): P02.134.
 69. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Yuan H, et al. BG-12 (dimethyl fumarate) and pregnancy: Preclinical and clinical data from the clinical development program. *Neurology*. 2013;80 (Meeting abstracts 1): P02.129.
 70. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: Long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:208–15.
 71. FDA prescribing information TYSABRI, [consultado 4 Sept 2013]. Disponible en: <http://www.access-data.fda.gov/drugsatfda docs/label/2012/125104s05761bl.pdf>.
 72. FDA prescribing information AUBAGIO, [2012, consultado 4 Sept 2013]. Disponible en: <http://www.access-data.fda.gov/drugsatfda docs/label/2012/202992s0001bl.pdf>. AUBAGIO: EPAR- product information, http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product-Information/human/002514/WC500148682.pdf (2015, accessed 26 April 2016).
 73. FDA prescribing information GILENYA™ [2012, consultado 4 Sept 2013]. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda docs/label/2012/022527s0081bl.pdf>.
 74. Cocco E, Marchi P, Sardu C, Russo P, Paolillo A, Mascia M, et al. Mitoxantrone treatment in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13:975–80.
 75. Martinelli V, Colombo B, Dalla Costa G. Recurrent disease-activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler*. 2013. Epub ahead of print 17 June.
 76. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Parenthood and immunomodulation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2010;257:580–3.
 77. Teratogenic effects of AEDs while pregnant. NICE Guideline: The Epilepsies 2012, pp. 511-533. [consultado 4 Sept 2013]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57784/57784.pdf>.
 78. Baclofen pregnancy and breastfeeding warnings. Drug Information Online: Drugs.com. [consultado 4 Sept 2013]. Disponible en: <http://www.drugs.com/pregnancy/baclofen.html>.

79. Oxybutinin pregnancy and breastfeeding warnings. Drug Information Online: Drugs.com. [consultado 4 Sept 2013]. Disponible en: <http://www.drugs.com/pregnancoxybutynin.html>.
80. Amantadine pregnancy and breastfeeding warnings. Drug Information Online: Drugs.com. [consultado 4 Sept 2013]. Disponible en: <http://www.drugs.com/pregnancy/amantadine.html>.
81. Clonazepam pregnancy and breastfeeding warnings. Drug Information Online: Drugs.com. [consultado 4 Sept 2013]. Disponible en: <http://www.drugs.com/pregnancy/clonazepam.html>.
82. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Federal Register 73: 104 (29 May 2008): pp. 30831-30868, [consultado 2 Sept 2013]. Disponible en: www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2008-05-29/content-detail.html.
83. Dahl J, Myh KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65:1961-3.
84. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology*. 2009;73:1831-6.
85. Van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao AL, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;70:41-50.
86. Lu E, Zhao Y, Zhu F, van derKop ML, Dahlgren L, Sadovnick AD, et al. Birth hospitalization in mothers with multiple sclerosis and their newborns. *Neurology*. 2013;80:447-52.
87. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127:1353-60.
88. Pasto 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;12:165.
89. De Seze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriny D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004;10:596-7.
90. 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;251:1133-7.
91. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13:900-8.
92. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moidola L, Patti F, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77:145-50.
93. 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. *Arch Neurol*. 2009;66:958-63.
94. Sciotte NL, Liva SM, Klutch R, Pfeiffer P, Bouvier S, Odesa S, et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol*. 2002;52:421-8.
95. Sciotte NL, Giesser BS, Tandon V, Klutch R, Steiner B, Drain AE, et al. Testosterone treatment in multiple sclerosis: A pilot study. *Arch Neurol*. 2007;64:683-8.
96. Pozzilli C, De Giglio V, Barletta F, Marinelli F, De Angelis F, Gallo V, et al. Efficacy and safety of oral contraceptives as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon b-1a: A multicenter, randomized investigator-run clinical trial. *Mult Scler*. 2012;18(Suppl 4):S15.
97. Alonso A, Clark CJ. Oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis: A review of the epidemiologic evidence. *J Neurol Sci*. 2009;286:73-5.
98. Vukusic S, El-Etr M, Ionescu I, Cotton I, Merle H, Cornu C, et al. The POPARTMUS French- Italian multicentric trial of Post-Partum Progesterin and Estriol in Multiple Sclerosis: Final results. *Mult Scler*. 2012;18(S4):45.
99. Bove RM, Healy B, Augustine A, Musallam A, Gholipour T, Chitnis T. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18:1472-9.