



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad De Medicina División de
Estudios de Postgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro
Médico Nacional “La Raza”

TESIS:

CURSO CLÍNICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTES
MEXICANAS QUE CURSAN EMBARAZO Y POSTPARTO EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. ELENA DEYANIRA DELGADILLO VEGA

ASESOR:

DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRIÓN



México D. F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División en Educación

Dr. Humberto Juárez Jiménez
Profesor titular del Curso de Neurología Clínica
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Elena Deyanira Delgadillo Vega
Médico especialista en formación en Neurología
Centro Médico Nacional La Raza

Número de registro: R-2013-3501-101

INDICE

Resumen	4
Abstract	5
Antecedentes científicos	6
Material y métodos	13
Resultados	14
Discusión	20
Conclusiones	22
Bibliografía	23
Anexos	26

RESUMEN

Curso clínico de la esclerosis múltiple en pacientes mexicanas que cursan embarazo y postparto en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. En pacientes con diagnóstico de Esclerosis múltiple, que cursaron con embarazo o posparto, se obtuvieron datos personales, brotes un año previo y durante el embarazo y en el posparto, escala de discapacidad (EDSS), uso de inmunomoduladores y lactancia. Análisis estadístico: Estadística descriptiva, prueba de chi cuadrada, regresión lineal.

Resultados: Se estudiaron 75 pacientes embarazadas, de ellas 33 (p 0.0086) presentaron un brote un año previo al mismo, en el segundo trimestre hubo un incremento de las recaídas con una media de 0.53, con una disminución en el tercer trimestre con una media de 0.02 (p 0.072) y nuevamente con incremento de recaídas en el posparto con una media de 0.4 (p 0.548). Se demostró un riesgo de recaídas posparto de 0.517 veces (p 0.095), en las pacientes que presentaron un brote previo al embarazo. Las mujeres que lactaron tuvieron un riesgo de 3.5 veces (p 0.0100) de presentar recaída posparto.

Conclusiones: Con lo anterior podemos concluir que en las pacientes mexicanas el curso clínico del embarazo es similar a lo reportado en la literatura internacional presentando disminución de los brotes en el tercer trimestre del embarazo con incremento en el posparto, además de que presentar un brote previo al embarazo incrementa el riesgo de recaídas durante el embarazo.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, embarazo, posparto, recaídas.

ABSTRACT

Clinical course of Multiple Sclerosis in mexican women in pregnant and postpartum state, in the Specialities Hospital, National Medical Center "La Raza"

Material and methods: Observational, retrospective, transversal and descriptive study, in patients with diagnosis of multiple sclerosis, which were pregnant and in the postpartum state, we collected personal dates, the number of relapses 12 months before the pregnant state, during the pregnant state and in the puerperium, EDSS scale, use of immunomodulating drugs and the lactancy, we make a descriptive statistical analysis, likewise we submit the results to X2 test, and lineal regression test

Results: we studied 75 women, we found that: 12 months before pregnancy, 33 women (p 0.0086) suffer at least one relapse, in the second quarter we found an increase in the number of relapses, with average of 0.53, and a decrease in relapses the third quarter, with an average of 0.02 (p 0.072) and again a increase of the relapse disease in the postpartum state with an average of 0.40 (p 0.548), we found that the risk of relapses in the postpartum were 0.517 (p 0.095), in women who presented a relapse before the pregnancy. Women who breastfed had a risk of 3.5 times (p 0.0100) the present postpartum relapse.

Conclusions: the clinical course in mexican women with MS during pregnancy follows the same features according to international studies, with a decrease of MS relapses during the third quarter, and a increase in the postpartum. Also we found that if a woman suffer an MS relapse before the pregnancy, increased the risk of relapses during the pregnancy.

Key words: Multiple Sclerosis, pregnancy, postpartum, relapses.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad de adultos jóvenes, el 90% en mujeres en edad reproductiva, menos del 1% se presenta antes de los 10 años o después de los 60, excepto en EM primaria progresiva.¹ Afecta alrededor de 1 en 800 personas y es caracterizada por lesiones inflamatorias que afectan el cerebro y la medula espinal causando discapacidad neurológica.² Muchos individuos presentan EM con curso remitente-recurrente (EM RR), experimentando recaídas separadas por aparente estabilidad clínica, cerca del 15% de los pacientes se presentan con lento empeoramiento considerándose un curso primario progresivo.¹

La patogénesis de la EM no es completamente entendida, pero implica una respuesta inmune mal adaptada a un todavía desconocido antígeno del sistema nervioso central.² Se ha considerado mediada por células linfocitos Th1 CD4, los cuales son responsables de la secreción de citocinas proinflamatorias (IFN γ , IL2, TNF α) mientras es regulada a la baja una respuesta antiinflamatoria Th2, mediada por la secreción de IL4,5,10,13. Produciendo afección tanto a nivel microscópico como macroscópico, con formación de placas que incluyen daño a la mielina, axones, oligodendrocitos y neuronas con astrogliosis reactiva, estas placas reflejan inflamación focal y son características de la EM RR, mientras que la EM progresiva representa la expresión clínica de la fase neurodegenerativa de la enfermedad.¹

La etiología puede ser heterogénea, primero hay factores genéticos identificándose 100 genes hasta la fecha, se han implicado también factores ambientales como la deficiencia de vitamina D, infección del virus Epstein Barr, uso de tabaco, exposición a solventes y exposición a rayos UV.

El embarazo representa una preocupación tanto para las pacientes con EM como para los médicos, en la década de los 50-60's, las pacientes fueron advertidas de

no quedar embarazadas ya que empeoraría su enfermedad. Sin embargo los estudios más recientes indican que el pronóstico a largo plazo es más favorable en pacientes que se embarazan. Normalmente no hay impacto sobre la fertilidad, el embarazo, el parto ni en el bienestar fetal, no se ha visto aumento en abortos espontáneos, complicaciones obstétricas o neonatales.¹ Actualmente está bien documentado el efecto de las hormonas sexuales en el ciclo menstrual y en la menopausia en la EM, siendo afectada la respuesta autoinmune por los estrógenos. El efecto benéfico del tratamiento con estrógenos parece ser dosis dependiente, bajos niveles de estrógenos y prolactina son asociados con un cambio en la respuesta inmune mediada por Th1 lo que lleva a un perfil proinflamatorio, por el contrario altos niveles de estrógenos vistos durante el embarazo son asociados con regulación a la baja de la respuesta inmune de Th1 y Th2, así como regulación a la alta de células T reguladoras.³⁻⁵ Un estudio piloto en mujeres no embarazadas con EM tratadas con estriol, en el embarazo mostraron un cambio en el perfil de citocinas y reducción en lesiones que reforzaban con gadolinio.⁶

El embarazo implica una disminución de factores inflamatorios y un estado de tolerancia inmune para no rechazar el feto semialogénico, la inmunidad celular disminuye mientras que la inmunidad humoral se incrementa, lo que lleva a reducir la actividad de la enfermedad tanto clínica como por imagen de RM, sin embargo en el periodo postparto inmediatamente hay un aumento temporal del riesgo de recaídas en alrededor de las 12 primeras semanas.¹

Un revisión sistemática de 22 estudios confirman la reducción de recaídas durante el embarazo y el incremento de las mismas durante el posparto.⁷ No se ha visto un aumento de la discapacidad durante el embarazo y los dos años después del parto, más allá de lo esperado por los estudios de historia natural.^{2, 8} En general, el embarazo parece estar asociado con un mejor pronóstico en la EM⁹. La paridad no se ha asociado con un mayor riesgo de evolución a secundaria progresiva.¹⁰

El estudio PRIMS (embarazo en esclerosis múltiple) fue el primer estudio prospectivo de la historia natural de la EM en mujeres embarazadas, este estudio observacional europeo multicéntrico fue realizado con el objetivo de evaluar la influencia del embarazo y el parto en el curso clínico de la EM. El estudio demostró una reducción del 70% de recaídas en el tercer trimestre del embarazo en pacientes con EM RR, pero un rebote en los primeros tres meses postparto. Interesantemente el beneficio del embarazo es mayor que las terapias actualmente disponibles para la EM. No hubo aparente aceleración de discapacidad durante el puerperio y la lactancia ni la analgesia epidural tuvieron ningún efecto adverso. Este estudio encontró que existen tres factores que predicen las recaídas postparto: 1) el número de recaídas en el año previo al embarazo, 2) el número de recaídas durante el embarazo y 3) el grado de discapacidad al comienzo del embarazo medida por Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS).²

El estudio PRIMS continuó reuniendo datos sobre la cohorte de 227 mujeres quienes habían tenido un bebé, con seguimiento hasta dos años después del parto, después se hizo un análisis de factores predictores que pudieran identificar las mujeres que eran más propensas a recaer después del parto y que podrían ser útiles para el neurólogo para asesorar a las embarazadas con esclerosis múltiple respecto a las terapias profilácticas.²

En Latinoamérica el primer estudio realizado en embarazadas fue en Argentina, el EMEMAR un estudio retrospectivo donde participaron 8 centros de referencia incluyendo 141 mujeres, donde se documentó disminución de recaídas durante el embarazo, particularmente en el segundo y tercer trimestre, incrementándose en los tres primeros meses postparto. Se encontró además que los brotes en el año previo al embarazo se asociaron con recaídas durante el periodo postparto; no se observó aumento en la tasa de abortos espontáneos o partos prematuros tanto en pacientes expuestas a inmunomoduladores como en las no expuestas.¹¹

Seguridad de tratamientos modificadores de la enfermedad durante el embarazo.

El consejo ha sido dejar el tratamiento modificador previo a la concepción, sin embargo en la práctica muchos médicos discuten el riesgo de recaídas con la relativa ausencia de evidencia del riesgo de la exposición de modificadores durante el embarazo temprano. Ninguna de las terapias modificadoras de la enfermedad ha sido aprobada en el embarazo por la FDA; las directrices actuales de la FDA y a sociedad nacional de esclerosis múltiple prefieren no utilizarla en pacientes que están tratando de quedar embarazadas, embarazadas o en mujeres que están amamantando.¹

Algunos reportes inicialmente sugieren que la exposición a interferón β fue asociada con mayor riesgo de pérdida fetal (39% en mujeres expuestas vs 5% en mujeres no expuestas) y peso bajo al nacer (3.189 Kg vs 3.783 Kg).¹² Sin embargo la mayoría de los reportes de exposición accidental al IFN beta durante las primeras semanas del embarazo no muestran un incremento en el número de abortos o complicaciones neonatales.¹³ La exposición a acetato de glatiramer durante las primeras semanas del embarazo no ha sido asociado con efectos adversos.¹⁴ En el caso de exposición a mitoxantrona se ha reportado Síndrome de Pierre Robin (glosoptosis, micrognatía, paladar hendido). El uso de modificadores de la enfermedad alrededor de la concepción debe ser considerada de forma individual teniendo en cuenta los riesgos asociados con la exposición al fármaco contra los riesgos de recaídas.^{15,16}

Tratamiento de las recaídas de la esclerosis múltiple durante el embarazo

El tratamiento de las recaídas durante el embarazo son manejadas con un curso de 3-5 días de altas dosis de esteroides típicamente 1 gr de metilprednisolona, resultando en disminución de la duración de los síntomas, aunque es preferible no usarlos durante el primer trimestre cuando ocurre la organogénesis. Aunque los corticoesteroides cruzan la placenta la prednisolona y la hidrocortisona se

convierten en un metabolito menos activo en los sincitiotrofoblastos placentarios, resultando en concentraciones fetales en aproximadamente un décimo de las concentraciones maternas. Además no ha habido efectos descritos sobre la prematuridad, mortinatos o abortos espontáneos. Aunque los médicos deben ser conscientes de una posible asociación con malformaciones orofaciales así como rara posibilidad de supresión adrenal fetal. ¹

Manejo de recaídas postparto

Los factores que incrementan las recaídas postparto para cualquier paciente incluyen una alta frecuencia de recaídas en el año previo al embarazo, incremento de la frecuencia de recaídas durante el embarazo y un índice de discapacidad alto previo al embarazo. La frecuencia de recaídas postparto no fue afectada por otros factores relacionados al embarazo como la lactancia o el uso de analgesia epidural. ^{1,2}

Las pacientes con relativamente alto riesgo de recaídas después del parto, identificadas como aquellas con alta actividad de la enfermedad antes del embarazo o durante el embarazo, podrán optar por reiniciar su interferón beta (IFN β), acetato de glatiramer o tratamiento con natalizumab inmediatamente después del parto, una medida adicional profiláctica es un curso de esteroides 3-5 días en altas dosis lo que puede proporcionar una rápida protección de aparición de recaídas aproximadamente 4 semanas después del parto. El uso de inmunoglobulina humana intravenosa (IG IV) también ha sido considerado en varios países, estudios iniciales demuestran reducción de recaídas cuando se administra inmediatamente después del parto. ^{1, 17, 18}.

El POPARTMUS es un estudio europeo multicéntrico, aleatorizado, placebo controlado, doble ciego, realizado con el objetivo de prevenir las recaídas postparto en EM administrando altas dosis de progestina en combinación con dosis de estradiol protectoras del endometrio. El tratamiento se administró

inmediatamente después del parto y de forma continúa durante los tres primeros meses después del parto, participaron 127 pacientes de las cuales 110 completaron el protocolo, hasta el momento el estudio sigue incluyendo pacientes y hasta la fecha los resultados han sido satisfactorios considerándose un tratamiento seguro después del parto.¹⁹

Lactancia

Durante la lactancia hay un incremento de la prolactina, oxitocina, progesterona y glucocorticoides.^{20,21.} Los efectos de la lactancia son controversiales, se ha demostrado volver a niveles normales las células TCD4 productoras de interferón gamma (IFN γ), que hipotéticamente amortiguan la respuesta inflamatoria en pacientes con EM RR y por tanto reducen el riesgo de brotes. Sin embargo, el estudio más reciente no demostró estadísticamente diferencia en las tasas de recaída después del parto entre las madres en periodo de lactancia o la alimentación con biberón, informando sólo una tendencia hacia una tasa ligeramente mayor de recaídas posparto en pacientes que no lactan o neonatos amamantados durante menos de 2 meses.¹

Un reciente meta-análisis ha comparado con un total de 869 pacientes con EM que amamantaron vs 689 pacientes con EM que no lo hicieron. Los autores hallaron que las mujeres con EM que amamantan tienen casi la mitad de probabilidades de experimentar una recaída después del parto en comparación con las mujeres que no lo hacen. Si bien esto sugiere que la lactancia materna tiene un efecto protector sobre la actividad clínica de la enfermedad, siguen habiendo limitaciones. Las mujeres que amamantaron fueron significativamente menos propensas a usar modificadores de la enfermedad antes del embarazo que las mujeres que no lo hicieron, lo que sugiere que la elección de dar lactancia probablemente se asoció con una enfermedad pre-embarazo más benigna. Así mismo, las mujeres con EM más severa fueron probablemente menos propensas

a amamantar debido a su mayor nivel de discapacidad y/o su deseo de reiniciar la medicación tan pronto como sea posible.²²

En la práctica se les da la opción a las madres de lactar, excepto en aquellas con alta actividad de la enfermedad antes del embarazo quienes deben reiniciar la terapia modificadora inmediatamente después del parto.¹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Participaron pacientes derechohabientes del IMSS provenientes de la Consulta Externa de la Clínica de Enfermedades desmielinizantes del Hospital de Especialidades del CMN La Raza, que cursaron con embarazo o posparto y portadoras de Esclerosis Múltiple de acuerdo a los Criterios de Mc Donald 2010.

Se excluyeron las pacientes que no autorizaron su participación en el estudio y se eliminaron pacientes con expediente incompleto o no encontrado en el archivo clínico.

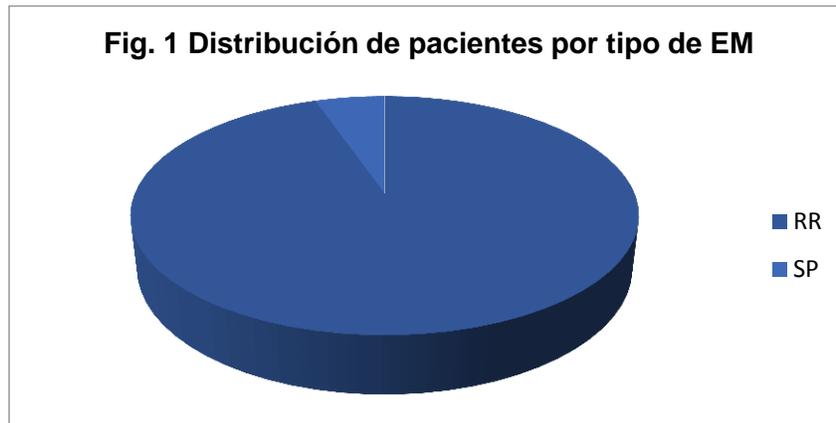
Se registraron sus datos en el instrumento de recolección y se revisaron expedientes clínicos y base de datos de Esclerosis Múltiple obteniendo datos personales como edad, estado civil, escolaridad, ocupación, se investigo acerca del curso clínico de la EM durante el embarazo, enfocándonos al número de brotes durante el embarazo así como el número de brotes el año previo al embarazo, número de brotes en el periodo posparto, tipo de EM, la duración de la enfermedad, escala funcional (EDSS), el tratamiento modificador de la enfermedad con el que estaban siendo tratadas y si lo estaban usando sin conocerse embarazadas, desenlace del embarazo e historia de lactancia.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva. Se realizaron proporciones con intervalos de confianza (IC) del 95% cuando las variables en comparación con la población general sean de interés. La asociación entre variables categóricas se realizó utilizando chi cuadrada y análisis de regresión lineal. Asociaciones significativas entre variables categóricas se describirán usando odd ratio (OR) y 95% de IC. Programa estadístico SPSS 21.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 75 pacientes, el 94.6 % (n=71) de los casos con EM tipo Remitente- Recurrente (RR) y el 5.3 % (n= 4) de tipo secundaria progresiva (SP).

Fig. 1



Su estado civil: solteras 20% (n=15), unión libre 8% (n=6), casadas 66.6% (n=50), divorciadas 5.33% (n=4); escolaridad: secundaria 21.3% (n=16), preparatoria 26.6% (n=20), universidad 50.6% (n=38), maestría 1.3% (n=1).

La distribución de las mujeres de acuerdo a la presencia o ausencia de brotes o recaídas en el año previo al embarazo, durante el embarazo y en el posparto son reportados en la figura 2.

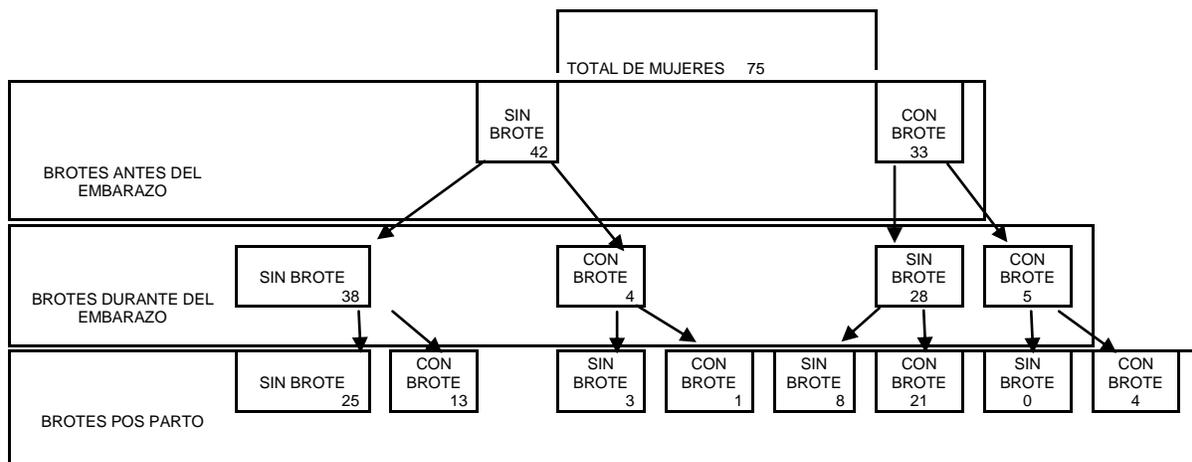
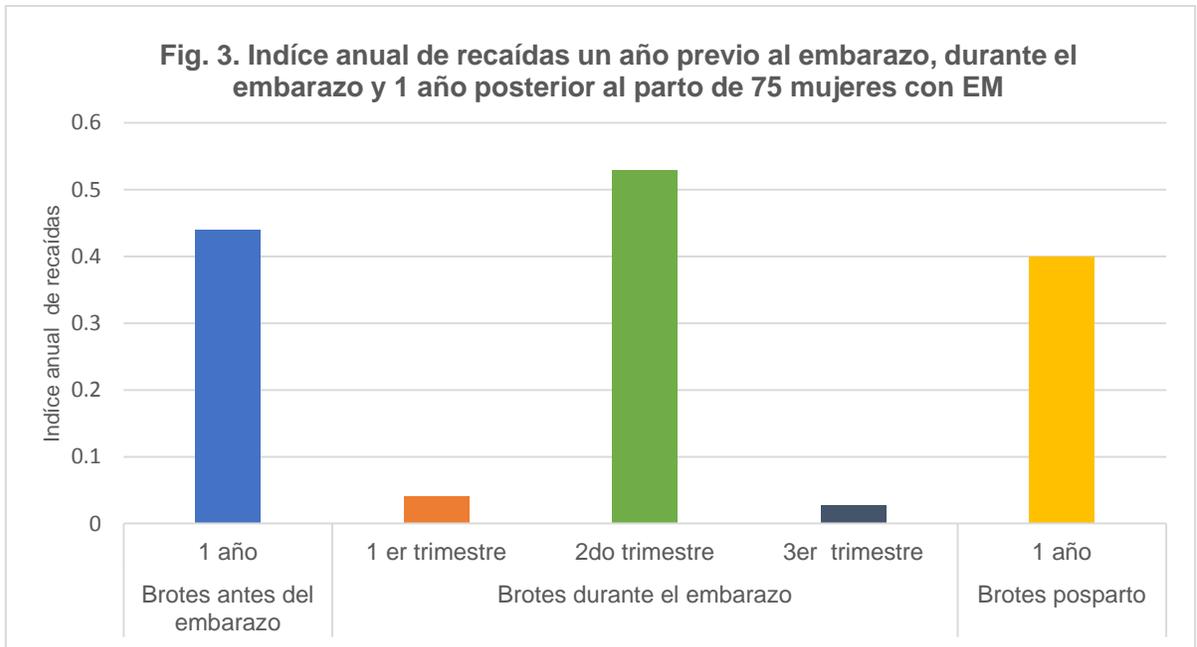


Fig. 2. Diagrama de flujo del total de pacientes estudiadas portadoras de EM con y sin recaídas en el año previo al embarazo, durante el embarazo y en el posparto.

De las 75 mujeres estudiadas, 33 presentaron brotes 1 año previo al embarazo, con una media de 0.44 (0.33-0.55, p 0.0086), durante el embarazo se observó un marcado incremento de los brotes en el 2do trimestre con una media de 0.53 (.115-.310, p 0.0565), mientras que hubo disminución de los brotes en el tercer trimestre con una media de 0.02 (0- .251, p .072) con un incremento de los brotes en el posparto con una media de 0.4 (2400-0.4400, p 0.548). Tabla 1, Fig. 3

TABLA 1. Recaídas en el año previo al embarazo, durante el embarazo y 1 año posterior al parto

	Número de mujeres	Número de brotes	Número de mujeres con brote	Media	IC 95%	P VALUE
Previo al embarazo	75	46.00	33.00	0.44	.33-.55	0.0086
Embarazo						
1er trimestre	75	3	3	0.04	0-.292	0.0621
2do trimestre	75	4	4	0.53	.115-.310	0.0565
3er trimestre	75	2	2	0.0267	0-.251	0.072
Posparto	75	30	25	0.4	2400-.4400	0.548



Con EDSS media de las 75 pacientes al inicio del embarazo de 1.82, con DE de 1.65, varianza de 2.74, con un IC 95% (1.29,1.97).

Observaciones por trimestre: Observamos que en el primer trimestre los brotes disminuyeron en un 40%, la EDSS es de 2.33 esto es que está por encima de la media general en un 24.59%. En el segundo trimestre observamos, que los brotes disminuyeron en un 38.6%. La EDSS es de 1.75, es decir que está por debajo de la media general en un 6.5%. En el tercer trimestre observamos, que los brotes disminuyeron en un 41.33%. La EDSS es de 4, es decir que están por encima de la media general en un 113%. Fig. 4.

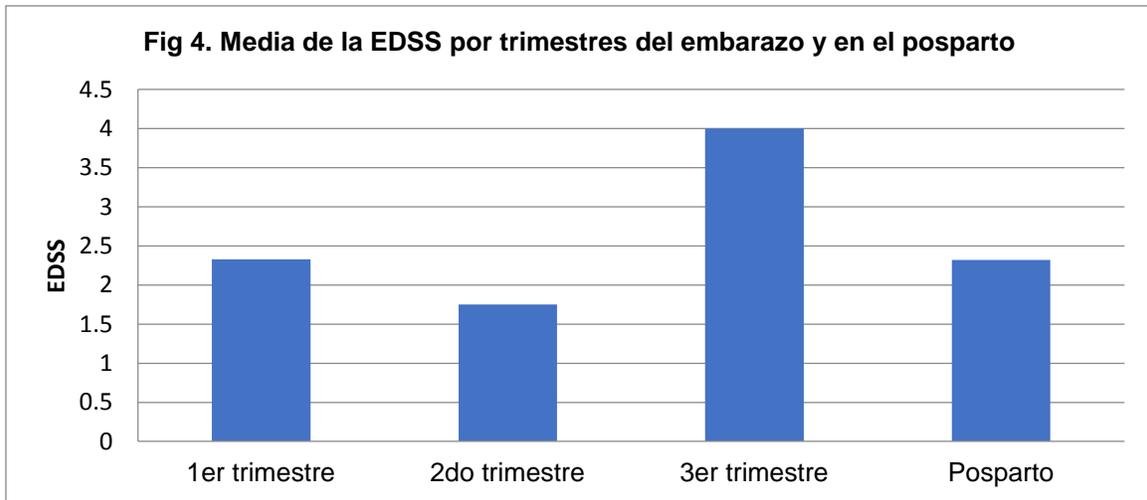


Tabla 2. Evolución de la EDSS durante el embarazo y posparto

	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Posparto
Número de pacientes	75	75	75	75
Media EDSS	2.33	1.75	4	2.19
DE	2.08	1.5	2.82	2.32
IC 95%	(1.73,2.08)	(0,1.5)	(2.79, 6.66)	(1.55,2.56)

Indicadores de ocurrencia de recaídas en el posparto: Las pacientes con mayor riesgo de incremento de recaída posparto son aquellas que tienen un brote al menos un año antes del embarazo, con riesgo de 0.517 veces (p 0.095). La duración de la EM y la escala de discapacidad no son condicionantes para recaídas posparto. Tabla 3.

Tabla 3. Indicadores de ocurrencia de recaída en el posparto

	Media	OR	95% IC	P VALUE
Número de brotes 1 año previo al embarazo	0.6133	0.517	.426-.8267	0.095
Duración de la EM	8.013	0.336	7.186-8.867	0.477
EDSS	1.826	0.477	1.49-2.18	0.1873

Lactancia y brotes posparto: En la muestra general se observó que 44 mujeres lactaron, es decir que el 58.7% y 29 mujeres, el 38.6% no lactaron. Tabla 4.

Tabla 4. Lactancia en las 75 mujeres con EM

	Número de mujeres		Media	IC 95%	P VALUE
Lactancia	75	44	0.543	.4130-.6739	0.0712
No lactancia	75	29	0.4348	.3043-.5870	0.0719

Se observó que después del parto se obtuvieron 25 casos de brote en las pacientes, esto es un 33% de la muestra. De estas pacientes el 80% (n=20) lactaron y el 20% (n=5) no lo hicieron. Con un riesgo de 3.5 (p 0.0100) veces más de presentar brote las mujeres que lactaron. Tabla 5.

Tabla 5. Lactancia y brotes posparto

No. de mujeres con brote posparto	(%)	LACTANCIA	(%)	IC 95%	OR	P VALUE
25	0.33	20	80	(.68,.92)	3.500	0.04
		NO LACTANCIA				
		5	20	(.8,.32)	.375	0.0100

Desenlace del embarazo: De las 75 pacientes embarazadas, se presentaron 7 casos de aborto (9.3%), 1 óbito (1.3%), 41 embarazos terminaron en cesárea (54.6%) y 26 en parto (34.7%).

Uso de inmunomoduladores: El 51% (n=38) de las pacientes estaba sin tratamiento previo al embarazo, mientras que el 49% (n=37) tenía tratamiento previo al embarazo. La exposición a medicamentos modificadores de la enfermedad durante el embarazo fue del 38.6 % (n=29), mientras que el 61% (n=46) no tuvieron administración de inmunomoduladores durante el embarazo. Tabla 6.

Tabla 6. Uso de tratamiento modificador de la enfermedad previo y durante el embarazo.

	Número	%	Media	IC 95%	P Value
Tratamiento previo al embarazo					
• Interferón beta	24	32%	0.32	2.72-3.2	0.66
• Acetato de glatiramer	7	9%	0.09	2.87-3.05	0.41
• Mitoxantrona	4	5%	0.053	2.91-3.01	0.37
• Otros (esteroides, azatioprina)	2	3%	0.02	0	0.21
Sin tratamiento previo al embarazo	38	51%	0.506	2.35-3.57	0.74
Tratamiento durante el embarazo					
• Interferón beta	18	24%	0.24	8.7-30.4	0.59
• Acetato de glatiramer	7	9%	0.09	2.2-17.4	0.42
• Mitoxantrona	4	5%	0.05	0-15.2	0.37
• OTROS (esteroides, azatioprina)	0	0%	0		0
Sin tratamiento durante al embarazo	46	61%	0.61	50-78.3	0.73

DISCUSIÓN

Durante décadas se consideró que el embarazo tenía un impacto negativo en la evolución de la esclerosis múltiple, sin embargo la evidencia actual con el estudio pionero PRIMIS muestra que durante el embarazo existe una disminución de los brotes especialmente en el tercer trimestre, sin embargo con incremento de las recaídas en el posparto.²

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza es uno de los centros neurológicos de referencia más importante del país, donde se cuenta con una clínica de enfermedades desmielinizantes teniendo una base de datos de aproximadamente 800 pacientes con EM, por lo cual fue de interés conocer la evolución del embarazo en ésta población. Entonces fue que se analizaron 75 pacientes en un periodo de 12 años teniendo 71 casos con EM RR y 4 casos con EM SP.

Se encontró que en el año previo al embarazo 33 mujeres (p 0.0086) presentaron al menos un brote, siendo el segundo trimestre en el que se reportó incremento de las recaídas con una media de 0.53, con una disminución en el tercer trimestre con una media de 0.02 (p 0.072) y nuevamente con incremento de los brotes en el posparto con una media de 0.4 (p 0.548) semejante a lo reportado en la literatura internacional².

La EDSS media al inicio del embarazo se encontró en 1.82 similar a la base de datos brasileña reportada en 1.5 presentando discretas variaciones durante el embarazo, finalizando en el posparto con una EDSS media de 2.19.²³

En el estudio argentino EMEMAR la presencia de un brote previo al embarazo predijo recaídas durante el embarazo 3.3 veces, en el estudio PRIMIS 1.94 veces, mientras que en nuestro estudio se demostró un riesgo de 0.517 veces (p 0.095),

no siendo determinantes la duración de la enfermedad ni la escala de discapacidad.²⁻¹¹

En nuestra población el desenlace del embarazo fue en un 54.6% en cesárea y el 34.7% en parto, sin embargo no conocemos si la cesárea fue electiva o por complicaciones en el binomio materno-fetal, tuvimos un caso de óbito y 7 casos de aborto, desconocemos las causas de los mismos.

Durante el posparto hay una disminución de las hormonas del embarazo, a diferencia de la lactancia donde hay un incremento de la prolactina, oxitocina, progesterona y glucocorticoides, por lo que existen controversias en el papel de recomendar la lactancia, puesto que algunos estudios muestran efectos protectores en las recaídas posparto mientras que en otros no tiene efecto¹⁹. Nosotros encontramos que el 58.7% de las mujeres lactaron con una media 0.543 (p 0.0712) y se observaron 25 mujeres con recaídas posparto, de ellas 80% lactaron, con OR 3.5 (p 0.0100) por lo tanto la lactancia no fue un factor protector para las recaídas posparto en nuestro estudio.

El 51% de las pacientes estaba sin tratamiento previo al embarazo con una media 0.506 (p 0.74) mientras que el 49% si estaba con tratamiento. La exposición accidental a medicamentos modificadores de la enfermedad durante el embarazo fue del 38.6%, mientras que el 61% no tuvieron administración de inmunomoduladores durante el embarazo.

CONCLUSIONES

Ante todo esto podemos concluir que en nuestras pacientes mexicanas el curso clínico del embarazo es similar a lo reportado en la literatura internacional presentando disminución de los brotes en el tercer trimestre del embarazo con un incremento en el posparto, además de que el hecho de presentar un brote previo al embarazo incrementa el riesgo de recaídas durante el embarazo. Además de que las mujeres que lactaron presentaron incremento de las recaídas posparto.

Por tanto este estudio sirve de antecedente para comparar en un futuro la población de mujeres con EM que tuvo un embarazo con las que nunca se han embarazado y evaluar si la gestación influye en el curso evolutivo de la EM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsui A, Lee M. Multiple sclerosis and pregnancy. *Curr Opin Obstet* 2011, 23:435–439.
2. Vukusic S. et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353-1360
3. McCombe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012. Epub 2012/06/27.
4. Kipp M, Beyer C. Impact of sex steroids on neuroinflammatory processes and experimental multiple sclerosis. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(2):188-200.
5. Giatti S, D'Intino G, Maschi O, Pesaresi M, Garcia-Segura LM, Calza L, et al. Acute experimental autoimmune encephalomyelitis induces sex dimorphic changes in neuroactive steroid levels. *Neurochem Int.* 2010;56(1):118-27.
6. Sicotte 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(4):421-8.
7. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM, Jr., Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG.* 2011;118(7):790-7.
8. D'Hooghe M B, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(1):38-41.
9. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain.* 1995;118
10. Koch M, Uyttenboogaart M, Heersema D, Steen C, De Keyser J. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(6):676-8.
11. Fernández Liguori et al. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study) *Mult Scler.* 2009; 15: 555–562

12. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology*. 2005;65(6):807-11.
13. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser 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(6):802-6.
14. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler*. 2009;15(9):1037-42.
15. Hellwig K, Schimrigk S, Chan A, Epplen J, Gold R. A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;307(1-2):164-5.
16. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Rosati P, Batocchi AP, Caruso A. The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *Neurotoxicology*. 2007;28(3):696-7.
17. Neuteboom RF, Verbraak E, Voerman JS, van Meurs M, Steegers EA, de Groot CJ, et al. First trimester interleukin 8 levels are associated with postpartum relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(11):1356-8..
18. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, Raz H, Faibel M, Stern Y, et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(10):1515-20
19. Vukusic S. et al. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPARTMUS) trial: Rationale, objectives and state of advancement. *Journal of the Neurological Sciences* 286 (2009) 114–118
20. 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(8):958-63.

21. Neuteboom RF, Hintzen RQ. Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(17):1532.
22. Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV, Hellwig K, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol*. 2012. Epub 2012/05/24.
23. Finkelsztejn A et al. The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2011; 113: 277–280.

ANEXOS

Escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS)

0. Normal (grado 0 en todos los sistemas funcionales).
1. Ninguna discapacidad, signos mínimos en un sistema funcional (grado 1 en cualquier función que no sea la mental).
- 1.5 Ninguna discapacidad, pero signos mínimos en más de un sistema funcional (más de un grado 1 en cualquier función que no sea la mental).
- 2.0 Discapacidad mínima en un sistema funcional (grado 2 en uno de ellos y 0 o 1 en el resto).
- 3.0 Discapacidad mínima (dos sistemas funcionales puntuando en 2 y 0 o 1 en el resto).
- 3.0 Discapacidad moderada en un sistema funcional (un sistema funcional con puntuación de 3 y 0 o 1 en el resto) o discapacidad leve en 4 sistemas funcionales (grado 2 en 3 o 4 sistemas funcionales y 0 o 1 en el resto) aunque con plena capacidad de deambulación.
- 3.5 Plena capacidad de deambulación con discapacidad moderada en un sistema funcional (un grado 3) y grado 2 en uno o dos sistemas funcionales, grado 3 en dos sistemas funcionales o grado 2 en 5 sistemas funcionales (0 o 1 en el resto).
- 4.0. Plena capacidad de deambulación sin ayuda, autosuficiencia durante un periodo máximo de 12 horas diarias pese a una discapacidad relativamente grave de grado 4 en un sistema funcional (0 o 1 en el resto) o bien una combinación de grados menores que exceden los límites establecidos en los puntos anteriores. Capacidad de andar unos 500 metros sin ayuda ni descanso.
- 4.5 Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte del día; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presentar ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesitar ayuda mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente, habitualmente en grado 4 en un sistema funcional (0 o 1 en el resto) o una combinación de grados menores que excedan los límites de los puntos anteriores. Capaz de andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso.
- 5.0 Capacidad de andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad lo suficientemente grave como para afectar la actividad diaria habitual.

Equivalente a un 5 en un sistema funcional y 0 o 1 en el resto, o una combinación que supere las especificaciones en el punto 4.

5.5. Capacidad de andar unos 100 metros, sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual. (Equivalente a una grado 5 en un solo sistema funcional y 0 o 1 en el resto o una combinación de grados menores que suelen superar a los del punto 4).

6.0. Necesidad de ayuda intermitente o constante unilateral (bastón, muleta, corsé) para andar unos 100 metros con o sin descanso. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3 en los sistemas funcionales).

6.5. Necesidad de ayuda bilateral constante (bastones, muletas o corsé) para andar unos 20 metros sin descansar. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3 en los sistemas funcionales).

7-0. Incapaz de andar más de 5 metros incluso con ayuda y limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella; permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4 en los sistemas funcionales y muy raramente a un grado 5 de la función piramidal).

7.5. Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla, capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4 de los sistemas funcionales).

8.0. Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte de día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente. (Equivale a combinaciones grado 4 en varios sistemas).

8.5. Limitado esencialmente en cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal. (Equivale a combinaciones de grado 4 en varios sistemas).

9.0 Paciente encamado y no válido; puede comunicarse y comer. (Equivale a combinaciones de grado 4 en la mayoría de los sistemas).

9.5. Paciente encamado y no válido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o deglutir. (Equivale a combinaciones de grado 4 en casi todos los sistemas).

10. Muerte por EM.