



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico 2017 - 2018

Trabajo Fin de Grado

¿Aumenta el riesgo de recidivas de esclerosis múltiple durante el embarazo y lactancia?

(Revisión bibliográfica y meta-análisis)

Alumna: Sara Martínez de Pancorbo González.

Tutor: Dr. D. J Ignacio Cuende Melero.

Junio, 2018

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXOS.....	34

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una patología inflamatoria crónica desmielinizante de origen desconocido, que se caracteriza por la acción de ataque del sistema inmune sobre el sistema nervioso central. Este metanálisis y revisión bibliográfica se centra en realizar un estudio sobre el riesgo de recidivas el año previo al embarazo, durante el embarazo y el posparto y la incidencia de la lactancia materna en mujeres con esclerosis múltiple (EM). Uno de los motivos por los que se realizó esta investigación es porque es una de las principales causas que producen discapacidad física y neurológica en los adultos jóvenes, predominando el sexo femenino. Por ello, el objetivo principal del estudio es conocer mediante artículos actuales la tasa de recidivas en las mujeres con EM durante el embarazo y el año después del parto, con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes mediante una buena educación.

Se han consultado las bases de datos de PubMed y BVS (Medline + IBECS + LILACS+ CUMED) especializadas en el tema. Se aplicaron criterios de inclusión, exclusión y la herramienta de calidad CaSPe. Se recopilaron un total de 9 artículos. Los artículos seleccionados se publicaron en los últimos 10 años (2008-2018) y se eliminaron los que no cumplían los criterios de inclusión o sin evidencia científica.

En los resultados se puede observar que el riesgo de recidivas disminuye durante el embarazo, siendo menor el año previo al embarazo respecto al año posterior al parto. Es menos frecuente la lactancia materna en las mujeres con EM que en las mujeres sanas.

Palabras clave: esclerosis múltiple, embarazo, tasas de recaída, lactancia materna, metaanálisis, revisión sistemática.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating inflammatory disease of unknown origin, which is characterized by the immune system's attack on the central nervous system. This meta-analysis and bibliographic review is focused on conducting a study on the risk of recurrence the year before pregnancy, while pregnancy and the postpartum and the incidence of breastfeeding in a woman with multiple sclerosis (MS). One of the reasons why this research was done is because it is one of the main causes of physical and neurological disability in young adults, mainly female gender. Therefore, the main objective of the study is to know through current articles the recurrence rate in women with MS during pregnancy and the year after childbirth, in order to improve the life's quality of these patients through good education.

It was consulted PubMed and BVS databases (Medline + IBECS + LILACS + CUMED) specialized in the topic. Inclusion, exclusion criteria and CASPe quality tool were applied. A total of 9 articles were published in the last 10 years (2008-2018) and those that did not meet the inclusion criteria or those without scientific evidence were eliminated. In the results it can be observed that the risk of recurrence decreases during pregnancy, being lower the previous pregnancy year compared to the year after childbirth. Breastfeeding less frequent in women with MS than in healthy woman.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, relapse rates, breastfeeding, meta-analysis, bibliographic review.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM), es una enfermedad crónica, inflamatoria y desmielinizante, que afecta en gran parte a los adultos jóvenes, entre los 20 y 40 años de edad, predominando el sexo femenino. *“Es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática, en adultos jóvenes y la segunda causa de discapacidad física en toda la población, después de los accidentes de tráfico”*³. No es una patología mental, no es prevenible ni contagiosa. Lo más característico de esta patología es la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca, llamadas placas, con pérdida de mielina en su interior, con un grado variable de destrucción axonal. Dichas lesiones suelen ser múltiples, y encontrarse distribuidas por todo el sistema nervioso central (SNC). El impacto que genera esta patología sobre la concepción, es un tema muy importante y desconocido para la población^{1,2,3,4}.

- EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosis múltiple es una patología que afecta aproximadamente a 2 millones de personas en todo el mundo. En Europa, se han superado los 400.000 casos, y en España en estos 15 últimos años, la prevalencia ha aumentado de 50 a 120 por cada 100.000 habitantes, dando lugar a que las personas que poseen esta patología, sea aproximadamente, de 30.000 a 45.000. La prevalencia de esta enfermedad es menos frecuente en África, Sudamérica, India y Asia, siendo mayor en zonas de Europa, Australia y Norteamérica. El sexo femenino es más susceptible que el masculino con una proporción de 3:1. Principalmente, afecta a personas adultas, entre 20 y 50 años. Un hecho muy difícil de explicar, es que en países con elevada latitud se ve aumentada su prevalencia mientras que a medida que se acerca al ecuador, se ve disminuida. Generalmente en la población, la probabilidad de padecer esclerosis múltiple es inferior al 0,1%. La enfermedad no es hereditaria, pero hasta un 15% de las personas con EM tienen un familiar con dicha patología. *“La forma de EM primaria progresiva (EMPP), es más frecuente en hombres, mientras que la forma de EM recurrente – remitente (EMRR), es más habitual en mujeres”*^{3,4}.

- REPASO ANATÓMICO

En la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC), se producen las lesiones propias de la EM. La neurona, es la encargada de integrar y transmitir toda la información que recibe por medio de las dendritas, siendo procesada en los cuerpos neuronales. En su mayoría, los axones de la neurona, se encuentran recubiertas por vainas de mielina. Esta sustancia es la principal responsable del color blanco de esa zona. Los oligodendrocitos, son células que se encuentran sobre las fibras nerviosas, que se enrollan y se compactan en la membrana plasmática de los axones del SNC, constituyendo la mielina. Dicha sustancia por su composición lipídica y su estructura multilaminar segmentada, permite aumentar la velocidad de la conducción de los impulsos eléctricos en los axones neuronales³.

- HISTORIA

El primer caso clínico de esclerosis múltiple documentado, es el de Sir Augustus Frederick d'Esté (1794 – 1848). Se recoge en un diario el cuadro clínico de este paciente, publicado por Douglas Firth en 1948, en el que se puede observar la evolución de esta enfermedad a lo largo de 25 años. En este período se pueden apreciar alteraciones visuales, sensitivo – motoras, alteraciones del equilibrio, un cuadro depresivo, espasmos dolorosos, hasta finalmente fallecer a los 54 años de edad⁶.

Jean – Martin Charcot (1825 -1893) médico francés, se encargó de agrupar toda la información descubierta hasta ese momento añadiendo sus observaciones propias patológicas y clínicas, de lo que el llamó “la sclérose en plaquet”. Propuso unos criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple (EM), temblor intencional, habla escándida y nistagmo. Desde el primer momento tuvo claro que el inicio tenía un carácter remitente – recidivante y observó lesiones diseminadas en tiempo y espacio. Además, planteó clasificar la patología en 3 formas topográficas: la cefálica o bulbar, la espinal y el combinada cerebro – espinal. Los síntomas que se incluían en la forma cefálica eran la alteración del lenguaje, visual y deterioro cognitivo. Mientras que el temblor y la parálisis espinal formaban parte del síntoma típico de la forma combinada. Apuntó que dicha patología era más frecuente en mujeres que en hombres, sobre todo entre los 25 y 30 años. Intuyó que había un desencadenante

infeccioso o de stress en las exacerbaciones, y observó en uno de sus casos una predisposición familiar. Vio un predominio de la afectación de la mielina en región periventricular, nervio óptico y médula espinal⁶. Charcot junto a Edme Félix Alfred Vulpian (1828 – 1887) comenzó un trabajo estudiando casos clínicos, con el fin de conocer más acerca de esta patología. Josephine C Vauth, era una paciente de Vulpian, que presentó episodios vertiginosos entre los 14 y 21 años hasta que se quedó embarazada. En dicho momento cesaron los síntomas hasta reanudarse unos meses después del post parto. Murió finalmente a los 32 años de edad⁶.

- ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

“Actualmente la causa de la enfermedad es desconocida, aunque los diferentes estudios manifiestan que hay diferentes mecanismos autoinmunes involucrados. El desarrollo de la esclerosis múltiple (EM), se ha asociado a multitud de factores, tanto ambientales como alteraciones inmunes”^{4,8}.

Entre los factores ambientales, los virus son los encargados de desencadenar o determinar la enfermedad, aunque hay otros factores como el clima, la dieta, la luz solar, factores genéticos, enfermedades infecciosas, el geomagnetismo y toxinas, que también han sido valoradas como posibles desencadenantes de la EM^{2,3}. La etiología de esta enfermedad es muy variada, pero predomina una patología clásica; inflamación perivenosa, desmielinización y gliosis. Las proteínas de la mielina son liberadas cuando la mielina es destruida. El complejo de histocompatibilidad tipo II, las reconoce y activa el complejo receptor de células T. Se requiere la expresión de integrinas para que los linfocitos T puedan acceder al sistema nervioso central (SNC). Las integrinas permiten la unión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial para posteriormente degradar la matriz extracelular, la fibronectina y el colágeno gracias a la ayuda de la enzima metaloproteasa. Una vez se han introducido en el sistema nervioso central (SNC) las células T, pueden generar dos tipos de respuesta; por un lado, la TH1 (proinflamatoria), y por otro lado la TH2 (anti – inflamatoria). Ambas respuestas dan lugar a la producción de diversas citocinas, teniendo diferentes mecanismos efectores. Durante el embarazo, la influencia de la respuesta TH2 tiende a la supresión de la enfermedad. En el postparto de nuevo

predomina la respuesta TH1. Este estado inmunológico producido parece que pueda estar establecido por la producción de^{4,8}:

- Alfa-feto proteína: posee una acción inhibidora de los linfocitos T producido por el feto^{4,8}.
- Alfa-glucoproteína asociada al embarazo: es una proteína elaborada por el hígado y cuando se produce el embarazo aumenta su cantidad como consecuencia del aumento de estrógenos en sangre. Se encarga de inhibir los linfocitos T^{4,8}.
- Estrógenos y progesterona: Durante el embarazo estas hormonas aumentan sus niveles en sangre siendo menores en el post parto^{4,8}.
- Proteína plasmática asociada al embarazo: es producida por el útero como consecuencia de una probable incompatibilidad genética entre la madre y el feto. Su acción es inmunosupresora y antiinflamatoria. Aumenta su valor durante el embarazo^{4,8}.
- Gonadotropina coriónica humana (HCG) y el lactógeno placentario humano (HPL): actúan con carácter inmunosupresor y son producidos por una mujer gestante^{4,8}.

- SÍNTOMAS

Los síntomas de la esclerosis múltiple son muy variables, pero los más frecuentes en estos pacientes son los siguientes²:

- Trastornos esfinterianos, sexuales y sensitivos: es un trastorno bastante común en este tipo de pacientes que presentan síntomas como, por ejemplo: incontinencia, retención de orina.
- El trastorno sexual más frecuente en el género masculino es la impotencia, y en el género femenino la pérdida de libido².
- Trastornos psíquicos: se caracterizan por la alteración de la memoria y lentitud del proceso cognitivo².

- Trastornos motores: generalmente es la debilidad por las lesiones a cualquier nivel de la vía piramidal. Además, se puede ver los reflejos más exaltados o asimétricos y espasticidad².
- Síndrome cerebeloso: nistagmus, ataxia de la marcha, dismetría y temblor².
- Trastornos visuales y oculomotores: el síntoma más frecuente es la neuritis óptica. Es bastante frecuente la diplopía y paresias del VI par o oftalmoparesia internuclear².

- CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple (EM), son muy variables, y oscilan desde las de una patología benigna hasta las de una enfermedad que transcurre a una velocidad muy rápida, incapacitante y agresiva, llegando a ser mortal. Por lo general, suele ser de carácter progresivo, con un cuadro clínico fluctuante e irregular que da lugar a un deterioro físico y cognitivo del paciente. Generalmente, la esclerosis múltiple (EM), es detectada tras producirse el primer brote de la enfermedad^{2,3}.

- *“Brote, también llamado exacerbación o recaída, hace referencia a la presencia de síntomas y signos de alteración neurológica, con una duración mayor de 24 horas, o un agravamiento de los síntomas durante al menos un período de 30 días. El Período de remisión, tiene como característica la desaparición de un episodio o la mejoría durante al menos un período de 30 días”³.*
- *“Se define progresión como un deterioro neurológico continuo con una duración mayor de 6 meses, y no guarda relación con un brote”³.*

Se han clasificado 4 tipos de esclerosis múltiple que definen el curso clínico y condicionan las diferentes estrategias terapéuticas a tener en cuenta^{2,3,4}.

1. EM remitente – recurrente (EMRR): este tipo se caracteriza por episodios que se repiten cada cierto tiempo, y a medida que se van repitiendo se van dando lugar a diferentes grados de síntomas. Aproximadamente cerca del 85% de los pacientes realizan su debut con este tipo. Su principal característica, es la presencia de cuadros

agudos de síntomas neurológicos, y que posteriormente se produce un período de recuperación⁴. Muchos pacientes con este tipo de EM posteriormente evolucionan a la forma secundariamente progresiva^{3,4}.

2. EM secundariamente progresiva (EMSP): en ocasiones se produce a los 10 – 20 años después de haberse instaurado la forma remitente – recurrente. Los períodos de recuperación se vuelven infrecuentes y en general, son reemplazados por un empeoramiento de los síntomas neurológicos durante meses hasta años pudiendo dar lugar a secuelas neurológicas. Es la responsable del mayor grado de discapacidad^{3,4}.
3. EM primariamente progresiva (EMPP): aproximadamente sólo un 15% de los pacientes presentan síntomas neurológicos graduales y progresivos sin remisiones desde el comienzo, produciéndose un mayor grado de discapacidad neurológica. Los pacientes que padecen esta forma no experimentan brotes^{3,4}.
4. EM progresiva – recurrente (EMPP): es un subtipo de la EM primaria progresiva (EMPP). Se presenta de forma gradual y en pocas ocasiones, se producen episodios que destacan sobre la progresión lenta. Únicamente el 5% de las personas con EM, presentan este curso clínico^{3,4}.
5. EM benigna (EMB): es un tipo de EM sobre la que actualmente hay bastante controversia. Comienza con uno o dos recaídas y posteriormente, se produce una recuperación completa. En algunos casos, después de unos años evoluciona hacia la forma secundaria progresiva (EMSP)^{3,4}.

“En la mayoría de casos, un paciente con EM sufre en torno a dos recaídas cada 3 años”³.

- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la esclerosis múltiple (EM), requiere la agregación la información presente en la historia clínica, la exploración neurológica y las pruebas complementarias que sirven para poder descubrir los hallazgos propios de dicha enfermedad. El criterio diagnóstico más utilizado es el de McDonald, revisado en 2010 aunque fue formulado en el año 2001. En dicho criterio se incluyen las características paraclínicas, clínicas e imágenes por resonancia magnética (RM). Las pruebas complementarias son las siguientes^{2,3}:

- Estudio del líquido cefalorraquídeo: los datos obtenidos de esta prueba permiten asegurar con certeza que los síntomas de las personas que sufran EM, o las lesiones obtenidas de la resonancia magnética son de naturaleza inflamatoria. Dicho estudio permite observar bandas oligoclonales de IgG e IgM, las cuales parecen tener un valor pronóstico en la aparición de recaídas^{2,3}.
- Resonancia magnética (RM): se caracteriza por ser una prueba segura, reproducible y sin efectos secundarios. Su sensibilidad es aproximadamente del 100%, por lo que sirve para poder observar la diseminación espacio – temporal de la enfermedad^{2,3}.
- Potenciales evocados: es una exploración neurofisiológica que permite detectar lesiones que no son evidentes en la clínica, siendo una herramienta fundamental para el diagnóstico. Los más usados los potenciales evocados visuales (PEV)^{2,3}.

- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Si se produce una planificación del embarazo, se debería suspender dos meses antes, el fármaco acetato glatiramer, beta interferones y natalizumab. Además, se debe suspender 3 meses antes fingolimod y mitoxantrone 6 meses antes. Si da lugar una crisis durante el embarazo: la metilprednisolona se puede usar durante todo el embarazo y la inmunoglobulina en el primer trimestre¹.

En el postparto los fármacos que se pueden administrar de manera breve y que no tienen efectos sobre la lactancia son la metilprednisolona e inmunoglobulina. La lactancia se puede llevar a cabo en los casos en los que la enfermedad previa es poco activa y se realizaría una lactancia estricta y se reiniciaría la terapia a los 3 – 6 meses. En el supuesto caso que la enfermedad previa haya sido activa, no se podrá dar la lactancia materna y se reiniciará la terapia¹.

- Interferones 1a y 1b: no atraviesan la placenta, pero tiene propiedades abortivas¹. No se sabe si son excretados por la leche materna, por lo que durante la lactancia no está recomendado¹.

- Acetato de glatiramer: no atraviesa la placenta, actualmente no está contraindicado durante la lactancia en las mujeres con dicha patología¹.
- Anticuerpo monoclonal natalizumab: no se recomienda su uso ni durante la lactancia ni en embarazo¹.
- Fingolimod, laquinimod y dimetilfumarato: no hay evidencias actualmente de causar daño en el feto¹.
- Mitoxantrona, teriflunomida y cladibrina: hay evidencias que produce riesgo fetal¹.

La información de la que se dispone actualmente sobre la seguridad de los medicamentos aprobados para tratar la esclerosis múltiple, sobre la fertilidad, embarazo y lactancia todavía no es determinante. La mejor opción es planificar el embarazo, siendo el neurólogo el que deba asesorar, valorar, planificar y suprimir en caso de que sea necesario, el tratamiento y realizar un seguimiento íntegro de la paciente durante todo este proceso y el post parto. Siempre debe de haber un acuerdo entre el médico y el paciente. Actualmente, lo que se recomienda por lo general es suspender los medicamentos antes del embarazo, porque puede causar algún tipo de daño. Cabe resaltar, que es frecuente la exposición prenatal, porque aproximadamente un 50% de los embarazos no son planificados¹.

- PRONÓSTICO

El pronóstico de esta enfermedad va a depender de múltiples factores, como por ejemplo: el ambiente, factores de riesgo y el tratamiento. En la mayoría de casos cuando una mujer con EM quiere tener un hijo, tiene diversas preocupaciones, entre las cuales destaca si dicha enfermedad puede afectar al feto, si existe riesgo de aborto, posibilidad de transmitir la enfermedad al niño o que se pueda producir anomalías congénitas. Según la revisión bibliográfica de embarazo y esclerosis múltiple, realizado por Luciana Midaglia y Delicias Muños García del servicio de neurología, en el cual analizan diversos estudios sobre EM, se puede observar que dicha patología no implica un aumento en el número de partos pre términos, ni abortos. Parece que sí hay una mayor tendencia a la realización de cesáreas, fórceps, y un aumento de la necesidad de usar técnicas de reproducción asistida, en los pacientes que presentar mayor discapacidad, provocado por el mayor grado de

fatiga y espasticidad. En dicho estudio, observaron que una paciente que tenga la enfermedad estable, sin recaídas en el año previo a quedarse embarazada, pueden dar lactancia materna durante un período de tiempo de 2 – 3 meses. En cambio, en una mujer con una patología muy activa se recomienda comenzar con el tratamiento de manera precoz en el post parto, y dar una lactancia artificial. Además, tras analizar diferentes estudios concluyeron que no hay ningún problema con el peso ni malformaciones fetales en los hijos de pacientes con EM⁷.

JUSTIFICACIÓN

El embarazo en las mujeres con EM es un tema que produce mucha preocupación y controversia. España es una zona de riesgo medio – alto, afectando a 47.000 personas. El 70% de los casos diagnosticados de EM se desarrollan en pacientes entre 20 y 40 años. Actualmente, cada año se diagnostican 1800 casos nuevos en nuestro país. La prevalencia e incidencia va en aumento a nivel mundial ^{3,9,10}.

En el momento de la planificación del embarazo se producen múltiples cuestiones en relación a esta patología como por ejemplo; si es hereditaria, si afecta a la fertilidad, si existe un riesgo para el bebé, si la madre toma o suspende la medicación antes y/o durante el embarazo, si puede dar lactancia materna, si hay un efecto negativo en la evolución de la EM al quedarse embarazada, si aumenta o disminuye el riesgo de sufrir recaídas durante el embarazo y el posparto y el efecto de la EM en la capacidad de poder proporcionar los cuidados a sus hijos.

Desde el punto de vista de la enfermería, es muy relevante poseer los suficientes conocimientos de la enfermedad para poder tener las herramientas suficientes para abordarla, y así poder aconsejar a las mujeres de la mejor manera posible. Se podría realizar mediante actividades de educación sanitaria y promoción de la salud.

OBJETIVOS

El objetivo general de esta revisión sistemática con meta análisis, es conocer las tasas de brotes de mujeres con esclerosis múltiple (EM) en el momento antes del embarazo, durante el embarazo y el año después del parto.

Uno de los objetivos específicos de este trabajo, es conocer el riesgo relativo de recaídas durante el embarazo y el posparto respecto al año previo en las mujeres con esclerosis múltiple.

El segundo objetivo específico, es analizar la frecuencia de la lactancia materna en mujeres con EM y valorar sus posibles causas y diferencias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo es una revisión sistemática cuantitativa con meta análisis y una revisión bibliográfica, cuyo fin es dar a conocer los resultados obtenidos a través de múltiples y recientes investigaciones sobre la mujer embarazada con esclerosis múltiple, determinando su tasa y riesgo de recaídas durante dicho período y post parto y la incidencia de la lactancia materna. Para ello se han usado artículos, libros, revistas y páginas de internet.

Lo primero de todo, se determinó la pregunta a la que se quiere responder con el desarrollo de dicho trabajo. Para realizar su formulación se utilizó el formato “PICO” de Sackett (tabla 1).

PREGUNTA PICO	
Paciente	Mujeres con EM.
Intervención	Embarazo y post – parto.
Comparación	Año previo del embarazo.
Outcome	Riesgo de recaídas.

Tabla 1. Pregunta PICO.

La pregunta que se formuló fue la siguiente: ¿Aumenta o disminuye el riesgo de recaídas en una mujer con esclerosis múltiple durante el embarazo y el post parto frente el año previo al embarazo?

A continuación, para utilizar los motores de búsqueda, se usaron los descriptores unidos a los booleanos de intersección “AND”, de exclusión “NOT” y de unión “OR”.

Criterios de inclusión.

- Se utilizó un filtro para poder visualizar y recopilar los artículos con una antigüedad de hasta 10 años, es decir, desde 2008 hasta 2018.
- La muestra que se utilizó para la realización de la investigación de este trabajo son mujeres embarazadas diagnosticadas de esclerosis múltiple.
- No se filtraron los artículos por idioma.
- Estudios en humanos.

Criterios de exclusión.

- Estudios que no muestren resultados específicos de las tasas de recaídas el año previo a el embarazo, durante el embarazo y el posparto.
- Pacientes institucionalizados.
- Que no pasen los criterios de calidad a través de la herramienta CASPE.

Se hizo una búsqueda con los descriptores más adecuados (tabla 2) para poder llegar a los resultados planteados en MESH (Medical Subject Headings) y DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud).

Una vez, recopilados se procedió a la realización de la búsqueda de todos los documentos que eran necesarios para poder realizar la revisión sistemática.

TESAUROS	
ESPAÑOL (DECS)	INGLÉS (MESH)
Esclerosis Múltiple	Multiple Sclerosis
Tasas de recaídas	Relapse rates
Embarazo	Pregnancy
Post parto	Postpartum period
Lactancia	Breast – feeding
Embarazada	Pregnant

Tabla 2. Tesauros en los idiomas español e inglés.

Las bases de datos bibliográficas que fueron consultadas para la realización de dicho trabajo fueron las siguientes: PubMed (tabla 3), BVS (Biblioteca Virtual de la salud) (tabla 4). En primer lugar, en el momento de selección de los artículos se eliminó los artículos cuyos títulos no tenían relación con los objetivos marcados en el trabajo. Posteriormente, se realizó una lectura de los resúmenes, valorando si contenían la información necesaria para responder a la pregunta previamente planteada. A continuación, se dio lugar a la lectura crítica de dichos artículos. Además, se consultaron revistas y páginas de internet que abordaban el tema propuesto.

Todos los datos obtenidos para realizar los cálculos necesarios fueron anotados en un archivo Excel, para su posterior uso en el software Meta XL[®](EpiGear International Pty Ltd, Australia) de libre distribución, accesible en www.epigear.com. Con dicho software se ha realizado el meta-análisis y los gráficos de árbol (“forest plot”) y embudo (“funnel graph”). La variable analizada ha sido la aparición de brotes de esclerosis múltiple en tres períodos diferentes: en el año previo al embarazo, durante el embarazo y en el año posterior al parto. Se han utilizado los artículos que presentan dichos datos para proceder a su meta-análisis. El método estadístico utilizado ha sido de efectos aleatorios cuando la heterogeneidad medida con el índice i^2 ha sido superior al 75%.

- Resultados de la búsqueda bibliográfica.

En dicho apartado, se pueden observar los resultados que se obtuvieron en el momento de la realización de la búsqueda bibliográfica, efectuada en las bases de datos citadas anteriormente.

Se puede visualizar en las siguientes tablas, las palabras usadas para llevar a cabo la búsqueda de los artículos en las diferentes bases de datos.

PuBMed			
BÚSQUEDA	Número total de artículos.	Número de artículos seleccionados.	Número de Referencia de los artículos seleccionados.
Multiple Sclerosis AND pregnancy.	441	2	11 12
Multiple Sclerosis AND pregnancy AND breastfeeding.	51	4	13 14 15 16
Multiple Sclerosis AND pregnant AND relapse rates.	4	2	12 17
Relapse rates AND (Pregnancy OR pregnant OR gestation) AND multiple sclerosis.	13	2	12 17

Tabla 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica en PuBMed.

Fueron seleccionados 7 artículos de la base de datos de PuBMed.

- Un estudio observacional descriptivo, longitudinal y prospectivo, correspondiente a la referencia número 13.

- Dos estudios de cohorte prospectivo, que corresponden a las referencias número 16 y 11.
- Un estudio descriptivo retrospectivo, que corresponde a la referencia número 12 y 15.
- Un estudio observacional descriptivo, correspondiente a la referencia número 14.
- Un metaanálisis, que corresponde al número de referencia 17.

BVS (Medline + IBECS + LILACS+ CUMED)			
Búsqueda	Número total de artículos.	Número de artículos seleccionado.	Número de Referencia de los artículos seleccionados.
Multiple Sclerosis AND pregnancy.	486	1	13
Multiple Sclerosis AND pregnancy AND breastfeeding.	45	3	13 14 15
Multiple Sclerosis AND pregnant AND relapse rates.	3	1	17
Relapse rates AND (Pregnancy OR pregnant OR gestation) AND multiple sclerosis.	14	1	17

Tabla 4. Resultados de la búsqueda bibliográfica en BVS (Medline + IBECS + LILACS+ CUMED).

Los artículos encontrados en la BVS fueron también encontrados en la base de datos de PubMed.

A continuación, se puede observar un diagrama del proceso de selección de los estudios para la realización del metaanálisis y revisión bibliográfica.

Se incluyeron 2 artículos (números de referencia 18,19) encontrados a través de citas bibliográficas.

Además, se usaron más fuentes de información, acotadas en los 10 últimos años: 3 revistas relacionadas con la EM (referencias nº 20 - 22), la web de la Organización Mundial de la Salud (referencia nº 23) y la web de esclerosis múltiple España (referencia nº 5).

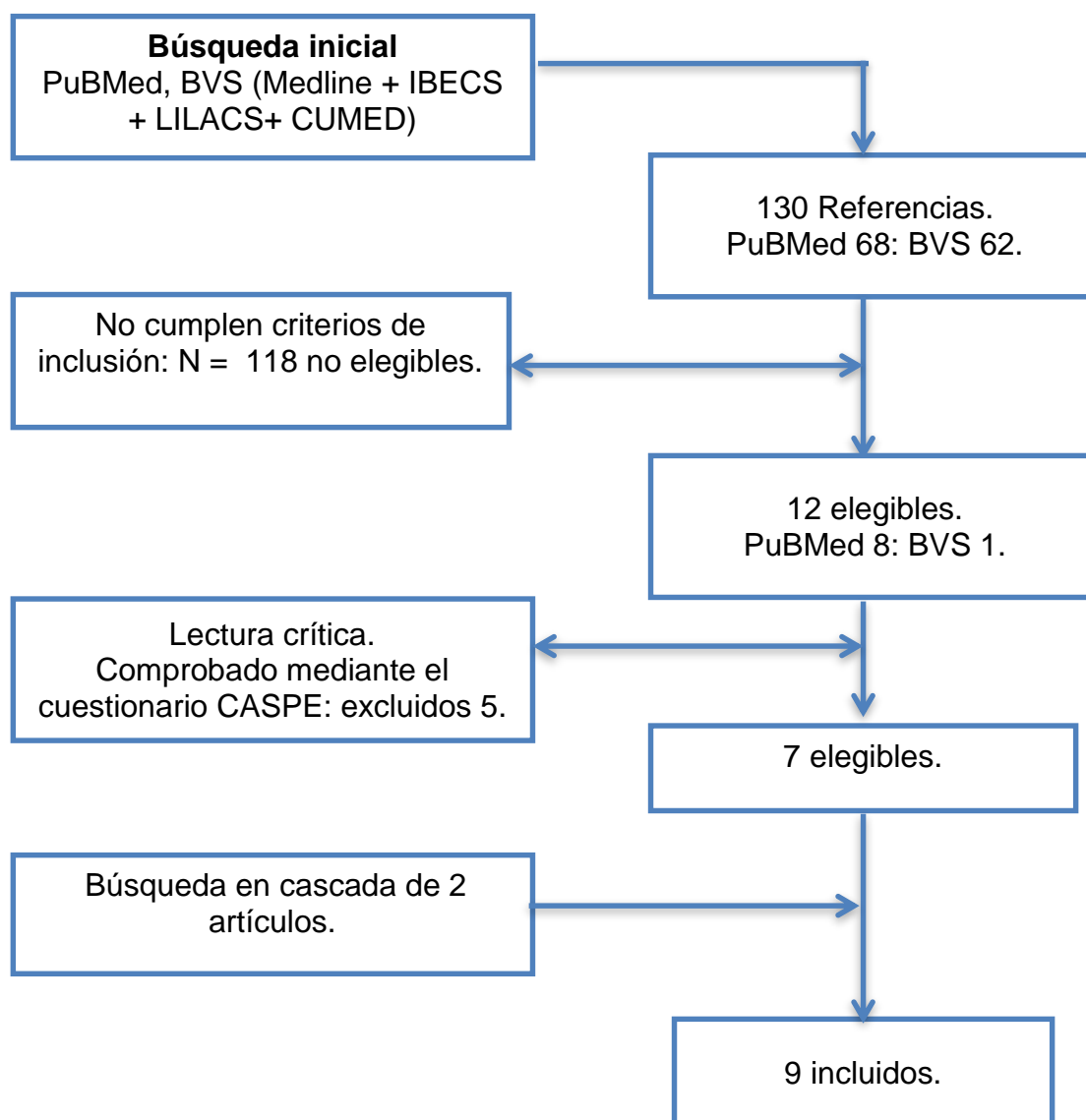


Figura 1. Proceso de selección de artículos para la realización del meta-análisis y revisión bibliográfica.

RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados de los artículos (tabla 5) seleccionados mediante la búsqueda realizada en las bases de datos de bibliografía citados en el apartado de material y métodos.

Referencia.	País.	Tamaño de la muestra.	Tasa de recaídas el año previo al embarazo.	Tasa de recaídas durante el embarazo.	Tasa de recaídas el año después del embarazo.
Nº 18	12 países europeos.	N = 254 embarazos.	0.7	0.43	0.9
Nº 15	Argentina.	N = 141 embarazos.	0.22 (95% IC = 0.12 – 0.32)	0.18	0.465
Nº 19	Brasil.	N = 142 embarazos.	1.2 +/- 1.5	0.2 +/- 0.5	0.7 +/- 1.1
Nº 16	Alemania.	N = 216 embarazos.	0.9	0.26	1.3
Nº 13	España.	N = 39 embarazos.	0.5	0.3	0.4
Nº 11 6ª	Italia y Francia.	N = 93 embarazos.	0.52	0.24	0.89
Nº 11 6ªb	Italia y Francia.	N = 93 embarazos.	0.53	0.32	0.63
Nº 12	Líbano.	N = 64 embarazos.	0.077	0	0

Tabla 5. Referencia y resultados de los artículos seleccionados para la realización del metaanálisis.

- Riesgo de recidiva durante el embarazo frente al año previo de embarazo en mujeres con esclerosis múltiple (EM).

La tasa de recaídas anualizada el año previo al embarazo fue de 0,51 (0,36 – 0,73; Figura 1^{anexo 1}).

La tasa de recaídas anualizada durante el embarazo fue de 0,27 (0,21 – 0,35; figura 2^{anexo 1}).

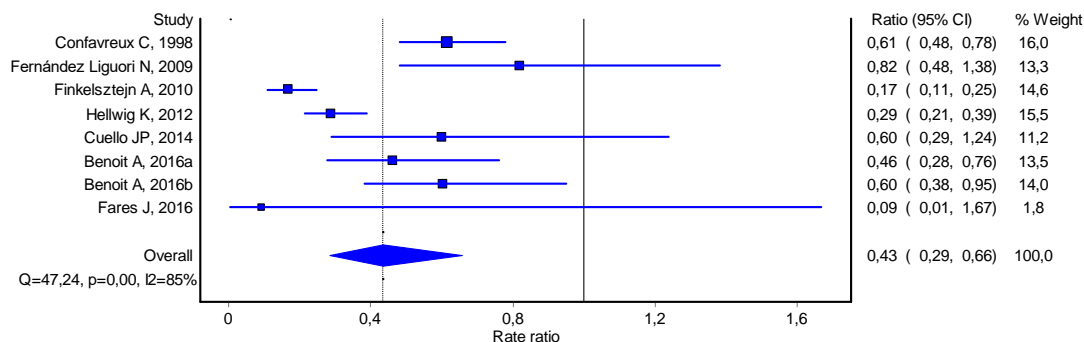


Figura 2. Efectos aleatorios razón de tasas. Gráfico de árbol (forest plot).

Los resultados de los meta-análisis se recogen en los “forest plot”. Durante el embarazo, la mujer con EM presentó una razón de tasas de 0,43 (95% CI 0,29 - 0,66; figura 2).

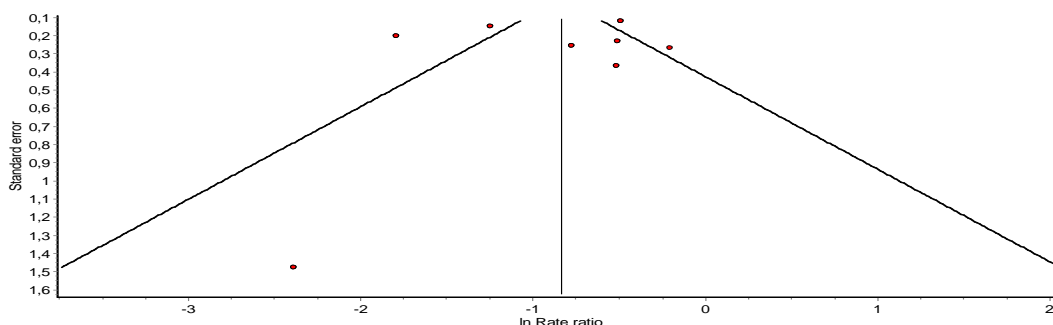


Figura 3. Efectos aleatorios razón de tasas. Gráfico de embudo (funnel graph).

El sesgo de publicación se valora mediante la prueba de Deeks y se visualiza en el “funnel graph”. En el gráfico de la figura 3 se puede observar que los estudios (círculos) forman una imagen de embudo, y que la prueba de Deeks no es significativa estadísticamente. Esto indica un bajo riesgo de sesgo de publicación.

- Riesgo de recidiva durante el post parto frente al año previo de embarazo en mujeres con esclerosis múltiple (EM).

La tasa de recaídas anualizada durante el año posterior al embarazo fue de 0,73 (0,54 – 0,96; figura 5^{anexo 1}).

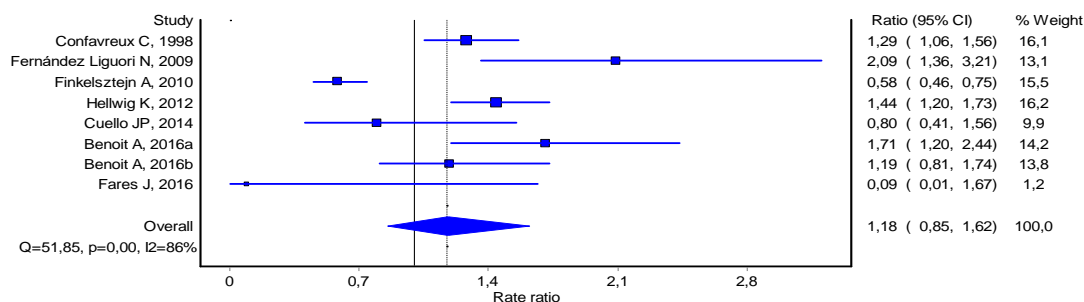


Figura 4. Efectos aleatorios razón de tasas. Gráfico de árbol (forest plot).

Durante el año post – parto, la mujer presentó 1,18 (95% CI 0,85 – 1,62; figura 6) recaídas frente al año previo al embarazo.

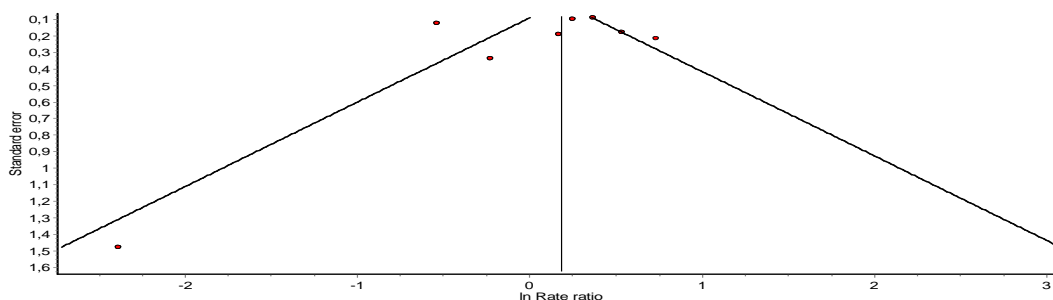


Figura 5. Efectos aleatorios razón de tasas. Gráfico de embudo (funnel graph).

En el gráfico de la figura 5, se puede observar que los estudios (círculos) forman una imagen de embudo y que la prueba de Deeks no es significativa estadísticamente. Esto indica un bajo riesgo de sesgo de publicación.

- Lactancia materna.

Posteriormente, se muestran los artículos junto con los resultados (tabla 6) obtenidos a través de la búsqueda mediante las bases de datos citadas en el apartado de material y métodos.

Autor, revista, año.	País.	Tipo de estudio.	Sujetos y origen.	Medida de resultado.	Conclusiones.
N Fernández L et al, Sage pub, 2009.	Argentina.	Estudio retrospectivo.	81 mujeres (141 embarazos) mayores de 18 años, Buenos Aires.	Seguimiento de 141 embarazos de mujeres con EM durante la lactancia.	66,7% de los lactantes que no recibieron lactancia materna fue porque su madre reinició el tratamiento con IMT*.
A Langer-Gould et al, Jama neurology, 2009.	EEUU.	Estudio de casos y controles observacional descriptivo.	Casos: 32 mujeres embarazadas con EM. Controles: 29 mujeres embarazadas sanas, California.	Seguimiento durante el embarazo y 2,4,6,9 y 12 meses posparto. Un 52% de las mujeres no dieron lactancia materna.	Sugiere que la lactancia materna exclusiva reduce significativamente el riesgo de recaídas posparto en la EM.
J P Cuello et al, Elsevier España, 2014.	España.	Estudio unicéntrico, observacional descriptivo, de diseño longitudinal prospectivo.	Un total de 35 mujeres con EM (40 embarazos) constituye el grupo de estudio, Madrid.	Cohorte de pacientes (EM), que dieron a luz entre enero de 2007 y julio de 2012.	Manifiesta que el desarrollo de brotes posparto no depende de la lactancia materna.

Tabla 6. Referencia de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica.

*IMT: tratamiento inmunomodulador.

A Finkelsztejn, et al, BJOG an international journal of obstetrics and gynaecology, 2011.	Brasil.	Revisión sistemática y metaanálisis.	Un total de 641 mujeres (641 embarazos) mujeres con EM, EEUU, Europa y Argentina.	Los datos recogidos en este estudio fueron seleccionados de 4 estudios.	La tasa de lactancia materna en mujeres con EM fue de un 54,5% de los estudios analizados.
---	---------	--------------------------------------	---	---	--

Tabla 6. Referencia de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica.

(Continuación)

A continuación, en la tabla 7 se pueden observar los resultados de cada artículo mencionado en la tabla 6.

Referencia	Embarazos	Lactancia materna	No lactancia materna
Nº13	40	26 (74%)	9 (26%) de los cuales 5 fue por iniciar IMT.
Nº 14	32	36%	52% por iniciar IMT.
Nº 15	141	2 (74%)	24 de los cuales 16 (66,7%) fue por reiniciar con IMT.
Nº 17	641	54,5%	Podrían haber influido aspectos culturales.

Tabla 7. Resultados de los artículos seleccionados para la realización de la revisión bibliográfica.

DISCUSIÓN

La esclerosis múltiple es una patología que afecta en mayor proporción al sexo femenino. Los primeros síntomas de la enfermedad los presentan antes de los 50 años. Se estima que alrededor de un 20 - 30% después del diagnóstico tendrán hijos. *“Esta predisposición por el sexo femenino es una característica común en la mayoría de patologías de origen autoinmune”*²⁴.

Antes de 1950 se creía que el embarazo podía empeorar la evolución de la enfermedad, por lo que se aconsejaba evitarlo. A lo largo de los últimos 40 años, se han realizado muchos estudios e investigaciones en los que se pueden observar que durante el embarazo se reduce el número de recaídas, en concreto en el segundo y tercer trimestre. Un estudio reciente en Australia mostró el efecto protector del embarazo frente a la presencia de una primera recaída¹.

- Riesgo de recidivas en el embarazo en mujeres con esclerosis múltiple.

En 2013 Martinelli V, et al, publican un estudio planteando el tema de la gestación, recomendando así la planificación del embarazo a los pacientes que tengan una patología estable. Dichos autores concluyen que no se debe de interrumpir el tratamiento modificador antes de la concepción en las mujeres que padecen una EM remitente – recidivante muy activa, ya que podría dar lugar a un aumento de recaídas²¹.

En este metanálisis se puede observar que la tasa de brotes el año previo al embarazo es de 0,51 (figura 1^{anexo1}), durante el embarazo 0,27 (figura 2^{anexo1}) y el año después del parto es de 0,73 (figura 3^{anexo1}). El descenso de recaídas durante el embarazo puede ser debido a la influencia que existe de las hormonas sexuales sobre el desarrollo de la enfermedad²⁴. Se puede ver en el estudio “esclerosis múltiple, maternidad y cuestiones relacionadas con el género” que los estrógenos, testosterona y progesterona tienen efectos protectores y antiinflamatorios, tanto en el momento de manifiesto de la enfermedad como en su desarrollo²⁴.

“El feto tiene un comportamiento como un aloinjerto en el útero, para evitar el rechazo del feto se piensa que es imprescindible que se produzca un cambio en la respuesta inmune. Para que se desarrolle dicho acontecimiento se produce un cambio en la secreción de citocinas mediante los linfocitos T activados (aumento inmunológico de la respuesta TH2 y una disminución de la respuesta TH1)¹³. Se cree que este suceso en la respuesta inmune puede ser uno de los responsables en la mejoría durante el embarazo en las mujeres con EM¹³.

En resumen, las recaídas disminuyen durante el embarazo sobre todo en el 3º trimestre, sin embargo, actualmente se continúa investigando cuál es el motivo de este suceso, aunque se produce cuando aumentan las concentraciones hormonales en la mujer²⁵. Este hecho se puede observar en un estudio realizado en 2009 en el cual la tasa de recaídas en el primer trimestre es de 0,31, en el 2º trimestre de 0,19 y finalmente, en el 3º de 0,04¹⁵. Se observa una notable disminución del riesgo de brotes a medida que transcurre el embarazo, este suceso también puede verse afectado por el uso de fármacos para la EM durante el proceso. En concreto en este estudio, de las 81 mujeres que forman parte de la investigación 35 reciben tratamiento antes de la concepción; un 16,4% reciben como tratamiento interferón beta 1a, un 3,6% reciben interferón beta 1b y un 2,1% recibieron acetato de glatiramero. La terapia inmunomodulatoria (IMT) no fue interrumpida antes del embarazo en 23 de 42 embarazos con un tiempo de exposición de 28 días con IMT durante la concepción¹⁵. También se puede ver en un estudio realizado en 2012 en el cual la tasa de recaídas durante el 1º trimestre del embarazo es de 0,37, durante el 2º trimestre 0,26 y en el 3º trimestre 0,15²⁶.

Los autores del artículo “esclerosis múltiple, maternidad y cuestiones relacionadas con el género” manifiestan en su estudio que si se produjesen recaídas a lo largo del 2º o 3º trimestre de gestación parece ser relativamente seguro administrar dosis altas de metilprednisolona para acelerar la recuperación de los brotes, aunque debería delimitarse a las recaídas invalidantes²⁴.

Un estudio publicado en 2013 manifiesta que no parece que haya grandes diferencias en el peso en el nacimiento, la edad gestacional y la duración de la hospitalización posparto frente a una mujer que no padece EM²⁷.

Se ha comprobado a través de los estudios analizados, que el riesgo de recidivas disminuye durante el embarazo y aumenta en el posparto sobre todo en los 3 primeros meses. Los resultados que se han obtenido son concluyentes, debido a que los datos de los estudios de hace 10 años frente al artículo de 1998 son parecidos¹⁸.

- El año posterior al parto en comparación al año previo al embarazo en mujeres con esclerosis múltiple.

En 1998 se realiza el primer estudio prospectivo en el que se puede observar el efecto que existe del embarazo a corto plazo en mujeres con esclerosis múltiple, con un seguimiento de un año posparto¹⁸. Se puede observar que en el año posterior al parto hay una tasa de brotes superior al año previo, especialmente en los tres primeros meses después del parto en los que un 30% de las pacientes tuvieron brotes. Durante el embarazo hay un descenso de recidivas¹⁸.

Los datos obtenidos de los estudios analizados muestran como en el año posparto, la mujer con EM tiene una tendencia a sufrir mayor tasa de recidivas sin que llegue a significación estadística respecto al año previo al embarazo. Sin embargo, entre los estudios analizados hay 2 en los cuales se produce un descenso en las tasas de recaídas en el año posterior al parto que comentamos a continuación.

En un estudio realizado en Brasil se puede observar que la tasa de recidivas en el año anterior al embarazo fue de 1,2 frente a un 0,7 durante el año posterior. El uso de tratamientos inmunomoduladores (IMT) durante el embarazo es alta (69,7% de las mujeres incluidas en el estudio), concretamente un 48,6% con interferón beta, 14,1% con acetato glatiramero y un 7% con otras terapias IMT. El resto de mujeres incluidas en el estudio (30,3%) no recibieron tratamiento. El tiempo de exposición de dichos fármacos es a lo largo de las 8 primeras semanas de gestación¹⁹.

En un estudio realizado en España se puede observar que la tasa de recidivas en el año anterior al embarazo es de 0,5 y el año posterior 0,4¹³. En este estudio no se encuentran diferencias significativas entre el año pre embarazo y pos embarazo. Un total de 23 de 35 mujeres analizadas no recibieron IMT, pero los 12 restantes tuvieron tratamiento farmacológico; 6 con interferón beta 1a, 4 con interferón beta 1b

y 2 con acetato glatiramero. No obstante, se suspende el tratamiento en todos los casos durante el 1º trimestre de embarazo¹³.

En resumen, en ambos estudios los pacientes que han recibido tratamiento ha sido hasta el primer trimestre de embarazo. Esto puede ser como consecuencia de haber tenido una enfermedad muy activa el año previo al embarazo, suponiendo mayor riesgo que beneficio la suspensión del tratamiento en el desarrollo de su enfermedad²⁴. Este suceso ha podido dar lugar a una disminución en el riesgo de recaídas durante el posparto ya que el tratamiento puede producir una mayor estabilización de la enfermedad. Los IMT deberían evitarse durante el embarazo en la medida de lo posible, normalmente se deben de interrumpir cuando se planifica la concepción y durante el embarazo, a menos que el balance de los riesgos y beneficios se vea favorecida su continuación¹³.

El aumento de la incidencia de recidivas posparto es uno de los principales riesgos que sufre una mujer con esclerosis múltiple, por lo que es importante intentar prevenirlo y tratarlos. Un estudio realizado en 2009 manifiesta que una alternativa en la prevención de brotes posparto pueden ser las inmunoglobulinas intravenosas, ya que se encuentra tras su uso una disminución en la tasa de brotes durante el embarazo y posparto²⁰. Otra alternativa puede ser el inicio precoz de fármacos modificadores de la enfermedad, en los casos donde la madre no quiera dar lactancia materna instaurándose el tratamiento de manera inmediata¹³.

- **Lactancia en mujeres con esclerosis múltiple.**

La lactancia en una mujer con EM es un tema con bastante controversia debido a que la IMT podría pasar a la leche materna y por tanto ser nocivo para el bebe. La decisión de reiniciar el tratamiento con estos fármacos en el posparto debe de ser meditada y poner en una balanza los beneficios que pueda aportar la lactancia, frente a los riesgos en una mujer con EM. Si se produjesen brotes durante el puerperio dando lactancia materna y requiera tratamiento farmacológico se recomienda suspender fugazmente la lactancia durante 12 – 48h después de la última dosis de metilprednisona^{26,28}.

En el estudio que habla sobre EM y embarazo se puede observar cómo un 74% de las mujeres con EM iniciaron la lactancia frente a 96,5% de mujeres sanas¹³. Un 26% de las mujeres con EM que no inician la lactancia es debido a que instauran (en 5 de los casos) inmediatamente el tratamiento en el posparto, las 4 pacientes restantes decidieron no dar lactancia materna. Estos datos son bastante significativos ya que refleja ser más frecuente la lactancia materna en las mujeres sanas en comparación a las mujeres con EM. Los factores que afectan dichos resultados son de origen farmacológico (reinicio de terapia en el posparto) y/o posibles aspectos culturales^{13,17}. Estos resultados se pueden contrastar con un artículo realizado en Argentina, en el que un 67,7% de los bebés que no recibieron lactancia materna fue por el inicio de sus madres en las IMT¹⁵. El artículo que habla sobre la lactancia materna refleja que solo un 69% de las mujeres con EM dan lactancia frente a un 96% de las mujeres sanas. Los motivos que recoge dicho estudio por los que las mujeres no pudieron amamantar fue por comenzar con la IMT. La decisión de algunas mujeres de reanudar el tratamiento fue por el empeoramiento de los síntomas de EM¹⁴. El artículo realizado en España manifiesta que el desarrollo de brotes posparto no depende de la lactancia materna, por lo que la lactancia no tendría ese efecto protector en estos pacientes como manifiestan otros estudios¹³. La investigación que habla sobre la lactancia exclusiva materna y el efecto de las recidivas en el posparto en la esclerosis múltiple, refleja una reducción significativa del riesgo de recaídas en el posparto durante la lactancia¹⁴.

En resumen, si lo desea la madre se recomienda la lactancia materna en aquellos casos en los que exista una baja actividad inflamatoria, y por tanto se decida posponer el inicio farmacológico. Se debe suspender la lactancia en los pacientes que se tenga que reintroducir los fármacos de manera inmediata tras el parto por la actividad de su enfermedad²⁴.

CONCLUSIONES

Una vez aclarado la revisión bibliográfica y meta-análisis realizado en este estudio se puede concluir que:

- La tasa de recidivas durante el embarazo disminuye respecto al año previo. Se ha observado que mujeres con EM puede vivir el período del embarazo igual que mujeres sanas, ya que la actividad de su enfermedad se encuentra más controlada sin recibir terapia inmunomoduladora (IMT).
- Aunque hay una tendencia a un aumento de recaídas en el año posparto respecto al previo al embarazo, esta tendencia no es estadísticamente significativa. El cambio hormonal, la lactancia y la introducción de IMT podría justificar este resultado. Se concluye que una mujer con dicha patología puede vivir el período posparto de igual manera que una mujer sana.
- Es menos frecuente la lactancia materna en mujeres con esclerosis múltiple frente a las mujeres sanas. Esto es debido al inicio inmediato de las terapias inmunomoduladoras (IMT) después del parto. Estos fármacos están contraindicados durante la lactancia siendo el principal motivo por el que las mujeres con EM no pueden dar la lactancia materna.

Por lo tanto, no se debe desaconsejar el embarazo a las mujeres con EM, pero se les debe instruir sobre cuando suspender e introducir la medicación, así como si deben o no dar lactancia materna.

La información obtenida mediante este estudio puede servir para aportar los conocimientos necesarios a los profesionales sanitarios y pacientes afectados sobre las recidivas durante el embarazo, posparto y lactancia materna. En definitiva, el profesional de enfermería tiene un papel activo en esta patología neurodegenerativa, ya que puede aportar unos buenos cuidados individualizados a mujeres con EM que quieren quedarse embarazadas, durante el embarazo, lactancia y posparto. Como consecuencia puede dar lugar a una mejora progresiva de su calidad de vida. Es necesario promover un buen seguimiento de la enfermedad en el ámbito comunitario, y ofrecer toda la información necesaria a los pacientes para que los cambios no afecten negativamente a su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

LISTA DE REFERENCIAS

- Carvalho AT, Veiga A, Morgado J, Tojal R, Rocha S, Vale J, Sa MJ, Timoteo A. Multiple sclerosis and motherhood choice: an observational study in Portuguese women patients. *Rev Neurol*. 2014 Dic 16;59(12):537-42.
- Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(8):688-96.
- Holmoy T, Torkildsen O. Family planning, pregnancy and breastfeeding in multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2016 Nov 8;136(20):1726-9.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting ítem for systematic reviews and meta analyses: THE PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9.
- Plana M.N, Zamora J, Abaira V. Lectura crítica de revisiones sistemáticas y metanálisis en el diagnóstico por imagen. *Radiología*. 2015;57(52):23-30.
- Schardt C; Adams M. B, Owens T, et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2007;7:16.

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA EN EL TRABAJO FIN DE GRADO

1. Navarro Vidal B, Gómez González del Tánago P, González Sicilia C, Panadero Carlavilla FJ. Esclerosis Múltiple. *Panorama Actual Med (Madrid)*. 2012.36(350): 21-6.
2. Fernando Vergara E. Esclerosis múltiple y embarazo. *Rev Méd Chile* 2014.142.

3. Factores de riesgo en el inicio y desarrollo de la Esclerosis Múltiple. “Trabajo final de grado”. Antolín Lobo I; 2015.40. [Online]. [Cited 2018 march 6]. Available in: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/13236/1/TFG-L858.pdf>
4. Dominguez Moreno R, Morales Esponda M, Rossiere Echazarreta NL, Olan Triano R, Gutiérrez morales JL. Esclerosis Múltiple: revisión de la literatura médica. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex (México D.F.). 2012;55(5): 26-35.
5. España EM. Esclerosis Múltiple España. [Online]. [cited 2018 march 6]. Available in: <https://esclerosismultiple.com/embarazo-y-esclerosis-multiple/>.
6. Peral ALG. Charcot: historia de un descubrimiento. Revista Española de Esclerosis Múltiple. 2009 Junio;(11): 7-11.
7. Midaglia L. Embarazo y esclerosis múltiple. Revista Española de esclerosis múltiple. 2011 Diciembre;(20): 5-13.
8. Fundación de Esclerosis Múltiple (FEM). Embarazo y Esclerosis Múltiple.2016:17. [Internet]. [Acceso 6 marzo 2018]. Disponible en: <https://www.fem.es/lmatges/Web/Documents/EMBARAZOEM.pdf>
9. Asociación Española de esclerosis múltiple. AEDEM-COCEMFE. [Online]. [Cited 2018 march 6]. Available in: <https://aedem.org/>
10. Neurología SEd. 18 de Diciembre: Día Nacional de la Esclerosis Múltiple. [Online]. [Cited 2018 march 6]. Available in: www.sen.es/saladeprensa/pdf/link204.pdf
11. Benoit A, Durand- Dubief F, Amato MP, et al. History of multiple sclerosis in 2 successive pregnancies. Neurology. 2016 Sept 27;68(13):1360-7.

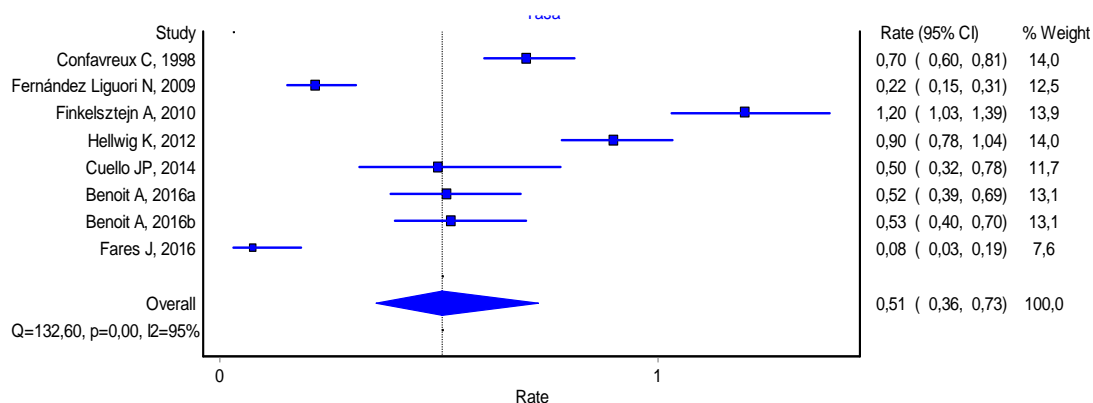
12. Fares J, Nassar AH, Gebeily S, Kobeissy F, Fares Y. Pregnancy outcomes in Lebanese women with multiple sclerosis (the LeMS study): a prospective multicentre study. *BMJ open*. 2016 May 13;6(5):e011210.
13. Cuello JP, Martínez G, Martín Barriaga ML, de Andrés C. Esclerosis Múltiple y embarazo. Estudio unicéntrico prospectivo y comparativo. *Neurología*; 2017;32(2): 92-8.
14. Langer-Gould A, Huang S M, Gupta R, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(8):958-63.
15. Fernández Liguori N, Klajn D, Acion L; et al. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Multiple Sclerosis* 2009;15:555-62.
16. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012 Sep; 5(5):247-53.
17. Finkelsztejn A, Brooks J B B, Paschoal F M, Fragoso Y D. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG*; Junio;118(7): 790-7.
18. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy – related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* Julio 1998;339:285-91.
19. Dadalti Fragoso Y, Finkelsztejn A, Comini-Frota ER, Diniz da Gama P, Kuntz Grzesiuk A, Netto Khouri JM, et al. The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2009;67(3).
20. Hellwig K, Beste C, Schimrigk S, Chan A. Immunomodulation and postpartum relapse in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 enero;2(1):7-11.

21. 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* 2016;22(11):1506-8.
22. Torrades Oliva S. Esclerosis Múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. *Offarm (Barcelona)*.2004;23 (11):86-90.
23. Organización Mundial de la salud. [sede Web] Ginebra: OMS; 2015 [acceso día 4 de Marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es>.
24. Mendibe Bilbao M, Boyero Durán S, Bárcena Llona J, Rodríguez- Antigüedad A. Esclerosis múltiple, maternidad y cuestiones relacionadas con el género. *Neurología Mayo* 2016.
25. Coyle K P. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016, vol.9(3) 198-210.
26. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: Experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*, 2012 Sep;5(5):247-53.
27. Lu E, Zhao F, Van DerKop M L, et al. Birth hospitalization in mothers with multiple sclerosis and their newborns. *Neurology* 2013; 80(5): 447-52.
28. Cree B.A. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013 Junio;19(7):835-43.

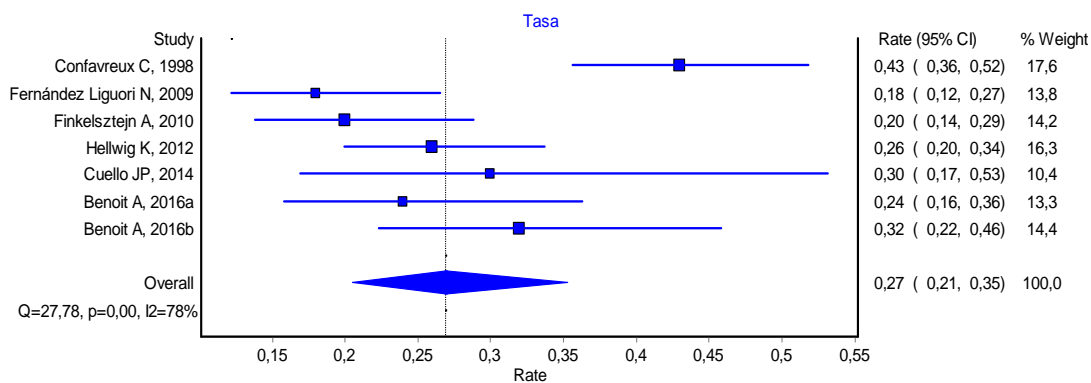
ANEXOS

Aquí se incluirán aquellos elementos que resulten imprescindibles, que puedan facilitar la comprensión del documento y que por su singularidad deban de ser incluidos dentro del estudio.

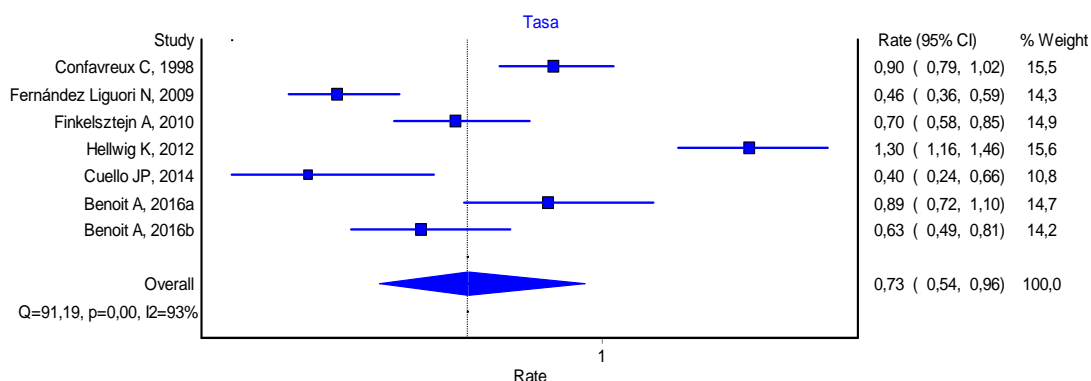
- Anexo 1



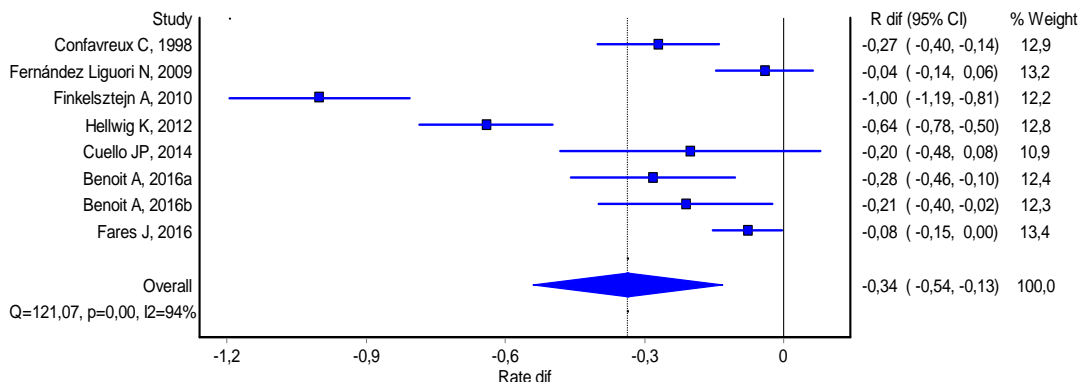
➤ Figura 1. Tasas de recaídas el año previo en mujeres con EM. Gráfico de árbol (forest plot).



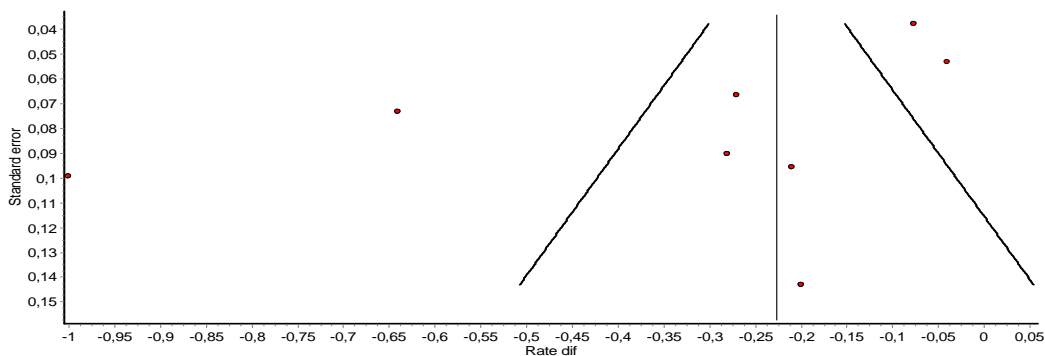
➤ Figura 2. Tasas de recaídas durante el embarazo en mujeres con EM. Gráfico de árbol (forest plot).



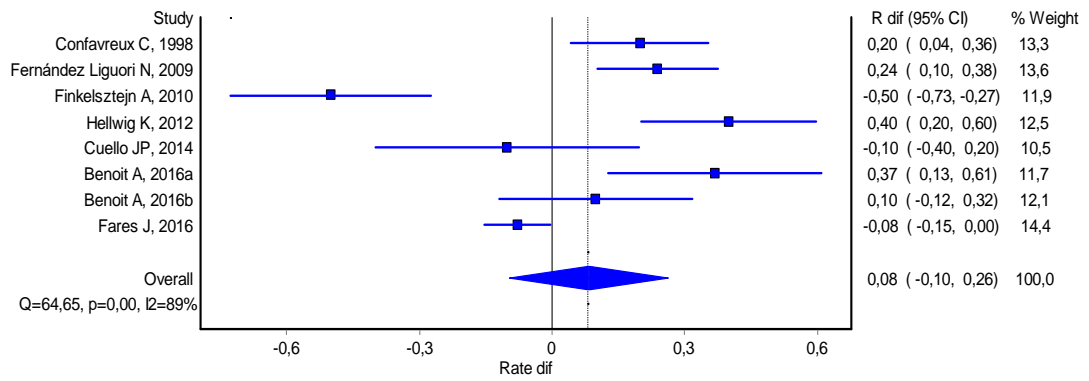
➤ Figura 3. Tasas de recaídas el año posterior al embarazo en mujeres con EM. Gráfico de árbol (forest plot).



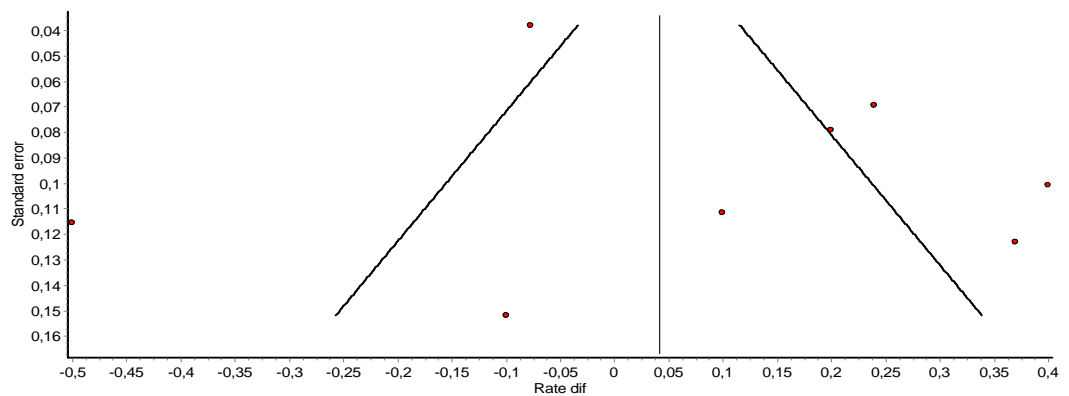
➤ Figura 4. Efectos aleatorios diferencia de tasas entre embarazo y año previo. Gráfico de árbol (forest plot).



➤ Figura 5. Efectos aleatorios diferencia de tasas entre embarazo y año previo. Gráfico de embudo (funnel graph).



➤ Figura 6. Efectos aleatorios diferencia de tasas en los años posterior y previo. Gráfico de árbol (forest plot).



➤ Figura 7. Efectos aleatorios diferencia de tasas en los años posterior y previo. Gráfico de embudo (funnel graph).