



Revisión Bibliográfica:

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO: PAUTAS DE TRATAMIENTO Y VIABILIDAD

Autora: Elena Reyes

Tutores: Domingo David Afonso Oramas y Pedro Javier Barroso Chinaea

Titulación: Grado de Enfermería

Convocatoria: Julio

**Facultad de Ciencias de la Salud: Sección Enfermería y Fisioterapia.
Tenerife, Universidad de La Laguna.**

Fecha: 25 Junio 2019

Resumen

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y desmielinizante que afecta al sistema nervioso central, caracterizada por la aparición de lesiones sobre las fibras nerviosas y la mielina. Es una enfermedad crónica y progresiva, que la convierte en la enfermedad más desmielinizante en la actualidad. Se trata de una enfermedad con gran variabilidad, por lo que la llaman la enfermedad de las mil caras. Actualmente no existe un tratamiento eficaz que pueda curar o enlentecer la evolución de la enfermedad, y los fármacos disponibles no tienen efecto sobre las lesiones ya establecidas.

La esclerosis múltiple afecta principalmente a mujeres jóvenes, por lo que está íntimamente relacionada con la maternidad. Debido a este motivo, el objetivo de esta revisión es esclarecer los datos existentes hasta la fecha sobre la viabilidad del embarazo en estas pacientes, los efectos que se producen tanto en el embarazo como en la propia enfermedad, los tratamientos disponibles y los protocolos existentes en los diferentes hospitales de Tenerife.

Palabras clave

Esclerosis múltiple, embarazo, inmonomodulador, neuroprotector, interferon β , recurrente-remitente, progresiva-secundaria, progresiva-primaria, progresiva-recidivante, desmielinizante, autoinmune, inflamatoria, neurodegenerativa.

Abstract

Multiple Sclerosis is an autoimmune, inflammatory and demyelinating disease that affects the Central Nervous System, creating injuries on nerve fibers and the myelin surrounding axons. This chronic and progressive disease is the most usual among demyelinating diseases. Multiple Sclerosis takes a wide range of forms, which is why it is known as “the thousand faces disease”. There’s no treatment at the present time that can cure or stop this disease. Furthermore, currently available medicines have no effect on the existing injuries caused by it.

Young women are the main target group of MS; that’s the reason why it is closely related to maternity. As a result of that, this review is focused on: the current data regarding the viability of pregnancy in female MS patients, the effects of the disease both in and out of pregnancy, the range of treatments available and the existing protocols in Tenerife’s hospitals.

Key words

Multiple sclerosis, pregnancy, immunomodulator, neuroprotection, interferon β , relapsing-remitting, secondary-progressive, primary-progressive, progressive-relapsing, demyelinating, autoimmune, inflammatory, neurodegenerative disease.

Abreviaturas utilizadas

- **EM:** Esclerosis Múltiple
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **EDSS:** Expanded Disability Status Scale
- **RM:** Resonancia Magnética
- **EMRR:** Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente
- **EMSP:** Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria
- **EMPP:** Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria
- **EMPR:** Esclerosis Múltiple Progresiva-Recidivante
- **ATEM:** Asociación Tinerfeña de Esclerosis Múltiple
- **HLA:** Antígeno Leucocitario Humano
- **FME:** Fármacos Modificadores de la Enfermedad
- **INF- β :** Interferón β
- **ISRS:** Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
- **FDA:** Administración de Medicamentos y Alimentos
- **CIMA:** Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS
- **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- **HUC:** Hospital Universitario de Canarias
- **HUNSC:** Hospital Nuestra Señora de Candelaria

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1. 1 Definición.....	5
1. 2 Historia.....	5
1. 3 Tipos de esclerosis múltiple.....	8
1. 4 Epidemiología.....	9
1. 5 Etiología.....	11
1. 6 Signos y síntomas clínicos.....	12
1. 7 Diagnóstico.....	14
1. 8 Evolución y pronóstico.....	15
1. 9 Mortalidad.....	15
1. 10 Tratamiento.....	16
1. 10. 1 Tratamientos modificadores de la enfermedad.....	16
1. 10. 2 Tratamientos sintomáticos.....	18
1. 10. 3 Tratamiento no farmacológico (rehabilitación).....	18
2. EMBARAZO.....	19
2. 1 Fisiología de la gestación.....	19
2. 2 Embarazo y esclerosis múltiple.....	20
2. 3 Cuidados específicos en el embarazo con esclerosis múltiple.....	20
3. OBJETIVOS.....	22
3. 1 Objetivos generales.....	22
3. 2 Objetivos específicos.....	22
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	23
4. 1 Tipo de estudio.....	23
4. 2 Estrategias de búsqueda.....	23
4. 3 Palabras clave.....	23
4. 4 Criterios de inclusión.....	23

4. 5 Criterios de exclusión.....	23
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	24
5. 1 Efecto del embarazo en la actividad de la Esclerosis Múltiple.....	24
5. 2 Efectos de la Esclerosis Múltiple en los resultados del embarazo.....	25
5. 3 Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el embarazo.....	26
5. 4 Lactancia materna y Esclerosis Múltiple.....	28
5. 5 Embarazo y Esclerosis Múltiple en Canarias.....	29
6. CONCLUSIONES.....	30
7. ANEXOS.....	31
8. BIBLIOGRAFÍA.....	33

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de carácter autoinmune, inflamatorio y desmielinizante de causa desconocida, que afecta al sistema nervioso central (SNC), tanto al encéfalo como a la médula espinal. Se caracteriza por la aparición de lesiones sobre las fibras nerviosas y la mielina. Es una enfermedad crónica y progresiva, siendo catalogada como la segunda causa de discapacidad neurológica en la población joven, siendo la primera, los accidentes de tráfico. Dependiendo del momento y localización de las lesiones, variarán los signos y síntomas de la enfermedad, y con ello, la severidad de estos. Los signos clínicos más característicos son los trastornos visuales, alteraciones de la deambulación, fatiga, trastornos sensitivos, problemas urinarios, entre otros (1, 2).

Esto datos demuestran que la EM produce negativamente una gran repercusión socioeconómica, familiar y laboral, ya que a medida que avanza la enfermedad, la mitad de los pacientes tendrán una discapacidad considerable con gran afectación en la calidad de vida y productividad de estos, afectando drásticamente al sistema sanitario y a la propia sociedad. De hecho, los datos actuales indican que el gasto económico se estima en aproximadamente 14319 € en costes médicos directos, y de 10.290 € para costes indirectos. Además, hay que tener en cuenta que los costes totales por paciente están relacionados con el grado de discapacidad. De hecho, varían desde los 10.425 € en pacientes con puntuación escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) de 0-1; a los 45.264 € en puntuación 7; y hasta los 65.693 € en puntuación 8-9 (1, 3).

Actualmente existe una mayor comprensión y conocimiento de la EM que ha permitido el desarrollo de varias terapias que han conseguido modificar con éxito el curso de la enfermedad, reduciendo las tasas de recaída y gravedad, pero son insuficientes como para poder erradicarla. Actualmente los tratamientos están generalmente restringidos a la inmunosupresión para reducir la virulencia de los ataques, así como, en el manejo de los síntomas (4, 5, 6).

1.2 Historia

La EM fue descrita por primera vez por el neurólogo y profesor en anatomía patológica, Jean-Martin Charcot en 1868, por lo que se le conoce desde entonces como “*padre de la neurología*”. La descripción original de la EM, apareció a raíz de una afectación que sufrió su asistente, la cual presentaba varios signos motores característicos de la enfermedad, tales como, temblores, dificultad al hablar y movimientos de ojos anómalos. Tras la muerte de la asistente, el estudio postmortem de su cerebro, llevado a cabo por el neurólogo Charcot, reveló la existencia de placas que caracterizan esta enfermedad neurodegenerativa, y las asoció a la enfermedad que esta padecía (7, 8).

Un hecho curioso de la EM es que durante muchos años lo único que se sabía con certeza es que afectaba mayoritariamente a las mujeres, y que no era condicionante que un padre lo tuviera para que lo padecieran sus hijos.

Desde un punto de vista anatomopatológico, se observa por primera vez inflamación de los vasos sanguíneos y daño en la mielina cerebral en pacientes con EM. Este hallazgo fue descrito por el patólogo escocés James Dawson en 1916 (9). Una década más tarde, lord Edgar Douglas Adrián pudo confirmar que las afectaciones de la mielina producían errores en la transmisión de la información, mediada por los axones. En 1922, el neurocientífico Pío del Río Horteiga, logró descubrir los oligodendrocitos, células capaces de formar vainas de mielina en el sistema nervioso central. Todos estos avances contribuyeron a la información que se tiene de la EM en la actualidad, dejando de considerarse un hecho aleatorio (7).

A pesar de haberse descrito la enfermedad, aún se seguía sin saber el origen real que provocaba la EM, aunque existían evidencias que apuntaban a una toxina o virus. No fue hasta los años 30, cuando Thomas Rivers del New York's Rockefeller Institute, concluyó que los síntomas se producían por un fallo en el sistema inmunológico, afectando a la mielina. Esto permitió un gran avance farmacológico contra esta enfermedad, ya que se crearon fármacos capaces de actuar sobre el sistema inmunológico, consiguiendo atenuar y controlar los síntomas y progresión de la EM (10).

En un intento de combatir y atajar esta enfermedad tan terrible, se creó en 1945, la primera asociación de enfermos de EM, la “*US National MS Society*”, la cual, fue creada por Sylvia Lawry. Dicha organización estaba formada por once neurólogos de prestigio que sentaron las bases para el tratamiento de la EM. Posteriormente se han ido desarrollando diferentes técnicas para la evaluación de la EM. Por un lado, se encontró en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM, una proteína definida como “*bandas oligoclonales*”, lo que permitió su detección como herramienta de diagnóstico en 1947. Por otro lado, el neurólogo John Kurtzke desarrolló el Expanded Disability Status Scale (EDSS), una escala para medir el grado de discapacidad y las partes del sistema nervioso central afectadas (*ver Fig.1*). Dicha escala es usado hoy en día para evaluar la EM. Otras herramientas, tales como las técnicas de imagen y sobre todo, la tomografía computarizada han permitido diagnosticar dicha enfermedad desde los años 70. Finalmente, se ha optado a la resonancia magnética, una nueva técnica de imagen que genera imágenes mucho más definidas. Hoy en día, la RM cerebral es una herramienta básica para diagnosticar la EM (11).

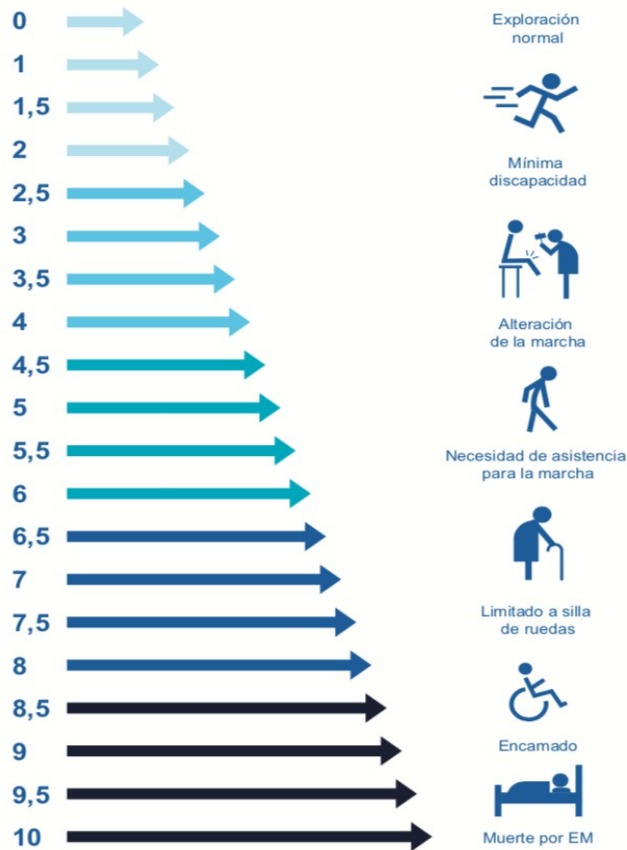


Fig.1. Escala expandida de discapacidad (Oreja-Guevare et al, 2017)

En cuanto al tratamiento de la EM, antes de la década de los 90, se basaba principalmente en tratar los síntomas de la enfermedad, como la fatiga, depresión, espasmos musculares, dolor, entre otros trastornos. Fue en 1993, un año que marcó un antes y después en el tratamiento de la enfermedad, aprobándose el primer tratamiento modificador del desarrollo de la EM, *el interferón β* . Este fármaco consiguió reducir el número de brotes y la agresividad de los mismos, de forma que prevenía los daños permanentes en el SNC. Además, desde que en el año 1994 se incorporó el *interferón beta 1b* en el mercado español como primer tratamiento modificador de la enfermedad, han aparecido nuevos fármacos para modificar el curso natural de la enfermedad, consiguiendo así, mejorar la calidad de vida y pronóstico de la enfermedad (*ver tratamientos de EM*). En el momento de su descubrimiento, la esperanza de vida era de 17 años, hoy en día la esperanza de vida es casi igual a la de habitantes no afectados. Desde un punto de vista laboral, los datos demuestran que hace 50 años, solo el 20% de los afectados seguían en activo. Sin embargo, actualmente este porcentaje ha aumentado alcanzando el 50%, lo que demuestra que gracias a los avances en inmunología, epidemiología y la propia genética, ha permitido aumentar nuestro conocimiento sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de la EM (12, 13).

1. 3 Tipos de esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple se caracteriza por la aparición de brotes de disfunción neurológica, los cuales, se mantienen constantes durante 3-4 semanas y que se recuperan de manera progresiva a lo largo del mes siguiente. Estos brotes pueden ser variables en forma o intensidad, de ahí la existencia de las diferentes categorías dentro de la propia enfermedad.

Dependiendo de cómo se presente la enfermedad y la evolución de la misma, encontramos los distintos subtipos de la enfermedad (2, 14, 15).

La EM se clasifica en las siguientes formas:

a) ***Forma recurrente-remitente (EMRR):***

Es el tipo más frecuente y afecta a más del 80% de las personas con EM. En las fases iniciales puede no haber síntomas, a veces incluso durante varios años. Los brotes son imprevisibles y pueden aparecer síntomas en cualquier momento que duran algunos días o semanas y luego desaparecen de nuevo con periodos de estabilidad y cuya duración es variable. A medida que se repiten estos brotes van apareciendo diferentes grados de síntomas residuales.

b) ***Forma progresiva secundaria (EMSP):***

Este tipo de EM se observa cuando los pacientes inicialmente presentan recaídas y remisiones, es decir, la discapacidad persiste y/o empeora entre brotes. En la mayoría de los casos, ocurre después de una fase EMRR y se considera una forma avanzada de la EM. Un 50% de los pacientes que comienzan su diagnóstico con EMRR pasan a una progresiva secundaria tras 20 años de enfermedad, lo más habitual es que la edad de inicio ocurra entre los 35-45 años. Algunos estudios revelan que aparece una evolución más rápida en aquellos pacientes que comienzan su enfermedad a una edad más avanzada.

c) ***Forma progresiva primaria (EMPP):***

Es menos frecuente y sólo afecta al 10% de todos los pacientes con EM. Se caracteriza por la ausencia de brotes definidos, pero hay un comienzo lento y un empeoramiento constante de los síntomas, sin un periodo intermedio de remisión. Este tipo de EM suele afectar a pacientes mayores de 40 años y a ambos sexos por igual. El síntoma clínico más frecuentemente es paraparesia espástica progresiva, seguida de un síndrome cerebeloso o de tronco cerebral.

d) ***Forma progresiva-recidivante (EMPR):***

Es una forma atípica y grave, en la que hay una progresión desde el comienzo, pero a diferencia de los pacientes con EMPP, éstos muestran brotes agudos claros, con o sin recuperación completa. Los períodos entre brotes se caracterizan por una progresión continua.

1. 4 Epidemiología

La EM es la enfermedad desmielinizante más frecuente, con una prevalencia que varía considerablemente, según la zona geográfica. Por ejemplo, encontramos niveles altos en América del Norte y Europa (> 100 / 100,000 habitantes) y tasas bajas en Asia oriental y África subsahariana (2 / 100,000 población) (16) (ver Fig. 2). En resumen, los datos actuales sobre la epidemiología de la EM indican que existe una prevalencia de 50 a 300 casos por cada 100.000 habitantes, que equivale aproximadamente a 2-3 millones de personas afectadas a nivel mundial (2).

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento global en la incidencia y en la prevalencia de EM durante los últimos 30 años, observándose un aumento de la proporción mujer/varón. El conocimiento de la distribución geográfica de la enfermedad y sus datos de supervivencia, y una mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad, así como, una mayor eficacia en el diagnóstico por parte de los especialistas de diferentes áreas, han permitido mejorar nuestra comprensión y conocimiento de las funciones respectivas de las causas endógenas y exógenas de la EM y en parte, explican de alguna manera, el aumento de la incidencia en la población global. Sin embargo, existen circunstancias que no pueden ser explicadas por una mejor detección de casos, como es el aumento de la incidencia más acusado en las mujeres (17).

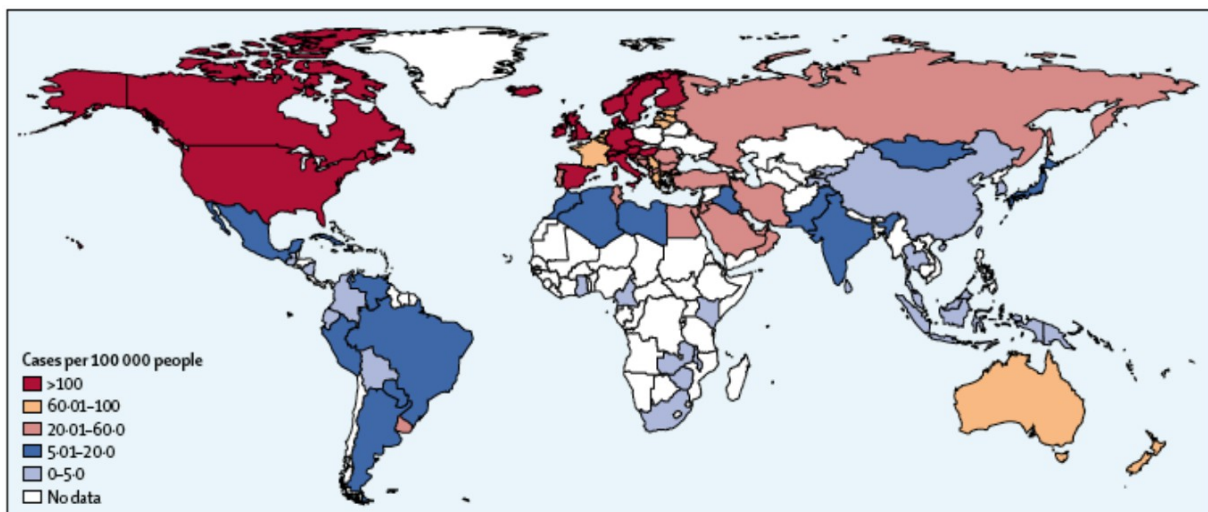


Fig.2. Prevalencia global de EM (Thompson et al., 2018).

A pesar de que la disposición geográfica es una variable a tener en cuenta, no es la única, existen más variables. Por ejemplo, las diferencias raciales entre diferentes poblaciones actuarían también como una variable a tener en cuenta, considerándose que la raza blanca es una población de riesgo, mientras que las razas negra y asiática presentan bajo riesgo. Además, debemos tener en cuenta otros factores subyacentes responsables del incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Los cambios en el estilo de vida, la dieta, la reducción en la exposición solar, el aumento del tabaquismo o

el retraso en el hábito reproductivo, se han postulado como posibles explicaciones (18).

Como se observa en el mapa epidemiológico de la EM, el sur de Europa tradicionalmente se considera una zona de bajo riesgo.

Sin embargo, los estudios publicados en las últimas tres décadas reportan cifras de prevalencia estimadas en 83 por 100 000 habitantes, con tasas más altas en los países del norte y una proporción de mujeres: hombres en torno a 2,0. Las tasas de prevalencia son más altas para las mujeres en todos los países considerados. Por otro lado, sabemos que las tasas de prevalencia más altas se han estimado para el grupo de edad de 35 a 64 años para ambos sexos y para todos los países. Con respecto a la incidencia media anual de EM, se estima en Europa alrededor de 4,3 casos por 100 000 habitantes (19). Actualmente existen alrededor de 700.000 afectados de EM en Europa y más de 2.3 millones en todo el mundo (20).

En el caso de España, los estudios realizados a partir de los años noventa mostraron resultados de prevalencia e incidencia que situaban nuestro país en un riesgo mayor frente a EM. En la actualidad, la prevalencia en España está en torno a 80-100 casos por 100.000 habitantes. En contraposición a esto, encontramos diversos estudios los cuales llegan a diferentes datos. Entre ellos, un estudio en Málaga llegó al dato de 125 casos cada 100.000 habitantes, con una incidencia de 2,2 y 5,3 casos cada 100.000 habitantes en los últimos 10 años (21). Otro estudio realizado en Sevilla concluyó una prevalencia de 90,2 casos cada 100.000 habitantes y una incidencia de 4,6 casos cada 100.000 habitantes al año (22). La Rioja en cambio, presentó 65 casos cada 100.000 habitantes de prevalencia y 3,5 casos cada 100.000 habitantes al año como incidencia (23).

Sin embargo, existe un consenso en cuanto al número de afectados en todo el territorio español. Actualmente, sabemos que en España existen más de 47.000 afectados de EM, siendo el 70% mujeres (20). Con respecto a la comunidad de Canarias, se estima que existen unas 3.400 personas afectadas de EM, según la Asociación Tinerfeña de Esclerosis Múltiple (ATEM), de los cuales, 1.500 enfermos se encuentran en Tenerife.

Una particularidad que caracteriza la EM es que se considera una enfermedad de adultos jóvenes, pudiendo aparecer desde los 10 a los 60 años, aunque es más frecuente entre los 30-40 años. Según el tipo de esclerosis aparecerán unas edades de inicio medias más tempranas o más tardías. En las formas remitentes-recurrentes, la edad de inicio es entre los 25-29, en muchos casos derivando a una secundaria-progresiva a los 40-44 años. Por otro lado, las primarias progresivas se presentan a una edad de inicio de 35-39 años (14).

Como ya se comentó con anterioridad, se trata de una enfermedad con mayor incidencia en mujeres, menos en la forma *progresiva primaria*, que afecta de igual manera a ambos géneros. Es por todos estos datos, que parece bastante relevante que los factores medioambientales juegan un papel

fundamental en la patogenia de la EM, pero que no explica por completo la incidencia de la enfermedad. Es por esto, que existe un componente genético que resulta clave en la comprensión del origen de la enfermedad.

1.5 Etiología

La causa de la esclerosis múltiple se desconoce, lo que sí se sabe a ciencia cierta es que se trata de una enfermedad autoinmune e inflamatoria. En esta enfermedad, al ser la mielina la zona afectada, provoca unas placas de desmielinización (*ver Fig. 3*), y dependiendo de la localización de las lesiones puede provocar una serie de síntomas como trastornos motrices, sensitivos, del lenguaje, del equilibrio, viscerales... (14).

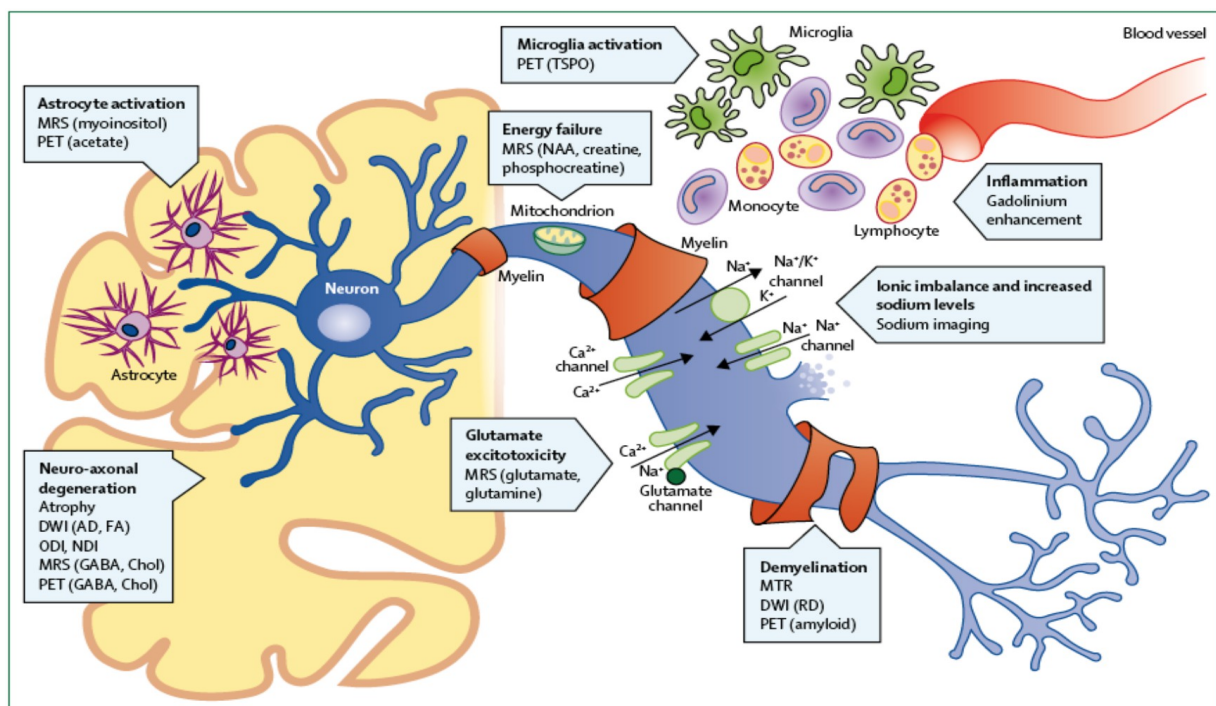


Fig.3. Mecanismo patológico de la EM y sus posibles dianas (Thompson et al., 2018).

A pesar de no conocerse el origen de la EM, la teoría más aceptada es que existen varias causas posibles tales como los factores ambientales, genéticos y epigenéticos, los cuales presentan un papel causal en la EM y potencialmente interactúan con factores de riesgo modificables (2).

- Factores genéticos.

El aumento de la heredabilidad dentro de las familias y la disminución directamente proporcional en el riesgo con el grado de relación, proporcionan evidencia de que los factores genéticos tienen un papel destacado en el desarrollo de la EM. La región HLA del cromosoma 6 se ha implicado en el desarrollo de cientos de enfermedades humanas, incluidas la mayoría de las

enfermedades autoinmunes. Los portadores del alelo HLA-DR15 y HLA-DR16 son aproximadamente tres veces más propensos a desarrollar EM que los no portadores. Además, se sabe que el locus HLA representa el 20–30% de la susceptibilidad genética en la EM, y un 29% según estimaciones de los valores de la distribución de alelos HLA por descendencia en hermanos. Por otro lado, se ha identificado variantes genéticas con efectos menores, incluidos los genes IL2RA e IL7RA, las dos primeras asociaciones no HLA (2).

Otros estudios, sugieren la participación de otros genes que pueden determinar una predisposición a presentar la enfermedad en el futuro, como es el caso del gen NR1H3, el cual incrementa en un 70% el riesgo de desarrollar la enfermedad (24).

- Factores ambientales.

Diferentes estudios determinan que ciertos factores de riesgo ambientales, como la deficiencia de vitamina D (relacionada con la reducción de la exposición a la luz solar y la producción natural disminuida de la exposición al sol en grupos étnicos con piel oscura), las radiaciones ultravioletas, la dieta, la obesidad en la edad temprana y el tabaquismo, así como, otros factores por determinar, desempeñan un papel importante en el desarrollo de EM (2).

1. 6 Signos y síntomas clínicos

Los signos y síntomas de la EM varían según las fibras nerviosas lesionadas, y pueden ser muy distintos de una persona a otra y durante el transcurso de la enfermedad, tanto en gravedad como en duración. Pueden presentar varios síntomas, pero no todos los afectados presentan todos los síntomas existentes. La Sociedad Española de Esclerosis Múltiple enumera los siguientes síntomas: (14, 15, 25)

- I. Fatiga: general y debilitante: Es un síntoma muy frecuente. Se reconoce como criterio de incapacidad y está íntimamente relacionado con la calidad de vida.
- II. Trastornos visuales: visión borrosa, visión doble y prolongada, neuritis, movimientos oculares rápidos o involuntarios, pérdida de visión parcial o completa.
- III. Problemas motores, de equilibrio y coordinación: problemas de movilidad, pérdida de equilibrio, temblores, ataxia, vértigos y mareos, torpeza en una de las extremidades, falta de coordinación, entumecimiento o debilidad en una o más extremidades. Son muy frecuentes en la EM, y son la principal causa de discapacidad.
- IV. Espasticidad: contracciones involuntarias y rigidez. Este síntoma es uno de los signos más frecuentes en la EM. Supone un problema adicional al déficit motor, que dificulta y en algunas ocasiones impide la marcha. La espasticidad puede provocar espasmos dolorosos y anquilosis. Además puede existir espasmos tónicos y menos frecuentes síntomas extrapiramidales.

- V. Alteraciones de sensibilidad: cosquilleo, entumecimiento (parestesia), sensación de quemazón en zonas corporales, dolor muscular y otros dolores asociados con la EM (dolor facial), sensibilidad al calor (ante un incremento de la temperatura, se produce un empeoramiento pasajero de los síntomas), sensaciones de choques eléctricos que se producen con ciertos movimientos del cuello (en especial, al inclinarlo hacia delante, *signo de Lhermitte*).
- VI. Trastornos del habla: habla lenta, palabras arrastradas, cambios en el ritmo del habla.
- VII. Problemas de vejiga e intestinales: micciones frecuentes y/o urgentes, vaciamiento incompleto o en momentos inadecuados, estreñimiento, falta de control de esfínteres (poco frecuentes). Los trastornos urológicos aparecen en un 80% de los enfermos, suponiendo un gran impacto social. Son causa de complicaciones médicas, sobre todo infecciones y alteraciones del sueño relacionadas con nicturia y dolor abdominal. En cuanto a trastornos gastrointestinales, aparecen en un 70%.
- VIII. Problemas de sexualidad e intimidad: impotencia, disminución de la excitación, pérdida de sensibilidad.
- IX. Trastornos cognitivos y emocionales: problemas de la memoria a corto plazo, trastornos de la concentración, discernimiento y/o razonamiento, alteraciones del estado de ánimo. Son muy comunes, la ansiedad y la depresión en los enfermos de EM, apareciendo en un 20-35% y un 50% respectivamente.

A continuación se presenta una tabla con algunos factores clínicos asociados a la EM: (14)

Factores clínicos pronósticos de la Esclerosis Múltiple		
	Marcadores clínicos de Buen Pronóstico	Marcadores clínicos de Mal Pronóstico
Sexo	Mujer	Varón
Edad de inicio	Edad de inicio más joven	Edad de inicio más tardío
Forma clínica	Recurrente-Remitente	Primaria-Progresiva
Síntomas de inicio	Sensitivo, neuritis óptica Unirregional	Piramidal, cerebeloso Polirregional
Signos tras el primer brote	No secuelas tras 1er brote	Secuelas tras 1er brote
Número de brotes	Escaso número de brotes en los primeros 2 años	Elevado número de brotes en los primeros 2 años

Fig.4. Factores clínicos pronósticos de la Esclerosis Múltiple (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016; Modificado).

1. 7 Diagnóstico

El proceso diagnóstico de la EM puede ser complicado debido a que los signos y síntomas pueden ser fácilmente confundibles con otras enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, la integración de hallazgos clínicos, de imagen y de laboratorio ayudan a la determinación de un buen diagnóstico. Por tanto, la experiencia clínica es necesaria para demostrar evidencias de la EM y diferenciarlas y/o excluirlas de otras afecciones neurológicas. En este caso, la MRI puede proporcionar esta evidencia y ayudar a excluir otras condiciones, permitiendo un diagnóstico temprano con mayor certeza con versiones sucesivas de los criterios de diagnósticos (26).

Los criterios de diagnóstico, conocidos como los “*criterios de McDonald*” de 2001 (ver Fig.5), son la base para diagnosticar de forma correcta dicha enfermedad en pacientes que presentan los síntomas típicos de EM, diferenciándolas de otras enfermedades neurológicas (27, 28). Sin embargo, una revisión establecida en 2017, indica que, aunque estos criterios tienen una alta sensibilidad y especificidad, se debe solicitar una serie de pruebas complementarias para llegar al diagnóstico correcto. Las pruebas solicitadas más comunes son la realización de una analítica, resonancia magnética cerebral, punción lumbar para la recogida de líquido cefalorraquídeo y finalmente un test para valorar los potenciales evocados. En conjunto, dichas herramientas permiten diferenciar la EM de otros trastornos neurológicos que presentan cierta desmielinización y por tanto cierta similitud con la EM. Por ejemplo, debe existir al menos dos áreas de pérdida de mielina o lesiones de desmielinización, ubicadas en zonas neurológicas distintas y separadas en el tiempo, incluyendo el descarte de enfermedades neurodegenerativas con síntomas clínicos similares (26).

A continuación se muestra la siguiente tabla haciendo referencia a los criterios diagnósticos de McDonalds:

Enfermedades que pueden mostrar síntomas semejantes a los de la esclerosis múltiple	
Tipo de enfermedades	
Genéticas	Malformación cerebrovascular, vasculopatía cerebrovascular hereditaria, paraparesia espástica hereditaria, degeneración espinocerebelosa, enfermedad por depósitos lisosomales, enfermedad mitocondrial, deficiencia nutricional, academia orgánica, enfermedad de los peroxisomas, enfermedad de Wilson
Infecciosas	Infecciones por virus, incluyendo polio, rubéola, VIH y herpes. Infecciones bacterianas, incluyendo las producidas por <i>Brucella</i> y espiroquetas
Inflamatorias	Enfermedad de Behçet, enfermedad colágeno-vascular, <i>miastenia gravis</i> , sarcoidosis del sistema nervioso
Metabólicas	Deficiencia de vitamina B ₁₂ , deficiencia de ácido fólico, deficiencia de vitamina E
Neoplásicas	Linfoma intravascular, cáncer metastásico, síndrome paraneoplásico, tumor cerebral primario
Estructurales	Quiste aracnoideo, aracnoiditis, malformación de Arnold-Chiari, espondilosis o hernia de disco, malformación vascular, siringomielia
Vasculares	Síndrome antifosfolípido, CADASIL, enfermedad de Eales, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía retrococlear de Susa, migraña, vasculitis
Intoxicaciones	Óxido nitroso, mielínólisis pontina central, leucoencefalopatía posquimioterapia, neuropatía por radiación, toxicidad por clioquinol con mielopatía subaguda y neuritis óptica, tricloroetileno
Miscelánea	Síndrome de fatiga crónica, leucoencefalopatía con desvanecimiento de materia blanca, neuritis sensitiva migratoria, neuroretinitis, neuropatía periférica, desorden de los plexos braquial o lumbosacro, histiocitosis sistémica

Fuente: Criterios diagnósticos de McDonald et al.¹.

Fig.5. Enfermedades que pueden mostrar síntomas semejantes a los de la esclerosis múltiple (Criterios diagnósticos de McDonald et al., 2001)

1. 8 Evolución y pronóstico

A pesar de los avances en el conocimiento de la EM, sigue existiendo dificultades a la hora de predecir con precisión a personas afectadas con EM, ya que se trata de una enfermedad con una gran variabilidad. Actualmente existen diferentes líneas de investigación que intentan conocer las bases moleculares y bioquímicas que están implicados en EM con el objetivo de curar y enlentecer el desarrollo de la enfermedad. Además, permitirá encontrar factores pronóstico que puedan prevenir la evolución clínica de los pacientes y poder establecer lo antes posible terapias modificadoras de la evolución de la enfermedad (Asociación Española con Esclerosis Múltiple) (29, 30, 31).

En general, podemos dividir los factores pronósticos clínicos de la siguiente manera:

a) Principales:

1. El propio curso de la enfermedad en los primeros 5 años y el tipo de EM, es decir, si es remitente-recurrente o progresiva.
2. La edad de inicio y el género, ambos pueden ser indicadores del curso de la enfermedad a largo plazo. Algunos estudios han indicado que un inicio a una edad temprana y un curso en brotes implican un pronóstico más favorable.
3. Otras investigaciones indican que un inicio tardío (más de 55 años de edad), particularmente en los hombres, puede indicar un curso progresivo de la enfermedad.
4. Otros factores pronósticos son algunas características del primer brote de EM: número de sistemas funcionales afectados, clínica monosintomática o polisintomática, grado de discapacidad en la escala de Kurtzke tras el primer brote, duración del déficit y secuelas tras el primer brote.

b) Secundarios:

1. Bioquímicos,
2. Neuroimagen,

Ambos pueden aportar datos sobre el pronóstico y evolución de la enfermedad. En cualquier caso, son fundamentales las revisiones y visitas periódicas al neurólogo quien realizará un seguimiento de la evolución y podrá aconsejar sobre los tratamientos aplicables en cada fase del curso evolutivo.

1. 9 Mortalidad

Los pacientes con EM presentan una mayor mortalidad en comparación con la población general, con una reducción de la esperanza de vida de 7-14 años (32, 33). Muchas de estas defunciones se producen por etiologías no relacionadas con la enfermedad, y corresponden a causas de muerte

frecuentes en la población que no padece EM, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas, depresión, infecciones, entre otras (31, 34).

En el caso de España, sabemos que la tasa de mortalidad oscila entre 0,3 y 1,8, y la supervivencia media desde el descubrimiento de la enfermedad es de 22,4 años. Entre las causas de muertes más frecuentes encontramos sepsis e infección respiratoria. Además, la enfermedad no modifica de forma drástica la expectativa de vida para ambos sexos, habiéndose reducido unos 5 años (14).

1. 10 Tratamiento

Hoy en día, no existe ningún tratamiento eficaz que pueda curar o enlentecer la evolución de la EM. A esto hay que añadir que estos tampoco tienen efecto sobre las lesiones ya establecidas. Por lo que se recomienda iniciar los tratamientos lo antes posible. A pesar de que no hay actualmente fármacos que estimulen y promuevan la remielinización, existen diferentes tratamientos farmacológicos para tratar a los enfermos con EM, en los que podemos destacar, los tratamientos modificadores de la enfermedad, tratamientos sintomáticos y tratamientos del brote (15).

1. 10. 1 Tratamientos modificadores de la enfermedad

En general, los tratamientos van dirigidos a controlar la neuroinflamación para reducir el número e intensidad de los brotes y sus secuelas, así como frenar su evolución. Además los datos actuales indican que podrían tener un efecto indirecto sobre la neurodegeneración. Hasta el momento, se han descubierto varios fármacos modificadores de la enfermedad y han sido probados en pacientes con *EM*, fundamentalmente en la forma *remitente recurrente y progresiva secundaria*. Este tipo de tratamientos incluye el interferón beta (**IFN-β**), **acetato de glatiramer**, **Natalizumab**, **mitoxantrona**, entre otros. Los más destacados son el IFN-β y el acetato de glatiramer. Sin embargo, su eficacia para reducir el desarrollo de la atrofia cerebral en ensayos clínicos no ha sido el esperado, en algunos casos, el efecto ha sido moderado (35). Además, debemos añadir que este tipo de fármacos generan una importante intolerancia o efectos adversos que obliga a la suspensión del tratamiento. Sólo el fármaco **ocrelizumab** ha demostrado eficacia en retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con *EM progresiva primaria*.

En el caso del fármaco **Alemtuzumab** se ha observado reacciones graves autoinmunes en infecciones por listeria. Además, otros fármacos tales como **natalizumab**, **Ocrelizumab**, **rituximab** y **fingolimod**, así como, otros modificadores de la enfermedad, están asociados con leucoencefalopatías multifocal progresiva, causada por determinados virus (36, 37, 38, 39).

Por otro lado, se han desarrollado otros tratamientos para la *EM*, principalmente enfocada en la forma *progresiva secundaria*. En este caso, se ha observado en una fase 3 que los pacientes con

siponimod presentaban una reducción del 21% en discapacidad en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Este efecto se confirmó a los 3 meses. Otros fármacos tales *simvastatina* usado en un ensayo de fase 2 mostró una reducción en la progresión de la atrofia cerebral en un 43% durante 2 años. En base a estos buenos resultados, este fármaco está siendo usado en un ensayo de fase 3 (40). También hay resultados alentadores en los estudios de neuroprotección tales como la *phenytoin e ibudilast*, y agentes reparadores como la *clemastina* (41).

En resumen, debemos indicar, que la mayoría de estos tratamientos son poco eficaces para reducir los síntomas, así como la discapacidad generada por anteriores recaídas.

Un enfoque farmacológico alternativo en pacientes con EM, es la búsqueda de fármacos dirigidos en los estados de recaída con el objetivo de acelerar la recuperación, ya que no tienen efectos sobre el pronóstico a largo plazo. Estos estudios se centran principalmente en evaluar los efectos de algunos corticoides vía oral y ver si tienen efectos similares a los esteroides intravenosos para el tratamiento agudo. En este sentido, la metilprednisolona oral (500 mg al día durante 5 días) tiene efectos similares a los intravenosos con el mismo fármaco (1000 mg, una vez al día durante 3 días). Estos hallazgos podrían permitir su uso en clínica, salvo en el caso de que se produzca resistencia a los corticoides (42).

A continuación se muestra una tabla con diferentes fármacos para la EM: (15)








 PRINCIPIO ACTIVO	 NOMBRE COMERCIAL	 INDICACIÓN	 LABORATORIO TITULAR	 AÑO DE APROBACIÓN (EMA)	 MODO DE ADMINISTRACIÓN	 FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN
Acetato de glatirámero	Copaxone® 20 ó 40 mg.	EMR	Teva Pharmaceuticals Ltd	2004 y 2015	Subcutáneo	Cada día o 3 veces por semana
Acetato de glatirámero	Glatiramero Mylan 20 ó 40 mg. (genérico de Copaxone®)	EMR	Mylan	2016 y 2017	Subcutáneo	Cada día o 3 veces por semana
Alemtuzumab	Lemtrada®	EMRR	Genzyme Therapeutics Ltd	2013	Intravenoso	Ciclos de 5 ó 3 días anuales
Cladribina	Mavenclad®	EMR	Merck	2017	Oral	Dos cursos de tratamiento a lo largo de dos años
Dimetilfumarato	Tecfidera®	EMRR	Biogen	2014	Oral	Dos veces/día
Fingolimod	Gilenya®	EMRR	Novartis Europharm Ltd	2011	Oral	Cada día
Interferón beta-1a	Avonex®	EMR	Biogen	1997	Intramuscular	Una vez/semana
Interferón beta-1a	Rebif®	EMR	Merck	1998	Subcutáneo	Tres veces/semana
Interferón beta-1b	Betaferon®	EMR	Bayer Pharma Ag	1995	Subcutáneo	Cada dos días
Interferón beta-1b	Extavia®	EMRR/SP	Novartis Europharm Ltd	2008	Subcutáneo	Cada dos días
Interferón beta-1a pegilado	Plegridy®	EMRR	Biogen	2014	Subcutáneo	Cada 2 semanas
Mitoxantrona (en genérico desde 2006)	Novantrone®	EMR	Meda Pharma, S.A.U.	1998 (proc. Nacional)	Intravenoso	Frecuencia variable. Dosis máxima acumulada: 140 mg/m ²
Natalizumab	Tysabri®	EMRR	Biogen	2006	Intravenoso	Cada 4 semanas
Ocrelizumab	Ocrevus®	EMR/EMPP	Roche Farma	2018	Intravenoso	Cada 6 meses
Teriflunomida	Aubagio®	EMRR	Sanofi-Aventis Groupe	2013	Oral	Una vez/día

Fig.6. Tratamientos modificadores de la Esclerosis Múltiple aprobados por la European Medicines Agency (EMA) (www.esclerosismultiple.com)

1. 10. 2 Tratamientos sintomáticos

Muchos síntomas, como la espasticidad, capacidad de la marcha, dolor neuropático, déficit cognitivo, depresión o disfunción vesical, requieren de un abordaje multidisciplinar, así como, de un tratamiento cuidadoso con el paciente. La asistencia sanitaria, bien a través de la visita a domicilio o a distancia por medio de la videoconferencia, pueden ser útiles para evaluar estos síntomas y con ello mejorar la calidad de vida del paciente, sin olvidar la propia rehabilitación (*ver siguiente apartado*). Para ello, es necesario la experiencia clínica del equipo coordinador y clínico para la realización de pautas de buena práctica.

Entre los fármacos más usados tenemos el ***baclofeno, gabapentina, tizanidina*** indicado expresamente para la espasticidad. En el caso de la fatiga se aconseja usar la amantadina y para el dolor neuropático lo más habitual es administrar ***carbamecepina o amitriptilina***. En el caso de la depresión se usa habitualmente ***antidepresivos tricíclicos*** o los ***ISRS*** como la ***fluoxetina***.

1. 10. 3 Tratamiento no farmacológico (rehabilitación)

Uno de los parámetros a tener en cuenta para la mejora de los pacientes con EM es el ejercicio físico y mental, los cuales han demostrado ser efectivos, ya que mejora el estado general del paciente, y también previene las complicaciones lo que retrasa la evolución de la discapacidad. Este tipo de actividades deben ir asociadas a un adecuado programa de educación tanto del paciente como de los familiares. Por otro lado, diversas asociaciones de EM suelen contar con varios servicios de rehabilitación multidisciplinar, entre los que se encuentran: fisioterapia, psicología, neuropsicología, terapia ocupacional, logopedia, trabajo social y enfermería (*43, 44, 45*).

Existen tratamientos modificadores de la enfermedad, tratamientos sintomáticos y tratamientos del brote. Encontramos 12 productos autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Reguladora Norteamericana (FDA) en España para el tratamiento de la enfermedad, los cuales son: ***interferón beta 1b, interferón beta 1a intramuscular, interferón beta 1a subcutáneo, interferón beta 1a pegilado, acetato de glatirámero, teriflunomida, dimetilfumarato, fingolimod, natalizumab y alemtuzumab***. Recientemente se ha comenzado a utilizar el ***daclizumab, cladribina y ocrelizumab***.

En los tratamientos modificadores del brote se pretende reducir la frecuencia e intensidad de los brotes, prevenir la aparición de nuevas lesiones en la resonancia magnética cerebral, retrasar y reducir las discapacidades adquiridas. Aunque, en contraposición, existen una serie de efectos adversos de los cuales no se puede saber con exactitud la reacción a la medicación en cada paciente. Además el tratamiento no reducirá los síntomas, ni la discapacidad generada por anteriores recaídas.

2. EMBARAZO

2.1 Fisiología de la gestación

El embarazo es el periodo de tiempo que transcurre desde la fecundación o concepción hasta el parto. Recibe el nombre también de gestación o periodo gestacional. La duración media de la gestación es de 280 días o 40 semanas a partir del primer día de la última regla (FUR). También equivale a 10 meses lunares o 9 meses solares más 10 días ⁽⁴⁶⁾.

Para que se produzca el embarazo o gestación, es decir para la instauración del embarazo, existe un primer paso fundamental que se denomina fecundación. La fecundación es la unión de un gameto o célula germinal masculino con un gameto femenino. Esta unión se produce en la zona ampular de la trompa (tercio externo) resultando una nueva célula con gran capacidad de multiplicación. Tras la fecundación comienza el desarrollo de la gestación, que se divide en tres partes:

- Periodo pre-embrionario: este periodo se establece desde la fecundación hasta el final de la tercera semana de gestación. En la fecundación se juntan dos células haploides, el óvulo con dotación cromosómica 22X con el espermatozoide con dotación cromosómica 22X o 22Y.

Una vez formado el cigoto comienza una etapa de sucesivas mitosis. A los tres días tenemos al cigoto formado por unas 32 células, estamos en la etapa de mórula; a cada una de esas células se les denomina blastómeras. Este óvulo fecundado es transportado al endometrio donde se implanta el día 6º-7º tras la ovulación, en la fase de blastocisto, con dos capas celulares bien diferenciadas, una externa o trofoblasto, que dará lugar a la placenta y una interna o embrioblasto, que dará lugar al embrión. Después de la implantación el endometrio se modifica y pasa a llamarse decidua.

La tercera semana tras la fecundación coincide con la ausencia de menstruación. Esta semana se caracteriza por el proceso de gastrulación, que consiste en la formación de otra capa germinal dentro del polo embrionario denominada mesodermo, que se sitúa entre el ectodermo y endodermo primitivos. Se forma así el disco trilaminar, y es a partir de aquí cuando podemos hablar de embrión. De estas tres capas germinales derivan todos los órganos del cuerpo.

- Periodo embrionario: este periodo transcurre desde la cuarta semana de gestación hasta el final de la octava semana. Es un periodo que se caracteriza por la diferenciación morfológica de los diferentes órganos y sistemas (organogénesis). Al final de la octava semana todos los órganos se han formado (los sistemas orgánicos y las estructuras externas que se observan en un feto a término, están ya presentes). Es en esta fase donde los factores teratogénicos (fármacos y

otros) pudieran actuar produciendo malformaciones estructurales. En la sexta semana desde la fecha de la última regla ya se puede ver por ECO el latido cardiaco.

- **Periodo fetal:** se inicia en la novena semana y finaliza en el nacimiento. Se caracteriza por la maduración y el desarrollo de los diferentes órganos y sistemas. La madre comienza a percibir los movimientos fetales en el segundo trimestre, las primigestas entre las 18-20 semanas y en sucesivas gestaciones a partir de las 16-18 semanas.

2. 2 Embarazo y esclerosis múltiple

Antes de 1950, se aconsejaba a las mujeres con EM no quedar encintas, ya que esto, según las creencias de la época, podría empeorar su enfermedad. Desde ahí, se han realizado muchos estudios en cientos de mujeres con EM, y casi en su totalidad, han llegado a una conclusión diferente: en el embarazo se reduce el número de recaídas de la EM, especialmente en el segundo y tercer trimestre (15).

La EM es una enfermedad que afecta a las mujeres en mayor medida que a los hombres, en una proporción aproximada de 2:1, siendo su edad media de aparición a los 30 años. Ya que estos son años de maternidad, de ahí que debemos contemplar el embarazo en la EM como un problema clínico importante (47, 48).

No hay pautas aceptadas para recomendar o evitar el embarazo en mujeres con EM. La historia de EM de cada paciente y los déficits neurológicos actuales deben considerarse de manera independiente (48).

2. 3 Cuidados específicos en el embarazo con esclerosis múltiple

El Hospital Universitario de Canarias (HUC) es un centro hospitalario público que, junto con el Hospital Nuestra Señora de Candelaria, constituye uno de los hospitales principales de la isla de Tenerife de tercer nivel. Con 761 camas instaladas y más de 3.000 trabajadores. Este hospital se encarga de satisfacer las necesidades sanitarias especializadas, a la población del área norte de la isla y, como hospital de referencia, a la población de La Palma de acuerdo a su cartera de servicios.

Actualmente, este hospital no dispone de un protocolo específico para la planificación familiar de pacientes con EM, ya que se valora individualmente cada caso. Las neurólogas Elisa María Lallena Arteaga, Montserrat González Plata y Cristina Croissier Elías pasan consulta los martes, miércoles y jueves respectivamente, valorando a sus pacientes diagnosticados de EM y valorando en cada caso la planificación familiar o el embarazo no planificado si se diese el caso.

Según comenta la neuróloga Montserrat González se siguen las indicaciones de la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos), ya que los tiempos que indica la CIMA (Centro de

información online de medicamentos de la AEMPS) son mayores, y por tanto, en algunas ocasiones resulta muy complicado planificar una concepción entre los tiempos de lavado entre dosis.

El Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) es un centro hospitalario público que depende de la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias, situado en Tenerife, siendo un hospital de tercer nivel. En él se reciben a pacientes de la zona sur de Tenerife, y es el hospital de referencia para las islas de La Gomera y El Hierro. El Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria atiende a una población que supera el medio millón de habitantes, en un complejo que dispone de 904 camas, 23 quirófanos, 3 paritorios, 131 locales de consulta en el hospital y 70 locales más en sus centros dependientes.

En este centro, el neurólogo Miguel Ángel Hernández Pérez es responsable de la unidad de EM. Sin embargo, es con la neuróloga Claudia Villar Van den Weygaerts con la que tuvo lugar la reunión.

La EM está considerado un factor de alto riesgo obstétrico, de ahí que las consultas pertinentes se lleven a cabo en el HUC o HUNSC (*ver anexo*).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos generales

Realizar una revisión bibliográfica de la enfermedad de la Esclerosis Múltiple, así como de sus efectos en el embarazo, con el objetivo de reunir una base de datos actualizada y concisa, guiándonos por los siguientes puntos con respecto a la enfermedad:

- Historia.
- Definición.
- Tipos de esclerosis múltiple.
- Epidemiología.
- Etiología.
- Signos y síntomas clínicos.
- Diagnóstico.
- Evolución y pronóstico.
- Mortalidad.
- Tratamiento.

Embarazo y EM, nos hemos centrado en los siguientes puntos:

- Efecto del embarazo en la actividad de la EM.
- Efectos de la EM en los resultados del embarazo.
- Tratamiento de la EM en el embarazo.
- Lactancia materna y EM.

3.2 Objetivos específicos

Realizar una revisión bibliográfica de la enfermedad de Esclerosis Múltiple con el objetivo de conseguir información sobre la viabilidad del embarazo en dicha enfermedad, centrándonos principalmente en los fármacos apropiados para la planificación de este, durante el embarazo y la lactancia.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4. 1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio consistente en una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible tanto en inglés como en español sobre la etiología, epidemiología, signos y síntomas clínicos, evolución, mortalidad, diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiples, así como de los efectos en el embarazo de pacientes diagnosticadas de esta enfermedad.

4. 2 Estrategias de búsqueda

Para realizar a cabo este estudio se ha realizado una búsqueda retrospectiva de los últimos 30 años sobre el tema. Los idiomas que se han utilizado para realizar esta revisión han sido tanto el español como el inglés debido a la importancia que tiene esta última lengua en la literatura científica, y a la dificultad de encontrar artículos específicos de embarazo en esclerosis múltiple en español.

En este trabajo se utilizó el punto Q de la biblioteca de la Laguna para acceder a las revistas y siguientes bases de datos: PubMed, UpToDate, Scielo.

Además, se buscó información en múltiples asociaciones de Esclerosis Múltiple en España. Finalmente, se completó la revisión bibliográfica mediante una búsqueda manual utilizando las referencias bibliográficas citadas en los artículos anteriores.

4. 3 Palabras clave

Esclerosis Múltiple; Embarazo; Multiple Sclerosis; Pregnancy.

4. 4 Criterios de inclusión

- Todos los artículos que hayan sido publicados en inglés o español.
- Artículos disponibles a texto completo.
- Artículos que hayan sido publicados en un tiempo inferior a treinta años.

4. 5 Criterios de exclusión

- Artículos que hayan sido publicados hace más de treinta años.
- Artículos que no se encuentren disponibles para acceder a texto completo.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se procederá a la valoración de diferentes estudios e informes que valoran la viabilidad del embarazo en la EM, además de su repercusión en el embarazo, tratamiento adecuado y la posibilidad de amamantar con lactancia materna o lactancia artificial.

5. 1 Efecto del embarazo en la actividad de la Esclerosis Múltiple

En cuanto al efecto del embarazo en la actividad de la EM, algunos informes más actuales refieren que el embarazo tiene un efecto beneficioso en la EM. Se piensa que esta protección puede deberse a mecanismos biológicos básicos, y no solamente por experiencias subjetivas de las pacientes. Este factor hace que el embarazo sea tanto inmunomodulador (productor de sustancias que estimulan o deprimen el sistema inmunitario, y puede ayudar al cuerpo a combatir la enfermedad) como neuroprotector, aumentando la supervivencia del feto. Puede deberse al aumento de estrógenos y progesterona, las cuales aumentan de manera progresiva, siendo de esta forma, el tercer trimestre el momento de mayor protección ⁽⁴⁹⁾.

Actualmente no hay un criterio firme sobre los efectos del embarazo en la EM, y hay informes con resultados contradictorios. Uno de los estudios prospectivos con mayor peso clínico es el estudio PRIMS, que englobó 13 estudios con un total de 1221 embarazos publicado en 2011, dando como resultado que el embarazo se asocia con una disminución significativa en la actividad de esta enfermedad neurodegenerativa. En contraposición, en el posparto, se asocia a un aumento de la enfermedad.

Se realizaron dos informes PRIMS, en el primer informe se realizó un seguimiento de 254 mujeres con EM durante 269 embarazos, durante 12 meses después del parto ^(48, 50, 51):

La tasa media de recaída, refleja la reaparición de signos y síntomas de la enfermedad después de este período de mejoría en el embarazo. Estos datos se recogieron antes del embarazo, en el 1º trimestre, 2º trimestre, 3º trimestre, y tras tres meses de posparto, y los datos fueron 0.7, 0.5, 0.6, 0.2 y 1.2. Estos datos revelan la clara mejoría en el periodo de embarazo, sobre todo en el tercer trimestre, presentando un empeoramiento de los síntomas en el posparto ^(48, 51).

Después de este período, se volvió a la tasa anterior al embarazo, sin presentar un empeoramiento de la enfermedad tras pasar por el parto ^(48, 51).

En el segundo informe se evaluaron a 227 mujeres del primer informe, que dieron a luz nacido a término para corroborar los signos clínicos de recaída posparto. En este informe se demostró que la recaída en el posparto se daba en mayor medida en mujeres con un aumento en la tasa de recaídas en el año previo al embarazo o con un aumento durante el embarazo. De esta forma, se podía

determinar la presencia o ausencia de recaídas según sus tasas en el año previo, pero estos factores no fueron fiables en su totalidad, y predijeron correctamente en un 72% de las pacientes (48, 52).

En otro estudio retrospectivo en el cual se estudiaron 153 mujeres con 188 abortos en su totalidad, se demostró que presentaban más recaídas tras este hecho que en el año anterior al embarazo (48, 53).

En otro estudio observacional de casos y controles, se tomó un grupo de 893 embarazos en 674 mujeres con EM, dando como resultado la asociación entre recaídas anteriores a la concepción y recaídas en el periodo posparto. Del mismo modo, se asoció un bajo riesgo de recaída posparto con la utilización anterior al embarazo de terapia modificadora de la enfermedad (48, 54).

Todos estos estudios concluyen, en definitiva, que el efecto inmunomodulador y neuroprotector del embarazo no solo afecta al feto, sino también a la madre, de modo que mejora su enfermedad. Estos factores protectores al no estar presentes en el periodo posparto, aumentan el riesgo de exacerbaciones, sin llegar a aumentar la discapacidad o gravedad de la enfermedad anterior al embarazo. Del mismo modo, el embarazo no aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad en un sujeto sano.

Este riesgo de recaídas, puede deberse en cierta medida por el estrés, el agotamiento, la infección y la pérdida de la inmunosupresión tras el parto (48, 55).

5. 2 Efectos de la Esclerosis Múltiple en los resultados del embarazo

Durante estas 37 o 42 semanas que dura el proceso de la gestación, la enfermedad sufre un cambio, el cual diferentes estudios han registrado, con el fin de dar luz a la enfermedad neurodegenerativa y el proceso de maternidad como un conjunto.

Los datos registrados no presentan una evidencia clara sobre la EM en el embarazo, pero se asocia a un mayor número de cesáreas y retraso del crecimiento intrauterino, cuando las madres presentan esta patología. Estos datos se corroboran con grandes estudios como el realizado en Estados Unidos de 2003 a 2006 que contó con 15.000.000 partos, en el que encontramos a 4730 mujeres con esta enfermedad neurodegenerativa (48, 56, 57).

Además, un estudio de Noruega, estudió 649 nacimientos de 461 progenitoras con EM de 1967 a 2002, aquí también se halló un retraso en el crecimiento intrauterino e inducciones en el trabajo de parto. Este hecho se atribuyó a la EM de forma directa, debido a que el déficit neurológico dificulta el periodo expulsivo del parto (48, 58).

Otro informe de Taiwán realizó entre 2001 y 2003 un estudio similar de 174 mujeres afectadas, frente a 1392 sanas, donde se asoció también a un parto prematuro y lactantes pequeños

para la edad gestacional (48, 59).

Por otro lado, un estudio de cohorte realizado en Washington entre 1987 y 1996, evaluó a 198 mujeres con EM y un grupo de control de 1584 mujeres sanas. No se relacionó la presencia de complicaciones en el embarazo o parto, tales como partos ectópicos, partos prematuros, niños con defectos congénitos, nacimientos prematuros o abortos espontáneos, siendo esto debido al efecto neuroprotector e inmunomodulador que habíamos referenciado anteriormente (48, 60).

De forma general, no se había venido utilizando la analgesia epidural en mujeres afectadas de esta enfermedad, ya que se ha asociado con exacerbaciones. Actualmente se desmiente esta asociación, y se anima a las pacientes a elegir esta forma de anestesia, debido al estrés y dificultades que pueden presentar durante y posteriormente al trabajo de parto, siendo necesario el descanso en algunas ocasiones para la posterior crianza (48, 61).

5. 3 Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el embarazo

El embarazo influye directamente en la elección del tratamiento, ya que algunos de ellos son teratógenos, es decir, que pueden causar malformaciones al feto, como con la *teriflunomida* y *mitoxantrona*. Esos fármacos, debido a esta capacidad de alteración en la formación embrionaria están contraindicados en el embarazo o en mujer con una planificación familiar activa (48).

El manejo de la EM recurrente y remitente durante el embarazo incluye la consideración de varios fármacos modificadores de la enfermedad, incluidos los *interferones*, *acetato de glatiramero*, *alemtuzumab*, *fingolimod*, *dimetilfumarato* y *natalizumab*. La elección de la terapia varía con el contexto clínico (48).

Según la bibliografía, se sugiere suspender el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad cuando se comienza la planificación familiar y reanudarlos cuando se haya producido el parto. Debido a la posibilidad de que los fármacos pueden causar malformaciones en el feto en ocasiones se recomienda un periodo de lavado para los fármacos modificadores de enfermedad, es decir, un periodo de tiempo sin ese tratamiento específico para garantizar la seguridad clínica. La duración del período de lavado varía entre las terapias (48, 62,63, 64).

- Acetato de glatiramero, ninguno.
- Interferones, cero a un mes.
- Dimetil fumarato, cero a un mes.
- Natalizumab, uno a tres meses.
- Fingolimod, dos meses.

- Alemtuzumab, tres a cuatro meses.
- Mitoxantrone, seis meses.
- Teriflunomida, requiere un protocolo de lavado con colestiramina oral o carbón activado para reducir el nivel plasmático a <0,02 mg/l (48, 64).

Sin embargo, no hay un unanimidad sobre la interrupción de las terapias modificadoras de la enfermedad, mientras que unos apuntar por la interrupción del tratamiento, otros indican la necesidad se sopesar beneficios y riesgos entre madre y feto respectivamente. Estos fármacos se pueden comenzar a utilizar de nuevo en el posparto inmediato (48, 65).

Seguridad durante el embarazo de medicamentos utilizados para tratar la esclerosis múltiple				
Categoría B	Categoría C		Categoría D	Categoría X
No hay evidencia de riesgo humano en estudios controlados	El riesgo no puede ser descartado		Evidencia positiva de riesgo	Contraindicado en embarazo
Acetato de glatiramero	Alemtuzumab	Interferón Beta-1a (Avonex, Rebif)	Azathioprine	Metotrexato
Oxybutin	Dalfampridine	Interferón Beta-1n (Betaseron)	Cladribine	Teriflunomida
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Glucocorticoides	Natalizumab	Ciclofosfamida	
	Fingolimod	Modafinil	Mitoxantrone	
	Baclofen	Tizanidine		
	Amantadine	Carbamazepine		

Fig.7. Neurologic discordes complicating pregnancy (Hickenbottom et al., 2019; Modificado).

Entre los datos que encontramos sobre el uso de terapias modificadoras de la enfermedad en el embarazo, encontramos una revisión bibliográfica de 2012, que analizó los estudios existentes sobre embarazos expuestos a fármacos con **interferón beta, acetato de glatiramero y natalizumab** (48, 65).

Se llegó a la conclusión de que la exposición a **interferón beta** se asocia a un menor peso promedio al nacer (no siendo menor a 2500g), un menor promedio de parto y un parto prematuro. No

tuvo relación con aborto espontáneo, mayor riesgo de PEG (Pequeño para la Edad Gestacional), o anomalía congénita (48, 65).

En cuanto a la exposición al **acetato de glatiramero** no se asoció con un menor peso promedio al nacer, una menor edad gestacional media, un parto prematuro, una anomalía congénita o un aborto espontáneo (48, 65).

Y finalmente, la exposición a **natalizumab** no se asoció con un menor peso promedio al nacer, una menor longitud promedio al nacer o una menor edad gestacional media (48, 65).

La brotes de la EM durante el embarazo se tratan con **glucocorticoides** intravenosos, ya que no son teratogénicos. Los glucocorticoides pueden, sin embargo, causar supresión suprarrenal neonatal, intolerancia materna a la glucosa y mayor riesgo de rotura prematura de membranas. Por lo tanto, se recomiendan regímenes de dosis altas a corto plazo. No hay ninguna contraindicación para reiniciar el tratamiento profiláctico inmediatamente después del parto. Además, los pacientes con antecedentes de exacerbación posparto pueden utilizar **inmunoglobulina** intravenosa (48, 66).

Los pacientes con EM progresiva primaria o secundaria a veces se tratan con terapia inmunosupresora, la cual inhibe uno o más componentes del sistema inmunitario, de forma que mejora la calidad de vida y reduce el número de brotes, como la **ciclofosfamida** o **metotrexato**. Estos fármacos han sido asociados a malformaciones congénitas, bajo peso al nacer y prematuridad, por lo que han sido contraindicados en el embarazo (44, 67).

5. 4 Lactancia materna y Esclerosis Múltiple

Al igual que en el embarazo, con respecto a la lactancia materna y la enfermedad no hay una evidencia clara, pero parece sugerir que que las mujeres con formas más leves tienen más probabilidades de amamantar que las mujeres con EM más activa, lo que implicaría no tratarse con terapias que modifican la enfermedad, ya que como explicamos anteriormente, tendrían efectos teratogénicos (47, 68).

En el estudio PRIMIS, se demostró que las mujeres que optaron por lactancia artificial tuvieron una mayor tasa de recaídas, lo que puede deberse a un agravante de la enfermedad en el año anterior a la concepción y durante el embarazo, por lo que debido a su discapacidad y recaídas no pudieran optar por la lactancia materna. En este estudio se concluyó que el factor predisponente para la elección de la lactancia era el grado de discapacidad, no asociándose ningún empeoramiento de la enfermedad en el posparto (48, 51, 52).

Otros estudios demostraron una reducción de brotes con la lactancia materna exclusiva de al menos 2 meses de duración, lo que podría deberse a la inhibición de la menstruación típica en el periodo de lactancia (48, 69, 70).

Otro estudio realizado en 2010 por “Wolters Kluwer Health, Inc.” indicó que la variable de la gravedad anterior a la concepción indicaba mayor número de mujeres que escogían la lactancia artificial. No tuvo relevancia el número de meses de lactancia materna con respecto a brotes de la enfermedad (48, 71).

En conclusión, estos factores reflejan esencialmente que la gravedad de la enfermedad neurodegenerativa antes del parto influye negativamente en la elección de la lactancia materna como método de alimentación. A pesar de esto, se debe instar a ello, ya que es el mejor alimento infantil, además de beneficiar el sistema inmunológico del bebé (48).

La EM no es limitante a la hora de elegir la lactancia materna como método de alimentación, pero se deben tomar una serie de precauciones con los medicamentos de la progenitora. La mayoría de las mujeres renuncian a las terapias modificadoras de la enfermedad mientras amamantan (48, 64, 72).

5. 5 Embarazo y Esclerosis Múltiple en Canarias

En ambos hospitales insulares, HUC y HUNSC, se valora individualmente cada caso de EM, dando a las pacientes la oportunidad de ser madres si así lo desean. Una vez que han decidido comenzar en la búsqueda, se realiza una planificación familiar de forma exhaustiva, tomando consciencia de los tiempos de lavado de cada fármaco. Ya que ningún fármaco está aprobado para mujeres que buscan el embarazo, se valora el riesgo-beneficio entre impacto sobre pronóstico, a excepción de los fármacos llamados teratógenos, que son *teriflunomida* y *mitoxantrona* que son retirados de forma categórica desde que se comienza con la planificación o desde que se constate el embarazo en el caso de que sea un embarazo ya instaurado.

En el supuesto de una embarazada con baja reactividad en los dos años previos a la concepción, se mantendrá con *Copaxone (Acetato de glatimero)*, ya que esta reactividad será un indicativo de la actividad de la esclerosis durante el parto.

Si por el contrario, nos encontramos con una embarazada con una alta reactividad anterior a la concepción, se valorará el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FME) como *interferones, natalizumab* o *alemtuzumab*.

6. CONCLUSIONES

1. El embarazo tiene un efecto beneficioso para la esclerosis múltiple por su efecto inmunomodulador y neuroprotector, aumentando la supervivencia del feto, siendo el tercer trimestre el momento de mayor protección.
2. En el posparto se produce un aumento de la actividad de la enfermedad, volviendo a la tasa anterior al embarazo, sin presentar progresión tras el parto.
3. La terapia farmacológica en mujeres embarazadas con esclerosis múltiple va a depender de varios factores: gravedad de la enfermedad, periodo de gestación y los efectos adversos provocados por diferentes fármacos modificadores de la enfermedad (malformaciones, abortos, bajo peso, prematuridad...)
4. El grado de actividad de la esclerosis múltiple y el uso de determinados fármacos, durante la gestación y antes del parto, influyen en la elección de lactancia materna o artificial.

7. ANEXOS

TEST DE RIESGO OBSTÉTRICO APLICADO EN EL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

Gestación de Bajo riesgo: Control en Centro de Salud

Gestación de Riesgo Moderado: Control en Centro de Atención Especializada (CAE)

Gestación de Alto Riesgo: Control consulta de Alto Riesgo Obstétrico (ARO)

Centro de Atención Especializada	Consulta de Alto Riesgo Obstétrico
FACTORES DEMOGRÁFICOS	
<input type="checkbox"/> Edad <=17 ó 40-45 años	<input type="checkbox"/> Edad <=15 ó >45 años
<input type="checkbox"/> IMC >=35-39 ó <18 (pregestacional o inicio de gestación)	<input type="checkbox"/> IMC >=40 (pregestacional o inicio de gestación)
ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS-GINECOLÓGICOS	
<input type="checkbox"/> RN con percentil <10 para EG (Si feto a término <2500 gr)	
<input type="checkbox"/> > 2 Abortos espontáneos consecutivos	
<input type="checkbox"/> EHG	<input type="checkbox"/> Preeclampsia grave, preeclampsia precoz o CIR
<input type="checkbox"/> RN macrosómico >4.500 gr	<input type="checkbox"/> Exitus perinatal
<input type="checkbox"/> Esterilidad y actual gestación por Técnicas de FIV/ICSI/DO	<input type="checkbox"/> RN con daño obstétrico
<input type="checkbox"/> Malformación o tumor uterino con o sin cirugía previa (miomas múltiples ó uno >5 cm)	
<input type="checkbox"/> Incompetencia cervical (1)	
<input type="checkbox"/> 2 ó más cesáreas previas (2)	
<input type="checkbox"/> Parto prematuro previo <34 sem (3)	
<input type="checkbox"/> RN o IVE con malformación congénita mayor (4)	
<input type="checkbox"/> RN o IVE con cromosomopatía (5)	
	<input type="checkbox"/> Dos o más factores demográfico-obstétricos considerados como de riesgo moderado
ANTECEDENTES MÉDICO-QUIRÚRGICOS	
<input type="checkbox"/> Antecedente de enfermedad familiar hereditaria (6)	<input type="checkbox"/> Hipertensión arterial previa a la gestación con tratamiento
<input type="checkbox"/> Cardiopatía grado funcional I-II	<input type="checkbox"/> Cardiopatía grado funcional III-IV
	<input type="checkbox"/> Hipertiroidismo
<input type="checkbox"/> Asmática en tratamiento diario con crisis <1 año que necesitó tratamiento por urgencias	<input type="checkbox"/> Asmática en tratamiento permanente oral
<input type="checkbox"/> Epilepsia en tratamiento con buen control (crisis >1año)	<input type="checkbox"/> Epilepsia en tratamiento con mal control (crisis <1año)
<input type="checkbox"/> Trombosis venosa profunda	<input type="checkbox"/> Diabetes previa a la gestación
	<input type="checkbox"/> Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) en tto. actual
<input type="checkbox"/> Neoplasia cervical intraepitelial, CIN II-III con asa o conización previa (7)	<input type="checkbox"/> Cirugía cardíaca con alteración funcional
	<input type="checkbox"/> Enfermedad Neurológica grave: ACV, aneurisma intracraneal, esclerosis múltiple, miastenia gravis
	<input type="checkbox"/> Neumopatía grave: TBC actual, enfermedad ciliar, enfermedad pulmonar intersticial, vasculitis pulmonares, fibrosis quística, sarcoidosis.
<input type="checkbox"/> Hepatopatía en control por servicio de digestivo sin tratamiento (8)	<input type="checkbox"/> Hepatopatía grave en tratamiento actual: Hipertensión portal, hepatitis crónica autoinmune, enf. de Wilson, hemocromatosis, colestasis intrahepática del embarazo
	<input type="checkbox"/> Conectivopatías en control por Reumatología: LES, esclerodermia, dermatomiositis, enfermedad mixta del conectivo, sdme, de Sjögren, Bechet, Moya Moya
	<input type="checkbox"/> HIV
<input type="checkbox"/> Drogadicción no vía parenteral	<input type="checkbox"/> Hábitos tóxicos: Alcoholismo/Drogadicción vía parenteral.
<input type="checkbox"/> Tabaquismo >20 cig/día en la gestación	

PARTO Y RECIÉN NACIDO

<input type="checkbox"/> Esplenectomizada	<input type="checkbox"/> Neoplasia de origen ginecológico.
	<input type="checkbox"/> Enfermedad hematológica que requiera seguimiento por hematología
	<input type="checkbox"/> Enfermedad autoinmune
<input type="checkbox"/> Reducción gástrica	<input type="checkbox"/> By-pass gástrico
FACTORES AÑADIDOS A LA GESTACIÓN ACTUAL	
<input type="checkbox"/> Anemia moderada 8-10 gr/dl en 1 Trimestre	<input type="checkbox"/> Anemia severa <8gr/dl
<input type="checkbox"/> Gestante con 2 urocultivos positivos consecutivos por el mismo uropatógeno con >100.000 UFC/ml si Bacteriuria asintomática o >10.000 UFC/ml si cistitis.	<input type="checkbox"/> Gestación múltiple
	<input type="checkbox"/> Infección TORCH o Lues activa
<input type="checkbox"/> Diabetes gestacional con dieta	<input type="checkbox"/> Enfermedad hipertensiva gestacional
	<input type="checkbox"/> Diabetes gestacional diagnosticada en cualquier trimestre con insulina
<input type="checkbox"/> HSIL durante la gestación(9)	<input type="checkbox"/> Hemorragia del tercer trimestre con ingreso
	<input type="checkbox"/> Trombosis venosa profunda
	<input type="checkbox"/> RCIU
	<input type="checkbox"/> Malformación fetal o cromosomopatía
	<input type="checkbox"/> O ligoamnios (columna máx. ≤3)
	<input type="checkbox"/> Hidramnios (columna máx. ≥10)
	<input type="checkbox"/> Placenta previa >32 semanas
	<input type="checkbox"/> RPM <35 semanas que se resuelve
	<input type="checkbox"/> Macrosomía fetal > percentil 95
<input type="checkbox"/> Test de Coombs +, sin profilaxis previa, hasta descartar alto riesgo de EHPN por el Servicio de hematología. Si bajo riesgo de EHPN control en Atención Primaria.	<input type="checkbox"/> Feto con alto riesgo de EHPN (enfermedad hemolítica perinatal)
	<input type="checkbox"/> Trombopenia confirmada con recuentos plaquetario <100.000
	Neoplasia durante la gestación
<input type="checkbox"/> Enfermedad psiquiátrica en tratamiento actual con buen control	<input type="checkbox"/> Enfermedad psiquiátrica en tratamiento actual con mal control
	<input type="checkbox"/> APP con ingreso
<input type="checkbox"/> Pielonefritis con ingreso	

- (1) Programar cerclaje antes de la 12 sem para programar cerclaje cervical con propuesta de ingreso CMA para ginecología con fecha probable de cerclaje (14-15 sem), luego control en CAE.
- (2) Derivar al HUC en la semana 34, Unidad de Fisiopatología Fetal.
- (3) Realizar Longitud cervical en la 26 semana derivar ARO si <25mm.
- (4) Solicitar ecografía en HUC para cribado de primer trimestre y despistaje de malformaciones (16, 20 y 32 semanas) y control en CAE.
- (5) Solicitar valoración Unidad de ecografía del HUC en el primer trimestre y si todo normal control en AP.
- (6) Derivar al HUC para diagnóstico prenatal luego control en Atención Primaria.
- (7) Realizar longitud cervical a las 20 semanas, si es >25 mm se controlará en Atención Primaria.
- (8) Si hepatitis B o C en embarazo, control en Atención Primaria y solicitar carga viral y pruebas hepáticas en el tercer trimestre.
- (9) HSIL diagnosticado durante la gestación se remitirá al CAE y desde ahí al HUC para completar estudio (consulta patología cervical) continuándose control en CAE.

Paciente	
Clasificación de riesgo:	
<input type="checkbox"/> Bajo.....	Control en Atención Primaria
<input type="checkbox"/> Moderado.....	Control en CAE
<input type="checkbox"/> Alto.....	Control en Alto Riesgo Obstétrico (HUC)
Observaciones:	
Fecha:	
Firmado:	

PARTO Y RECIÉN NACIDO

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Olascoaga Urtaza J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. Revista de Neurología [Internet]. 2010 [citado 6 Junio 2019];51(05):279. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olascoaga+J.+Calidad+de+vida+y+esclerosis+múltiple.+Rev+Neurol.+2010%3B51\(5\)%3A279-88](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olascoaga+J.+Calidad+de+vida+y+esclerosis+múltiple.+Rev+Neurol.+2010%3B51(5)%3A279-88)
2. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. The Lancet [Internet]. 2018 [citado 6 Junio 2019];391(10130):1622-1636. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29576504>
3. Trisolini M, Honeycutt A, Wiener J, Lesesne S. Global Economic Impact of Multiple Sclerosis [Internet]. London, United Kingdom: Multiple Sclerosis International Federation; 2010 [citado 6 Junio 2019]. Disponible en: https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Global_economic_impact_of_MS.pdf
4. Wilbanks B, Maher L, Rodriguez M. Glial cells as therapeutic targets in progressive multiple sclerosis. Expert Review of Neurotherapeutics [Internet]. 2019 [citado 6 June 2019];19(6):481-494. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31081705>
5. Probst Y, Mowbray E, Svensen E, Thompson K. A Systematic Review of the Impact of Dietary Sodium on Autoimmunity and Inflammation Related to Multiple Sclerosis. Advances in Nutrition [Internet]. 2019 [citado 6 Junio 2019];. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31079157>
6. Correale J, Gaitán M, Ysraelit M, Fiol M. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. Brain [Internet]. 2017 [citado 6 June 2019];:aww258. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27794524>
7. Esclerosis múltiple. Un paseo por 150 años de historia [Internet]. Observatorioesclerosismultiple.com. 2015 [citado 11 Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.observatorioesclerosismultiple.com/es/la-esclerosis-multiple/que-es-la-em/esclerosis-multiple-un-paseo-por-150-anos-de-historia/>
8. Kumar D, Aslinia F, Yale S, Mazza J. Jean-Martin Charcot: The Father of Neurology. Clinical Medicine & Research [Internet]. 2010 [citado 6 Junio 2019];9(1):46-49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3064755/>
9. Dawson J. The histology of disseminated esclerosis. The Lancet [Internet]. 1916 [citado 6 Junio 2019];187(4839):1090-1091. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5273367/>

10. Van Epps H. Thomas Rivers and the EAE model. The Journal of Experimental Medicine [Internet]. 2005 [citado 6 Junio 2019];202(1):4-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2212888/>
11. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology [Internet]. 1983 [citado 6 Junio 2019];33(11):1444-1444. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6685237>
12. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology [Internet]. 1993 [citado 6 Junio 2019];43(4):655-655. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8469318>
13. Zaragoza García F, Ibarra Lorente M. Interferón beta (IFN β) como tratamiento de la esclerosis múltiple [Internet]. Madrid: Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá; 2002 [citado 6 Junio 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/fh/2002/n5/6.pdf>
14. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Paseo del Prado, 18-20. 28014 Madrid: Centro de publicaciones; 2016 p. 84 – 102.
15. Esclerosis Múltiple España - Lucha contra la Esclerosis Múltiple [Internet]. Esclerosis múltiple España. 2019 [citado 4 Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.esclerosismultiple.com>
16. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Revue Neurologique [Internet]. 2016 [citado 6 Junio 2019];172(1):3-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718593>
17. Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stüve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis—A critical analysis of potential environmental factors. Autoimmunity Reviews [Internet]. 2011 [citado 6 Junio 2019];10(8):495-502. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354338>
18. Kurtzke J. Geography in multiple sclerosis. Journal of Neurology [Internet]. 1977 [citado 9 Mayo 2019];215(1):1-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/67196>
19. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. European Journal of Neurology [Internet]. 2006 [citado 6 Junio 2019];13(7):700-722. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834700>

20. Sociedad Española de Neurología. El 70% de los nuevos casos diagnosticados de Esclerosis Múltiple corresponden a personas de entre 20 y 40 años [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link204.pdf>
21. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona J, Alonso A et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture–recapture method. Multiple Sclerosis Journal [Internet]. 2011 [citado 7 Junio 2019];18(3):372-376. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878452>
22. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. Acta Neurologica Scandinavica [Internet]. 2015 [citado 6 Junio 2019];132(2):111-117. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25649860>
23. Bártulos Iglesias M, Marzo Sola M, Estrella Ruiz L, Bravo Anguiano Y. Estudio epidemiológico de la esclerosis múltiple en La Rioja. Neurología [Internet]. 2015 [citado 6 Junio 2019];30(9):552-560. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485314001248>
24. Wang Z, Sadovnick A, Traboulsee A, Ross J, Bernales C, Encarnacion M et al. Nuclear Receptor NR1H3 in Familial Multiple Sclerosis. Neuron [Internet]. 2016 [citado 2 Febrero 2019];90(5):948-954. Disponible en: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(16\)30126-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS089662731630126X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(16)30126-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS089662731630126X%3Fshowall%3Dtrue)
25. Esclerosis múltiple - Mayo Clinic [Internet]. Mayoclinic.org. 2019 [citado 16 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/multiple-sclerosis/symptoms-causes/syc-20350269>
26. El diagnóstico de la esclerosis múltiple [Internet]. GAEM Fundación Afectados Esclerosis Múltiple. 2019 [citado 4 Febrero 2019]. Disponible en: <https://fundaciongaem.org/diagnostico-de-la-esclerosis-multiple/>
27. Polman C, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen J, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology [Internet]. 2011 [citado 7 June 2019];69(2):292-302. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387374>
28. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology [Internet].

- 2018 [citado 7 Junio 2019];17(2):162-173. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275977>
29. ¿Qué es la esclerosis múltiple? [Internet]. Fundación Esclerosis Múltiple. 2019 [citado 5 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.fem.es/es/esclerosis-multiple/que-es-la-esclerosis-multiple/>
 30. Evolución de la esclerosis múltiple [Internet]. Asociación Jiennense de Esclerosis Múltiple - AJDEM. [citado 8 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.ajdem.org/la-esclerosis-multiple/evolucion/>
 31. Turner A, Hartoonian N, Maynard C. Los hábitos de salud modificables tienen un notable impacto en la mortalidad de las personas con Esclerosis Múltiple [Internet]. In-patient.es. 2015 [citado 7 Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.in-pacient.es/noticia/los-habitos-de-salud-modificables-tienen-un-notable-impacto-en-la-mortalidad-de-las-personas-con-esclerosis-multiple/>
 32. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. European Journal of Neurology [Internet]. 2008 [citado 7 Junio 2019];15(2):123-127. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18217882>
 33. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin D, Ashton R, Ebers G. Mortality in patients with multiple sclerosis. Neurology [Internet]. 2013 [citado 7 Junio 2019];81(2):184-192. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836941>
 34. La esclerosis múltiple tiene mayor riesgo de mortalidad [Internet]. SAVALnet. 2015 [citado 4 Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.savalnet.cl/cienciaymedicina/destacados/la-esclerosis-multiple-tiene-mayor-riesgo-de-mortalidad.html>
 35. Taskapilioglu O. ORAL DRUGS SPECIFIC FOR MULTIPLE SCLEROSIS: PAST, TODAY, AND FUTURE. Archives of Neuropsychiatry [Internet]. 2018 [citado 7 Junio 2019];. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30692849>
 36. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Annals of Neurology [Internet]. 2014 [citado 7 Junio 2019];76(6):802-812. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25273271>
 37. Gagne Brosseau M, Stobbe G, Wundes A. Natalizumab-related PML 2 weeks after negative anti-JCV antibody assay. Neurology [Internet]. 2016 [citado 7 Junio 2019];86(5):484-486. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26740679>

38. Wattjes M, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Current Opinion in Neurology* [Internet]. 2014 [citado 7 Junio 2019];27(3):260-270. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739400>
39. Ho P, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2017 [citado 7 Junio 2019];16(11):925-933. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28969984>
40. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* [Internet]. 2014 [citado 7 Junio 2019];383(9936):2213-2221. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24655729>
41. Raftopoulos R, Hickman S, Toosy A, Sharrack B, Mallik S, Paling D et al. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2016 [citado 7 Junio 2019];15(3):259-269. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26822749>
42. Le Page E, Veillard D, Laplaud D, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet* [Internet]. 2015 [citado 7 Junio 019];386(9997):974-981. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26135706>
43. Charvet L, Yang J, Shaw M, Sherman K, Haider L, Xu J et al. Cognitive function in multiple sclerosis improves with telerehabilitation: Results from a randomized controlled trial. *PLOS ONE* [Internet]. 2017 [citado 7 Junio 2019];12(5):e0177177. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493924>
44. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen H, Knudsen C et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2009 [citado 7 Junio 2019];73(18):1478-1484. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884575>
45. Motl R, Sandroff B, Kwakkel G, Dalgas U, Feinstein A, Heesen C et al. Exercise in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2017 [citado 7 Junio 2019];16(10):848-856. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28920890>

46. Brown H. Fisiología del embarazo - Ginecología y obstetricia - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2019 [citado 16 Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/abordaje-de-la-mujer-embarazada-y-atenci3n-prenatal/fisiolog%C3%ADa-del-embarazo>
47. Embarazo y esclerosis múltiple [Internet]. Fundación Esclerosis Múltiple. 2019 [citado 4 Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.observatorioesclerosismultiple.com/es/vivir/embarazo-y-esclerosis-multiple/>
48. Lee M, Hickenbottom S. Neurologic discordes complicating pregnancy. UpToDate [Internet]. 2019 [citado 25 Abril 2019];:1-7. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/neurologic-disorders-complicating-pregnancy?search=sclerosis%20multiple%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
49. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. Neurotherapeutics [Internet]. 2017 [citado 14 Mayo 2019];14(4):974-984. Disponible en: <https://link-springer-com.accedys2.bbt.ull.es/content/pdf/10.1007%2Fs13311-017-0562-7.pdf>
50. Finkelsztein A, Brooks J, Paschoal F, Fragoso Y. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology [Internet]. 2011 [citado 9 Mayo 2019];118(7):790-797. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=21401856>
51. Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, Cortinavis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. Survey of Anesthesiology [Internet]. 1999 [citado 8 Mayo 2019];43(1):25-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=9682040>
52. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinavis-Tourniaire P, Adeleine P et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. Brain [Internet]. 2004 [citado 7 Mayo 2019];127(6):1353-1360. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=15130950>
53. Landi D, Ragonese P, Prosperini L, Nociti V, Haggiag S, Cortese A et al. Abortion induces

- reactivation of inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado 7 Mayo 2019];89(12):1272-1278. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=29970387>
54. Hughes S, Spelman T, Gray O, Boz C, Trojano M, McDonnell G et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2012 [citado 8 Mayo 2019];83(Suppl 2):A35.4-A36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=24107309>.
55. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy Is Associated With a Lower Risk of Onset and a Better Prognosis in Multiple Sclerosis. *Obstetrical & Gynecological Survey* [Internet]. 1995 [citado 8 Mayo 2019];50(11):765-766. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=7895009>
56. Franklin G, Tremlett H. Multiple sclerosis and pregnancy: What should we be telling our patients?. *Neurology* [Internet]. 2009 [citado 9 Mayo 2019];73(22):1820-1822. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=7895009>
57. Kelly V, Nelson L, Chakravarty E. Obstetric Outcomes in Women With Multiple Sclerosis and Epilepsy. *Obstetrical & Gynecological Survey* [Internet]. 2010 [citado 27 Abril 2019];65(3):156-158. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=19923552>
58. Dahl J, Myhr K, Daltveit A, Hoff J, Gilhus N. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2005 [citado 19 Abril 2019];65(12):1961-1963. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16380620>
59. Chen Y, Lin H, Lin H. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Multiple Sclerosis Journal* [Internet]. 2009 [citado 15 Abril 2019];15(5):606-612. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=11904605>
60. Mueller B, Zhang J, Critchlow C. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2002 [citado 22 Abril 2019];186(3):446-452. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=11904605>
61. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2004 [citado 9 Abril 2019];115(1):3-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=15223156>

62. Coyle P. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. Expert Opinion on Drug Safety [Internet]. 2014 [citado 22 Abril 2019];:1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=25406727>
63. Ghezzi A, Annovazzi P, Portaccio E, Cesari E, Amato M. Current recommendations for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium. Expert Review of Clinical Immunology [Internet]. 2013 [citado 22 Abril 2019];9(7):683-692. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=23899239>
64. Coyle P. Pregnancy and Multiple Sclerosis. Neurologic Clinics [Internet]. 2012 [citado 24 Abril 2019];30(3):877-888. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=24492810>
65. Lu E, Wang B, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review. Neurology [Internet]. 2012 [citado 28 Abril 2019];79(11):1130-1135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22933738>
66. Achiron A, Rotstein Z, Noy S, Mashiach S, Dulitzky M, Achiron R. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis — A pilot study. Journal of Neuroimmunology [Internet]. 1996 [citado 2 Mayo 2019];56-63:56-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=8869383>
67. Weinreb H. Demyelinating and Neoplastic Diseases in Pregnancy. Neurologic Clinics [Internet]. 1994 [citado 4 Mayo 2019];12(3):509-526. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=7990788>
68. Kieseier B, Wiendl H. Postpartum disease activity and breastfeeding in multiple sclerosis revisited. Neurology [Internet]. 2010 [citado 3 Mayo 2019];75(5):392-393. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=20679632>
69. Langer-Gould A, Huang S, Gupta R, Leimpeter A, Greenwood E, Albers K et al. Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in Women With Multiple Sclerosis. Archives of Neurology [Internet]. 2009 [citado 6 Mayo 2019];66(8):958. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=19506118>
70. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. JAMA Neurology [Internet]. 2015 [citado 4 Mayo 2019];72(10):1132. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=26322399>

71. Airas L, Jalkanen A, Alanen A, Pirttila T, Marttila R. Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2010 [citado 8 Mayo 2019];75(5):474-476. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=20679640>
72. Hale T, Siddiqui A, Baker T. Transfer of Interferon β -1a into Human Breastmilk. *Breastfeeding Medicine* [Internet]. 2012 [citado 9 Mayo 2019];7(2):123-125. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=21988602>