

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N° 113

Esclerosis múltiple y Embarazo

Dra. Trinidad Pinochet de la Jara,
Dr. Daniel Martín, Dr. Sergio de la
Fuente, Dr. Rodrigo Terra
Universidad de Chile

Introducción



- Esclerosis múltiple corresponde a una enfermedad neurodegenerativa desmielinizante del sistema nervioso central.
- El peak de diagnóstico se realiza en la adultez temprana (20-40 años), por lo que su manejo implica frecuentemente considerar la planificación familiar, más aun a la hora de elegir un tratamiento farmacológico.

Epidemiología



- Prevalencias disímiles según zona geográfica:
 - Alta (Norteamérica, Europa)
 - Intermedia (Latinoamérica)
 - Baja (Asia, África)
- Chile: 11,7 por 100.000 habitantes.
- Agregación familiar: riesgo de 2% con un padre afectado. 38% con gemelo afectado.
- Leve mayor prevalencia en sexo femenino
- Edad de presentación: adultez temprana

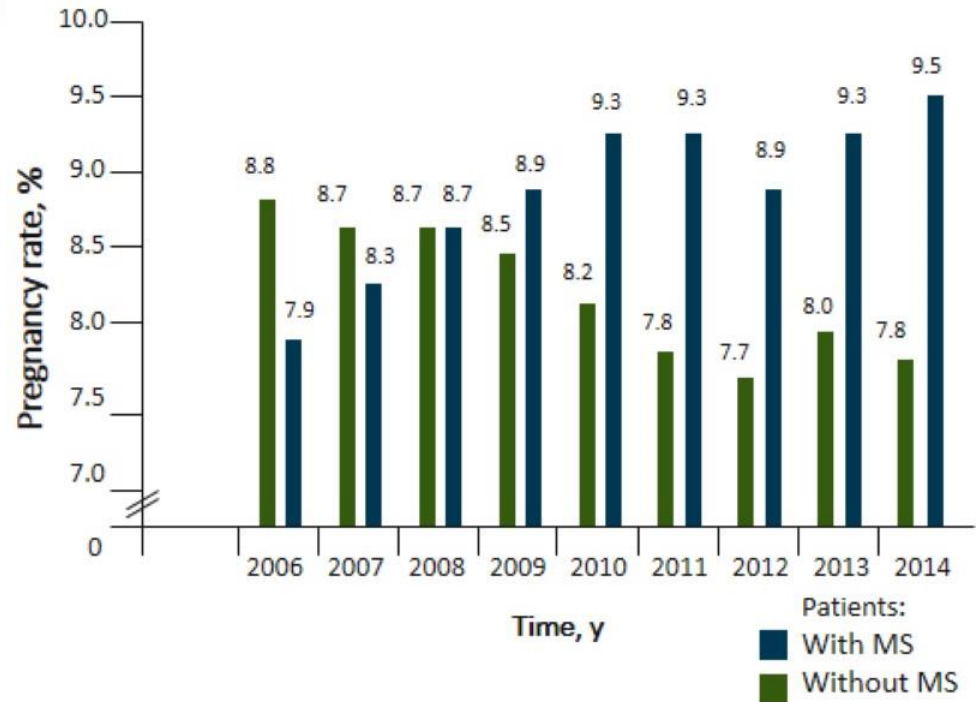
Epidemiología



Increasing prevalence of MS in Denmark, particularly in women^[a]

	1950	2005
Standardized prevalence of MS per 100,000 population	58.8	154.5
Female to male ratio	1.31	2.02

Increasing proportion of women with MS becoming pregnant: Adjusted proportion of women with and without MS and with pregnancy in the United States^[b]



The ABCs of Therapeutic Strategies in Pregnancy and MS. Kerstin Hellwig. Medscape education 2019
 Bentzen J, et al. *Mult Scler.* 2010; 16:520-525
 Houtchens MK, et al. *Neurology.* 2018;91:e1559-e1569

Diagnóstico

- Hallazgo de lesiones de la sustancia blanca que se diseminan en tiempo y espacio
- Criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio.
- Sin otra explicación

Tabla 1. Revisión de criterios diagnósticos de McDonald para esclerosis múltiple, año 2005 (1):

Presentación Clínica	Datos adicionales para el diagnóstico de EM
1. Dos o más ataques (brotes) Dos o más lesiones	-
2. Dos o más ataques (brotes) Evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en el espacio demostrado por: - dos o más lesiones por RM consistentes con EM - LCR (+) * ó - esperar otro ataque en un sitio diferente
3. Un ataque (brote) con evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en el tiempo demostrado por: - RM - segundo ataque clínico
4. Un ataque (brote) Evidencia clínica objetiva de una lesión (presencia monosintomática o CIS**)	Diseminación en el espacio demostrado por: - dos o más lesiones por RM consistentes con EM - LCR (+)* y Diseminación en el tiempo por: - RM - segundo ataque clínico

* LCR (+): presencia de bandas oligoclonales, o elevación del índice de inmunoglobulina.

** CIS: Síndrome Clínico Aislado.

Presentación clínica

Tabla 4. Esclerosis múltiple. Diagnóstico diferencial según forma de Presentación (2).

Formas de presentación	Cuadros clínicos representativos	Características
Típica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuritis óptica unilateral. 2. Mielitis transversa. 3. síndromes de tronco cerebral. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferencia sexo femenino. ▪ Edad entre 20 y 40 años. ▪ Instalación subaguda. ▪ Remisión espontánea en semanas.
Atípica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemisíndrome sensitivo o motor. 2. Deterioro cognitivo. 3. Compromiso esfinteriano puro. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sin diferencia de género. ▪ Pacientes de 40 ó mas años. ▪ Instalación lenta y curso de deterioro progresivo.

- Dos posibles formas evolutivas:
 - A. Remitente recurrente → 85%
 - B. Primaria progresiva

Fisiopatología



- Hipótesis más aceptada postula que EM es el resultado de una predisposición genética y de un factor ambiental.
- Células T autorreactivas, activadas por un factor sistémico o local. CD4+ atraviesan barrera hematoencefálica y causan desmielinización por inmunidad celular o activación del complemento.
- Se cree estarían implicadas enfermedades virales (VEB) y autoinmunes.

Actividad durante embarazo

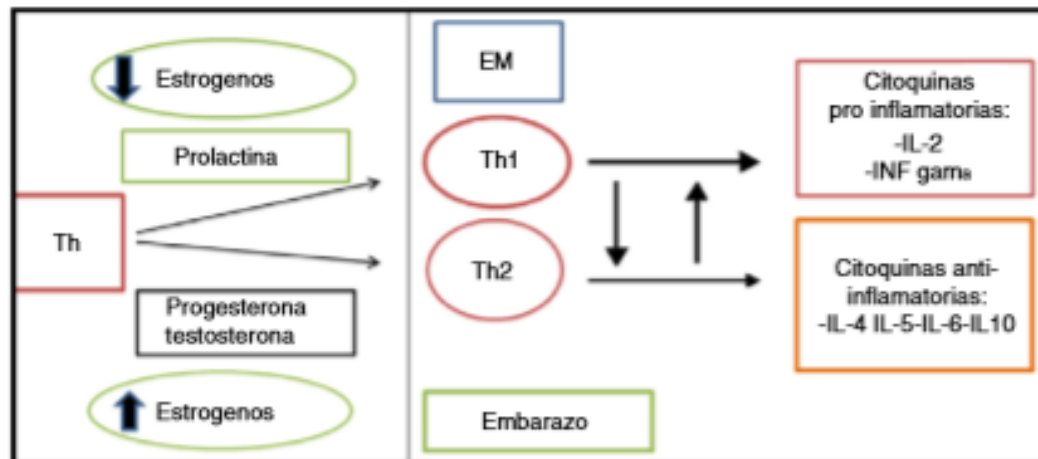
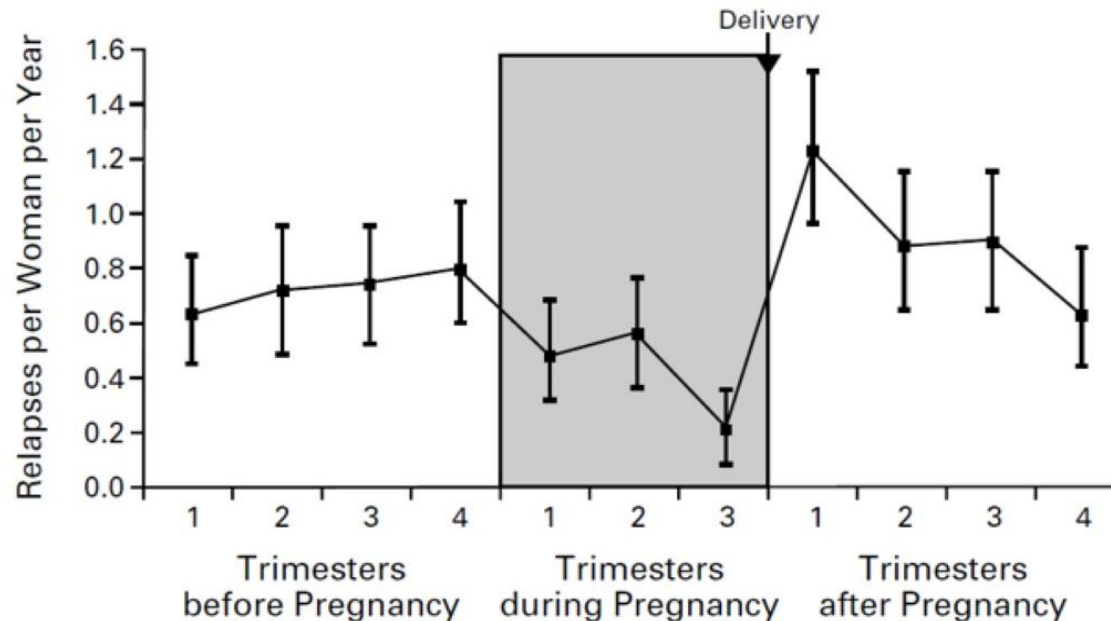


Figura 1 – El feto estimula una reducción de las citocinas proinflamatorias, invirtiendo la respuesta Th1 (proinflamatoria) a Th2 (antiinflamatoria). El calcitriol, una forma de vitamina D, es una hormona importante durante el embarazo, se encarga de inhibir a las células T helper, la producción de citocinas y la proliferación de linfocitos. Se ha documentado que el calcitriol se eleva durante el primer trimestre de embarazo con un máximo en el tercero y luego disminuye sus niveles en el posparto, lo que aumenta los brotes de la enfermedad^{11,12}.

Actividad durante embarazo



Rate of relapse per woman per year for each 3-month period before, during, and after pregnancy in 227 pregnancies resulting in a live birth among women with MS



Relapse risk declined in third trimester but increased after delivery

Clínica



Algunos síntomas pueden empeorar durante el embarazo, particularmente en el último trimestre: fatiga, alteraciones de balance, sintomatología urinaria, neuropatías por atrapamiento (túnel carpiano, meralgia parestésica)

Es importante distinguir estos síntomas de una recaída de EM.

Resultado obstétrico



- Esclerosis múltiple NO significa automáticamente embarazo de alto riesgo.
- Resultado del embarazo sería independiente de la enfermedad.
- Riesgo de aborto espontáneo igual a población general
- Vía de parto según condiciones obstétricas y discapacidad

Resultado obstétrico



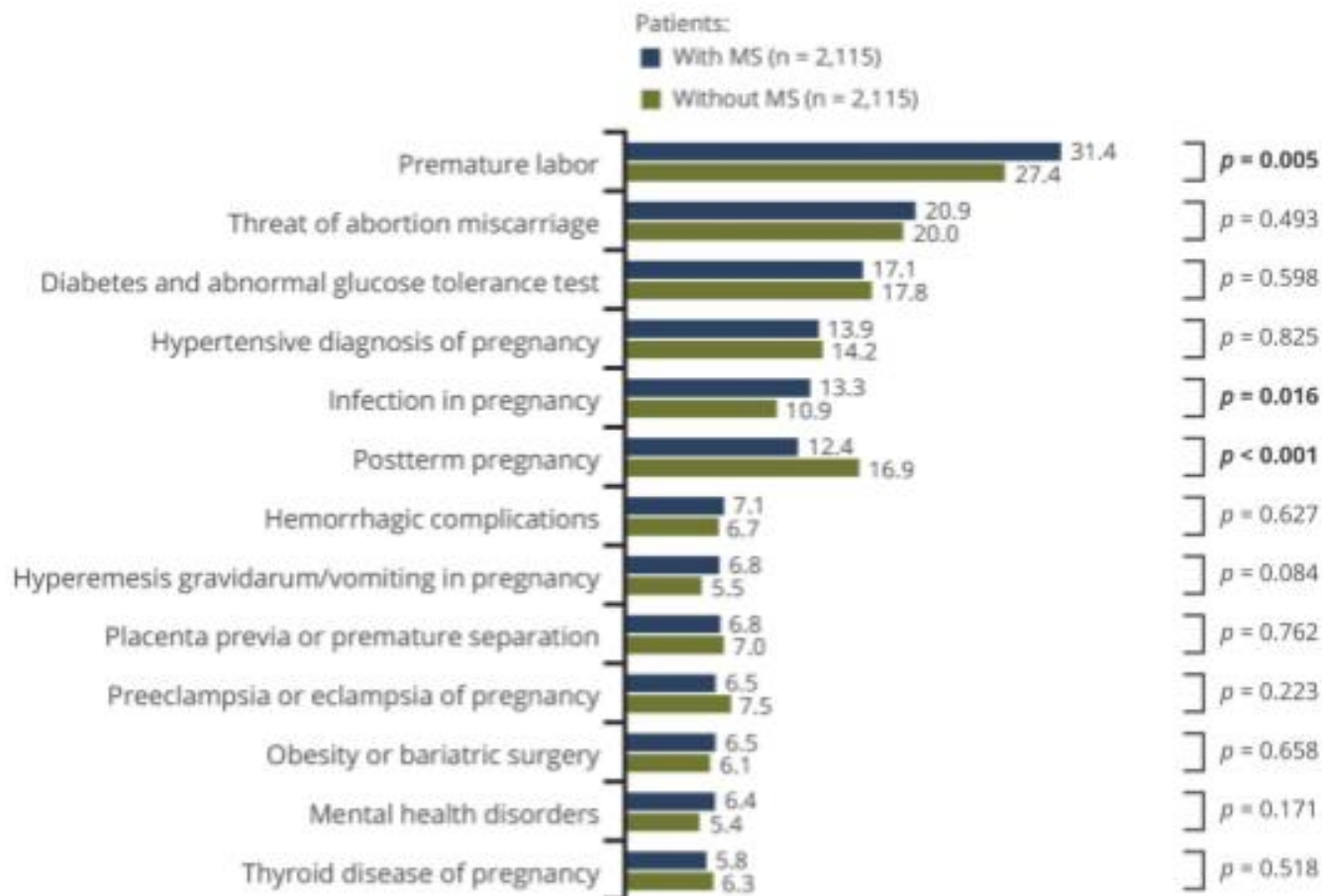
Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States

- Estudio retrospectivo 2115 embarazos con EM
- Se encontraron diferencias significativas con un mayor riesgo ($p < 0.05$) de:
 - Parto prematuro
 - Infección durante embarazo
 - Parto postérmino
 - Malformaciones congénitas
 - Daño fetal durante el parto
- Debilidad del estudio: datos provenientes de registros de reembolsos de aseguradoras de salud en EEUU.

Resultado obstétrico



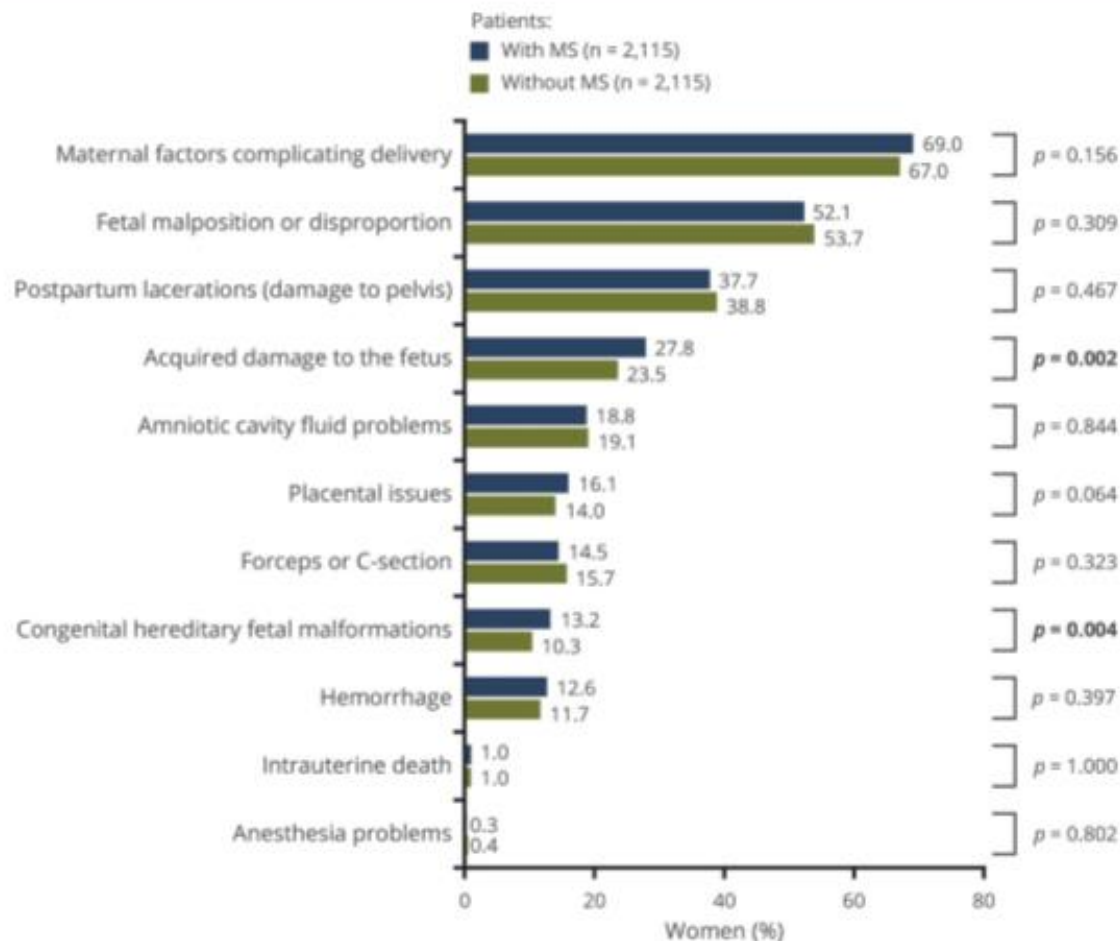
Figure 2 Complications during pregnancy in matched women with and without MS who had a live birth



Resultado obstétrico



Figure 3 Labor and delivery complications in matched women with and without MS and a live birth



Resultado obstétrico

Neonatal and Delivery Outcomes in Women with Multiple Sclerosis

Mia L. van der Kop, MSc,¹ Mark S. Pearce, PhD,² Leanne Dahlgren, MD,³
Anne Synnes, MDCM, MHSc,⁴ Dessa Sadovnick, PhD,^{1,5} Ana-Luiza Sayao, MD,¹
and Helen Tremlett, PhD¹

- Cohorte retrospectiva
- 432 embarazos con EM. 1998-2009
- Sin diferencias en EG al parto (EM 38.86, No EM 38.85 semanas) o peso de nacimiento (EM 3426 gr, No EM 3463 gr)
- Sin diferencias en tasas de parto instrumental (OR 0.78, IC 0.5-1.16) y cesárea (0.94, IC 0.69-1.28)

Tratamiento farmacológico



Modificadores
de
enfermedad

Sintomáticos

Manejo de
brotes

Fármacos modificadores de enfermedad



- Carácter preventivo
- Reducen la frecuencia y la intensidad de los brotes
- Previenen la aparición de nuevas lesiones en la Resonancia Magnética cerebral
- Pueden retrasar y reducir las discapacidades adquiridas
- Podrían suspenderse durante el embarazo, sin embargo, en mujeres con enfermedad activa o antecedentes de recaídas en embarazos previos, se puede mantener tratamiento.

Tratamientos modificadores de la Esclerosis Múltiple aprobados por la European Medicines Agency (EMA)

 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	Glatirameró 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

Nota: existen otros fármacos que se usan fuera de indicación ocasionalmente

— Esclerosis Múltiple España www.esclerosismultiple.com
 — Para colaborar en la investigación de la EM, infórmate en www.eme1.es

Información correspondiente a enero de 2019

Interferon Beta



- Antiinflamatorio Inyectable
- Reduce significativamente el riesgo de recurrencia y la discapacidad en el corto plazo secundaria a recurrencias.
- No puede retardar la progresión una vez establecida.
- En el embarazo: menor riesgo recaída (14% versus 27%)
- Recomendaciones de expertos:
 - No suspender en período preconcepcional
 - Considerar suspender una vez confirmado el embarazo (evaluar caso a caso)

Interferon Beta

Findings From the European Interferon Beta Pregnancy Registry and Population-Based Registries in Finland and Sweden

- Pregnancy reports with exposure to interferon β and known pregnancy outcomes collected from the European registry (N = 948) and Nordic registers (N = 875)

Outcome of pregnancy	IFN- β only % (n/N)	IFN- β \pm Other DMTs % (n/N)	Non-exposed cohort % (n/N)
Ectopic pregnancy	1.6% (13/814)	1.5% (13/875)	2.9% (54/1831)
Spontaneous abortion	8.1% (66/814)	7.9% (69/875)	11.1% (204/1831)
Live birth with congenital anomaly	1.8% (12/683)	1.8% (13/741)	3.3% (49/1506)

Consistent with data collected from the Nordic registries, the European Interferon β Pregnancy Registry showed no evidence that interferon β exposure, before conception and/or during pregnancy, adversely affected pregnancy or infant outcomes

Hellwig K, et al. ECF 2018. Abstract 59.

Acetato de glatiramer



- Inmunomodulador inyectable
- *Copaxone*®
- Indicado en el tratamiento de la EM recurrente, sin utilidad en EM progresiva
- Único categoría B FDA
- Recomendaciones de expertos:
 - No suspender en período preconcepcional
 - Considerar suspender una vez confirmado el embarazo (evaluar caso a caso)

IFN/GA



- Ambos constituyen tratamientos de primera línea para EM recurrente.
- Se consideran seguros en el embarazo
- Dado el bajo riesgo de recaída durante la gestación, en algunos casos el tratamiento podría ser innecesario.
- Sin embargo, la mantención de los fármacos podría disminuir el riesgo de recaídas en el período postparto.
- Riesgos y beneficios se deben evaluar caso a caso.

Dimetil fumarato



- Interactúa sobre vía NFκB en linfocitos T, modulando respuesta inflamatoria
- Oral
- Escasos estudios sobre seguridad en embarazadas
- Recomendaciones:
 - Uso de tratamientos alternativos si deseo concepcional
 - Suspender si embarazo confirmado

Teriflunomida



- Metabolito activo de leflunomida. Inmunomodulador que inhibe síntesis de pirimidinas. Oral
- 30% riesgo de aborto espontáneo
- Teratogénesis:
 - Toxicidad embrionaria en modelos animales
 - En embarazadas expuestas se ha reportado asociación con higroma quístico, hidrocefalia y pielectasia renal.
- Recomendaciones:
 - Evitar en edad reproductiva (ambos sexos)
 - Si deseo concepcional: suspender y acelerar eliminación con colestiramina hasta concentración $<0,02$ mg/L

Natalizumab



- Anticuerpo monoclonal, 2da línea. Inyectable.
- Actúa sobre la integrina $\alpha4\beta1$ expresada en la superficie de linfocitos T activados impidiendo su adhesión al endotelio y la migración a través de la barrera hematoencefálica.
- Indicado en pacientes con enfermedad severa rápidamente progresiva.
- La suspensión del fármaco, incluso durante el embarazo, implica un alto riesgo de recaída (12-16 semanas tras suspensión)

Natalizumab



- Transporte placentario activo 2do y 3er trimestres de embarazo
- Efectos adversos:
 - Leve aumento en riesgo de aborto (no significativo estadísticamente)
 - Anemia y trombocitopenia neonatal
- Recomendaciones: evaluar caso a caso. Considerar suspensión a las 34 semanas y reinicio precozmente en puerperio.

Fingolimod



- Análogo estructural de la esfingosina. Retiene los linfocitos en el interior de los ganglios linfáticos.
- Tratamiento 2da línea
- Teratogénico en estudios animales. Escasos estudios sobre seguridad en embarazadas.
- Recomendaciones:
 - Suspender 2 meses preconcepcional
 - Suspender inmediatamente en caso de embarazo no planificado. Considerar embarazo expuesto como de alto riesgo.

Anticuerpos monoclonales



- Ocrelizumab:
 - Anti CD20
 - Suspendir 12 meses preconcepcional
 - Riesgo linfopenia neonatal
- Alemtuzumab:
 - Anti CD52
 - Evitar embarazo al menos por 4 meses tras último curso
 - Riesgo enfermedad tiroidea, PTI y otras enfermedades autoinmunes en mujeres en tratamiento.

Cladribina



- Inmunosupresor. Inhibe síntesis y reparación de ADN.
- Estudios animales:
 - Embriotóxico
 - Teratogénico
- Altera la gametogénesis tanto en hombres como mujeres en tratamiento.
- Recomendaciones:
 - Suspender 6 meses preconcepcional ambos sexos
 - Suspensión inmediata en caso de embarazo no planificado.



CERPO

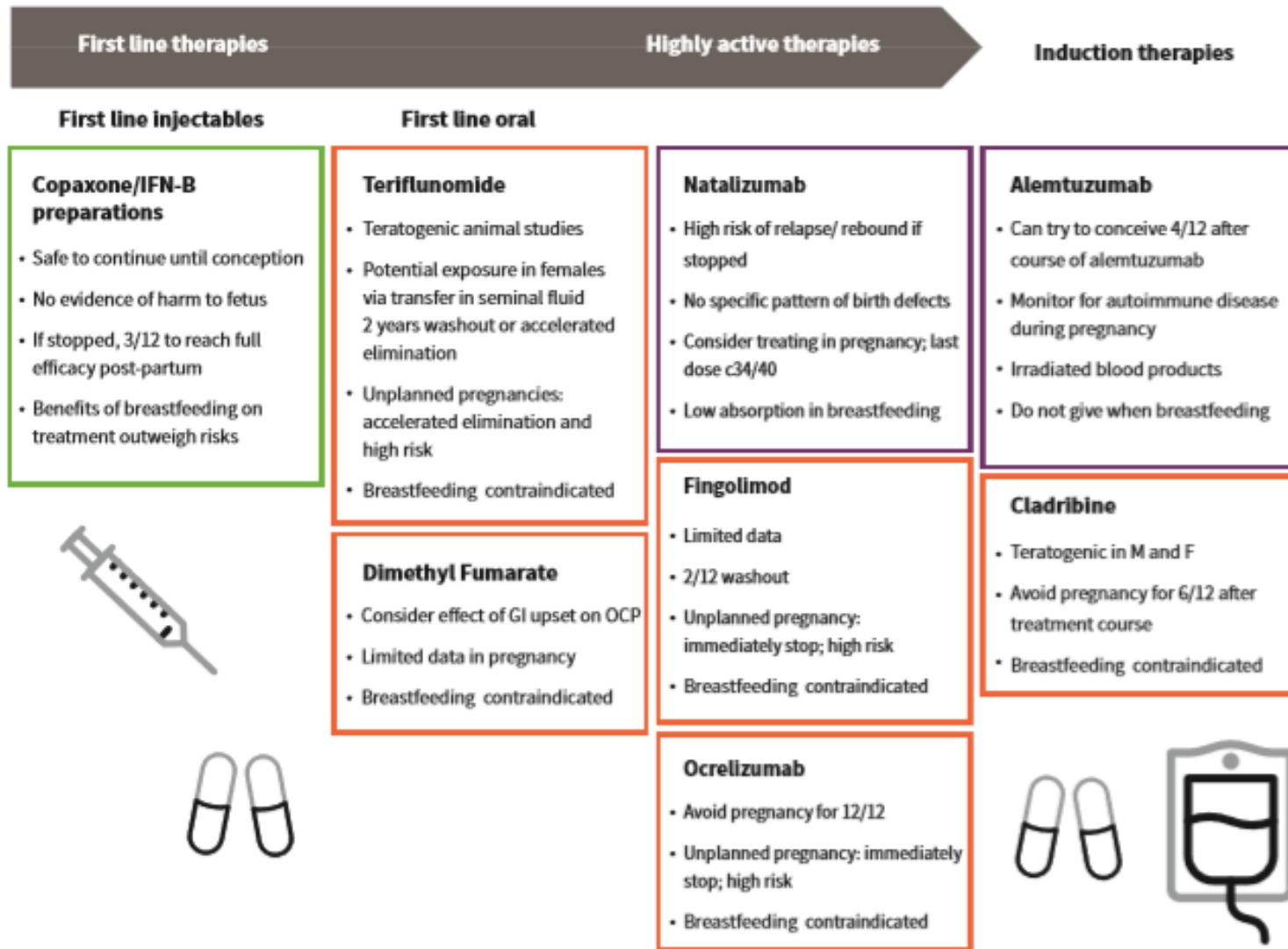


Figure 2 Infographic summarising advice about the use of disease-modifying drugs during pregnancy and in breastfeeding. IFN-B, interferon beta.

Manejo de brotes



- Se debe ofrecer bolos de Metilprednisolona EV frente a recaídas, independiente del trimestre de embarazo.
- Siempre descartar infecciones (Ej: ITU) previo al tratamiento.
- Considerar uso de plasmaféresis en los casos en que no haya respuesta.

Trabajo de parto



- Vía de parto de acuerdo a condiciones obstétricas.
- Espasticidad durante el trabajo de parto puede ser manejada con benzodiazepinas y/o anestesia peridural.
- En pacientes con compromiso medular o pérdida de sensibilidad bajo T11, pueden pasar desapercibidos síntomas de trabajo de parto:
 - Educar sobre otros posibles síntomas: mayor espasticidad, alteraciones gastrointestinales, lumbalgia.



Vitamina D

- Hasta el momento, la evidencia no ha demostrado beneficios del uso de vitamina D en pacientes con esclerosis múltiple.
- Sin efectos en recurrencias, discapacidad y lesiones en RNM.

Gracias

