

Susana Arias - Cristina Íñiguez - José Miguel Láinez

# NEUROLOGÍA Y MUJER





Susana Arias - Cristina Íñiguez - José Miguel Láinez

# NEUROLOGÍA Y MUJER



## Conflicto de intereses

La elaboración de este manual ha contado con el patrocinio de la empresa farmacéutica Organon Salud, S.L., que no ha influido en su elaboración y contenido.

## Advertencias

La medicina es un área en constante evolución. Se recomienda a los lectores que contrasten la información y analicen los últimos datos aportados por la industria fabricante de cada fármaco para comprobar sus indicaciones, dosis recomendadas, efectos secundarios y contraindicaciones, remitiéndose a la última versión de la ficha técnica autorizada. Los autores y editores no pueden asumir la completa responsabilidad por actos médicos que pudieran estar relacionados con los contenidos de esta obra.

© 2023 Sociedad Española de Neurología

© 2023 Ediciones SEN

ISBN: 978-84-126779-3-5



Fuerteventura, 4, oficina 4  
28703 - San Sebastián de los Reyes (Madrid)  
e-mail: [edicionessen@sen.org.es](mailto:edicionessen@sen.org.es)  
<http://www.edicionessen.es>

Ediciones SEN es la editorial de la Sociedad Española de Neurología. Se funda en el año 2012 con la intención de ofrecer obras de calidad escritas por autores de prestigio mediante la publicación médica, científica y técnica en el campo de las neurociencias. El compromiso que tenemos con nuestros lectores es publicar las obras más actualizadas con alto contenido y soporte científico en todos y cada uno de los avances de la especialidad de Neurología. Bajo Ediciones SEN, la Sociedad Española de Neurología ha editado varios volúmenes.

El titular del copyright se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación.

La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, los miembros del comité de redacción o la editorial de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

# PRÓLOGO

Actualmente la esperanza de vida media de las mujeres supera en casi cinco años a los hombres, lo que las hace más susceptibles a un gran número de enfermedades neurodegenerativas. Datos recientes han revelado que más de la mitad de las mujeres desarrollará una enfermedad neurológica a lo largo de su vida. El tratamiento de la mujer con patología neurológica ha de realizarse de forma integral atendiendo a aspectos claves en distintas etapas de su vida, planificación del embarazo, lactancia y menopausia.

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, desde la junta directiva de la Sociedad Española de Neurología se idea la creación de una obra completa sobre neurología y género femenino. Este manual pretende ser una herramienta de ayuda en la práctica clínica asistencial. Su objetivo principal es presentar una actualización en el manejo de las patologías neurológicas más prevalentes en las diferentes etapas del sexo femenino. El libro analiza con detalle todas las enfermedades neurológicas en relación con las particularidades que tiene cada una de ellas en su diagnóstico o manejo en la mujer enfatizando aspectos tan importantes como todos los relacionados con el embarazo o parto o los tratamientos hormonales.

La enfermedad cerebrovascular es la principal causa de muerte en las mujeres de edad avanzada. El factor hormonal, con efectos protectores en la edad reproductiva contribuye sin duda a explicar parte de las diferencias clínicas. La mujer mayor padece invariablemente ictus más frecuentes, más graves, de peor pronóstico y con mayor riesgo de institucionalización. En España, el 80 % de las personas que padecen migraña son mujeres, considerándose una de las cinco principales causas de años de vida vividos con discapacidad. No podemos infravalorar las estimaciones de su coste para la sociedad, principalmente por la pérdida de horas de trabajo y la reducción de la productividad, justamente en una etapa en que la mujer se encuentra en su punto máximo de desarrollo profesional y personal.

En el campo de las enfermedades desmielinizantes, la esclerosis múltiple se diagnostica mayoritariamente en la edad fértil de la mujer, constituyendo así el paradigma de enfermedad donde el neurólogo debe balancear el beneficio-riesgo de terapias «agresivas» con el deseo gestacional de la paciente. Con el arsenal terapéutico del que disponemos, es necesaria una actualización constante sobre la terapia más adecuada para la mujer durante la planificación, en el embarazo, parto, postparto y lactancia. Hasta el 25 % de las personas con epilepsia son mujeres en edad fértil y tanto la mens-

---

truación como los anticonceptivos, el embarazo y la menopausia son circunstancias que pueden influir en el control de la epilepsia. Los objetivos terapéuticos son distintos a la población general. Entre otros, uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta, es el potencial riesgo de embarazo, considerando siempre el fármaco más eficaz con el menor perfil teratógico.

La enfermedad de Parkinson representa el prototipo de padecimiento neurodegenerativo más prevalente en varones. Frente a ella encontramos otros trastornos del movimiento más frecuentes en el sexo femenino como el síndrome de piernas inquietas, donde algunos estudios han evidenciado síntomas más graves e incapacitantes entre las mujeres. Dos de cada tres pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer son mujeres. Además de ser las que más sufren la enfermedad, ocho de cada diez cuidadoras de pacientes con demencia son mujeres entre los 45-65 años. En la atención integral al paciente con deterioro cognitivo no podemos obviar las necesidades sociales que se plantean a lo largo de todo el proceso.

Diferencias en el ritmo circadiano, influencias ambientales, sociales, culturales y factores hormonales condicionan las diferencias en el sueño y los trastornos del sueño en hombres y mujeres. El insomnio es aproximadamente 1,5 veces más común en mujeres que en hombres, llegando a afectar hasta al 40 % de las mujeres mayores de 65 años. En nuestro país, el cáncer de mama representa la primera causa de muerte oncológica en la mujer. Casi una de cada tres mujeres desarrollará metástasis cerebrales, lo que afectará negativamente a su calidad de vida y supervivencia global. Meningiomas y adenomas hipofisarios son también más prevalentes en el sexo femenino. A lo largo de la historia, los trastornos funcionales han caracterizado al sexo femenino. Afortunadamente, factores de origen biológico, físico, psicológico y social consiguen explicar, al menos en parte, esa gran prevalencia en la mujer, frente a las clásicas descripciones históricas de la histeria.

Finalmente, no hemos querido cerrar la obra sin un capítulo que nos lleve a reflexionar sobre el liderazgo de la mujer en la sociedad, en el ámbito asistencial y docente. Tradicionalmente las mujeres han ocupado puestos peor retribuidos, de menor responsabilidad y con jornadas reducidas. Pese al predominio claramente femenino que nos encontramos en las aulas de la carrera de medicina, en nuestro día a día vemos cómo los puestos de mayor responsabilidad son copados mayoritariamente por varones. No podemos obviar que más de la mitad de los socios de la SEN son mujeres y son escasos los puestos desempeñados por las neurólogas a nivel de cátedras de universidades, jefaturas de servicio y direcciones médicas en comparación con los hombres. Las polí-

---

ticas sociales y el empoderamiento femenino deberán contribuir a cambiar, al menos parcialmente, esta situación desbalanceada.

La lectura de esta obra, escrita toda por neurólogas, nos permite tener una visión global del modo diferente en que las enfermedades neurológicas afectan a la mujer. Se hace un abordaje profundo desde todos los ángulos, por lo que es bien seguro que los lectores van a encontrar en el manual una respuesta a cualquier cuestión que se planteen sobre esta problemática. No olviden adentrarse en el capítulo de liderazgo que nos va a ayudar a reflexionar sobre el importante papel que debe jugar la mujer en el presente y futuro de la neurología.

En este prólogo del Manual de Neurología y Mujer, no podemos olvidar a una MUJER y NEUROLÓGA, gran referente en el campo de las enfermedades neuromusculares como ha sido la Dra. Isabel Illa. Figura de reconocido prestigio nacional e internacional, dedicó gran parte de su carrera profesional al estudio de la miastenia, neuropatías disímunes y distrofias musculares. Su legado quedará por siempre entre la comunidad neurológica, así como sus importantes aportaciones al desarrollo de nuestra Sociedad Española de Neurología en su época como presidenta de la misma. Solo nos queda agradecer a todas las autoras del manual su dedicación, cariño y esmero a la hora de escribir sobre las diferentes patologías. Esperamos que la obra se convierta en un sólido soporte bibliográfico para la formación y ejercicio profesional de todos los neurólogos de habla hispana.

**Susana Arias Rivas**

**Cristina Íñiguez Martínez**

**José Miguel Láinez Andrés**



# AUTORAS

## Comité editorial:

### **Susana Arias Rivas**

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Vocal y responsable del Área de Relaciones Profesionales de la Sociedad Española de Neurología.

### **Cristina Íñiguez Martínez**

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Vicepresidenta y responsable del Área científica de la Sociedad Española de Neurología.

### **José Miguel Láinez Andrés**

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Presidente de la Sociedad Española de Neurología.

## Coordinadoras de capítulo:

### **María Elena Erro Aguirre**

Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

### **Lucía Galán Dávila**

Unidad de Neuromuscular, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid.

### **Silvia Gil Navarro**

Unidad de Trastornos cognitivos y Psicogeriatría, Centro Asistencial Emili Mira, Hospital del Mar, Barcelona.

### **Mónica M. Kurtis Urrea**

Unidad de Trastornos del Movimiento Funcionales, Programa de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid.

### **María Jesús Lamas Diaz**

Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

### **Maite Martínez Zabaleta**

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia

### **Mar Mendibe Bilbao**

Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Bizkaia. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Cruces-Osakidetza.

### **Elena Muñoz Farjas**

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

### **Patricia Pozo-Rosich**

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

### **María Cruz Rodríguez Oroz**

Unidad de Trastornos del Movimiento, Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

### **Xiana Rodríguez Osorio**

Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

### **Sonia Santos Lasaosa**

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

---

## Autoras:

### **María Luisa Almarcha Menargues**

Unidad de Trastornos del Movimiento Funcionales, Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid.

### **Icíar Avilés Olmos**

Unidad de Trastornos del Movimiento, Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

### **Sara Ballesta Martínez**

Servicio de Neurología, Hospital de Xàtiva, Valencia.

### **María Dolores Castro Vilanova**

Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo.

### **Estefanía Conde Blanco**

Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

### **Elena Cortés Vicente**

Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

### **Patricia de la Riva Juez**

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia

### **Sara Eichau Madueño**

Unidad CSUR de Esclerosis Múltiple UEMAC, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

### **María Elena Erro Aguirre**

Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

### **Christian Espinoza Vínces**

Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

### **Neus Falgàs Martínez**

Unitat d'Alzheimer i altres trastorns Cognitius, Hospital Clínic de Barcelona.

### **Covadonga Fernández Maiztegi**

Hospital Universitario de Cruces, Bilbao.

### **Elena Fonseca Hernández**

Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

### **Ana Beatriz Gago Veiga**

Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

### **Lucía Galán Dávila**

Unidad de Neuromuscular, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid.

### **Mercedes Garcés Sánchez**

Unidad de Epilepsia Refractaria, Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

### **Rocío García-Ramos García**

Unidad de Trastornos del Movimiento, Departamento de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

---

**Estrella Gómez Tortosa**

Servicio de Neurología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Nuria González García**

Unidad de cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Carlota Jaúregui Larrañaga**

Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

**Mónica M. Kurtis Urrea**

Unidad de Trastornos del Movimiento Funcionales, Programa de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid.

**María Jesús Lamas**

Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

**María Rosario Luquin Piudo**

Unidad de Trastornos del Movimiento, Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

**Meritxell Martínez Ferri**

Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Mútua de Terrassa de Barcelona.

**Patricia Martínez Sánchez**

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería.

**Laura Martínez Vicente**

Unidad de Neuromuscular, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid.

**Luciana Midaglia**

Servicio de Neurología, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEMCAT). Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona.

**Ana María Morales Ortiz**

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

**Elena Muñoz Farjas**

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

**Celia Oreja Guevara**

Sección de Neurología, CSUR de Esclerosis Múltiple, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Berta Pascual Sedano**

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

**Patricia Pozo-Rosich**

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

**María Rabasa Pérez**

Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid.

---

## **Autoras:**

### **Lucía Romero Pinel**

Unidad de Esclerosis Múltiple, Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

### **Marta Serrano Ponz**

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

### **Sonia Santos Lasaosa**

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

### **Raquel Tena Cucala**

Servicio de Neurología, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa.

### **Mar Tintoré Subirana**

Servicio de Neurología, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEMCAT). Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona.

### **Angela Vidal Jordana**

Servicio de Neurología, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEMCAT). Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona.

# ÍNDICE

Prólogo .....	3
<b>CAPÍTULO 1. El cerebro femenino .....</b>	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO 2. Enfermedades cerebrovasculares .....</b>	<b>23</b>
2.1 Diferencias epidemiológicas en la patología cerebrovascular en la mujer .....	25
2.2 Ictus isquémico en la mujer embarazada .....	28
2.3 Trombosis venosa cerebral y mujer .....	33
2.4 Hemorragia cerebral y mujer .....	37
2.5 Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible y mujer .....	42
<b>CAPÍTULO 3. Migraña y mujer .....</b>	<b>55</b>
3.1 Migraña, mujer y anticoncepción .....	57
3.2 Tratamiento de la migraña en el embarazo, lactancia y puerperio ...	61
3.3 Hipertensión intracraneal en la mujer .....	65
<b>CAPÍTULO 4. Enfermedades desmielinizantes .....</b>	<b>75</b>
4.1 Esclerosis múltiple y su relación con el género, planificación de embarazo y tratamiento de la enfermedad durante el embarazo .....	77
4.2 Anticoncepción, técnicas de reproducción humana en esclerosis múltiple .....	82
4.3 Tratamiento modificador de la enfermedad en el puerperio y lactancia .....	89
4.4 Menopausia y esclerosis múltiple .....	102
<b>CAPÍTULO 5. Epilepsia .....</b>	<b>117</b>
5.1 La mujer con epilepsia en edad fértil .....	119
5.2 Embarazo, puerperio y lactancia en la mujer con epilepsia .....	126
5.3 Riesgo gestacional relacionado con los fármacos anticrisis .....	131
5.4 La menopausia en la mujer con epilepsia .....	135
5.5 Tratamiento anticrisis para la mujer con epilepsia a lo largo de la vida .....	139
<b>CAPÍTULO 6. Enfermedades neuromusculares .....</b>	<b>149</b>
6.1 Miastenia gravis: mujer, embarazo y parto .....	151
6.2 Miopatías en mujeres .....	162

---

<b>CAPÍTULO 7. Trastornos del movimiento .....</b>	<b>175</b>
7.1 Introducción .....	177
7.2 La enfermedad de Parkinson en la mujer .....	178
7.3 Corea gravídica .....	185
7.4 Síndrome de piernas inquietas en la mujer .....	189
7.5 Distonía, fármacos y embarazo .....	194
<b>CAPÍTULO 8. Deterioro cognitivo .....</b>	<b>207</b>
8.1 Quejas cognitivas subjetivas, deterioro cognitivo leve y mujer .....	209
8.2 Demencia en la mujer, peculiaridades .....	216
<b>CAPÍTULO 9. Sueño. Diferencias de género en trastornos del sueño .....</b>	<b>229</b>
<b>CAPÍTULO 10. Neurooncología .....</b>	<b>247</b>
10.1 Tumores cerebrales en la mujer .....	249
10.2 Manifestaciones neurológicas de las neoplasias ginecológicas .....	255
10.3 Síndromes neurológicos paraneoplásticos neurológicos en la mujer .....	270
<b>CAPÍTULO 11. Trastornos neurológicos funcionales y mujer .....</b>	<b>287</b>
<b>CAPÍTULO 12. Liderazgo, mujer y neurología .....</b>	<b>301</b>
12.1 Un mundo inclusivo es un mundo mejor .....	303

## CAPÍTULO 1

# El cerebro femenino

**Autora:**

Patricia Pozo-Rosich





Mujeres y hombres comparten más del 99 % del código genético, con lo que uno podría imaginarse que el cerebro femenino y el masculino es exactamente el mismo. Sin embargo, aunque probablemente cada vez se observan menos diferencias entre estos dos cerebros, está claro que el cerebro femenino es producto de un impacto a lo largo de la vida de los cambios en las hormonas sexuales.

Aunque en el siglo XIX y buena parte del siglo XX se creía que el tamaño del cerebro determinaba su inteligencia y capacidad, hoy en día sabemos que mujeres y hombres tienen el mismo número de células cerebrales; simplemente que, en la mujer, están agrupadas con mayor densidad. Lo que diferencia a mujeres y hombres, son los equilibrios y cantidades entre hormonas sexuales a lo largo de la vida (**Tabla 1**) asociados a la paucidad de su liberación; y es esto, lo que empezamos a entender como la base principal que caracteriza las diferencias.

## **Regulación e impacto del epigenoma en el cerebro**

El impacto del epigenoma en nuestro desarrollo y funcionamiento cerebral es la clave para entender las diferencias entre el cerebro femenino y el cerebro masculino. Las diferencias que determinan el sexo están basadas, en gran parte, en el transcriptoma del cromosoma X, que solo se ha empezado a estudiar recientemente, por la complejidad que conlleva. El epigenoma modula la expresión genética utilizando cuatro estrategias complementarias: la metilación del ADN, las metil-transferasas, las proteínas de unión de metilación, y las proteínas correpresoras. Todos estos mecanismos facilitan la interacción de las hormonas en nuestro cerebro, un fenómeno firme que se produce de manera constante, pero a diferentes niveles, a lo largo de la vida (**Figura 1**).

## **Papel de los estrógenos y progesterona en la formación y función del cerebro**

Las diferencias en los patrones de metilación en el gen promotor de los receptores del estrógeno y la progesterona, entre otras hormonas sexuales, son evidentes en recién nacidos y persisten en adultos, aunque con diferentes patrones.

Los receptores de estrógenos son miembros de una superfamilia de factores de transcripción de receptores nucleares, y reclutan múltiples proteínas que tienen actividad enzimática relevante para la creación de cambios epigenéticos, como la acetilación y la metilación. Parece claro que el promotor del gen ER $\alpha$  (receptor estrógeno alfa) es una diana de regulación epigenética, aunque todavía no sabemos si es porque es allí

**Tabla 1.** Hormonas femeninas que impactan durante la vida

<b>Etapas de la vida</b>	<b>Cambios hormonales</b>	<b>Impacto cerebro femenino</b>
<b>FETAL</b>	Las células cerebrales son XX, lo que significa más genes para un rápido desarrollo cerebral	Circuitos cerebrales femeninos vinculados a la comunicación, la memoria emocional y la contención de la ira, crecen
<b>NIÑEZ</b>	Estrógeno segregado en cantidades masivas desde los 6 a los 24 meses	Mayor desarrollo de los circuitos verbales y emocionales
<b>PUBERTAD</b>	Aumento de los niveles de hormonas sexuales (estrógeno, progesterona, testosterona): cerebro femenino tiene más estrógeno y menos testosterona	Aumento de la sensibilidad y crecimiento de los circuitos de estrés, verbales, emocionales
<b>EDAD ADULTA</b>	Los niveles de hormonas sexuales (estrógeno, progesterona y testosterona) cambian cada día del mes	Madurez más temprana de los circuitos de toma de decisiones y del control emocional
<b>EMBARAZO</b>	Aumento de la progesterona y estrógeno	Contención de los circuitos del estrés
<b>LACTANCIA</b>	Producción de oxitocina y prolactina	Contención de los circuitos del estrés
<b>PERIMENOPAUSIA</b>	Ciclos cada vez más cortos, erráticos y de menor liberación de hormonas sexuales	Sensibilidad decreciente al estrógeno
<b>MENOPAUSIA</b>	Estrógeno bajo, nada de progesterona. FSH/LH elevados	Declinan los circuitos alimentados por estrógeno, oxitocina y progesterona
<b>POSTMENOPAUSIA</b>	Estrógeno y progesterona bajos, oxitocina más baja	Circuitos menos reactivos al estrés, menos emocionales

XX: cromosoma sexual femenino; FSH: hormona estimulante foliculo; LH: hormona luteinizante

Adaptado de: Brizendine L. El cerebro femenino. RBA libros 2007. Barcelona.

**Figura 1.** Impacto e interacción del sexo y género en el epigenoma del cerebro a lo largo de la vida

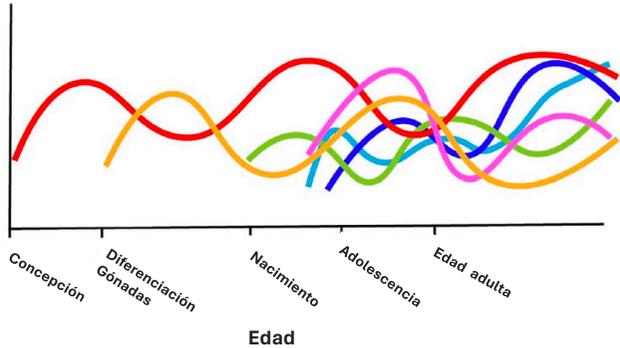
### INFLUENCIAS EPIGENÉTICAS

#### SEXO

- Sexo cromosómico ■
- Hormonas gonadales ■

#### GÉNERO

- Estrés precoz ■
- Exposición química ■
- Consumo alcohol ■
- Otras experiencias ■



Adaptado de Cortes LR et al.  
Frontiers of Neuroscience 2019

donde se ha buscado y encontrado, o si hay más genes susceptibles de ser regulados epigenéticamente. Las histonas y su acetilación son otra fuente de respuestas específicas al sexo, y esto tiene impacto directo en procesos de muerte celular. El campo del estudio del cerebro se debe ampliar para comprender el impacto de las hormonas sexuales en todas las áreas y funciones de nuestro cerebro y, además, entenderlo como un proceso dinámico, dado que el balance hormonal cambia según la edad.

Además del impacto del epigenoma en el cerebro, no hay que olvidar que las hormonas esteroideas gonadales son secundarias a nuestro ADN, y que hemos de aumentar también nuestro conocimiento del cromosoma X, y el balance y regulación de la presencia de dos cromosomas XX, frente a tener uno, como es el caso del sexo masculino (XY).

Muchos de los cambios inducidos por esteroides son oportunistas y se restringen a una vida, una persona. Aunque también parece que hay compuestos de disrupción endocrina que ejercen efectos multigeneracionales. Es decir, que el impacto no solo estaría ligado a una persona, una mujer, sino a la descendencia. De la misma manera, la dieta de la madre antes y durante el embarazo induce efectos transgeneracionales, pero su impacto es específico al sexo. De hecho, las diferencias sexuales existen no solo en la capacidad de transmitir rasgos, sino también en la posibilidad de heredarlos y que se expresen con diferentes conductas o enfermedades.

Finalmente, hay que tener en cuenta que no solamente las hormonas y sus cambios impactan en el cerebro, sino también los hábitos de vida diferentes. En este sentido, factores como la desigualdad de género, el entorno social y la educación, entre otros, dejan un *imprinting* (epigenético) que potencia y contribuye a lo mencionado.

## **Impacto en la investigación**

Aunque en la actualidad, cuando se realizan proyectos de investigación, se debe tener en cuenta la inclusión tanto de mujeres como hombres y de modelos preclínicos con hembras y machos, es cierto que hasta hace poco esto no era así. Por lo tanto, una gran parte del conocimiento actual está basada en el funcionamiento, bioquímica y genómica del cerebro masculino. A nivel mundial, las agencias públicas de financiación de la investigación tienen, hoy en día, en cuenta la consideración de si un proyecto de investigación incluye este aspecto. Este tipo de principios están recogidos en la Investigación e Innovación Responsable (*rri-tools.eu*).

## **Impacto en nuestro cuidado del cerebro**

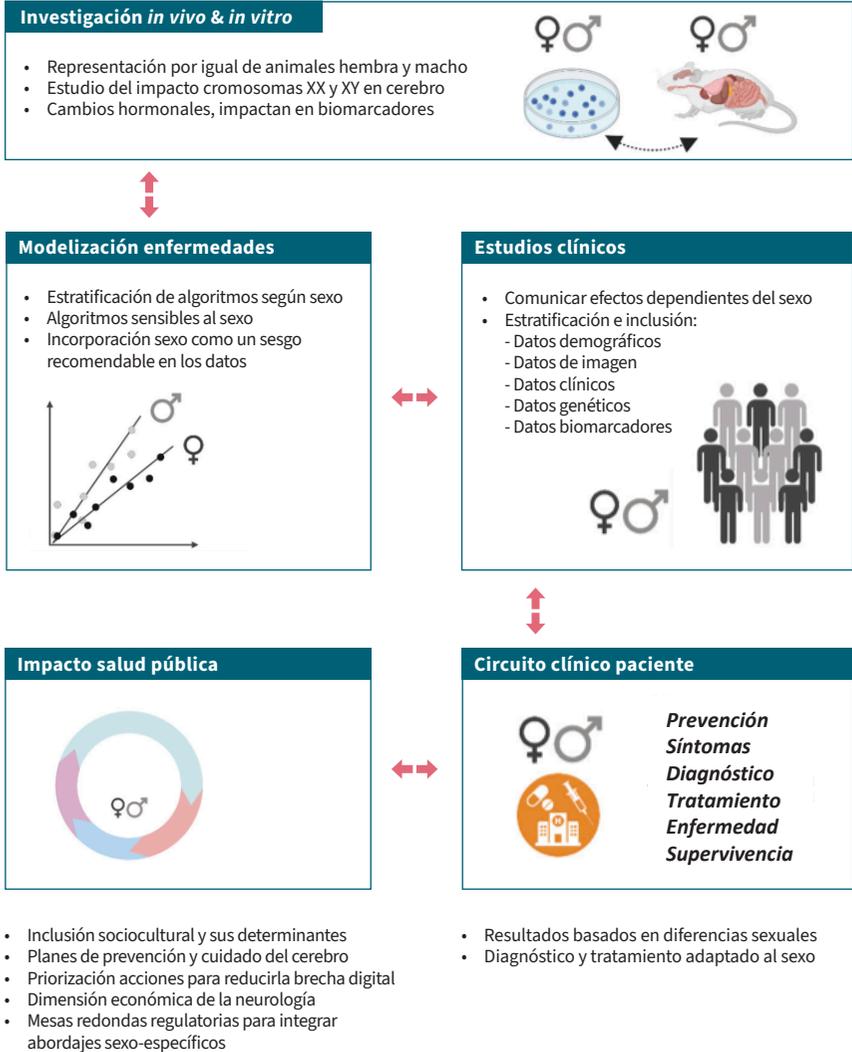
En neurología, podemos observar el impacto que tienen los niveles de hormonas sexuales en nuestro cerebro. Es evidente que algunas enfermedades afectan más a mujeres que a hombres, como la migraña o la enfermedad de Alzheimer; y, en otras, los factores de riesgo y reacción del cerebro femenino a la cada patología son diferentes, como por ejemplo en el ictus.

Debemos trabajar para aumentar el conocimiento de la impresión de las hormonas sexuales en la estructura y función de nuestro cerebro, y esto será la base de la **medicina de precisión**, que pasará por incluir en la ecuación el impacto de las hormonas en nuestro cerebro.

## **Aspectos prácticos para implementar en investigación y asistencia clínica**

Con toda esta información proponemos una serie de recomendaciones para tener en cuenta, y poder realizar proyectos de investigación preclínicos y clínicos que incluyan el impacto de la variable relacionada con las hormonas sexuales, a pesar del mayor trabajo que esto supone (**Figura 2**). Además, ofrecemos una serie de herramientas para poder aumentar nuestro conocimiento sobre este tema, dado que el conocimiento del funcionamiento de nuestro cerebro y de nuestro sistema nervioso debe pasar por comprender en profundidad el impacto que tienen las hormonas sexuales (**Tabla 2**).

**Figura 2.** Impacto e interacción del sexo y género en el epigenoma del cerebro a lo largo de la vida



Adaptado de Cortes LR et al. *Frontiers of Neuroscience* 2019.

**Tabla 2.** Recursos para poder realizar investigación considerando sexo y género

Tipo de recurso	Nombre recurso	Aspecto principal	Referencia
<b>Cursos</b>	Bench to bedside: integrating sex and gender to improve human health course	Curso online gratis. Dividido en 6 áreas temáticas: inmunología, enfermedad cardiovascular, pulmonar, neurología, endocrinología, salud mental	National Institutes of Health, 2023
	Sex as a biological variable (SABV): a primer	Curso online gratis	Dance, 2019
	Statistical considerations for sex inclusion in basic science research	Presentaciones grabadas	BlueJeans, 2016
<b>Herramientas online</b>	Metodología investigación basada en sexo y género	Canadian Institutes of Health	Canadian Institutes of Health Research, 2022
<b>Database</b>	GenderMed database	Literatura basada en diferencias de género	Oertelt-Prigione et al, 2019
	Janusmed sex and gender	Información relacionada con aspectos de sexo y género para la administración de tratamientos	Janusinfo, 2022
<b>Organizaciones</b>	LIBRA	Iniciativa fundada por la Union Europea que reúne a 10 institutos europeos para promocionar la igualdad de género en las ciencias de la vida	LIBRA, 2021
	NIH ORWH	Oficina para la investigación en mujeres de National Institutes of Health	PORTIA, 2020

## BIBLIOGRAFÍA

1. BlueJeans Network 2016. Disponible en: <https://bluejeans.com/playback/s/0Ra60FQEledQIOF-0P9Wq3fe1R8Qsj9iu8xleSivjLiTGhTYgYJ3pHOFFUTxotdyB>
2. Castro-Aldrete L, Moser MV, Putignano G, Ferretti MT, Schumader Dimech A, Santuccion Chadha A. Sex and gender considerations in Alzheimer's disease: The Womne's Brain Project contribution. *Frontiers in Ageing Neuroscience* 2023;15:1105620
3. Canadian Institutes of Health Research. Sex and Gender Research and Methods. Disponible en: <https://cihr-irsc.gc/e/49629.html>
4. Dance, A. Why the sexes don't feel pain in the same way. *Nature* 2019;567:448-450.
5. JanusInfo. Janusmed Sex and Gender 2022. Disponible en: <https://www.janusinfo.se/genus/in-english?letter=X>
6. LIBRA. Unifying Innovative Efforts of European Research Centres to Achieve Gender Equality in Academia. Disponible en: <https://www.eu.libra.eu/>
7. McCarthy MM, Auger AP, Bale TL, De Vries GJ, Dunn GA, Forger NG, Murray EK, Nugent BM, Schwarz JM, Wilson ME. The epigenetics of sex differences in the brain. *J Neuroscience* 2009;29:12815-23.
8. National Institutes of Health. Bench to bedside: integrating sex and gender to improve human health course. Disponible en: <https://orwh.od.nih.gov/career-development-education/e-learning/bench-bedside>
9. Oertelt-Prigione S, Gohlke B-O, Dunkel M, Preissner R, Regitz-Zagrosek V. GenderMedDB: a n interactive database of sex and gender-specific medical literature. *Biol Sex Differ* 2014;5:7.
10. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, Yusuf S. The burden of disease in older people and implications for health policy practice. *Lancet* 2015;385:549-62.
11. PORTIA (2020). #ACTon Gender. Disponible online en: <https://act-on-gender.eu/portia>



## CAPÍTULO 2

# Enfermedades cerebrovasculares

### **Coordinadora:**

Maite Martínez Zabaleta

### **Autoras:**

Patricia de la Riva Juez

Covadonga Fernández Maiztegi

Patricia Martínez Sánchez

Ana María Morales Ortiz

Marta Serrano Ponz





## 2.1 DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS EN LA PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR EN LA MUJER

*Patricia de la Riva Juez*

El ictus es una enfermedad de alta incidencia con elevada morbimortalidad asociada. Se trata de la segunda causa de muerte y la tercera de discapacidad en el mundo<sup>1</sup>. Es una enfermedad de especial relevancia en mujeres por presentar características diferenciales que han motivado múltiples estudios en las últimas décadas y que se resumen a continuación.

La incidencia global de ictus es mayor en hombres, pero varía claramente en función de la edad: es similar entre hombres y mujeres en la franja de 20 a 59 años, mientras que es mayor en hombres entre los 60 y 79 años y mayor en mujeres a partir de los 80 años<sup>2</sup>.

Las mujeres tienen una esperanza de vida mayor y, por lo tanto, el riesgo a lo largo de la vida de tener un ictus es mayor que en los hombres (17 % versus 15 % después de la década de los 50)<sup>3</sup>.

En este sentido y dado el progresivo envejecimiento de la población donde las mujeres están desproporcionadamente más representadas en las franjas de edad más altas<sup>3</sup>, es esperable que el número de ictus en mujeres aumente más que el de los hombres en los próximos años. Además, hay estudios de tendencia temporal que muestran que la incidencia global de ictus está disminuyendo, pero a costa de su disminución en los hombres, mientras que la incidencia en las mujeres se mantiene estable<sup>4</sup>.

Uno de los factores más descritos que podría contribuir a las diferencias entre los dos sexos es la situación hormonal. Se conoce que el estradiol tiene un efecto positivo sobre el endotelio y la regulación del flujo sanguíneo y que los valores de estrógenos descienden significativamente en la menopausia<sup>5</sup>. En consecuencia, las mujeres en edad reproductiva tienen un menor riesgo de ictus, además de que la menopausia se asocia con alteraciones lipídicas que podrían favorecer la aterosclerosis. Estudios animales han demostrado también que ante oclusión de la misma arteria intracerebral las hembras sufren ictus de menor tamaño que los machos, mientras que esta diferencia desaparece en hembras ovariectomizadas<sup>6</sup>.

Por otro lado, la prevalencia de factores de riesgo asociados a ictus, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la fibrilación auricular o la obesidad, es menor en las

mujeres; sin embargo, la presencia de estos factores en mujeres asocia un mayor riesgo de ictus en comparación con los hombres<sup>7,8</sup>.

En cuanto a la etiología, los hombres sufren más ictus aterotrombóticos, mientras que los cardioembólicos son más frecuentes en las mujeres. Ello está en consonancia con que las mujeres presentan menor frecuencia de tabaquismo, consumo enólico y estenosis carotídea, pero más hipertensión, dislipidemia y fibrilación auricular<sup>9</sup>.

Las mujeres con ictus tienen mayor mortalidad y peor resultado funcional que los hombres<sup>2</sup>. A nivel estatal y según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), 13 854 mujeres murieron por esta causa en 2021, siendo la segunda causa más frecuente de muerte en mujeres después de la infección por COVID-19 en ese año, y en comparación con 11 004 muertes en hombres<sup>10</sup>.

Una de las posibles explicaciones a este peor pronóstico es que el ictus se presenta de media en las mujeres 4 años más tarde que en los hombres; además, como ya se ha mencionado antes, las mujeres sufren ictus de mayor gravedad<sup>11</sup>. Otro factor a tener en cuenta es que las mujeres presentan puntuaciones peores en las escalas de discapacidad y es más frecuente que vivan solas o institucionalizadas previamente al ictus<sup>12</sup>. Por otro lado, el ictus se presenta en la mujer con más frecuencia con síntomas no focales como cefalea o deterioro del nivel de consciencia, y esto podría conllevar retrasos y diferencias en la atención aguda y el inicio de la prevención secundaria con impacto en el pronóstico<sup>13</sup>.

En esta línea, también es menos frecuente que las mujeres sean dadas de alta a domicilio y necesitan recurrir más a residencias u hospitales de enfermos crónicos con el consiguiente gasto sociosanitario asociado. Además, la prevalencia de depresión post-ictus es un 78 % más alta en mujeres que en hombres<sup>14</sup>.

Con respecto a la hemorragia subaracnoidea (HSA), la incidencia de esta enfermedad es mayor en mujeres, con ratios que oscilan entre 1,2:1 y 3,1:1<sup>15</sup>. En relación a esto, estudios observacionales y de autopsia han demostrado que la incidencia de aneurismas intracraneales es mayor en mujeres<sup>16,17</sup> y la topografía varía entre sexos, siendo más frecuente en la arteria carótida intracraneal en mujeres y en la arteria comunicante anterior en hombres<sup>18</sup>. Se cree, por tanto, que la mayor incidencia en mujeres se debe a una mayor prevalencia de aneurismas en estas, más que a una mayor ruptura de los mismos. Por otro lado, el mayor pico de diferencia en la incidencia entre los dos sexos se observa en la quinta y sexta décadas, coincidiendo con la menopausia y la caída de los niveles hormonales de estrógenos en sangre<sup>15</sup>. Como ya se ha mencionado, los estrógenos favorecen la función endotelial vascular y sus niveles bajos podrían alterar

la estabilidad de la pared vascular y facilitar el desarrollo y ruptura de aneurismas intracerebrales<sup>19</sup>.

En relación con la hemorragia intraparenquimatosa, no se ha descrito una diferencia clara entre los dos sexos en la incidencia ni mortalidad asociada<sup>20</sup>.

En conclusión, el ictus supone una carga desproporcionada para la mujer en comparación con el hombre: las mujeres tienen más riesgo de sufrir un ictus a lo largo de su vida, el impacto de los factores de riesgo es mayor en ellas y tienen ictus de peor pronóstico. Abordar el porqué de estas diferencias y buscar herramientas para disminuirlas es esencial para diseñar estrategias preventivas específicas de ictus en la mujer.

## 2.2 ICTUS ISQUÉMICO EN LA MUJER EMBARAZADA

*Covadonga Fernández Maiztegi*

Durante el embarazo se producen una serie de cambios fisiológicos que, combinados con procesos patológicos propios de este periodo, hacen que la mujer tenga una mayor predisposición a padecer ictus. Esta es una condición que, aun siendo infrecuente, puede tener consecuencias devastadoras, y es muy probable que la asistencia inicial a estas mujeres dependa de obstetricia<sup>21</sup>. El ictus es una enfermedad prevenible, por lo que deben identificarse precozmente las mujeres en riesgo.

Las mujeres embarazadas y las que se encuentran en el puerperio tienen un mayor riesgo de sufrir un ictus isquémico, hemorrágico o una trombosis venosa cerebral. La incidencia de ictus durante el embarazo y el postparto es aproximadamente el triple de la incidencia en mujeres no gestantes de la misma edad<sup>22,23</sup>. En el caso de las mujeres embarazadas, y a diferencia de la población general, los ictus hemorrágicos suponen la mitad de los casos.

En este capítulo nos centraremos en los ictus isquémicos. Su incidencia es de 35/100 000 embarazos<sup>24</sup>. Existen datos para pensar que esta incidencia va en aumento en los últimos años, como demuestra un estudio finlandés que comparaba los periodos entre 1987-1991 y 2012-2016<sup>25</sup>. Esto puede ser debido al retraso en la edad de la maternidad y al aumento de incidencia de la obesidad. Cuanto mayor es la madre mayor es el riesgo: la incidencia pasa de 9,8/100 000 partos en mujeres entre 20 y 24 años a 29,9 en mujeres mayores de 40 años.

Los periodos de mayor riesgo son el tercer trimestre y el postparto, manteniéndose el riesgo elevado hasta las 12 semanas postparto<sup>26</sup>. El 10 % de los ictus ocurren en las últimas semanas de embarazo (con una incidencia similar a las mujeres no gestantes), el 40 % son periparto y el 50 % ocurren en el puerperio<sup>27</sup>.

Durante el embarazo se producen cambios a nivel hemodinámico que, junto con la ectasia venosa, la hemoconcentración, el estado de hipercoagulabilidad y los cambios inmunológicos, aumentan el riesgo materno de ictus. Este riesgo se concentra en la fase final de la gestación y en el postparto, coincidiendo con el aumento de incidencia de hipertensión gestacional<sup>28</sup>.

El gasto cardíaco se incrementa un 50 % durante el embarazo y esto aumenta el riesgo de arritmias. Los niveles elevados de progesterona y relaxina dan lugar a una vasodi-

latación y a ectasia venosa. El volumen sanguíneo aumenta y da lugar a una anemia dilucional y a un descenso de la proteína S. La placenta produce antifibrinolíticos (inhibidores del activador del plasminógeno)<sup>29-31</sup>.

La circulación cerebral se adapta a los cambios hemodinámicos aumentando la resistencia a la vasoconstricción para garantizar el flujo cerebral. Se altera la barrera hematoencefálica y aumenta su permeabilidad<sup>32,33</sup>. Existe, además, una hiperreactividad simpática.

A nivel del sistema inmune, durante el primer trimestre del embarazo aumentan los factores proinflamatorios, que alteran el endotelio y predisponen a la aparición de ictus en las pacientes con factores de riesgo. En el segundo trimestre se normalizan sus niveles, pero vuelven a aumentar de manera importante a medida que se acerca la fecha del parto<sup>34</sup>.

Todos estos factores contribuyen al aumento de la incidencia de enfermedad vascular cerebral durante el período gestacional y el postparto.

Los factores de riesgo más importantes en los ictus gestacionales son el tabaquismo, los antecedentes de migraña, cardiomiopatía, estados de hipercoagulabilidad primaria, la edad (sobre todo a partir de los 35 años) y las complicaciones del embarazo como hipertensión gestacional y preeclampsia, hemorragia postparto, transfusión, e infecciones durante el parto<sup>26,28,35</sup>. Se han relacionado con un aumento de incidencia de ictus la reproducción asistida y el parto por cesárea.

La hipertensión gestacional es un importante factor de riesgo de ictus y predispone a padecer enfermedad cardiovascular precoz<sup>36</sup>. Algunos estudios hablan de que este riesgo se mantiene hasta 17 años después del parto<sup>37</sup>. Se debe dedicar una especial atención a las mujeres con hipertensión arterial crónica por el alto riesgo de presentar complicaciones durante la gestación.

La hipertensión afecta a 1 de cada 10 gestantes. La patología relacionada con la hipertensión es la causante de la mayor morbilidad durante el embarazo y postparto: preeclampsia/eclampsia, síndrome HELLP (hemólisis, hipertransaminasemia, trombocitopenia), síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, encefalopatía posterior reversible (PRES). La migraña se asocia a un aumento de riesgo de eclampsia e ictus<sup>38</sup>.

La mayor parte de ictus gestacionales son cardioembólicos, secundarios a embolismo paradójico, enfermedad cardíaca previa o cardiomiopatía periparto. Otras causas frecuentes son las disecciones arteriales, cuyo riesgo aumenta 5 veces en el parto, la trombosis venosa, la trombosis arterial, el vasoespasmo, las vasculopatías y las coagulopatías<sup>36</sup>.

El proceso diagnóstico no difiere del resto de pacientes con ictus. Se puede realizar una TAC simple con protección fetal, pues los niveles de radiación a los que se expone a la paciente y al feto son seguros. Sí se deben evitar, en la medida de lo posible, los contrastes. La RM cerebral se puede realizar a lo largo de toda la gestación. La elección de la técnica de imagen en fase aguda dependerá de la disponibilidad de cada centro. En los casos de ictus en período puerperal en madres lactantes, no se debe interrumpir la lactancia por la administración de contraste<sup>39</sup>.

Las mujeres gestantes son sistemáticamente excluidas de los ensayos clínicos, por lo que no existen suficientes evidencias para el uso de tratamientos durante este periodo. Los estudios observacionales indican que son terapias razonablemente seguras y efectivas y que los resultados en este grupo de pacientes son similares a los de la población general<sup>40</sup>. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que padecen un ictus durante su embarazo o puerperio no reciben tratamiento de reperusión en fase aguda a pesar de las recomendaciones.

Respecto al tratamiento:

- **Fibrinolisis intravenosa:** el rTPA no atraviesa la placenta. Se desconoce si aparece en la leche materna y no hay datos sobre teratogenicidad en humanos, aunque se ha descartado en los estudios con animales.

Las guías de la AHA/AAN de 2019 consideran que el riesgo de sangrado uterino es menor que el beneficio que se obtiene del tratamiento cuando las pacientes cumplen los criterios de inclusión establecidos, y recomiendan su utilización<sup>41,42</sup>. Se han publicado estudios demostrando que no hay diferencias en los resultados a corto y largo plazo y en la tasa de reperusión entre mujeres gestantes y no gestantes que han recibido tratamiento fibrinolítico<sup>21</sup>.

La fibrinolisis intravenosa puede aumentar el riesgo de hemorragia uterina con parto prematuro, desprendimiento de placenta o muerte fetal secundarias. Asimismo complica la realización de cesárea en caso de que sea necesaria.

- **Trombectomía mecánica:** hay pocas publicaciones respecto a los efectos de la trombectomía durante el embarazo. En las series publicadas no se ha observado un aumento de complicaciones ni de la discapacidad al alta. Tampoco se ha descrito una mayor tasa de mortalidad materna o fetal<sup>43</sup>. Es el tratamiento de elección en las mujeres con alto riesgo de hemorragia como placenta previa o antecedentes de hemorragia obstétrica, siempre que se realice en centros de referencia y se cumplan los criterios de inclusión.

- **Manejo de la HTIC:** se recomiendan las medidas generales de posición elevada de la cabeza con cierto desplazamiento lateral izquierdo del abdomen para evitar la compresión de la vena cava inferior, evitar la hipotensión, analgesia. Se puede utilizar la terapia hiperosmolar y la hiperventilación si se realiza bajo monitorización fetal<sup>44</sup>.
- **Antiagregación en fase aguda:** se recomienda tratamiento con AAS en las primeras horas de instauración de los síntomas (24 horas tras las terapias de reperfusión), combinada con profilaxis de trombosis venosa profunda.

No se recomienda doble antiagregación debido al riesgo hemorrágico, salvo en los ictus de pequeño vaso con alto riesgo de recurrencia, sopesando riesgo-beneficio en cada caso.

- **Plan de parto:** la presencia de ictus o sus antecedentes no son una indicación para parto por cesárea, es preciso realizar un plan de parto personalizado teniendo en cuenta las características de cada paciente. La cesárea se debe considerar en aquellas pacientes con ictus reciente y riesgo de HTIC o transformación hemorrágica.

En lo que respecta a la prevención, es fundamental realizar un control estricto de la tensión arterial durante el embarazo, así como del resto de factores de riesgo cardiovascular. Y es necesario informar y formar a las pacientes para que puedan modificar su estilo de vida y sepan actuar ante las diferentes situaciones que se pueden dar.

En el caso de mujeres con coagulopatía y enfermedades autoinmunes como el lupus o el síndrome antifosfolípido se recomienda iniciar tratamiento antiagregante a las 12 semanas de gestación<sup>45</sup>. No se ha demostrado que en las pacientes embarazadas con trombofilia el tratamiento anticoagulante prevenga el ictus<sup>46</sup>.

En aquellas que ya han padecido un ictus, las guías actuales recomiendan una prevención secundaria basada en el mecanismo etiopatogénico del ictus, junto con manejo agresivo de los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión o la diabetes<sup>47</sup>.

Respecto al pronóstico, decir que la mortalidad de los ictus gestacionales es del 7,4 % y su morbilidad del 50 %<sup>48</sup>. Muchas pacientes que han sufrido un ictus en el embarazo desarrollan depresión, que se agrava en el postparto y dificulta su recuperación.

Haber sufrido un ictus en el embarazo predispone a padecer enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y demencia vascular en el futuro<sup>49-51</sup>, por lo que es un antecedente que se debiera tener en cuenta en cualquier paciente que acuda a la consulta de Neurología.

En conclusión, el ictus en el embarazo es una patología prevenible y requiere de una identificación precoz y un manejo y tratamiento específicos, en los que el neurólogo juega un papel determinante. Es preciso garantizar una correcta formación y desarrollo de competencias de los profesionales que deben atender a estas pacientes.

Debería existir una estrategia de atención multidisciplinar a esta población de alto riesgo. Es fundamental formar a las pacientes para que sean capaces de controlar sus factores de riesgo, modifiquen su estilo de vida, conozcan los signos de alarma y puedan actuar precozmente. Podría considerarse como una oportunidad para mejorar la salud cardiovascular de las mujeres.

Aunque los tratamientos de reperfusión comportan unos resultados similares a los de la población general, la mayoría de las mujeres embarazadas no tiene acceso a ellos. Por su mayor morbi-mortalidad debería garantizarse el acceso a todas las pacientes embarazadas a las Unidades de Ictus.

## 2.3 TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL Y MUJER

*Marta Serrano Ponz*

La trombosis venosa cerebral (TVC) es una causa infrecuente de ictus que constituye el 0,5-1 % del total de estos, y difiere de los ictus de causa arterial en los factores de riesgo, presentación clínica y pronóstico.

La incidencia aproximada es de 3/100 000/año y la ratio mujer:hombre de hasta 3:1 en los pacientes más jóvenes. Esto se ha atribuido a factores asociados al género como el embarazo, el puerperio o la anticoncepción hormonal, presentes en casi el 80 % de las mujeres que sufren una TVC en edad reproductiva<sup>52-56</sup>. Los casos descritos durante la pandemia por COVID-19 asociados tanto a la infección como al síndrome de trombocitopenia inmune trombótica inducida por la vacunación también son más frecuentes en mujeres, aunque lo son en menor proporción<sup>57,58</sup>. Las causas sépticas y traumáticas son más frecuentes en los hombres.

La presentación clínica es muy heterogénea y el curso es subagudo en casi la mitad de los casos. Las mujeres debutan más frecuentemente de forma aguda (13 % versus 5 %) y presentan cefalea como síntoma principal más frecuentemente que los hombres. Estas diferencias desaparecen en pacientes mayores o sin factores de riesgo asociados al género<sup>52,59,60</sup>.

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica y la demostración de un trombo en un seno dural o vena cerebral en la TC o RM, generalmente con venografía. La angiografía cerebral convencional se reserva para los casos con hallazgos dudosos, si se sospecha una fístula arteriovenosa o se anticipa la necesidad de un procedimiento endovascular.

El tratamiento se basa en la anticoagulación con heparina seguida de la oral. Las guías europeas recomiendan el uso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) sobre la no fraccionada en base a los resultados de un metaanálisis que sugiere un mejor pronóstico funcional, aunque se trata de una recomendación débil<sup>61,62</sup>. La decisión de tratamiento endovascular debe tomarse de forma individualizada en casos de mala evolución pese al tratamiento médico ya que los estudios hasta el momento no han mostrado un claro beneficio<sup>63-65</sup>.

Los anticoagulantes orales recomendados son los antagonistas de la vitamina K. El ensayo RE-SPECT CVT que comparó dabigatrán frente a warfarina mostró una tasa baja de recurrencia en ambos grupos y similar de sangrados<sup>66</sup>. A la luz de los resultados de este y otros

estudios en marcha, los anticoagulantes directos podrían considerarse una alternativa, si bien las mujeres embarazadas, lactantes y pacientes con síndrome antifosfolípido quedarían fuera de esta indicación. Aunque no está claramente establecida la duración de la anticoagulación, se aconseja mantenerla entre 3 y 6 meses si se ha identificado un factor de riesgo transitorio, entre 6 y 12 meses en las TVC idiopáticas o asociadas a trombofilia leve y de forma indefinida en los casos de trombofilias graves o recurrencia<sup>63-65</sup>.

El pronóstico de la TVC ha mejorado a lo largo del tiempo y es mejor en las mujeres, más en aquellas con factores de riesgo asociados al género, en las que la tasa de independencia funcional ronda el 80 %. Sin embargo, son frecuentes las secuelas que impactan en la calidad de vida como el dolor, la fatiga, los síntomas cognitivos o la depresión y que impiden, hasta en una tercera parte de los pacientes, sobre todo mujeres, reincorporarse a su actividad laboral<sup>154,67</sup>.

### **2.3.1 TVC y embarazo**

Las TVC durante el embarazo y puerperio representan el 15-20 % del total. De ellas, el 80 % se producen en el puerperio. Como hemos dicho, los cambios fisiológicos durante el embarazo aumentan el riesgo de fenómenos tromboembólicos y tras el parto se pueden asociar además otros factores predisponentes como la deshidratación, infecciones, cesárea o hipotensión licuoral por anestesia epidural<sup>68</sup>. En el 50 % de las pacientes que sufren una TVC durante el embarazo y puerperio se encuentran trombofilias hereditarias que juegan un papel sinérgico y deben investigarse.

Aunque no hay ensayos clínicos al respecto se aconseja la anticoagulación con HBPM durante el embarazo y puerperio sobre la heparina no fraccionada por su mejor perfil de seguridad. Los antagonistas de la vitamina K están contraindicados durante el embarazo por su teratogenicidad y riesgo de pérdidas fetales y no hay experiencia sobre el uso de los anticoagulantes directos. Transcurrido el puerperio y durante la lactancia debe mantenerse la anticoagulación con HBPM o con anti-vitamina K hasta completar un mínimo de 6 meses<sup>62,65</sup>. El pronóstico es por lo general bueno, con un porcentaje de recuperación funcional completa cercano al 95 %<sup>68,69</sup>.

Una de las preocupaciones de las pacientes es el riesgo de un futuro embarazo. El riesgo de recurrencia de TVC en este grupo es bajo. En una revisión sistemática que incluyó casi 400 pacientes, la recurrencia fue de 5/1000 en pacientes en tratamiento antitrombótico y 14/1000 sin él. En este mismo estudio las mujeres en tratamiento antitrombótico presentaron un aborto en el primer trimestre del embarazo en un porcentaje del 17 % frente al 25 % de las pacientes que no lo recibían<sup>70</sup>.

Por lo tanto, aunque no está contraindicado un próximo embarazo, hay que advertir a la mujer de los riesgos potenciales. Las guías aconsejan el uso de HBPM a dosis profilácticas durante el embarazo y puerperio en pacientes con antecedentes de TVC y trombosis venosas en otros territorios.

### **2.3.2 TVC y anticonceptivos hormonales**

El uso de anticonceptivos hormonales es el principal factor de riesgo en las mujeres jóvenes, más si se asocia a otros factores como las trombofilias congénitas o la obesidad. Esta última se ha asociado a un aumento del riesgo de TVC de 30 veces en mujeres que usan anticonceptivos orales<sup>71</sup>.

Los anticonceptivos orales combinados que contienen mayores dosis de estrógenos (>30 mcg de etinil estradiol) y los que llevan progestinas de tercera y cuarta generación, son los que comportan mayor riesgo, doblando el riesgo trombótico de los que contienen progestinas de generaciones anteriores<sup>72</sup>.

Los casos publicados de TVC en pacientes con anticonceptivos hormonales no orales sugieren que tienen los mismos efectos protrombóticos pese a llevar menos dosis de estrógenos. En un registro prospectivo danés con un seguimiento de más de 10 años se vio que las pacientes que usaban parches anticonceptivos transdérmicos cutáneos o anillo vaginal, tenían un riesgo de trombosis venosa de 8 y 6,5 veces mayor, respectivamente, que las que no usaban estos métodos, y que las que usaban implantes cutáneos presentaban un riesgo aún mayor. Por el contrario, los dispositivos intrauterinos con solo progestinas no parecen aumentar el riesgo trombótico<sup>73,74</sup>.

Las pacientes con otros factores de riesgo deben ser advertidas del riesgo de usar anticonceptivos hormonales y aconsejadas de forma individualizada<sup>75,76</sup>. Las guías aconsejan evitar el uso de anticonceptivos hormonales en pacientes con antecedentes de TVC<sup>62,65</sup>.

### **2.3.3 TVC y otros tratamientos hormonales**

Actualmente hay una demanda creciente de los tratamientos de fertilidad en las mujeres. Durante los mismos, la administración de hormonas exógenas induce alteraciones en la coagulación y aumenta el riesgo de trombosis venosas. En el caso de que estos tratamientos se compliquen con un síndrome de hiperestimulación ovárica, este riesgo aumenta hasta 100 veces, por lo que en estos casos se aconseja la prevención con

HBPM. También se recomienda en pacientes con antecedentes de TVC que vayan a someterse a estos procedimientos<sup>77</sup>.

El uso de terapia hormonal sustitutiva durante la menopausia, indicada únicamente en mujeres sintomáticas, aumenta en 2-4 veces el riesgo de trombosis venosa en general, aunque no hay datos referidos de forma específica a la TVC. El riesgo es mayor en el primer año de tratamiento y en pacientes que lo inician transcurridos 10 años o más del inicio de la menopausia. Estudios observacionales señalan un menor riesgo con terapia transdérmica de baja dosis por lo que se considera la mejor opción en estos casos. En pacientes con antecedentes de trombosis venosa, está desaconsejada la terapia estrogénica oral sustitutiva<sup>78</sup>.

**Tabla 1.** Factores asociados a trombosis venosa cerebral

Específicos de la mujer	Generales
Anticonceptivos hormonales	<b>Factores predisponentes</b>
Embarazo	Trombofilias genéticas: déficit de proteína y antitrombina, factor V de Leyden, mutación de protrombina
Puerperio	Enfermedades sistémicas: cáncer, síndrome antifosfolípido, lupus, Bechet, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome nefrótico, infecciones, sarcoidosis, hemoglobina paroxística nocturna
Terapia hormonal sustitutiva en menopausia	Tabaquismo, alcohol
Fertilización in vitro	Sobrepeso, obesidad
	Anemia
	<b>Factores precipitantes</b>
	Yatrogenia: citostáticos, anestesia epidural, punción lumbar, catéter yugular, procesos neuroquirúrgicos
	Procesos inmunomediados: TIPIV TIH
	Infecciones
	Deshidratación, hipotensión licuoral
	Traumatismos

**TIPIV:** trombocitopenia inmunitaria protrombótica inducida por vacuna; **TIH:** trombocitopenia inducida por heparina.

## 2.4 HEMORRAGIA CEREBRAL Y MUJER

*Ana María Morales Ortiz*

La hemorragia cerebral constituye aproximadamente un 10 % de los ictus en general y la HSA un 3 %. A pesar de no ser la patología cerebrovascular más frecuente, es la que sigue presentando en conjunto una mortalidad y morbilidad más alta, en torno al 40 % en el momento actual.

Como hemos mencionado previamente, existen pocas diferencias entre sexos en lo que respecta a incidencia de hemorragia intraparenquimatosa. Sin embargo, parece existir alguna diferencia entre sexos para la HSA<sup>79</sup>. Estudios posteriores han ratificado estas diferencias<sup>80</sup>. En las revisiones publicadas se hace énfasis en que la incidencia de la enfermedad hemorrágica cerebral está muy influenciada por las variables sexo y edad. Así, las mujeres por debajo de 65 años tienen el mismo riesgo de padecer una hemorragia intracraneal (HIC) o una hemorragia subaracnoidea (HSA), mientras que los hombres por encima de 75 años tienen 16 veces más probabilidad de tener una HIC que una HSA<sup>81</sup>.

### 2.4.1 HSA y mujer

La incidencia de HSA está muy influenciada por la edad, siendo ligeramente más frecuente en hombres cuando son jóvenes, pero conforme la edad avanza (a partir de los 45-55 años), se va haciendo más frecuente en mujeres, con un pico de incidencia en la sexta década de la vida<sup>82,83</sup>. No se ha visto que haya diferencias en la distribución entre sexos en las diferentes razas.

También se ha demostrado que la presencia de aneurismas intracraneales no rotos es más frecuente en mujeres<sup>84</sup> y que ser mujer es un factor independiente para el crecimiento del aneurisma<sup>85</sup>.

La relación entre aneurismas, HSA y el sexo femenino se ha estudiado mucho. Algunas series sugieren que en mujeres los aneurismas se localizan con más frecuencia en la arteria carótida interna y que es más frecuente la presencia de aneurismas múltiples<sup>86</sup>, mientras que otras series indican que son más frecuentes los aneurismas de localización en territorio posterior<sup>87</sup> o que en las mujeres se rompen con mayor frecuencia los aneurismas de localización posterior<sup>88</sup>.

Para intentar explicar por qué las mujeres tienen más aneurismas y, en definitiva, más HSA, se han realizado múltiples investigaciones. Aunque no se sabe con certeza cuál es la razón de esta asociación, se barajan diversas hipótesis.

Por un lado, se han estudiado las variaciones anatómicas en el polígono de Willis entre hombres y mujeres. Se han encontrado diferencias anatómicas en la localización de las distintas arterias, así como diámetros más pequeños de algunas arterias<sup>89</sup> en el sexo femenino. Basándose en estos datos, algunos autores sugieren que las fuerzas hemodinámicas de presión que tendrían que soportar las arterias intracraneales de la mujer (sobre todo la arteria carótida interna intracraneal) serían mayores que en los hombres y esto justificaría la mayor formación de aneurismas<sup>90</sup>.

Por otro lado, también se ha estudiado en profundidad la influencia de las hormonas sexuales en la formación de aneurismas y en las HSA. El hecho de que haya una mayor prevalencia de HSA en mujeres en la edad de la menopausia, coincide con la caída de los niveles de estrógenos, lo cual hace pensar en un efecto protector de los mismos para la ocurrencia de HSA<sup>91</sup>. En estudios en ratones hembra ooforectomizadas o a las que se expone a niveles bajos de estrógenos se ha visto que aumenta la incidencia de aneurismas<sup>92</sup>. También se ha visto que las mujeres con histerectomía previa tienen menos frecuencia de aneurismas gigantes y menos tendencia a la ruptura del aneurisma<sup>93</sup>. Que los estrógenos tengan este efecto protector puede explicarse porque por un lado disminuyen el riesgo de lesión endotelial, siendo esta lesión, junto con las fuerzas hemodinámicas, fundamental para el inicio de la formación del aneurisma<sup>91</sup>. Por otro lado, los estrógenos parecen tener un efecto antiinflamatorio con inhibición de las citoquinas<sup>94</sup> y otras sustancias de la cascada inflamatoria que favorecen el crecimiento y ruptura del aneurisma. Además, en modelos animales se ha demostrado que la terapia con estrógenos exógenos protege la pared del vaso y su viscoelasticidad<sup>95</sup>.

Es importante comentar también que el tabaco ha demostrado ser un factor de riesgo para la formación y ruptura de los aneurismas tanto en hombres como en mujeres, pero algunos autores sugieren además que el consumo de tabaco tiene mayor impacto en la ruptura del aneurisma en ellas<sup>96</sup>. Es probable que, además de los factores puramente biológicos, otros factores ligados al género, culturales, económicos o sociales estén también jugando un papel importante. Hoy en día todavía no se sabe con certeza por qué se produce esta asociación y se necesitan estudios más extensos para conocerlo con certeza.

Con respecto a diferencias en otros factores de riesgo asociados a HSA, en los pocos estudios que hay publicados sobre este punto, no se han encontrado diferencias en la distribución de los mismos salvo para el consumo de alcohol, que es más frecuente en hombres<sup>97</sup>.

No se establecen diferencias entre sexos en las estrategias terapéuticas en el manejo de los aneurismas y la HSA. Sí hay que tener en cuenta que ser mujer es un factor de riesgo para la HSA y por ello deberíamos extremar las medidas generales de prevención (abandono del tabaco, control de la TA) en el sexo femenino.

### 2.4.2 HIC y mujer

La hemorragia cerebral es solo discretamente más frecuente en hombres que en mujeres (1,6:1)<sup>80</sup>. Según la literatura los factores de riesgo que más se asocian a HIC son: la edad, sexo masculino, hipertensión arterial y consumo de alcohol; mientras que altos niveles de colesterol se asocian a bajo riesgo<sup>98</sup>.

En cuanto al hecho de si hay alguna asociación específica de algunos de los factores de riesgo asociada al sexo, en la **tabla 2** se muestran las asociaciones descritas en la literatura<sup>7</sup>. Es posible que la presencia de HTA y FA se asocie a mayor riesgo de ictus hemorrágico en mujeres que en hombres, mientras que la presencia de obesidad se asocia más a la hemorragia en hombres.

Con respecto a la HTA, uno de los factores de riesgo más importantes para la hemorragia intracraneal, un estudio reciente que analiza la progresión de los niveles de la TA a lo largo de la vida en hombres y mujeres detecta que la mujer comienza a tener un aumento pronunciado de sus niveles de TA a partir de los 30 años<sup>99</sup> y no más adelante, como se creía.

En el manejo de los factores de riesgo habituales, no se tiene evidencia de que se deban utilizar estrategias diferentes entre sexos, por lo que las recomendaciones de las guías sugieren que deben realizarse las mismas estrategias de prevención primaria y secundaria<sup>100</sup> independientemente del género.

### 2.4.3 Asociación de FR propios del sexo a la enfermedad hemorragia cerebral

- **Embarazo:** como hemos mencionado, el riesgo de ictus durante el embarazo es bajo. Sin embargo, en una mujer joven aumenta mucho el riesgo de ictus durante el embarazo/puerperio en general. En el caso del ictus hemorrágico, su presencia en la mujer embarazada o puérpera se relaciona con la HTA asociada a la gestación. En el contexto del embarazo se puede inducir hipertensión en dos circunstancias: cuando ocurre un síndrome de eclampsia/preeclampsia y otro en la hipertensión gestacio-

nal. Se calcula que el riesgo de HIC durante el embarazo/puerperio es de 6,1 casos cada 100 000 partos<sup>101</sup> o 2,9 cada 100 000 embarazos<sup>102</sup>, siendo más alto durante el tercer trimestre, y que se mantiene elevado durante las 12 semanas siguientes y se asocia a una mortalidad alta de la madre y del feto.

En el caso de la HSA, en un estudio reciente en Finlandia se encontró que la incidencia de HSA durante puerperio era de 3,2 casos cada 100 000 partos, la mayoría eran aneurismáticas<sup>103</sup>.

Con respecto a los factores que aumentan el riesgo tanto de HIC como de HSA en el embarazo/puerperio se han descrito con mayor frecuencia: la raza, edad, hipertensión crónica, preeclampsia, tabaco; y se asociaban a HTA crónica, a la mayor edad o a la presencia de eclampsia<sup>101-104</sup>.

- **Hormonas anticonceptivas:** la posibilidad de que el uso de anticonceptivos aumente el riesgo hemorrágico no está tan claramente demostrada como en el caso del ictus isquémico. Pudiera ser que la toma de anticonceptivos aumentara el riesgo de HIC en mujeres asociado a mayor edad, raza, factores genéticos y número de partos<sup>100</sup>.

#### **2.4.4. Diferencias en el manejo y mortalidad en la enfermedad hemorrágica cerebral en mujeres**

La mortalidad en mujeres con HSA es mayor que en los hombres (4,9 versus 3,1 por 100 000 habitantes), en cambio, la mortalidad tras una HIC es menor en mujeres (13,2 en mujeres versus 16,2 cada 100 000 habitantes en hombres)<sup>100-105</sup>. Las tasas de mortalidad se igualan en la HIC conforme aumenta la edad.

Se ha publicado mucho en la literatura sobre si las diferencias de género influyen en el manejo de la enfermedad cerebrovascular en cuanto a acceso a los tratamientos o recursos. Hay poco publicado sobre este tema en la literatura respecto al manejo de la hemorragia cerebral. Algunos autores apuntan a que los hombres reciben con mayor frecuencia tratamiento quirúrgico con drenaje ventricular externo<sup>106</sup>. En el caso de la HSA no se han visto diferencias entre sexos en el manejo ni en la presencia de complicaciones<sup>107,108</sup>.

**Tabla 2.** Diferencias en la asociación a los distintos factores de riesgo para ictus hemorrágico entre los distintos sexos

	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>
<b>Hipertensión</b>	Mayor o igual	
<b>Diabetes</b>	Igual	Igual
<b>Tabaco</b>	Igual	Igual
<b>Obesidad</b>		Mayor
<b>Dislipemia*</b>	Igual	Igual
<b>Fibrilación auricular</b>	Mayor	

Datos extraídos de *Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study*<sup>7</sup>.

## 2.5 SÍNDROME DE VASOCONSTRICCIÓN CEREBRAL REVERSIBLE Y MUJER

*Patricia Martínez Sánchez*

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) se caracteriza por una intensa cefalea llamada «cefalea en trueno», acompañada o no de otros síntomas neurológicos, y la constricción de varias arterias cerebrales que normalmente se resuelve en un lapso de 3 meses. Este síndrome ha sido mencionado en la literatura bajo diferentes nombres como síndrome de Call-Fleming, angiopatía cerebral postparto, vasoespasmo migrañoso, arteritis o arteriopatía cerebral inducida por fármacos, pseudovasculitis del sistema nervioso central (SNC), cefalea en trueno con vasoespasmo reversible, cefalea en trueno primaria, infarto migrañoso, entre otros<sup>111</sup>.

Aproximadamente un tercio de los pacientes afectados desarrolla lesiones hemorrágicas, isquémicas o una combinación de ambas. Además, se ha observado una relación entre el SVCR y el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), que suelen estar asociados y muy probablemente comparten una misma fisiopatología. Por otro lado, también se ha vinculado el SVCR con la HSA no aneurismática, y se ha observado una posible relación con el embarazo y ciertos medicamentos<sup>111</sup>.

El SVCR tiene una marcada preponderancia femenina, siendo casi cuatro veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, aunque la ratio mujer:hombre puede variar de 2:1 a 10:1 según las series<sup>112</sup>. Sin embargo, su verdadera incidencia no es conocida, ya que su diagnóstico rápido y fiable todavía es un reto. Aunque el número de casos reportados en la literatura científica solo se cuenta por cientos<sup>111</sup>, la práctica clínica habitual sugiere que podría ser común<sup>113</sup>. Afecta a pacientes entre los 20 y 50 años, con una media de 42 a 45 años, y las mujeres que lo presentan tienen de media una década más que los hombres<sup>114</sup>.

En el 25-60 % se identifican los desencadenantes que pueden ser drogas vasoactivas, como simpaticomiméticos y antimigrañosos. Sin embargo, la condición que se asocia en el 50-60 % de los casos es el puerperio, habitualmente entre 1 y 6 semanas tras un parto sin complicaciones, lo que también se ha denominado angiopatía postparto. Esto, unido a que los anticonceptivos orales hormonales y la terapia hormonal sustitutiva también aumentan el riesgo de SVCR, sugiere que el eje estrógeno-progesterona tiene un papel desencadenante relevante en la mujer<sup>113</sup>. Además, la migraña y la exposición a antidepresivos son desencadenantes más frecuentes en la mujer que en el hombre, por lo que los desencadenantes serotoninérgicos podrían desempeñar un papel más importante en el sexo femenino<sup>112</sup>.

La siguiente tabla muestra los distintos factores desencadenantes que se han asociado al SVCR y cuáles predominan en la mujer y el hombre.

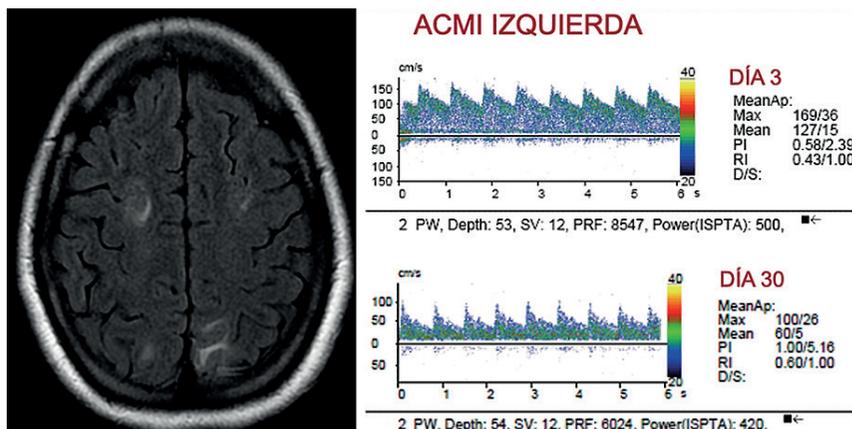
<b>Tabla 3.</b> Desencadenantes del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible según predominen en el sexo femenino o en el masculino	
<b>Clase de desencadenante</b>	<b>Detalle</b>
<b>Predominan en la mujer</b>	
Embarazo y puerperio	Sobre todo entre la semana 1 y 6 tras el parto
Eclampsia	Eclampsia grave y sus complicaciones como el síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y trombocitopenia)
Migraña	La migraña es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres. El uso de triptanes es un desencadenante
Tratamientos hormonales	Inhibidores de la aromatasas (anastrozol), anticonceptivos orales hormonales, terapia hormonal sustitutiva
Antidepresivos	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina-serotonina, bupropión
Trombofilias adquiridas	Síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico y púrpura trombocitopénica trombótica
Aneurismas intracraneales	La mujer tiene entre 1,5 y 3 veces más incidencia de aneurismas cerebrales que los hombres
Fármacos vasoactivos	Triptanes, bromocriptina
<b>Predominan en el hombre</b>	
Actividad sexual	Orgasmo
Drogas de abuso	Tetrahidrocannabinol, cocaína, anfetaminas, éxtasis, nicotina, alcohol

La fisiopatología de la cefalea es desconocida, aunque la hipótesis más aceptada sugiere una disfunción del control del tono arterial debido a una respuesta inadecuada del sistema simpático<sup>115</sup>. Esta alteración puede estar causada por la estimulación de las terminales nerviosas perivasculares o piales que rodean los vasos craneales. Se desconoce si la vasoconstricción cerebral observada en la angiografía provoca la cefalea o si es el resultado de ella, aunque existe una estrecha relación entre ambas.

La vasoconstricción cerebral puede provocar un ictus isquémico (Figura 1) y, en algunos casos, hemorragias cerebrales debido al daño por reperfusión postisquémica causada por la naturaleza dinámica de la vasoconstricción vascular. Algunos pacientes también pueden presentar hemorragia subaracnoidea (HSA) de la convexidad, presumiblemente debido a la ruptura de arterias pequeñas superficiales después de la vasoconstricción y vasodilatación. Además, puede asociarse a edema cerebral, solapándose con el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).

Las manifestaciones clínicas son similares entre mujeres y hombres. El síntoma cardinal es una cefalea súbita de aparición recurrente durante un periodo de entre una y tres semanas. La cefalea es de inicio brusco, muy intensa, que va progresando y alcanza su máxima intensidad en segundos o minutos, comúnmente denominada «cefalea en trueno». Puede asociar náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, confusión y visión borrosa<sup>116</sup>. Otros síntomas incluyen crisis comiciales (como en la eclampsia) y déficits neurológicos focales tras la cefalea<sup>117</sup>.

**Figura 1.** Resonancia magnética y estudio neurosonológico en una paciente con angiopatía postparto



A la izquierda se observa una resonancia magnética cerebral de una mujer con angiopatía postparto que muestra lesiones isquémicas en ambos hemisferios. A la derecha se muestra el Doppler transcraneal de la arteria cerebral media izquierda (ACMI) a los tres días (arriba) del inicio de los síntomas, que muestra una aceleración patológica, compatible con una vasoconstricción cerebral; así como a los treinta días (abajo), con normalización de la velocidad de la sangre.

Sin embargo, las mujeres presentan un síndrome clínico más grave que los hombres, con déficits focales más severos, mayor frecuencia de empeoramiento clínico y radiológico, vasoconstricción más generalizada y hospitalización más prolongada<sup>115</sup>.

Se debería considerar esta entidad en mujeres y hombres con cefalea en trueno recurrente con/sin HSA, además de en pacientes con ictus isquémico criptogénico, sobre todo si presentan isquemias simétricas en territorios frontera. Además, su sospecha debe ser especialmente mayor en mujeres durante el embarazo/puerperio, o si tienen migraña o siguen tratamientos antidepressivos.

El diagnóstico se basa en la demostración de vasoconstricción segmentaria multifocal de las arterias cerebrales de mediano y gran calibre, que es reversible en la neuroimagen angiográfica en los primeros 3 meses<sup>118</sup>. Los estudios seriados de angio-resonancia magnética y Doppler transcraneal (Figura 1) pueden mostrar la máxima vasoconstricción a las 3 semanas<sup>118</sup>.

El SVCR debe diferenciarse de otras patologías comunes como son el ictus isquémico y, especialmente en las mujeres, con la migraña. También entran en el diagnóstico diferencial otras entidades que cursan con cefalea en trueno: HAS aneurismática, aneurisma cerebral no roto, apoplejía pituitaria, disección arterial cervical, trombosis venosa cerebral, hipotensión intracraneal espontánea, quiste coloide del tercer ventrículo y algunas cefaleas primarias (cefalea por ejercicio, por tos, cefalea asociada a actividad sexual)<sup>118</sup>.

No se dispone de ensayos clínicos randomizados y controlados que guíen el tratamiento. Inicialmente se administran tratamientos sintomáticos para la cefalea (analgésicos) y las crisis epilépticas (antiepilépticos) además de tratar la hipertensión arterial evitando hipotensión. Si las cifras de presión arterial (PA) son muy elevadas, podría plantearse ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Los calcioantagonistas son el pilar fundamental del tratamiento y sugieren su eficacia en ensayos abiertos. Se ha estudiado nimodipino tanto en infusión continua (1-2 mg/h, titulado según la PA) como por vía oral (30-60 mg cada 4 horas), con una duración del tratamiento de entre 4-8 semanas, que es eficaz para controlar la cefalea en trueno (64-83 %). Sin embargo, no se ha probado su eficacia en la reducción del vasoespasma cerebral o en la prevención de las complicaciones vasculares. Algunos autores han utilizado verapamilo y, en caso de SVCR postparto, también infusiones de sulfato de magnesio<sup>116</sup>. Además, en el postparto debería suspenderse el tratamiento con bromocriptina. Se desconoce el beneficio del tratamiento endovascular.

Deberían evitarse precipitantes como ejercicio físico y actividad sexual durante al menos dos semanas y, a largo plazo, las sustancias simpaticomiméticas.

El pronóstico a corto plazo es bueno en la mayoría de los casos. Sin embargo, persiste un déficit neurológico en el 9 % (si asocia infarto o hemorragia cerebral) y la mortalidad es del 2 %. Se ha postulado que las hormonas femeninas podrían influir en el pronóstico; sin embargo, no existen diferencias discernibles en el curso clínico y la evolución entre los diversos subgrupos de mujeres, independientemente del embarazo, la menopausia o haber sido histerectomizadas<sup>112</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20:795-820.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 16];139. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000659>
3. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke.* 2006;37:345-50.
4. Madsen TE, Khoury J, Alwell K, Moomaw CJ, Rademacher E, Flaherty ML, et al. Sex-specific stroke incidence over time in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Neurology.* 2017;89:990-6.
5. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2006;101:1252-61.
6. Alkayed NJ, Harukuni I, Kimes AS, London ED, Traystman RJ, Hurn PD. Gender-linked brain injury in experimental stroke. *Stroke.* 1998;29:159-65; discussion 166.
7. Peters SAE, Carcel C, Millett ERC, Woodward M. Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study. *Neurology.* 2020;95:e2715-26.
8. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 2016;388:761-75.
9. Smith MA, Lisabeth LD, Brown DL, Morgenstern LB. Gender comparisons of diagnostic evaluation for ischemic stroke patients. *Neurology.* 2005;65:855-8.
10. [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175).
11. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009;40:1082-90.
12. Lai SM, Duncan PW, Dew P, Keighley J. Sex differences in stroke recovery. *Prev Chronic Dis.* 2005;2:A13.
13. Ali M, van Os HJA, van der Weerd N, Schoones JW, Heymans MW, Kruyt ND, et al. Sex Differences in Presentation of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2022;53:345-54.
14. Poynter B, Shuman M, Diaz-Granados N, Kapral M, Grace SL, Stewart DE. Sex differences in the prevalence of post-stroke depression: a systematic review. *Psychosomatics.* 2009;50:563-9.
15. Hamdan A, Barnes J, Mitchell P. Subarachnoid hemorrhage and the female sex: analysis of risk factors, aneurysm characteristics, and outcomes. *J Neurosurg.* 2014;121:1367-73.
16. Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol.* 1990;34:361-5.
17. Wermer MJH, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJE. Risk of rupture of unruptured intracranial an-

- eurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*. 2007;38:1404-10.
18. Kongable GL, Lanzino G, Germanson TP, Truskowski LL, Alves WM, Torner JC, et al. Gender-related differences in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1996;84:43-8.
  19. Stirone C, Duckles SP, Krause DN. Multiple forms of estrogen receptor-alpha in cerebral blood vessels: regulation by estrogen. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284:E184-192.
  20. Vyas MV, Silver FL, Austin PC, Yu AYY, Pequeno P, Fang J, et al. Stroke Incidence by Sex Across the Lifespan. *Stroke*. 2021;52:447-51.
  21. Leffert LR, C. C. (2016). Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*, 214(6), 723.e1-723.e11.
  22. Scott CA, B. S. (2012). Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 120(2 Pt 1), 318.
  23. Swartz RH, C. M. (2017). The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*, 12(7), 687.
  24. Kamel H, N. B. (2014). Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med*, 370(14), 1307.
  25. Karjalainen L, T. M. (2021). Stroke in Pregnancy and Puerperium: Validated Incidence Trends With Risk Factor Analysis in Finland 1987-2016. *Neurology*, 96(21), e2564.
  26. Miller EC, W. T. (2019). Infection During Delivery Hospitalization and Risk of Readmission for Postpartum Stroke. *Stroke*, 50(10), 2685.
  27. James AH, B. C. (2005). Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*, 106(3), 509.
  28. Skeith L, C. M. (2017). Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 129(8), 934.
  29. Miller, E. C. (2022). Neurology of pregnancy. *CONTINUUM*, 28(1), 93-121.
  30. Sanghavi M, R. J. (2014). Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*, 130(12), 1003-1008.
  31. Gómez-Chávez F, C. D.-M. (2021). NF-κB and its regulators during pregnancy. *Front Immunol*, 12, 679106.
  32. Schreurs MP, H. E. (2012). The adaptation of the blood-brain barrier to vascular endothelial growth factor and placental growth factor during pregnancy. *FASEB J*, 26(1), 355-362.
  33. Wallace K, B. C. (2018). Hypertension, anxiety, and blood-brain barrier permeability are increased in postpartum severe preeclampsia/hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome rats. *Hypertension*, 72(4), 946-954.
  34. Esenwa CC, E. (2016). Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic biomarkers stroke. *Nat Rev Neurol*, 12(10), 594-604.
  35. Wabnitz A, B. C. (2015). Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia*, 35(2), 132.
  36. Camargo EC, F. S. (2019). Stroke in Pregnancy: An Update. *Neurol Clin*, 37(1), 131.
  37. Hung SK, L. M. (2022). Impact of Hypertensive Disorders of Pregnancy on the Risk of Stroke Stratified by Subtypes and Follow-Up Time. *Stroke*, 53(2), 338.

38. Miller EC, V. S. (2021). Neurology of preeclampsia and related disorders: an update in neuro-obstetrics. *Curr Pain Headache Rep*, 25(6), 40.
39. Committee opinion no. 723. (2017). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*, 130(4), e210-e216.
40. Uy CE, G.-L. S. (2021). Reperfusion therapy for acute stroke in pregnant and post-partum women: a Canadian Survey. *Can J Neurol Sci*, 48(3), 344-348.
41. Powers WJ, R. A. (2019). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. *Stroke*, 50(12), 344-e418.
42. Selim MH, M. C. (2013). The use of tissue plasminogen-activator in pregnancy: a taboo treatment or a time to think out of the box. *Stroke*, 44(3), 868-9.
43. Dicipinigaitis AJ, S. T.-M. (2012). Endovascular Thrombectomy for Treatment of Acute Ischemic Stroke During Pregnancy and the Early Postpartum Period. *Stroke*, 52(12), 3796.
44. Godoy DA, R. C. (2021). Acute intracranial hypertension during pregnancy: special considerations and management adjustments. *Neurocrit Care*.
45. U.S. Preventive Services Task Force. (11 de enero de 2022). Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: Preventive Medication. Obtenido de [uspreventiveservicestaskforce.org](https://www.preventiveservicestaskforce.org)
46. Middleton P, S. E. (2021). Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), Cd001689.
47. Swartz RH, L. N. (2018). Canadian stroke best practice consensus statement: secondary stroke prevention during pregnancy. *Int J Stroke*, 13(4), 406-419.
48. Liu S, C. W.-S. (2019). Stroke and cerebrovascular disease in pregnancy. *Stroke*, 50(1), 13-20.
49. Adank MC, H. R. (2021). Hypertensive disorders of pregnancy and cognitive impairment: a prospective cohort study. *Neurology*, 96(5), 709-e718.
50. Basit S, W. J. (2018). Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study. *BMJ*, 363, k4109.
51. Parikh NI, G. J. (2021). Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 143(18), e902-e916.
52. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35:664-670.
53. Alimohammadi A, Kim DJ, Field TS. Updates in Cerebral Venous Thrombosis. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Jan;24(1):43-50. doi: 10.1007/s11886-021-01622-z. 2017.
54. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Aug 23;19(10):74. doi: 10.1007/s11910-019-0988-x.
55. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke* 2012; 43(12):3375-337731440838.

56. Pérez Lázaro C, López-Bravo A, Gómez-Escalonilla Escobar C, Aguirre C, de Felipe A, de la Riva P, Calleja S, Arjona A, Serrano Ponz M, Navarro-Pérez MP, Delgado-Mederos R, Bashir Viturro S, Llul L, Egido J, García Madrona S, Díez González N, Benavente Fernández L, de la Torre Colmenero JD, Tejada Meza H, Vesperinas Castro A, Sánchez Cirera L, Trillo S. Management of cerebral venous thrombosis in Spain: MOTIVATE descriptive study. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Sep 9;S0213-4853(21)00116-X. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2021.05.016.
57. Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, Overby P, Mayer SA, Nuoman R, Sahni R, Gulko E, Kaur G, Santarelli J, Gandhi CD, Al-Mufti F. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Infection: A Case Series and Review of The Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Jan;30(1):105434. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105434.
58. Sánchez van Kammen M, Aguiar de Sousa D, Poli S, Cordonnier C, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis in SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *JAMA Neurol*. 2021 Nov 1;78(11):1314-1323. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3619.
59. Bajko Z, Motaitianu A, Stoian A, Barcutean L, Andone S, Maier S, Drăghici IA, Cioban A, Balasa R. Gender Differences in Risk Factor Profile and Clinical Characteristics in 89 Consecutive Cases of Cerebral Venous Thrombosis. *J Clin Med*. 2021 Mar 30;10(7):1382. doi: 10.3390/jcm10071382.
60. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cantú C, Bousser MG, Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2356-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.543884. Epub 2009 May 28. PMID: 19478226.
61. Qureshi A, Perera A. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the management of cerebral venous thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2017; 17:22-26.
62. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, Aguiar de Sousa D, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017 Oct;24(10):1203-1213. doi: 10.1111/ene.13381.
63. Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser M-G, Ji X, Canhão P, Roos YB, et al. Effect of endovascular treatment with medical management vs standard care on severe cerebral venous thrombosis: the TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020; 77:966-73. Randomized clinical trial of endovascular therapy versus standard care in CVT.
64. Siegler JE, Shu L, Yaghi S, Salehi Omran S, Elnazeir M, Bakradze E, Psychogios M, De Marchis GM, Yu S, Klein P, Abdalkader M, Nguyen TN; ACTION-CVT Investigators. Endovascular Therapy for Cerebral Vein Thrombosis: A Propensity-Matched Analysis of Anticoagulation in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Neurosurgery*. 2022 Nov 1;91(5):749-755. DOI:10.1227/neu.0000000000002098.
65. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement

- for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):1158-92. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364.
66. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, Karpov D, Nagel S, Posthuma L, Roriz JM, Caria J, Frässdorf M, Huisman H, Reilly P, Diener HC; RE-SPECT CVT Study Group. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1457-1465. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2764. PMID: 31479105; PMCID: PMC6724157.
  67. Lindgren E, Jood K, Tatlisumak T. Vocational outcome in cerebral venous thrombosis: long-term follow-up study. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(3):299-307.
  68. Gazioglu S, Dinc G. Cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy and puerperium. *Acta Neurol Belg*. 2021 Aug;121(4):967-972. doi: 10.1007/s13760-020-01459-3. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32761494.
  69. Cantu C, Barinagarrementeria F (1993) Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 24(12):1880-1884.
  70. Aguiar de Sousa D, Canhão P, Ferro JM. Safety of pregnancy after cerebral venous thrombosis: systematic review update. *J Neurol*. 2018;265(1):211-2.
  71. Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S, Broeg-Morvay A, Silvis SM, Heldner MR, Meisterernst J, Nemeth B, Meulendijks ER, Stam J, Cannegieter SC, Coutinho JM. Risk of Cerebral Venous Thrombosis in Obese Women. *JAMA Neurol*. 2016 May 1;73(5):579-84. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0001.
  72. Amoozegar F., Ronksley P.E., Sauve R., Menon B.K. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: A systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol*. 2015;6:7. doi: 10.3389/fneur.2015.00007
  73. Jick SS, Jick H. Cerebral venous sinus thrombosis in users of four hormonal contraceptives: levonorgestrel-containing oral contraceptives, norgestimate-containing oral contraceptives, desogestrel-containing oral contraceptives and the contraceptive patch. *Contraception*. 2006 Oct;74(4):290-2. doi: 10.1016/j.contraception.2006.05.071
  74. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012 Aug 7;345:e4944. doi: 10.1136/bmj.e4944.
  75. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012 May 10;344:e2990. doi: 10.1136/bmj.e2990
  76. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2766-73. doi: 10.1182/blood-2005-09-3578
  77. Farooqui AB, Humbert ML, Montague MS, Doré S, Simpkins AN. Cerebral Venous Thrombosis and Hypercoagulability Associated With In Vitro Fertilization. *Stroke*. 2021 Aug;52(9):e554-e557. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035962.
  78. R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric*, 19:2, 109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166

79. Haberman S, Capildeo R, Rose FC. Sex differences in the incidence of cerebrovascular disease. *J Epidemiol Community Health*. 1981;35: 45-50.
80. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex Differences in Stroke Epidemiology. A Systematic Review. *Stroke*. 2009;40:1082-1090.
81. Nilsson OG, Lindgren A, Ståhl N, Brandt L, Säveland H. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:601-607.
82. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1365-1372.
83. Eden SV, Meurer WJ, Sánchez BN, Lisabeth LD, Smith MA, Brown DL, Morgenstern LB. Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2008;71:731-735.
84. Vlak M, Algra A, Brandenburg R, Rinkel G. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 626-36.
85. Kubo Y, Koji T, Kashimura H, Otawara Y, Ogawa A, Ogasawara K. Female sex as a risk factor for the growth of asymptomatic unruptured cerebral saccular aneurysms in elderly patients. *Journal of neurosurgery*. 2014 Sep;121(3):599-604.
86. Krzyewski RM, Kli KM, Kucala R, Polak J, Kwinta BM, Starowicz-Filip A, Stachura K, Piszczek K, Moskaa M, Tomaszewski KA. Intracranial aneurysm distribution and characteristics according to gender. *British journal of neurosurgery* 2018 Oct. Vol. 32 (5) pp. 541-543.
87. Ghods AJ, Lopes D, Chen M. Gender differences in cerebral aneurysm location. *Front Neurol*. 2012;3:78.
88. Hamdan A, Barnes J, Mitchell P. Subarachnoid hemorrhage and the female sex: analysis of risk factors, aneurysm characteristics, and outcomes. *J Neurosurg*. (2014) 121:1367-73.
89. Shatri J, Bexheti D, Bexheti S, Kabashi S, Krasniqi S, Ahmetgjekaj I, et al. Influence of gender and age on average dimensions of arteries forming the circle of Willis study by magnetic resonance angiography on Kosovo's population. *Open Access Maced J Med Sci*. (2017) 5:714-9.
90. Lindekleiv HM, Valen-Sendstad K, Morgan MK, Mardal KA, Faulder K, Magnus JH, et al. Sex differences in intracranial arterial bifurcations. *Gend Med*. (2010) 7:149-55.
91. Fréneau M, Baron-Menguy C, Vion AC, Loirand G. Why Are Women Predisposed to Intracranial Aneurysm?. *Front. Cardiovasc. Med*. 9:815668.
92. Tada Y, Makino H, Furukawa H, Shimada K, Wada K, Liang EI, et al. Roles of estrogen in the formation of intracranial aneurysms in ovariectomized female mice. *Neurosurgery*. (2014) 75:690-5.
93. Nisson PL, Meybodi AT, Brasiliense L, Berger GK, Golisch K, Benet A, Lawton MT. Cerebral Aneurysms Differ in Patients with Hysterectomies. *World neurosurgery* 2018 Dec. Vol. 120 pp. e400-e407.
94. Wajima D, Hourani S, Dodd W, Patel D, Jones C, Motwani K, et al. Interleukin-6 promotes murine estrogen deficiency associated cerebral aneurysm rupture. *Neurosurgery*. (2020) 86:583-92.
95. Maekawa H, Tada Y, Yagi K, Miyamoto T, Kitazato KT, Korai M, et al. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, reduces cerebral aneurysm rupture in Ovariectomized rats. *J Neuroinflammation*. (2017)14:197.

96. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke*. (1986)17:831-5.
97. Rehman S, Sahle BW, Chandra RV, Dwyer M, Thrift AG, Callisaya M, Breslin M, Phan HT, Otahal P, Gall S. Sex differences in risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences* 2019 Nov 15. Vol. 406 pp. 116446.
98. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003 Aug. Vol. 34 (8) pp. 2060-5.
99. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, Cheng S. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA cardiology* 2020 Mar 1. Vol. 5(3) pp. 19-26.
100. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, Howard VJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Piña IL, Reeves MJ, Rexrode KM, Saposnik G, Singh V, Towfighi A, Vaccarino V, Walters MR. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014 May. Vol. 45 (5) pp. 1545-88.
101. Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD, Pile-Spellman J, Simpson LL, Sacco RL, Berman MF. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology* 2006 Aug 8. Vol. 67 (3) pp. 424-9
102. Meeks JR, Bambhroliya AB, Alex KM, Sheth SA, Savitz SI, Miller EC, McCullough LD, Vahidy FS. Association of Primary Intracerebral Hemorrhage With Pregnancy and the Postpartum Period. *JAMA network open* 2020 Apr 1. Vol. 3 (4) pp. e202769.
103. Korhonen A, Verho L, Aarnio K, Rantanen K, Saaros A, Laivuori H, Gissler M, Tikkanen M, Ijäs P. Subarachnoid Hemorrhage During Pregnancy and Puerperium: A Population-Based Study. *Stroke* 2023 Jan. Vol. 54 (1) pp. 198-207.
104. Bateman BT, Olbrecht VA, Berman MF, Minehart RD, Schwamm LH, Leffert LR. Peripartum subarachnoid hemorrhage: nationwide data and institutional experience. *Anesthesiology* 2012 Feb. Vol. 116 (2) pp. 324-33.
105. Ayala C, Croft JB, Greenlund KJ, Keenan NL, Donehoo RS, Malarcher AM, Mensah GA. Sex Differences in US Mortality Rates for Stroke and Stroke Subtypes by Race/Ethnicity and Age, 1995-1998. *Stroke*. 2002;33:1197-1201.
106. Wang SS, Bögli SY, Nierobisch N, Wildbolz S, Keller E, Brandi G. Sex-Related Differences in Patients' Characteristics, Provided Care, and Outcomes Following Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2022;37(1):111-120.
107. Li, R., Lin, F., Chen, Y. et al. The effect of sex differences on complications and 90-day outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis. *Neurosurg Rev* 45, 3339-3347 (2022).
108. Bögli SY, Utebay D, Smits N, et al. Sex-related differences of invasive therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica*. 2022 Nov;164(11):2899-2908.
109. Cappelen-Smith, C., Calic, Z. & Cordato, D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Recognition and Treatment. *Curr Treat Options Neurol* 19, 21 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0460-7>.

110. Topcuoglu MA, McKee KE, Singhal AB. Gender and hormonal influences in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Eur Stroke J.* 2016 Sep;1(3):199-204. doi: 10.1177/2396987316656981. Epub 2016 Jun 28. PMID: 31008280; PMCID: PMC6301236.
111. Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, Kursun O, Nogueira RG, Frosch MP, Caviness VS. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system: clinical, imaging, and angiographic comparison. *Ann. Neurol.* 2016 Jun;79(6):882-94.
112. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Course. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Aug;36(8):1392-9.
113. Topcuoglu MA, Chan ST, Silva GS, Smith EE, Kwong KK, Singhal AB. Cerebral vasomotor reactivity in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Cephalalgia.* 2017;37(6):541.
114. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) . The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211
115. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol.* 2012 Oct;11(10):906-17. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70135-7. PMID: 22995694.
116. Cappelen-Smith C, Calic Z, Cordato D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Recognition and Treatment. *Curr Treat Options Neurol.* 2017 Jun;19(6):21. doi: 10.1007/s11940-017-0460-7. PMID: 28456915.

## CAPÍTULO 3

# Migraña y mujer

### **Coordinadora:**

Sonia Santos Lasasa

### **Autoras:**

Ana Beatriz Gago Veiga

Nuria González García

Sonia Santos Lasasa





### 3.1 MIGRAÑA, MUJER Y ANTICONCEPCIÓN

*Sonia Santos Lasaosa*

La migraña es dos veces más común en mujeres que en hombres. Sin embargo, esta diferencia comienza después de la pubertad, ya que, durante la infancia, la prevalencia es similar en niños y niñas, y a medida que estas últimas empiezan a experimentar cambios hormonales, su frecuencia aumenta. En la evolución de esta cefalea primaria influyen no solo la menstruación, sino también la menarquia, el embarazo, la menopausia y el uso de fármacos anticonceptivos o de terapia hormonal de sustitución. Por otro lado, durante la menstruación, las mujeres tienen ataques de migraña más prolongados, de mayor intensidad y con una menor respuesta a triptanes<sup>1</sup>.

Todo ello parece relacionado con la fluctuación y caída de los niveles de estrógenos en los diferentes procesos hormonales descritos, lo que influye en la modulación del dolor a través de una disfunción serotoninérgica<sup>2</sup>. De hecho, ya en 1996 Lichten describió cómo la administración de un compuesto de estradiol desencadenaba migraña en mujeres que previamente habían descrito episodios de migraña menstrual (MM), cuyos criterios diagnósticos, así como los de la migraña relacionada con la menstruación, se recogen en la [tabla 1](#)<sup>3,4</sup>. Además, se ha demostrado en modelos animales que niveles altos de estrógenos incrementan la susceptibilidad al mecanismo de la depresión cortical propagada<sup>5</sup>. Se explicaría así la mayor prevalencia de migraña con aura (MCA) durante la gestación, y el hecho de que la migraña durante la menstruación tan solo en raras ocasiones asocie aura. Finalmente, sabemos que las pacientes con migraña tienen una caída más rápida de los niveles de estrógenos durante los 5 días siguientes al pico luteínico<sup>6</sup>.

**Existen dos tipos de anticonceptivos:** hormonales (compuestos de hormonas femeninas) y no hormonales. Los más utilizados son los anticonceptivos hormonales combinados orales, compuestos por dosis bajas de estrógenos y progestágenos. Los estrógenos asocian un riesgo pequeño, pero presente, de trastornos cardiovasculares, como enfermedad vascular cerebral, trombosis venosa profunda o infarto de miocardio (más elevado a partir de 35 microgramos de etinilestradiol). Por ello, no son la opción más adecuada en mujeres con migraña y riesgo vascular<sup>7</sup>. En este sentido, el riesgo absoluto de ictus isquémico en mujeres de 20 a 44 años y uso de tratamiento anticonceptivo hormonal es de 6,3/100 000, y se eleva a 25,4/100 000 en pacientes con migraña sin aura (MSA) y a 36,9/100 000 en pacientes con MCA. En el grupo de mujeres sin tratamiento hormonal contraceptivo, el riesgo absoluto es de 2,5, 4 y 5,9/100 000, respectivamente<sup>7</sup>.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la migraña menstrual y migraña relacionada con la menstruación según la CIC-3<sup>4</sup>**Migraña menstrual pura sin aura**

- A. Crisis, en mujer con menstruación<sup>1</sup>, que cumplen los criterios de migraña sin aura y el criterio B
- B. Existen evidencias documentadas y registradas de manera prospectiva durante como mínimo tres ciclos menstruales consecutivos que confirman que las crisis se producen únicamente en el día  $1 \pm 2$  (p. ej., de los días  $-2$  a  $+3$ )<sup>2</sup> de la menstruación<sup>1</sup> en al menos dos de los tres ciclos y en ningún otro momento del mismo

**Migraña relacionada con la menstruación**

- A. Crisis, en mujer con menstruación<sup>1</sup>, que cumplen los criterios de migraña sin aura y el criterio B
- B. Existen pruebas documentadas y registradas de manera prospectiva durante como mínimo tres ciclos menstruales consecutivos que confirman que las crisis se producen en el día  $1 \pm 2$  (p. ej., de los días  $-2$  a  $+3$ )<sup>2</sup> de la menstruación<sup>1</sup> en al menos dos o de los tres ciclos y en otros momentos del ciclo

<sup>1</sup>Para los propósitos de esta clasificación, la menstruación se considera una hemorragia endometrial resultado del ciclo menstrual normal o de la supresión de progestágenos exógenos, como en el caso de los anticonceptivos orales combinados o la hormonoterapia sustitutiva; <sup>2</sup>El primer día de la menstruación es el día 1 y el día anterior es el día  $-1$ ; no hay día 0.

**CIC-3:** Clasificación Internacional de Cefaleas 3<sup>era</sup> edición.

Por ello, en nuestra práctica clínica, debemos seguir una serie de recomendaciones en relación al inicio de tratamiento hormonal en mujeres con migraña:

- En mujeres que quieren iniciar un tratamiento anticonceptivo hormonal, debe realizarse una detallada anamnesis de su migraña, valorar la existencia de aura y de factores de riesgo vascular (nivel de evidencia 1C)<sup>7</sup>.
- En mujeres con MCA no se recomienda la prescripción de tratamiento hormonal combinado (comprimido, parche, anillo vaginal) que contenga etinilestradiol y 17-beta-estradiol (nivel de evidencia 2C)<sup>7</sup>. En mujeres con MCA que inician tratamiento anticonceptivo, se recomienda la anticoncepción no hormonal [preservativo, dispositivo intrauterino (DIU) de cobre] o solo con progesterona (comprimido, implante subdérmico, inyección depot, o DIU liberador de levonorgestrel) (nivel de evidencia 1C)<sup>7</sup>. Desogestrel a la dosis de 75 microgramos/día mejora la migraña relacionada con la menstruación, la MM y puede mejorar la migraña fuera del ciclo menstrual. Es el más indicado en pacientes con riesgo cardiovascular<sup>6</sup>.

- En mujeres con MSA que deseen iniciar un tratamiento hormonal anticonceptivo y tengan factores de riesgo vascular (tabaquismo, obesidad, hipertensión arterial, antecedente de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o enfermedad cardiovascular), se recomienda anticoncepción no hormonal o solo con progesterona (nivel de evidencia 1C)<sup>7</sup>.
- En mujeres con MSA que deseen iniciar un tratamiento hormonal anticonceptivo y no tengan factores de riesgo vascular, se recomienda anticoncepción hormonal combinada con  $\leq 35$  microgramos de etinilestradiol con un control estricto de las características de la migraña y la frecuencia de los ataques. Debe valorarse, no obstante, el riesgo/beneficio respecto al resto de opciones (nivel de evidencia 1C)<sup>7</sup>.
- En mujeres con migraña, con o sin aura, y síndrome de ovario poliquístico y/o endometriosis, se debe plantear tratamiento hormonal combinado o solo con progesterona (nivel de evidencia 2C)<sup>7</sup>.
- Si una mujer en tratamiento anticonceptivo hormonal debuta con MSA, o presenta aura *de novo*, con una clara relación temporal con el inicio de la terapia, se recomienda cambiar a terapia no hormonal o solo con progesterona (nivel de evidencia 2C)<sup>7</sup>.

Como ya se ha explicado, la administración habitual de hormonas puede asociarse al incremento en la frecuencia o intensidad de una migraña de base o a la aparición de una nueva cefalea. Si esta guarda una estrecha relación temporal con el inicio de tratamiento con hormonas exógenas, se sigue la norma general y se clasifica como 8.1.12 *Cefalea atribuida a hormonas exógenas* de la Clasificación Internacional de las Cefaleas<sup>4</sup>. Si la paciente refiere la cronificación o el empeoramiento significativo de su migraña previa, se debería asignar tanto el diagnóstico inicial de su cefalea como el diagnóstico de la 8.1.12.

Un escenario distinto es el de aquellas mujeres cuyos ataques de migraña predominan en el intervalo de los siete días correspondientes a la toma de placebo, tras un consumo diario de estrógenos exógenos durante tres semanas o más (por lo general durante el periodo libre de tratamiento con anticonceptivos orales combinados o después de un ciclo de estrogenoterapia sustitutiva). En esta situación, la mujer recibirá un segundo diagnóstico, 8.3.3. *Cefalea por supresión de estrógenos*<sup>4</sup> cuyos criterios se recogen en la **tabla 2**. Se recomienda entonces el tratamiento continuado, no en ciclos de tres semanas, durante unos meses. Esta pauta deberá evitarse en mujeres con MCA y MSA que asocien factores de riesgo vascular<sup>6</sup>.

Por último, hay muchas mujeres cuya migraña mejora conforme se acercan a la menopausia, aunque no siempre es así. En algunos casos pueden experimentar un empeoramiento transitorio de los ataques a medida que sus periodos menstruales se vuelven más irregulares. En estos casos, debemos evitar la administración de estrógenos sintéticos en pacientes con MCA, si bien se permiten los estrógenos naturales<sup>8</sup>.

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de la cefalea por supresión de estrógenos según la CIC-3<sup>4</sup>

**Cefalea por supresión de estrógenos**

- A. Cefalea o migraña que cumple el criterio C
- B. Consumo diario de estrógenos durante  $\geq 3$  o más semanas que es interrumpido
- C. La causalidad queda demostrada mediante los dos criterios siguientes:
  - La cefalea o migraña se desarrolla dentro de los 5 días siguientes al último consumo de estrógenos
  - La cefalea o migraña se resuelve dentro de los 3 días siguientes a su aparición
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la clasificación

**CIC-3:** Clasificación Internacional de Cefaleas 3<sup>era</sup> edición.

## 3.2 TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA EN EL EMBARAZO, LACTANCIA Y PUERPERIO

*Nuria González García*

### 3.2.1 Introducción

La migraña es una de las patologías más prevalentes sobre todo en mujeres en edad fértil y por ello es un motivo de consulta muy frecuente durante el embarazo y el puerperio. En general, la mayoría de mujeres experimenta durante la gestación una gran mejoría de la frecuencia e intensidad de sus ataques. Esta mejoría, que se produce sobre todo a partir del segundo y tercer trimestre, puede llegar en algunos casos hasta la desaparición completa del dolor en el tercer trimestre. Esto es particularmente cierto para las migrañas sin aura, mientras que las formas con aura mejoran en menor porcentaje. De hecho, el aura puede incluso aparecer por primera vez en el embarazo, probablemente en relación con los elevados niveles de estrógenos que facilitan la depresión cortical propagada<sup>5</sup>. En cuanto al puerperio, la norma es la recidiva. Hasta un tercio de las mujeres vuelve a empeorar durante la primera semana y más del 50 % en el primer mes, en relación con la caída de los niveles de estrógenos, mayor estrés y menor descanso<sup>9</sup>. Varios trabajos han atribuido cierto papel protector a la lactancia materna, aunque muchas pacientes empeoran también en este periodo. Esto se podría justificar por el efecto anovulatorio de la prolactina que mantiene niveles de estrógenos más estables y cierto papel antinociceptivo de la oxitocina y prolactina<sup>10,11</sup>.

### 3.2.2 Tratamiento farmacológico de la migraña en embarazo y lactancia

#### Tratamiento de la migraña durante el embarazo

Es importante recalcar que no existen ensayos clínicos o estudios reglados del uso de fármacos durante el embarazo, ya que las gestantes constituyen un grupo de población que queda siempre excluido. Los datos de seguridad son de series retrospectivas y principalmente los tenemos de las moléculas más antiguas. Hasta el año 2015, para estratificar la seguridad durante el embarazo, se empleaba la escala de la FDA (Food and Drug Administration) que clasificaba los fármacos desde A (seguro) a X (contraindicado). Sin embargo, por considerarse demasiado simplista y obsoleta en algún aspecto, desde esa fecha se ha interrumpido y no se debe recurrir a ella. En la actualidad, la decisión se evaluará de forma individual en cada paciente sabiendo

que ninguna opción está exenta de riesgos. Para ellos disponemos de bases de datos, aunque todas ellas hasta ahora son de suscripción<sup>12</sup>.

### ■ Tratamiento sintomático

En los ataques de intensidad leve o moderada, el paracetamol se considera el tratamiento de primera elección y siempre se ha contemplado como la opción más segura. Sin embargo, hay revisiones recientes que asocian su uso repetido con alteraciones en el neurodesarrollo y respiratorias<sup>12</sup>. Respecto a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el más seguro es el ibuprofeno (por trayectoria y farmacocinética). El uso de este grupo se ha relacionado con riesgo de aborto en el primer trimestre y algunas malformaciones congénitas (paladar hendido o cardiovasculares). Los AINE están absolutamente contraindicados a partir de la semana 30 por riesgo de cierre precoz del *ductus arterioso*<sup>13</sup>. La metoclopramida parece una opción segura con un amplio uso en ginecología para tratar las náuseas o la hiperemesis gravídica. El ondansetrón sí se ha relacionado con el desarrollo de paladar hendido<sup>14</sup>. Para los ataques más intensos, o que no responden a otras opciones, se puede emplear sumatriptán, que de los siete triptanes es del que más datos de seguridad disponemos. El resto no se puede considerar igual de seguro por falta de información<sup>15</sup>. Contamos con varios estudios que refrendan su seguridad, y un metanálisis donde se comparan los resultados de embarazos expuestos y no expuestos a triptanes, sin que estos se hayan podido relacionar con parto prematuro, malformaciones congénitas mayores o menores o abortos espontáneos<sup>16</sup>.

### ■ Tratamiento preventivo

La decisión de emplear un tratamiento preventivo partirá de proporcionar a las pacientes no solo el conocimiento de los riesgos de cada opción terapéutica, sino de la evolución de la migraña durante el embarazo, ya que la mayoría de mujeres mejora sobre todo tras el primer trimestre y los tratamientos empleados tienen cierta latencia en su actuación. Se intentará en primer lugar el uso de estrategias no farmacológicas. En casos indicados por frecuencia y/o gravedad de los ataques, existen ciertos fármacos con mayor nivel de seguridad. En la medida de lo posible, lo ideal es evitarlos durante el primer trimestre, donde existe mayor riesgo de teratogenicidad. El propranolol sería de primera línea, si bien se ha relacionado con mayor riesgo de retraso de crecimiento intrauterino y de bradicardia, hipotensión e hipoglucemia fetal, por lo que habría que hacer un mayor seguimiento de las pacientes que lo utilicen<sup>17</sup>. Respecto al magnesio intravenoso hace unos años cambió su nivel de seguridad, ya que se vio que el sulfato de magnesio empleado durante más de 5 días para el tratamiento tocolítico

se asociaba a un mayor riesgo de malformaciones esqueléticas. Desde entonces, la seguridad del magnesio oral no está bien establecida y ha sido objeto de controversia. Existen series recientes y algún estudio en ginecología que sí apoyan el uso de magnesio oral como preventivo<sup>18</sup>. Los bloqueos anestésicos del nervio occipital son una muy buena opción, cada vez más usada, por su eficacia y seguridad. La lidocaína se considera algo más segura que el resto de anestésicos locales<sup>19</sup>. La amitriptilina a dosis bajas se podría considerar un tratamiento de segunda línea. Respecto a la toxina botulínica podría emplearse sobre todo en pacientes que ya estuvieran previamente recibiendo por migraña crónica, si bien en general no se recomienda iniciar este tratamiento en el embarazo. Disponemos de datos de seguridad en animales, en casos de botulismo sistémico y un estudio bastante reciente en vida real de 45 pacientes con un seguimiento de 9 años, sin que se hayan reportado alertas sobre el desarrollo del embarazo o la aparición de malformaciones<sup>20</sup>.

Las nuevas moléculas frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), concretamente los anticuerpos monoclonales, están contraindicados durante el embarazo y la lactancia. Se recomienda antes de iniciar la gestación un periodo de lavado de 5 vidas medias, hasta alcanzar el periodo estacionario (unos 6 meses) en mujeres que estuvieran en tratamiento. Los datos de seguridad en animales no han mostrado alteraciones en el desarrollo del feto, y recientemente se ha publicado una actualización de los datos de seguridad en embarazadas donde tampoco destacan datos de toxicidad<sup>21</sup>.

### **Tratamiento de la migraña durante la lactancia**

Como ya se ha dicho anteriormente, durante el puerperio la mayoría de pacientes empeora, lo que puede suponer mayor necesidad de tratamiento que durante la gestación. De nuevo la información de la que disponemos se obtiene de bases de datos, algunas gratuitas como la web <https://www.e-lactancia.org/>, y otras internacionales<sup>22</sup>. En relación con los fármacos empleados en la lactancia debemos tener en cuenta que su seguridad puede cambiar en casos de niños prematuros o con patologías<sup>23</sup>.

#### **■ Tratamiento sintomático**

El paracetamol es nuevamente la opción preferida, seguida de ibuprofeno, ya que de todos los AINE es el que tiene una excreción menor en la leche materna y el más estudiado en lactantes<sup>24</sup>. Dentro de los triptanes, los más seguros son el sumatriptán y el eletriptán. Para las náuseas se recomiendan la metoclopramida o la domperidona. Con la metoclopramida se han descrito reacciones extrapiramidales en los lactantes y al aumentar la prolactina puede aumentar la producción de leche materna<sup>23</sup>.

### ■ Tratamiento preventivo

Durante el puerperio y lactancia las opciones terapéuticas son muy similares. De nuevo, los bloqueos anestésicos son una de las opciones más seguras y cómodas para las pacientes. En cuanto a fármacos orales, el propranolol es de primera opción, vigilando la posibilidad de hipoglucemia del lactante. La amitriptilina también parece que se excreta en cantidades muy bajas, aunque debemos vigilar la aparición de somnolencia. El magnesio y la ribloflavina también se consideran seguros. En cuanto a la toxina botulínica tipo A, no está bien establecida su seguridad, aunque probablemente no se excrete en leche. Como hemos mencionado en el epígrafe anterior, los fármacos antiCGRP en la actualidad están contraindicados en la lactancia, aunque dado el gran tamaño molecular, es muy improbable que pasen a la leche y menos aún que sean absorbidos en el tracto digestivo del lactante<sup>24,25</sup>.

### 3.3 HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL EN LA MUJER

*Ana Beatriz Gago Veiga*

La hipertensión intracraneal se puede producir por distintas causas, como lesiones ocupantes de espacio, trombosis venosa o hemorragia cerebral, que serán comentadas en otros apartados de esta misma guía. Por ello, en este capítulo nos centraremos en la hipertensión intracraneal idiopática (HII), enfocándonos en los aspectos más específicos de la mujer.

#### 3.3.1 Criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas

En la **tabla 3** se describen los criterios diagnósticos tanto de la HII como de la cefalea atribuida a la misma<sup>4,27</sup>. La mayoría de los pacientes con HII presentan cefalea, *tinnitus* pulsátil y alteraciones visuales como pérdida de la visión periférica, oscurecimientos transitorios o diplopia horizontal. También pueden referir dolor de espalda, mareos y alteraciones cognitivas. El papiledema es una característica distintiva de la HII, aunque es inhabitual como síntoma único y, si no se trata, podría provocar atrofia óptica y déficit visual permanente<sup>28</sup>. Asimismo, es frecuente que los pacientes con HII desarrollen cefalea crónica, generalmente resistente al tratamiento, que reduce significativamente su calidad de vida<sup>29</sup>.

#### 3.3.2 Epidemiología y factores de riesgo

La HII se considera una entidad rara, con una incidencia anual entre 2,26 y 4,69 por 100 000 según la cohorte más grande hasta la fecha<sup>30</sup>. La obesidad (>90 %), el sexo femenino y la edad reproductiva son factores asociados significativamente con la HII<sup>31</sup>. Además, es muy probable que esta entidad esté infradiagnosticada, debido a su similitud fenotípica con la migraña y el perfil habitual de paciente en el que se presenta; es posible que, en los próximos años, aumente su incidencia considerando el incremento de las tasas de obesidad en la sociedad.

La HII también puede aparecer en varones, niños, ancianos o pacientes con normopeso, pero en estos casos es particularmente importante descartar causas secundarias. En varones la HII es poco común, pero cabe señalar que estos tienen más probabilidades de desarrollar una pérdida visual grave<sup>32</sup>, y en estos casos parece que el peso no tiene tanta relevancia<sup>33</sup>. En la edad pediátrica la diferencia entre sexos no es tan clara y

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de hipertensión intracraneal idiopática de Friedman y criterios diagnósticos de cefalea atribuida a HII según la CIC-3**Criterios diagnósticos de hipertensión intracraneal idiopática (Friedman)**

1. Papiledema
2. Exploración neurológica normal (excepto parálisis del VI par)
3. Neuroimagen: parénquima cerebral normal (no hidrocefalia, lesión ocupante de espacio o realce meníngeo). Se debe excluir trombosis venosa cerebral
4. LCR normal
5. Elevación de la presión de apertura >25 cm

**Criterios diagnósticos de hipertensión intracraneal idiopática (CIC)**

- A. Cefalea nueva o agravamiento significativo<sup>1</sup> de una cefalea preexistente que cumple el criterio C
- B. Presenta las dos características siguientes:
  1. Se ha diagnosticado HII
  2. Presión de apertura >25 cm
- C. Cualquiera de las siguientes características:
  1. Aparición o agravamiento significativo que guarda relación temporal con la hipertensión intracraneal idiopática o condujo a su descubrimiento.
  2. La cefalea presenta una de las características siguientes, o ambas:
    - Acúfeno pulsátil
    - Papiledema
- D. No atribuible a otro trastorno

**HII:** Hipertensión intracraneal idiopática; **LCR:** Líquido cefalorraquídeo; **CIC3:** Clasificación Internacional de Cefaleas 3<sup>era</sup> edición.

la tasa de obesidad en este grupo etario no es distinta de la de los controles sanos. En edades por encima de los 45 años, también se difumina esta diferencia.

### 3.3.3 Patogénesis

Aunque se han propuesto muchas teorías para HII, su fisiopatología sigue siendo desconocida. La evidencia reciente sugiere que la HII es una enfermedad de desregulación metabólica con un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular<sup>34</sup>.

Debido a que la mayoría de los pacientes con HII son mujeres en edad fértil, es lógico atribuir un papel importante a los factores hormonales, si bien hasta el momento

todos los datos son observacionales. Durante la etapa fértil de la mujer, la aportación exógena o los altos niveles de estrógenos en el embarazo no parecen implicar mayor riesgo de HII. En cambio, el papel de la testosterona sí parece ser más relevante. Esta contribuye al reparto específico de la grasa según el sexo (en hombres los niveles bajos se asocian con un aumento de grasa visceral, mientras que en las mujeres parece revertirse esta asociación). Por tanto, esta distribución de grasa intraabdominal y visceral puede ser la característica común que vincule la HII con el síndrome de ovario poliquístico (exceso de andrógenos) en mujeres y el hipogonadismo (deficiencia de andrógenos) en hombres, dado que la distribución de la grasa y las influencias hormonales que la modifican y la acompañan, pueden ser tan importantes como la adiposidad total en la patogenia de la HII<sup>35</sup>. Su influencia es de interés emergente, particularmente porque el tejido adiposo se considera cada vez más como un órgano endocrino, cuyas propiedades y secreciones hormonales dependen crucialmente de su distribución regional en el cuerpo. Se sabe que la obesidad promueve factores pro-inflamatorios como la leptina, la cual podría facilitar la hipersecreción de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el epitelio de los plexos coroideos a través de un aumento de la actividad de la ATPasa Na/K. Se está investigando también el papel potencial de las incretinas como el glucagón-like peptide-1 (GLP-1) en la regulación del LCR, dado que el GLP-1 podría tener una función en el plexo coroideo y en modelos animales la administración de un agonista de receptor GLP-1 reduce la HII por inhibición de la actividad ATPasa Na/K. Existen otros factores metabólicos implicados como el sistema angiotensina-aldosterona o el corticoideo<sup>36</sup>.

### 3.3.4 HII y contracepción

En la literatura más reciente se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales no se asocian con aumento de la incidencia de la HII, por lo que actualmente no están contraindicados y no hay un método anticonceptivo preferido<sup>37</sup>.

Cuando exista una clara relación temporal entre el inicio de la anticoncepción hormonal y la elevación de la presión intracraneal, se podría valorar retirar el anticonceptivo inicialmente e investigar posibles causas secundarias, especialmente coagulopatías.

Por otra parte, dado que topiramato es un fármaco utilizado en esta patología, deberíamos advertir a nuestras pacientes de que puede reducir la eficacia de la píldora anticonceptiva, sobre todo si la dosis supera los 200 mg/día.

### 3.3.5 HII y embarazo

- **Planificación:** Deberíamos instar a nuestras pacientes con HII a tener un peso saludable [con un índice de masa corporal (IMC) menor de 25] antes de comenzar a planificar un embarazo o al menos intentar reducir el peso entre un 5-10 %. La cirugía bariátrica también podría ser una opción. Después de la misma, se recomienda esperar al menos 18 meses antes de concebir para permitir un correcto manejo de las deficiencias nutricionales<sup>37</sup>.

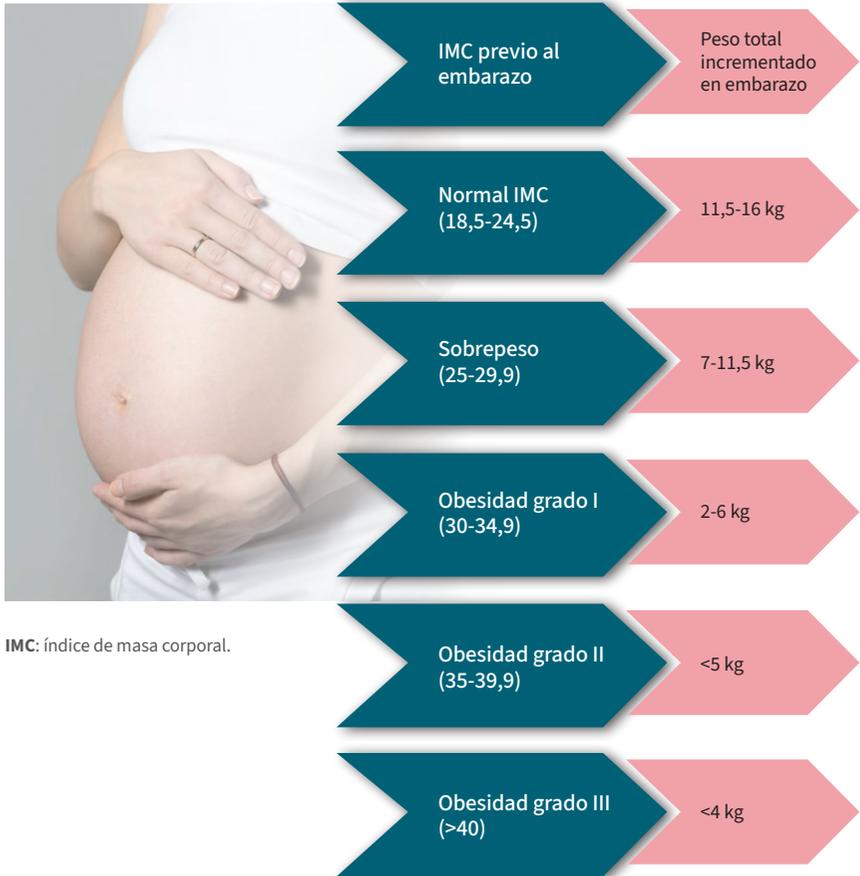
Debido a que la acetazolamida y topiramato pueden tener efectos teratogénicos<sup>38</sup>, lo óptimo sería también estar en una situación de remisión de la patología o con papiledema leve. Para ello se recomienda la verificación con una tomografía de coherencia óptica (OCT). En línea con las Directrices de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), se debe suplementar con ácido fólico al menos de 1 a 3 meses antes de la concepción y continuar durante el primer trimestre de embarazo, al menos con 0,4 mg diarios, recomendando a aquellas mujeres con un IMC >30 una dosis mayor (5 mg) ya que la obesidad es un factor de riesgo para los defectos del tubo neural<sup>39</sup>.

- **Durante el embarazo:** Debemos hacer un seguimiento estricto de la paciente con HII, al menos trimestralmente, pero con mayor frecuencia si no está controlada la enfermedad. En líneas generales, las pacientes con un cuadro estable evolucionan muy bien y su curso evolutivo es similar al de aquellas que nunca estuvieron embarazadas. Sin embargo, los nuevos casos diagnosticados, aunque son más inhabituales, tienen un papiledema más grave<sup>40</sup>.

El control del peso es un tema clave en la HII. La pérdida de peso es un modificador de la enfermedad y puede incluso hacer remitir el cuadro, mientras que el aumento de peso puede exacerbarla. Es importante durante el embarazo un seguimiento nutricional y realizar ejercicio adaptado a este periodo de la vida, ya no solo por el aumento de peso, sino por la persistencia y no bajada tras el mismo, que puede incrementarse en sucesivos embarazos, aumentando el riesgo de empeoramiento o recurrencia de la HII. En la **figura 1** se indican las recomendaciones generales según peso previo, pero siempre se ha de tener en cuenta también otras posibles comorbilidades de la madre como diabetes gestacional.

El manejo de la cefalea durante el embarazo es de especial importancia. Lo primero es descartar banderas rojas, especialmente empeoramiento del papiledema. El fenotipo del dolor de la HII es típicamente migrañoso, y aquí el bloqueo anestésico con lidocaína al 1 % también puede ser una alternativa terapéutica muy útil.

Figura 1.



Las punciones lumbares (PL) seriadas han quedado relegadas en los últimos años, pero pueden ofertarse en ciertas situaciones como un tratamiento a corto plazo, especialmente en el primer trimestre, ya que a partir de entonces el cuadro podría mejorar de forma natural<sup>37</sup>.

La indicación quirúrgica viene determinada por la gravedad del papiledema, valorada mediante OCT (espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y volumen de la cabeza del nervio óptico) y el impacto en la función visual medida por los campos

visuales formales. Una HII activa debe tener una supervisión estricta por un neuro-oftalmólogo y neurólogo para detectar estos empeoramientos además de las PL. La derivación ventriculoperitoneal ha sido recomendada por consenso como el procedimiento quirúrgico óptimo para la derivación de LCR ya que tiene la mayor evidencia de eficacia en HII<sup>41</sup>. Sin embargo, existe un mayor riesgo de fallo debido al aumento de la presión intraabdominal al final del embarazo. Por esta razón, algunos cirujanos prefieren la derivación lumboperitoneal en el embarazo, aunque técnicamente puede ser más difícil por el útero grávido. Se debe matizar también que aquellas pacientes con derivaciones colocadas antes de la gestación pueden tener un embarazo y parto normales. La fenestración de la vaina del nervio óptico se realiza con menos frecuencia por lo que la tasa de complicaciones podría llegar a ser más alta y existen pocos datos sobre la respuesta a largo plazo. Además, el procedimiento descomprime los nervios ópticos, pero no necesariamente ayuda al dolor de cabeza. Si bien, ante los posibles problemas de derivación del LCR, este procedimiento puede ser de elección en función de la experiencia local. La colocación de *stent* en el seno venoso dural requiere un procedimiento previo y anticoagulación posterior, que potencialmente podría complicar aún más el embarazo. Su uso sigue siendo controvertido, con evidencia solo de series de casos y no de ensayos clínicos aleatorizados, por lo que no sería recomendable en este periodo<sup>37</sup>.

- **Parto:** La gran mayoría de las mujeres con HII puede tener un parto vaginal normal, con anestesia raquídea o epidural si es necesario (debe tenerse especial precaución en pacientes con derivación lumboperitoneal), siempre que el papiledema esté estable o la HII esté en remisión. La decisión de cesárea debe ser por motivos obstétricos<sup>37</sup>. Sin embargo, las pacientes con papiledema grave deben ser manejadas en un centro especializado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lichten EM. Menstrual migraine and treatment options. *Headache* 2018; 58: 145-6.
2. Genazzani AR, Petraglia F, Volpe A, Facchinetti F. Estrogen changes as a critical factor in modulation of central opioid tonus: possible correlation with postmenopausal migraine. *Cephalalgia* 1985;5:212-4.
3. Lichten EM, Lichten JB, Whitty A, Pieper D. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: The depo-estradiol challenge test. *Headache* 1996;36:367-70.
4. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
5. Chauvel V, Multon S, Schoenen J. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: Modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura. *Cephalalgia* 2018;38:427-436.
6. Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, Lipton RB, Derby CA. Sex hormones in women with and without migraine. Evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology* 2016;87:49-56.
7. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain* 2017;18:108.
8. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al. Effects of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain* 2018;19:76.
9. Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: A prospective study. *Cephalalgia*. 2003;23(3):197-205.
10. Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(7):1-6.
11. Burch R. Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Headache*. 2020;60(1):200-16.
12. Nilsen K, Staff AC, Krogsrud SK. Paracetamol use in pregnancy: Not as safe as we may think? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023:1-5.
13. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Dolores Piloni M, et al. Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Pregnancy: Impact on the Fetus and Newborn. *Curr Drug Metab*. 2012;13(4):474-90.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (AEMPS). Ondansetrón: Riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo. *Nota Inf*. 2019;8-10.
15. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan safety during pregnancy: A Norwegian population registry study. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(9):759-69.

16. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to Triptan medications: A meta-analysis. *Headache*. 2015;55(4):490-501.
17. Bergman JEH, Lutke LR, Gans ROB, Addor M-C, Barisic I, Cavero-Carbonell C, et al. Beta-Blocker Use in Pregnancy and Risk of Specific Congenital Anomalies: A European Case-Malformed Control Study. *Drug Saf*. 2018;41(4):415-27.
18. Burch R. Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Headache J Head Face Pain*. 2020;60(1):200-16.
19. Govindappagari S, Grossman TB, Dayal AK, Grosberg BM, Vollbracht S, Robbins MS. Peripheral Nerve Blocks in the Treatment of Migraine in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(6):1169-74.
20. Wong HT, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *J Headache Pain*. 2020;21(1):4-9.
21. Nosedá R, Bedussi F, Gobbi C, Ceschi A, Zecca C. Safety profile of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide system in pregnancy: Updated analysis in VigiBase®. *Cephalalgia*. 2023;43(4).
22. Drugs and Lactation Database (LactMed). [ncbi.nlm.nih.gov/ books/NBK501922/](https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/).
23. Rayhill M. Headache in Pregnancy and Lactation. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2022;28(1):72-92.
24. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner LJ aco., Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(4):209-19.
25. Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing Migraine During Pregnancy and Lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(4):40.
26. van Casteren DS, van den Brink AM, Terwindt GM. Migraine and other headache disorders in pregnancy. 1st ed. Vol. 172, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2020. 187-199 p.
27. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013;81(13):1159-65.
28. Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, Lampl C, Jensen RH, Sinclair AJ. European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain* 2018;19(1):93.
29. Mollan SP, Grech O, Sinclair AJ. Headache attributed to idiopathic intracranial hypertension and persistent post-idiopathic intracranial hypertension headache: A narrative review. *Headache* 2021;61(6):808-16.
30. Mollan SP, Aguiar M, Evison F, Frew E, Sinclair AJ. The expanding burden of idiopathic intracranial hypertension. *EYE* 2019;33(3):478-85.
31. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management and future directions. *Lancet Neurol* 2016;15:78-91.
32. Bruce BB, Kedar S, Van Stavert GP, Monaghan D, Acierno MD, Braswell RA, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology* 2009;72(4):304-9.
33. Contreras-Martin Y, Bueno-Perdomo JH. Hipertensión intracraneal idiopática: análisis descriptivo en nuestro medio. *Neurología* 2015;30(2):106-10.
34. Westgate CS, Botfield HF, Alimajstorovic Z, Yiangou A, Walsh M, Smith G, et al. Systemic and adipocyte transcriptional and metabolic dysregulation in idiopathic intracranial hypertension. *JCI Insight* 2021;6(10).

35. Fraser JA, Bruce B, Rucker J, Fraser L-A, Atkins EJ, Newman NJ, et al. Risk factors for idiopathic intracranial hypertension in men: a case-control study. *J Neurol Sci* 2010;290(1-2):86-9.
36. Wang MTM, Bhatti MT, Danesh-Meyer HV. Idiopathic intracranial hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. *J Clin Neurosci* 2022; 95: 172-9.
37. Thaller M, Wakerley BR, Abbott S, Tahrani AA, Mollan SP, Sinclair AJ. Managing idiopathic intracranial hypertension in pregnancy: practical advice. *Pract Neurol* 2022;22(4):295-300.
38. Falardeau J, Lobb BM, Golden S, Maxfield SD, Tanne E. The use of acetazolamide during pregnancy in intracranial hypertension patients. *J Neuroophthalmol* 2013;33(1):9-12.
39. McAuliffe FM, Killeen SL, Jacob CM, Hanson MA, Hadar E, McIntyre HD, et al. Management of pre-pregnancy, pregnancy, and postpartum obesity from the FIGO Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee: A FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) guideline. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;151 Suppl 1:16-36.
40. Thaller M, Homer V, Mollan SP, Sinclair AJ. Disease course and long-term outcomes in pregnant women with idiopathic intracranial hypertension: The IIH prospective maternal health study. *Neurology* 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000206854>
41. Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci CL, Wakerley BR, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(10):1088-100.



## CAPÍTULO 4

# Enfermedades desmielinizantes

### **Coordinadora:**

Mar Mendibe Bilbao

### **Autoras:**

Sara Eichau Madueño

Luciana Midaglia

Celia Oreja Guevara

Lucía Romero Pinel

Mar Tintoré Subirana

Angela Vidal Jordana





## **4.1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SU RELACIÓN CON EL GÉNERO, PLANIFICACIÓN DE EMBARAZO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DURANTE EL EMBARAZO**

*Lucía Romero Pinel*

La esclerosis múltiple (EM) se diagnostica en tres mujeres por cada hombre y mayoritariamente en edad fértil. Además de una mayor incidencia de la enfermedad en el sexo femenino, existen diferencias entre ambos sexos en el curso clínico y en la evolución de la enfermedad. Otro aspecto importante a tratar en este capítulo viene dado por el hecho de que un porcentaje importante de personas con EM expresa su deseo genésico tras el inicio de la enfermedad, y los neurólogos hemos de ayudar a planificar el mejor momento para cumplir dicho deseo teniendo en cuenta el equilibrio entre el beneficio y el riesgo tanto para la madre con EM como para el hijo.

### **4.1.1 Diferencias por sexos en EM**

La EM es una enfermedad predominantemente del sexo femenino. La ratio por sexos es de 3 mujeres por cada hombre y esta ratio ha aumentado a lo largo de los años<sup>1</sup>. La incidencia de la EM aumenta en las mujeres, pero tan solo en las formas en brotes. Los hombres tienen mayor predisposición que las mujeres a desarrollar la forma primaria progresiva (EMPP) de la enfermedad. La EMPP es el único fenotipo de EM en el que el sexo femenino no es predominante, sino que muestra una ratio de 1:1 entre hombres y mujeres.

La EM presenta un pronóstico peor en los hombres que en las mujeres. Ellos se recuperan peor de los brotes, muestran una mayor pérdida de volumen cerebral, más deterioro cognitivo, mayor discapacidad y en ellos un mayor porcentaje de las formas en brotes muestra transición a la forma secundaria progresiva<sup>2</sup>.

Diferentes hipótesis pueden explicar estas discrepancias entre ambos sexos, derivadas de factores hormonales, así como genéticos y epigenéticos<sup>3</sup>.

### **4.1.2 Planificación familiar y fertilidad en EM**

Es preciso que los neurólogos informemos a las personas con EM, tanto a hombres como a mujeres, acerca de todos los aspectos relacionados con la planificación fami-

liar<sup>4</sup>, así como con el uso de métodos anticonceptivos<sup>5</sup>. No existen datos concluyentes que indiquen que la EM afecte a la fertilidad. Se ha descrito un menor número de hijos en series de pacientes con EM, pero se cree que esto es debido sobre todo a una menor decisión reproductiva<sup>6</sup>. Aunque inicialmente el uso de técnicas de reproducción asistida se había asociado a un aumento de la tasa de brotes tras el procedimiento<sup>7</sup>, estudios más recientes y más amplios no han hallado dicho aumento<sup>8</sup>. Se recomienda potenciar e implementar unidades multidisciplinarias que permitan aconsejar sobre la planificación apropiada del embarazo, así como del uso de técnicas de reproducción asistida que minimicen los riesgos en pacientes con EM<sup>9</sup>.

#### **4.1.3 Embarazo y parto en EM**

El riesgo de padecer EM en la descendencia de las personas con EM está aumentado respecto a la población general. El riesgo ajustado por edad en los hijos de las personas con esclerosis múltiple se sitúa en torno al 2-3,5 % y hasta el 20 % si ambos progenitores están afectados<sup>10</sup>. Sin embargo, la EM no provoca efectos negativos sobre el embarazo, no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas ni de abortos y tampoco hay mayor riesgo en el momento del parto. Algunos estudios han objetivado una mayor tasa de cesáreas electivas, así como de bajo peso al nacer<sup>11</sup>. No existe contraindicación para el uso de anestesia epidural o general en el parto<sup>12</sup>.

#### **4.1.4 EM en el embarazo y posparto**

Es bien conocido el efecto protector del embarazo en la ocurrencia de brotes, debido a los cambios hormonales producidos, con un aumento posterior en los primeros meses tras el parto. Los brotes en el año previo al embarazo o durante el embarazo aumentan el riesgo de brotes en el posparto. Por ello, es aconsejable que el embarazo se lleve a cabo tras una etapa de estabilidad de la enfermedad. Sin embargo, estos cambios en la tasa de brotes, aunque influyen en la discapacidad a corto y medio plazo, no se ha demostrado que incidan en la discapacidad a largo plazo<sup>13</sup>. El mayor riesgo de brotes se ha observado en pacientes tratados con tratamientos modificadores de la enfermedad de alta eficacia, como natalizumab y fingolimod, y tras períodos de lavado prolongados antes del embarazo<sup>14</sup>.

#### **4.1.5 Tratamientos EM durante el embarazo**

Un mayor uso de tratamientos modificadores de la enfermedad, así como un mayor número de los mismos, han dado lugar a una mayor complejidad en la planificación

familiar, dado que su retirada conlleva cierto riesgo de reactivación de la enfermedad. Por otra parte, aún queda un camino por recorrer para conocer el efecto de la mayoría de estos fármacos en caso de exposición fetal. En el momento actual, en general se desaconseja el uso de fármacos modificadores de la enfermedad durante el embarazo y la lactancia (Tabla 1). No obstante, recientemente se han flexibilizado las fichas técnicas de algunos de estos fármacos, permitiendo su utilización durante el embarazo a criterio clínico. Cabe destacar que cuando se cuenta con información de embarazos expuestos a tratamientos, esta información es mayoritariamente durante el primer trimestre del embarazo y en bastante menor medida durante el segundo y tercer trimestre de gestación<sup>15</sup>. Los brotes pueden tratarse con metilprednisolona, en caso de ser necesario, aunque cabe tener en cuenta que los corticoides no están exentos de riesgos durante el embarazo<sup>16</sup>. En cuanto a los tratamientos sintomáticos, las recomendaciones se basan en la evaluación siempre individualizada de la ratio beneficio-riesgo para optimizar los síntomas y minimizar el daño tanto para la madre como para el feto<sup>17</sup>.

**Tabla 1.** Uso de tratamientos modificadores de la enfermedad en EM durante el embarazo

Fármaco	Exposición durante primer trimestre embarazo	Exposición durante todo el embarazo	Agencia Europea Medicamento / Ficha técnica	Recomendaciones*
<b>Interferón Beta</b> (subcutáneo o intramuscular)	No efectos negativos en el embarazo en >2500 mujeres	No efectos negativos embarazo en <100 mujeres	Si es clínicamente necesario, se puede considerar su uso durante el embarazo	Se puede no suspender antes de la concepción
<b>Acetato Glatiramer</b> (subcutáneo)	No efectos negativos En el embarazo en >2500 mujeres	No efectos negativos Embarazo en >100 mujeres	Evitar el uso durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo para el feto	Se puede no suspender antes de la concepción
<b>Dimetilfumarato y diroximel fumarato</b> (oral)	No efectos negativos embarazo en >450 mujeres	Casos aislados después del primer trimestre	No recomendado durante el embarazo, usar solo si es claramente necesario y si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto	Discontinuar a la vez que anticoncepción

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 1)

Fármaco	Exposición durante primer trimestre embarazo	Exposición durante todo el embarazo	Agencia Europea Medicamento / Ficha técnica	Recomendaciones*
<b>Teriflunomida</b> (oral)	Leve posible aumento riesgo abortivo No teratogenicidad en 222 embarazos	Casos aislados después del primer trimestre	Contraindicado en el embarazo	Suspender 24 meses antes de la concepción o realizar proceso eliminación acelerada del fármaco hasta niveles <0,02 mg/l
<b>Fingolimod</b> (oral)	Doble riesgo de malformaciones congénitas (>800 embarazos)	Casos aislados después del primer trimestre	Contraindicado en el embarazo	Suspender mínimo 2 meses antes de la concepción
<b>Ozanimod</b> (oral)	Sospecha riesgo de malformaciones congénitas (basado en datos de fingolimod)	Sin datos	Contraindicado en el embarazo	Suspender mínimo 3 meses antes de la concepción
<b>Ponesimod</b> (oral)	Sospecha riesgo de malformaciones congénitas (basado en datos de fingolimod)	Sin datos	Contraindicado en el embarazo	Suspender mínimo 1 semana antes de la concepción
<b>Siponimod</b> (oral)	Sospecha riesgo de malformaciones congénitas (basado en datos de fingolimod)	Sin datos	Contraindicado en el embarazo	Suspender mínimo 10 días antes de la concepción
<b>Cladribina</b> (oral)	No se pueden excluir riesgos de embrioletalidad y teratogenicidad (datos de 16 embarazos)	Sin datos	Contraindicado en el embarazo. Usar método anticonceptivo durante al menos 6 meses tras la última dosis y si anticoncepción hormonal, añadir método de barrera en las 4 semanas tras la última dosis	Contracepción durante 6 meses tras la última dosis tanto en hombres como en mujeres y durante 4 semanas doble anticoncepción

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 1)

Fármaco	Exposición durante primer trimestre embarazo	Exposición durante todo el embarazo	Agencia Europea Medicamento / Ficha técnica	Recomendaciones*
<b>Alemtuzumab</b> (intravenoso)	No se puede excluir riesgo elevado de aborto espontáneo (n = 233 embarazos)	Sin datos	Evitar embarazo durante 4 meses tras la última dosis	Contracepción durante 4 meses tras la última dosis
<b>Natalizumab</b> (intravenoso o subcutáneo)	Probablemente no aumento riesgo aborto/teratogénico >500 embarazos	Alteraciones hematológicas en <60 neonatos	Podría ser usado durante el embarazo solo si es claramente necesario, considerar la interrupción tras la concepción	Valorar continuación hasta/durante el embarazo máximo hasta las semanas 30-34 de gestación, considerando el beneficio/riesgo. Hemograma en el neonato si exposición
<b>Ocrelizumab</b> (intravenoso)	No asociación con efectos negativos en embarazo en >250 embarazos	Depleción de linfocitos B en el neonato, no se puede excluir riesgo de prematuridad y bajo peso (<30 embarazos)	Evitar embarazo durante 12 meses tras la última infusión. Se debe evitar el uso durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto	Monitorizar linfocitos B en el neonato si hay exposición y si son bajos posponer vacunación
<b>Rituximab</b> (intravenoso)	No asociación con efectos negativos en embarazo en >200 embarazos	Depleción de linfocitos B en el neonato	Evitar embarazo durante 12 meses tras la última infusión	Monitorizar linfocitos B en el neonato si hay exposición y si son bajos posponer vacunación
<b>Ofatumumab</b> (subcutáneo)	Pocos datos (n = 30 embarazos)	Sin datos	Evitar embarazo durante 6 meses tras la última inyección	Monitorizar linfocitos B en el neonato si hay exposición y si son bajos posponer vacunación

\*Recomendaciones basadas en la opinión personal del autor.

## 4.2 ANTICONCEPCIÓN, TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

*Celia Oreja Guevara*

### 4.2.1 Anticoncepción

Los anticonceptivos se utilizan desde hace décadas, aunque su eficacia, hasta los años sesenta, no era muy alta. Estos fármacos tienen distintos mecanismos de acción y eficacia según el tipo de hormonas que contengan, la cantidad y la forma de aplicarlos. En el caso de la EM, es importante que se elija el más adecuado para cada persona. Ello dependerá de diversos factores: edad, tipo de relación que tenga, tratamiento modificador de la enfermedad, efectos secundarios, adherencia, cercanía del deseo genésico, discapacidad, inmovilidad, medicación concomitante y preferencias del paciente. Dentro de los anticonceptivos: el anillo vaginal o los métodos barrera pueden ser más complejos de utilizar para mujeres con EM que tengan alteraciones de coordinación o torpeza manual.

La anticoncepción es esencial en pacientes con EM que toman tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT), porque algunos de estos fármacos son teratogénicos. A pesar de esta recomendación, sigue habiendo una alta tasa de embarazos no deseados o no planificados en el mundo (41-57 %), por ejemplo en Europa occidental representan el 34 %. No se conoce la tasa de embarazos no deseados en la población con esclerosis múltiple. Se sabe que los embarazos no planificados se dan con más frecuencia en mujeres menores de 30 años, de bajo nivel socioeconómico, menor nivel de estudios y problemas psiquiátricos. Es de especial importancia el tema de las adolescentes con EM que reciben DMT. En un estudio de 2021 en EE. UU., el uso de anticonceptivos en niñas hasta 18 años que usaban DMT era solo del 16 %. Es importante preguntar regularmente a las pacientes sobre los cambios en los planes de embarazo y el uso de anticonceptivos. En el caso de las mujeres que toman anticonceptivos orales, se recomienda asegurarse de la adherencia e identificar las interacciones con la medicación modificadora de la enfermedad.

En caso de deseo genésico, se debe planificar este embarazo teniendo en cuenta cómo y cuándo retirar el tratamiento modificador de la enfermedad y cómo y cuándo retirar el anticonceptivo. Primero se suspenderá el tratamiento modificador de la enfermedad y luego el anticonceptivo, considerando los tiempos que se recomienden según la ficha técnica de cada fármaco.

En las pacientes con EM se debe personalizar el tratamiento con anticonceptivos. Se recomienda que sean de alta efectividad cuando se combinen con fármacos

teratogénicos. En pacientes con discapacidad y con inmovilidad prolongada no se recomiendan los fármacos con dosis altas de estrógenos para evitar el riesgo de trombosis. En las pacientes en las que se estime que no es el mejor momento para concebir (brotes frecuentes o progresión, situación personal o laboral) se debe prescribir un método anticonceptivo reversible con alta efectividad como control prenatal, teniendo en consideración sus preferencias y características médicas personales.

Los anticonceptivos pueden clasificarse teniendo en cuenta diferentes criterios (Figura 1) como la efectividad, la forma de aplicarse o la reversibilidad.

Los métodos reversibles son aquellos cuya suspensión permite que la mujer vuelva a tener la capacidad de quedarse embarazada.

Dentro del grupo de los reversibles, los anticonceptivos se pueden subdividir según su mecanismo de acción en:

- Métodos naturales (basados en la temperatura basal y el moco cervical).
- Métodos de barrera (preservativo, diafragma).
- Métodos hormonales (píldora, inyectable, parche, anillo).
- Métodos no hormonales (DIU).

Los anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC, *long-acting reversible contraception*) son el DIU (dispositivo intrauterino) de cobre y hormonado, junto con los implantes subdérmicos.

Los anticonceptivos irreversibles son aquellos que son definitivos: una vez instaurados (ya sea en el hombre o la mujer), será imposible tener un hijo espontáneamente. Son muy efectivos y seguros. Estos son la ligadura de trompas en la mujer (tasa de fallo 0,5 %), y la vasectomía en el varón (tasa de fallo 0,15 %).

Cuando se administran tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT) siempre se recomienda seguir las indicaciones de la ficha técnica.

En mujeres con EM tratadas con fingolimod se recomienda mantener el uso de anticoncepción dos meses después de suspender el tratamiento, con ozanimod y siponimod al menos 3 meses, con ponésimod 7 días, con cladribina 6 meses y con alemtuzumab 4 meses. En el caso de suspensión de teriflunomida se recomienda administrar el procedimiento de eliminación acelerada y posteriormente realizar un test de niveles de teriflunomida dos veces antes de empezar a planificar un embarazo, puesto que puede

reducirse la eficacia anticonceptiva. Por tanto es conveniente usar otro tipo de anticonceptivos durante el periodo de eliminación.

De todos los fármacos empleados en el tratamiento sintomático de la EM, el modafinilo disminuye la acción anticonceptiva de los anticonceptivos orales. Además hay que tener en cuenta que los fármacos antiepilépticos que se administran a las mujeres con EM, ya sea por dolor, neuralgia del trigémino o por fenómenos paroxísticos, pueden interactuar con los anticonceptivos. Se han descrito interacciones farmacológicas entre algunos anticonceptivos y fármacos antiepilépticos como el topiramato, oxcarbazepina y carbamazepina, que reducen la eficacia de los tratamientos hormonales. En caso de interacción se recomienda el DIU de cobre y los métodos anticonceptivos de barrera.

En las mujeres que reciben DMT potencialmente teratogénicos, se recomiendan como mejor opción anticonceptiva los métodos de larga duración (LARC, implante o DIU). Los métodos LARC son muy eficaces porque, una vez implantados, no requieren cumplimiento regular por parte de la mujer. Los métodos LARC proporcionan protección contra el embarazo durante 3-10 años, pero pueden retirarse en cualquier momento si la mujer decide planificar el embarazo (o por cualquier otro motivo).

Por otra parte cuando la paciente con EM haya satisfecho sus deseos genésicos, se le debe recomendar un método anticonceptivo irreversible o un LARC.

Por último, cabe enfatizar que el uso de anticonceptivos antes de la concepción no aumenta el riesgo de tener brotes en el postparto.

#### **4.2.2 Técnicas de reproducción asistida**

La esclerosis múltiple no afecta a la fertilidad de las mujeres ni a la de los hombres. Más del 40 % de las mujeres planifican su embarazo después del diagnóstico. La edad es el factor que más afecta a la fertilidad de las mujeres (tanto sanas como con EM) y a las tasas de embarazo. Existen otros factores que afectan a la fertilidad, como son: la reserva ovárica, la obesidad y el tabaco. Por ello, es importante que se informe a las pacientes de EM que la fertilidad depende de los mismos factores que en las mujeres sanas y que el que más influye es la edad.

Se recomienda que las mujeres con EM se encuentren en un periodo de estabilidad de la enfermedad; es decir, sin brotes en los dos años previos al embarazo y con poca o ninguna actividad radiológica antes de quedarse embarazadas. Esto provoca que retrasen el deseo de ser madres, por lo que en general son madres a edades más tardías que en

la población general, lo que puede afectar a su fertilidad. Esto conlleva que más mujeres con EM requieran técnicas de reproducción asistida (TRA) que la población general.

En general se recomienda intentar el embarazo de forma natural durante 6 meses en mujeres >35 años y 1 año en mujeres <35 años antes de iniciar un tratamiento con técnicas de reproducción asistida. Asimismo, se aconseja reducir al máximo o suspender los tratamientos sintomáticos. En pacientes EM tratadas con inmunosupresores es recomendable descartar patologías cervicales mediante citología antes de planificar embarazos, puesto que estos tratamientos pueden producir displasias cervicales.

En general, los DMT no influyen en los procesos de estimulación, fertilización e implantación de las técnicas de reproducción asistida.

Las técnicas más comunes de TRA son la inseminación intrauterina y la fertilización in vitro. La primera es más sencilla pero proporciona menor tasa de nacimientos vivos por ciclo, por ello cada vez se recomienda con más frecuencia la FIV a las pacientes con EM, para no someterlas a muchos ciclos hormonales. También hay que evitar que estas pacientes tengan embarazos múltiples que complicarían el embarazo, y por ello solo se transfiere un embrión. La técnica de FIV más usada y con mejores resultados para estas mujeres es la FIV-ICSI.

Actualmente, para la estimulación ovárica en FIV se emplean antagonistas de la GnRH por su mayor seguridad respecto a los agonistas (aumento de la LH), por lo que el riesgo de brotes es muy bajo. En consecuencia, usando antagonistas de la GnRH y FIV-ICSI el riesgo de brotes es mínimo y la probabilidad de éxito más alta. Alguna vez se observan brotes en FIV infructuosas y ello es casi siempre consecuencia de varios factores: la suspensión del DMT y el súbito incremento y reducción de las hormonas.

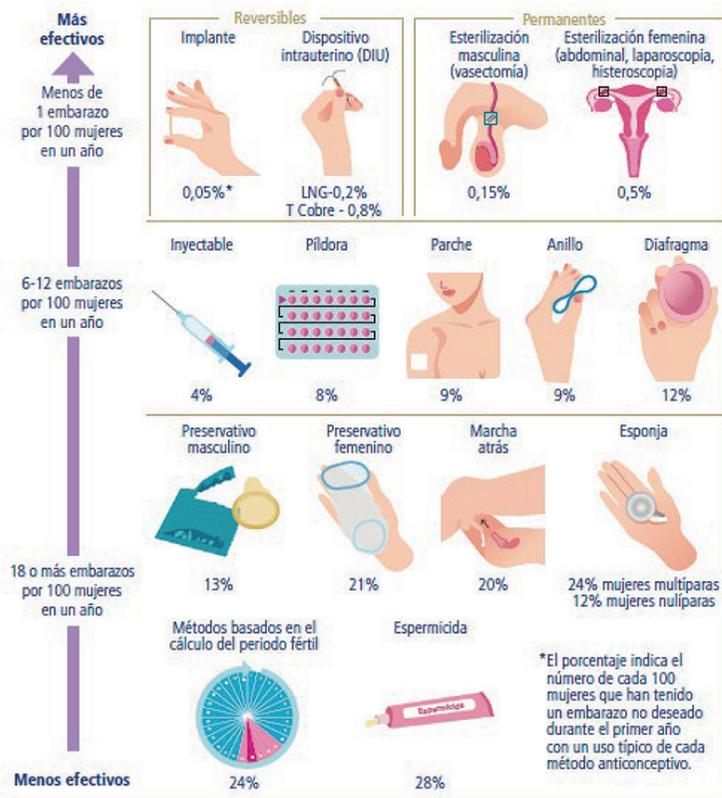
La preservación de ovocitos es un tratamiento de reproducción asistida del que pueden beneficiarse las mujeres con EM. A veces es aconsejable retrasar la maternidad hasta que la enfermedad se estabilice. En este caso, la preservación de ovocitos es una opción razonable para estas pacientes.

El proceso de preservación de ovocitos es similar al de la FIV y utiliza los mismos fármacos descritos anteriormente para la estimulación ovárica. Al igual que en la FIV, se procede a la extracción de los ovocitos en quirófano. Luego se realiza una congelación ultrarrápida (vitrificación) de los ovocitos no fecundados, que pueden permanecer congelados muchos años.

La preservación de ovocitos puede ser una alternativa útil para mujeres jóvenes con EM que quieren retrasar su deseo genésico.

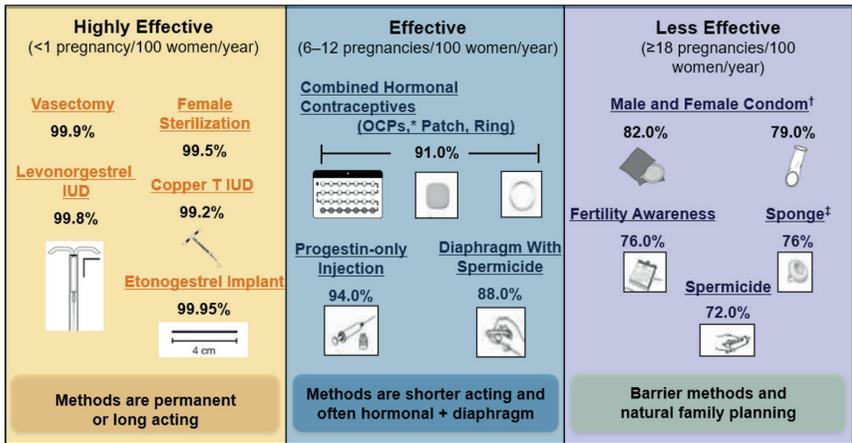
Resumiendo, según los estudios y conocimientos de hoy en día, las TRA son técnicas seguras, no influyen en la evolución de la EM y se obtienen tasas de éxito similares a las de las mujeres sanas.

**Figura 1.** Efectividad de los métodos de planificación familiar



Adaptado de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Departamento de Salud Reproductiva e Investigación, Facultad de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins/Centro de Programas de Comunicación (CCP). Proyecto de conocimiento de la salud. Planificación familiar: guía mundial para proveedores (actualización de 2011). Baltimore, MD; Ginebra, Suiza; CCP y OMS, 2011; y Trussell J. Fallos anticonceptivos en los Estados Unidos. Anticoncepción. 2011; 83: 397-404.

**Figura 1.** Efectividad de los métodos de planificación familiar (2ª parte)



Adaptado de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Departamento de Salud Reproductiva e Investigación, Facultad de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins/Centro de Programas de Comunicación (CCP). Proyecto de conocimiento de la salud. Planificación familiar: guía mundial para proveedores (actualización de 2011). Baltimore, MD; Ginebra, Suiza; CCP y OMS, 2011; y Trussell J. Fallos anticonceptivos en los Estados Unidos. Anticoncepción. 2011; 83: 397-404.

**Figura 1.** Efectividad de los métodos de planificación familiar (3ª parte)

	Method*	Brand Name(s) <sup>†</sup>	Access	Overview	Effectiveness <sup>‡</sup> Typical Use (%)	Effectiveness <sup>‡</sup> Perfect Use (%)
<b>Highly Effective</b> Requires less input from user 	Male vasectomy	—	Surgical procedure	• Vas deferens ligated or cauterized	99.9	99.9
	Female sterilization	Essure®	Surgical or non-surgical procedure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgical: Fallopian tubes occluded by ligation, blocking with clips/rings, or cauterization</li> <li>• Non-surgical: Fallopian tubes occluded by spring-like implant which forms to the shape of the tube</li> </ul>	99.5	99.5
	IUD Copper T	ParaGard®	Procedure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferes with fertilization and implantation</li> <li>• Polyethylene and copper; effective for 10 years</li> </ul>	99.2	99.4
	IUS Levonorgestrel	Mirena®, Skyla®, Liletta™	Procedure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• May interfere with fertilization and implantation</li> <li>• Polyethylene and levonorgestrel; effective for 3–5 years</li> </ul>	99.8	99.8
	Hormone implant	Implanon®, Nexplanon®	Procedure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effective for 3 years</li> <li>• Suppresses ovulation, increases viscosity of cervical mucus, alters endometrium</li> </ul>	99.95	99.95
<b>Effective</b> Efficacy increases with consistent and proper use 	Combined-hormone pill (cyclic or continuous), vaginal ring, or patch 	Most common brands (eg, Yaz®, Lybrel®, Lo Loestrin® Fe, Ortho Tri-Cyclen® Lo, NuvaRing®, Ortho Evra®)	R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevents ovulation</li> <li>• Cyclic pill: daily “active” hormone pills and “inactive” placebo pills</li> <li>• Continuous Pill: daily “active” pills for several months; no use or use every 4 months of “inactive” pills</li> <li>• Patch: weekly application to skin 3 times/month</li> <li>• Ring: inserted for 3-week cycle</li> </ul>	91.0	99.7
	Progestin-only mini pill	Nor-OD®, Ortho Micronor®	R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy is highly dependent on consistent use</li> <li>• Must take it at or around the same time every day</li> <li>• Prevents ovulation, thickens cervical mucus</li> <li>• Benefits patients who cannot take estrogen</li> </ul>	91.0	99.7
	Progestin-only injection	Depo-Provera®	R Provider administration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injection every 3 months</li> <li>• Prevents ovulation</li> <li>• Benefits patients who cannot take estrogen</li> </ul>	94.0	99.8
	Cervical caps diaphragms with spermicide 	Cervical cap: FemCap® Diaphragms: Ortho All-Flex®, Miles™ Wide-Seal	OTC, 3 sizes  R Individual fitting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reusable devices, cover the cervix</li> <li>• Must stay in place during sexual intercourse and for at least 6 hours afterward</li> <li>• Cervical caps: dome-shaped with brim</li> <li>• Diaphragms: dome-shaped</li> </ul>	92.0 88.0	98.0 94.0
Efficacy increases with consistent and proper use and when used in combination  Requires more input from user <b>Less Effective</b>	Male condoms	Multiple manufacturers	OTC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevents semen from entering vagina</li> <li>• Reduces risk of pregnancy and STIs</li> <li>• May slip or break</li> </ul>	82.0	98.0
	Female condoms	Multiple manufacturers	OTC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevents semen from entering vagina</li> <li>• Reduces risk of pregnancy and STIs</li> <li>• May slip or break</li> </ul>	79.0	95.0
	Spermicide	Encare®, Gynol II®, Conceptrol®	OTC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lethal to sperm</li> <li>• Creams, foams, gels, suppositories, or film</li> </ul>	72.0	82.0
	Sponge	Today Sponge®	OTC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Small, circular sponge containing spermicide</li> <li>• Effective for up to 24 hours after insertion</li> </ul>	76.0 <sup>§</sup>	80.0 <sup>¶</sup>

\*All methods are for women unless otherwise noted; fertility awareness; Lactational amenorrhea method (LAM); use of emergency contraceptives and abstinence are additional contraception methods; <sup>†</sup>see full prescribing information for complete information on individual products; <sup>‡</sup>women not experiencing an unintended pregnancy during typical use (actual use, including occasional, inconsistent, or incorrect use) and perfect use (correct and consistent use of the method with every act of intercourse); <sup>§</sup>more effective in nulliparous women (88.0%–91%); IUD=intrauterine device; IUS=intrauterine system; OTC=over the counter; R=prescription; STI=sexually transmitted infection.

Adaptado de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Departamento de Salud Reproductiva e Investigación, Facultad de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins/Centro de Programas de Comunicación (CCP). Proyecto de conocimiento de la salud. Planificación familiar: guía mundial para proveedores (actualización de 2011). Baltimore, MD; Ginebra, Suiza; CCP y OMS, 2011; y Trussell J. Fallos anticonceptivos en los Estados Unidos. Anticoncepción. 2011; 83: 397-404.

### 4.3 TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD EN EL PUERPERIO Y LACTANCIA

*Luciana Midaglia - Angela Vidal Jordana - Mar Tintoré Subirana*

#### 4.3.1 Tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) y postparto

Históricamente, en base a los resultados de los estudios de historia natural de la enfermedad, se consideró el postparto como un período de riesgo de reactivación de la esclerosis múltiple (EM), con una tasa descrita de brotes de  $1,2 \pm 2,0$  en el primer trimestre, en comparación con la previa al embarazo de  $0,7 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ), volviendo a la situación basal a partir del segundo trimestre del postparto<sup>38</sup>. En ese contexto, siendo la disponibilidad de tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) prácticamente nula, se describía la aparición de recaídas en aproximadamente un 30-40 % de las pacientes durante los primeros 3 meses tras el parto, siendo los principales predictores clínicos de reactivación de la enfermedad la presencia de brotes tanto en el año anterior como durante el embarazo<sup>39</sup>. El amplio arsenal terapéutico disponible hoy en día permitiría a las mujeres con deseo de gestación alcanzar, y llevar a cabo, el embarazo en mejores condiciones, con un mejor control de su enfermedad. A su vez, el reinicio precoz del TME en el postparto constituiría un factor protector adicional frente a la potencial reactivación de la enfermedad durante este período<sup>40</sup>.

Según las fichas técnicas y las guías de práctica clínica, solo los tratamientos inyectables —interferón beta y acetato de glatirámico— podrían utilizarse hasta el momento de la concepción o incluso durante todo el embarazo en caso de actividad de la enfermedad<sup>41-50</sup>. Los moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato<sup>51-58</sup>, la teriflunomida<sup>59,60</sup> y la cladribina<sup>61,62</sup> están contraindicados durante la gestación por su potencial efecto teratogénico, mientras que alemtuzumab<sup>63,64</sup> parece asociarse a un mayor riesgo de abortos espontáneos. En lo que respecta a otros fármacos, como el natalizumab<sup>65,66</sup>, dimetilfumarato<sup>67,68</sup> y las terapias antiCD20<sup>69-74</sup>, si bien no han mostrado un incremento en el número de abortos espontáneos o malformaciones congénitas, la evidencia actual no es suficiente para modificar las recomendaciones durante el período de embarazo, por lo que las fichas técnicas dejan su uso a criterio del clínico tratante, teniendo en cuenta el balance de riesgos y beneficios para la madre y para el bebé. Como consecuencia, la mayoría de los TME disponibles necesitan ser interrumpidos de cara a un posible embarazo, ya sea de forma previa, en el momento de conocer la gestación, o en determinados momentos de la misma, para evitar/reducir su exposición, por ejemplo en el caso de natalizumab<sup>49,50</sup>, en el tercer

trimestre de embarazo. Esto deriva en la necesidad posterior de una reintroducción del TME de forma precoz en el período postparto. En la **tabla 2** se describe el reinicio precoz de algunos TME y su impacto en el postparto.

El abordaje terapéutico en el postparto, por lo tanto, dependerá de diversos factores: (1) el grado de actividad de la enfermedad en el año previo a la gestación y durante el embarazo, (2) la estrategia terapéutica realizada para conseguir la gestación, y (3) el deseo de dar lactancia materna. Dejando por el momento de lado el aspecto de la lactancia materna —que se tratará más adelante en este capítulo—, nos podemos plantear los siguientes escenarios:

▪ **Pacientes con bajo riesgo de reactivación de la enfermedad en el postparto controladas pre-embarazo con tratamientos de moderada eficacia.**

- ▶ **Pacientes tratadas con tratamientos inyectables (interferón y acetato de glati-rámero) antes del embarazo.** En caso de haberse suspendido durante el embarazo, los tratamientos inyectables se pueden reiniciar tras el parto. El reinicio precoz o tardío de estos TME en el postparto no parece tener un mayor impacto en la aparición de potenciales brotes<sup>75-78</sup>. Esto podría explicarse por el leve-moderado grado de eficacia de estos fármacos<sup>79</sup>, y por su mecanismo de acción, ya que tardan varios meses en comenzar su efecto protector, mientras que las recaídas en el postparto suelen ocurrir de manera muy temprana. En caso de alta actividad inflamatoria postparto, se podría plantear el inicio de terapias de alta eficacia y rápido mecanismo de acción como los anticuerpos monoclonales (natalizumab/terapias antiCD20)<sup>80,50</sup>.
- ▶ **Pacientes tratadas con tratamientos orales de primera línea (teriflunomida/dimetilfumarato) antes del embarazo.** En casos de estabilidad clínica durante el embarazo y ausencia de actividad radiológica durante el postparto, se puede priorizar la lactancia materna. En caso de no realizar lactancia materna, se podría reiniciar el dimetilfumarato o teriflunomida tras el parto<sup>50</sup>. No hay estudios específicos que valoren el impacto de un reinicio precoz versus tardío para el caso de estos TME<sup>81,82</sup>. Se asume que por su mecanismo de acción no alcanzarían un efecto protector en los primeros meses del postparto, cuando suelen tener lugar la mayoría de los brotes en este período. En caso de alta actividad inflamatoria postparto, se podría plantear el inicio de terapias de alta eficacia y rápido mecanismo de acción como los anticuerpos monoclonales (natalizumab/terapias antiCD20)<sup>80,50</sup>.

Tabla 2. Reinicio temprano del TME y su impacto en el postparto

Autores	Pacientes con reinicio de TME (n) en el postparto	Pacientes sin o con reinicio tardío de TME (n) en el postparto	Brotos preconcepción y durante el embarazo	Seguimiento durante el postparto	Brotos en el postparto	Efecto del TME sobre los brotes en el postparto
<b>Beaber et al. 2014</b> <sup>75</sup>	Reinicio de acetato de glatirámico/interferón beta en las 2 semanas siguientes al parto: 17	Reinicio $\geq 2$ semanas y el año posterior al parto: 38	Reinicio temprano vs tardío de TME en el postparto Preconcepción (2 años previos): número de brotes (mediana) 1 en ambos grupos, $p = 0,19$ Durante el embarazo (% pacientes con recaídas): 12 % vs. 5 %, $p > 0,5$	2 años	Reinicio temprano vs tardío de TME en el postparto TAB 1-6 meses postparto: 1,18 (IC 95 %: 0,72-1,82) vs. 1,11 (0,80-1,49), % pacientes con brotes: 58,8 % vs. 42,1 %; $p > 0,5$ TAB 7-12 meses: 1,20 (IC 95 %: 0,86-1,62) vs. 0,4 (0,15-0,87), % pacientes con brotes: 45,7 % vs. 20 %, $p = 0,08$	Las mujeres con reinicio temprano de TME tuvieron un riesgo similar de recaídas en los 2 años postparto y presentaron recaídas aproximadamente al mismo tiempo (HR ajustado = 1,3 (IC 95 %: 0,5-3,4), $p = 0,6$ ), que las mujeres con reinicio tardío
<b>Portaccio et al. 2014</b> <sup>76</sup>	Reinicio del TME $\leq 3$ meses tras el parto: 74 (21,1 %) pacientes (60 interferón, 12 acetato de glatirámico y 2 fármacos experimentales)	Reinicio tardío/no reinicio: 271	Preconcepción, número de brotes en el año previo (mediana): 0 Durante el embarazo (mediana): 0	Al menos 1 año	% de pacientes con recaídas: 42,3 % Número de brotes (mediana): 0	El reinicio temprano del TME ( $\leq 3$ meses) se asoció marginalmente con un menor riesgo de recaídas en el postparto, HR ajustado: 0,7 (IC 95 %: 0,4-1,0), $p = 0,079$

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 2)

Autores	Pacientes con reinicio de TME (n) en el postparto	Pacientes sin o con reinicio tardío de TME (n) en el postparto	Brotos preconcepción y durante el embarazo	Seguimiento durante el postparto	Brotos en el postparto	Efecto del TME sobre los brotes en el postparto
<b>Vukusic et al. 2015</b> <sup>85</sup>	Natalizumab: 6. Reinicio temprano entre los días 2 y 8 tras el parto en 5/6 y el día 23 en 1/6.	0	TAB preconcepción: 4,2 Durante el embarazo (número de brotes): 7	Al menos 1 año	-	Reinicio precoz del TME (aprox. 1 semana): 1/6 pacientes presentaron un brote 2 semanas después del reinicio de natalizumab el día 2 postparto, 5/6 permanecieron sin brotes durante el período de seguimiento
<b>Jesús-Ribeiro et al. 2017</b> <sup>77</sup>	Acetato de glatirámico: 33, Fingolimod: 1, Interferón: 39, Natalizumab: 7, Inmunoglobulina ev mensual: 9 No se especifica quiénes reiniciaron el TME de forma precoz tras el parto	No se especifica	TAB preconcepción: 0,6 TAB durante el embarazo: 0,3	1 año	TAB en el postparto: 0,98 (primer trimestre), 0,6 (al año	Reinicio temprano del TME (aprox. 4 meses) vs. no reinicio: 39,4 % vs. 33,3 % con brotes en el postparto, p = 0,684

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 2)

Autores	Pacientes con reinicio de TME (n) en el postparto	Pacientes sin o con reinicio tardío de TME (n) en el postparto	Brotos precepción y durante el embarazo	Seguimiento durante el postparto	Brotos en el postparto	Efecto del TME sobre los brotes en el postparto
<b>Bsteh et al. 2018</b> <sup>82</sup>	Dimetilfumarato: 19 Fingolimod: 29 Acetato de glatirámero: 33 Interferón beta: 45 Natalizumab: 51	Mujeres tratadas con TME de alta eficacia pre-embarazo, reiniciaron el TME con más frecuencia (94 % vs. 60,3 %, p < 0,001) y antes (4,1 semanas vs. 26,1 semanas, p < 0,001) vs. mujeres sin TME (n:72)/TME de moderada eficacia	Preconcepción: TAB 0,38 Durante el embarazo: TAB 0,18	2 años	TAB 0-3 meses postparto: 0,64 4-12 meses: 0,42 13-24 meses: 0,35	Riesgo de recaídas según: -reinicio de DMT dentro del primer año tras el parto vs reinicio tardío, OR: 0,59 (IC 95 %: 0,25-0,88), p < 0,001 -tiempo transcurrido (por semana) desde el parto al reinicio de TME, OR: 0,92 (IC 95 %: 0,88-0,93), p < 0,001
<b>Portaccio et al. 2018</b> <sup>84</sup>	Natalizumab: 49 (reinicio ≤1 mes tras el parto, además la última infusión ocurrió más allá del último período menstrual)	Reinicio (>1 mes): 6 No reinicio del TME: 19	Reinicio temprano vs tardío/no reinicio de TME en el postparto TAB preconcepción: 0,18 vs. 0,28 TAB durante el embarazo (3er trimestre): 0,25 vs. 0,7	Al menos 1 año	Reinicio temprano vs tardío/no reinicio de TME en el postparto TAB 0,25 vs. 0,6 (1-3 meses postparto) TAB 0,0 vs. 0,4 (7-9 meses)	Reinicio precoz del TME (1 mes) vs. inicio tardío/no reinicio El reiniciar natalizumab más allá del 1er mes postparto o no reiniciarlo fue un predictor significativo de recaídas OR: 4,40 (IC 95 %: 1,28-15,16), p = 0,021

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 2)

Autores	Pacientes con reinicio de TME (n) en el postparto	Pacientes sin o con reinicio tardío de TME (n) en el postparto	Brotos preconcepción y durante el embarazo	Seguimiento durante el postparto	Brotos en el postparto	Efecto del TME sobre los brotes en el postparto
<b>Hemat et al. 2020</b> <sup>83</sup>	Fingolimod: 156 Reinicio ≤1 mes tras el parto: 31		Durante el embarazo: número de pacientes con brotes: 26/110 (23,6%)	6 meses	% de pacientes con brotes: 25 %	El reinicio precoz de fingolimod (≤1 mes tras el parto) no se asoció a una reducción significativa del riesgo de presentar brotes en los primeros 6 meses del postparto OR: 0,3 (IC 95 %: 0,08-1,05), p = 0,06
<b>Langer-Gould et al. 2020</b> <sup>78</sup>	Interferón: 77, acetato de glatirámero: 90, dimetil fumarato: 10, natalizumab: 10, rituximab: 4, fingolimod: 1  78 (16,7 %) de estas mujeres reiniciaron el TME dentro de los 2 meses tras el parto	No reinicio del TME: 274	TAB preconcepción: 0,37 TAB durante el embarazo: 0,07-0,14	1 año	Reinicio del TME en el postparto vs no reinicio (% de mujeres con recaídas): 15,8 % presentaron recaídas en los primeros 6 meses y el 32,9 % dentro del primer año tras el parto vs el 15,2 % y el 25,1 % respectivamente	Reinicio del TME vs no reinicio -riesgo a los 6 meses HR ajustado: 0,83 (IC 95 %: 0,40-1,72), p = 0,62  -riesgo de recaídas a los 12 meses: HR ajustado: 0,89 (IC 95 %: 0,56-1,43), p = 0,63 Reinicio precoz del TME (en los 2 meses postparto) -riesgo a los 12 meses, HR ajustado: 1,07 (IC 95 %: 0,65-1,76), p = 0,81

**TME**: tratamiento modificador de la enfermedad; **TAB**: tasa anualizada de brotes; **HR**: hazard ratio; **OR**: odds ratio; **IC**: intervalo de confianza.

- **Pacientes con alto riesgo de reactivación de la enfermedad en el postparto controladas pre-embarazo con tratamientos de alta y muy alta eficacia.**
  - ▶ **Pacientes tratadas con fingolimod antes del embarazo.** Dado que es un fármaco que ha demostrado toxicidad fetal y cuya interrupción se asocia a un potencial rebote de la enfermedad, no debería plantearse el uso de fingolimod en una mujer con deseo de gestación<sup>49-52</sup>. Un estudio aislado que consideró pacientes tratadas con fingolimod previamente a la gestación, observó que el reinicio precoz del fármaco ( $\leq 1$  mes tras el parto) versus el reinicio tardío, no se asoció a una reducción significativa del riesgo de presentar brotes en los primeros 6 meses del postparto<sup>83</sup>. En caso de alto riesgo de reactivación de la enfermedad en el postparto, se recomienda iniciar un tratamiento de muy alta eficacia y rápido mecanismo de acción, como los anticuerpos monoclonales (natalizumab/terapias antiCD20)<sup>80,50</sup>.
  - ▶ **Pacientes tratadas con natalizumab antes del embarazo.** Por consenso de expertos, la recomendación actual es mantener el tratamiento con natalizumab hasta la semana 30-34 de gestación para evitar el posible rebote de la enfermedad<sup>70,77</sup>. Numerosos estudios observaron que el reinicio del tratamiento más allá del primer mes tras el parto conlleva de forma contundente un incremento significativo del riesgo de recaídas en el postparto<sup>84,85</sup>. Se recomienda la reintroducción precoz de natalizumab tras el parto.
  - ▶ **Pacientes tratadas con terapias antiCD20 antes del embarazo.** Estos TME ejercen efectos protectores prolongados sobre la actividad de la enfermedad que podrían abarcar parte del período postparto. Algunos autores señalan que una mayor duración del tratamiento y del número de ciclos de rituximab/ocrelizumab recibidos antes del embarazo, así como su reinicio temprano tras el parto serían factores protectores frente a la aparición de posibles brotes en el postparto<sup>86-88</sup>. Se recomienda la reintroducción precoz de terapias antiCD20 tras el parto.
  - ▶ **Pacientes tratadas con alemtuzumab o cladribina antes del embarazo.** Se trata de TME de inducción con efecto terapéutico prolongado. Para el caso de pacientes tratadas con alemtuzumab, se observó un leve incremento de la tasa de recaídas en el postparto. Esto se asoció con la aparición de brotes inmediatamente antes o durante el embarazo, y con haber recibido el ciclo de alemtuzumab de manera cercana al momento de la concepción<sup>89</sup>. Respecto a cladribina, hasta el momento se ha publicado la evolución clínica durante el embarazo y postparto de una primera cohorte de 39 pacientes, habiéndose reportado una muy buena respuesta, con un único brote en cada período de tiempo<sup>90</sup>.

**Recomendaciones prácticas:** Aunque el aumento de la actividad de la enfermedad en el posparto ha sido bien documentado en pacientes con EM, los datos recientes sugieren que puede minimizarse en mujeres adecuadamente tratadas, y por tanto con menos recaídas en el año previo, durante y después del embarazo. En pacientes con baja actividad inflamatoria, podría conseguirse un óptimo control de la enfermedad con TME inyectables de leve-moderada eficacia, los cuales están recomendados para su uso en los diferentes períodos de tiempo previamente mencionados. En casos de intolerancia o falta de respuesta a estas terapias, opciones como alemtuzumab y cladribina pre-embarazo, con efecto terapéutico a largo plazo, podrían ejercer cierta protección en el postparto, permitiendo a su vez llevar a cabo el plan de gestación y lactancia en ausencia de exposición al fármaco. Otra alternativa válida en contexto de deseo de gestación sería el uso pre-embarazo de terapias antiCD20 que ejercen efectos protectores prolongados sobre la actividad de la enfermedad, reiniciando el tratamiento de forma temprana tras el parto. En caso de utilizar natalizumab, este debería mantenerse hasta principios del tercer trimestre del embarazo y reintroducirse en el postparto inmediato para evitar el posible rebote de la enfermedad.

En ausencia de una estrategia generalizable, todas las decisiones terapéuticas llevadas a cabo en el contexto de la planificación familiar deberían ser analizadas y tomadas de manera individual, compartiendo con la paciente de forma adecuada toda la información necesaria.

### **4.3.2 Tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) y lactancia**

La lactancia materna (LM) se asocia a un gran número de beneficios de salud, tanto para la madre (menor riesgo de cáncer de mama y ovario, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, ansiedad y depresión) como para el lactante (menor riesgo de infección, muerte súbita, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, obesidad y diabetes mellitus de tipo 1 y 2), especialmente con la LM exclusiva prolongada<sup>91</sup>. Además, fortalece el vínculo entre madre e hijo, lo cual beneficia el bienestar de la madre y el neurodesarrollo del lactante. Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud, la Academia Americana de Pediatría y el Comité de Lactancia de la Asociación Española de Pediatría recomiendan la LM exclusiva durante los primeros 6 meses de edad.

Respecto a la LM y EM, aunque de manera controvertida, algunos estudios sugieren que la LM exclusiva podría tener un potencial papel protector frente a la aparición de brotes de la enfermedad en el período posparto<sup>78,91</sup>. Sin embargo, la falta de evidencia sobre la seguridad de los diferentes TME durante la lactancia, hace que la toma de decisiones en este período sea difícil, condicionando a menudo un manejo médico inadecuado o el abandono de la LM.

Los principales factores implicados en la excreción de un fármaco a la leche materna son su peso molecular, su grado de unión a proteínas plasmáticas, y sus niveles en el plasma materno. Como medida del posible riesgo en el lactante derivado de un fármaco, habitualmente se utiliza el concepto de dosis relativa en el lactante (RID), que es una estimación de la exposición del lactante al fármaco en un período de 24 horas, a partir de su concentración conocida en la leche materna. Se consideran aceptables cifras menores al 10 %, siempre teniendo en cuenta la potencial toxicidad del fármaco<sup>92,93</sup>.

En los últimos años, gracias a la evidencia obtenida a través de diversos estudios observacionales y registros nacionales e internacionales, el conocimiento sobre el impacto en el lactante expuesto a los diferentes tratamientos para la EM durante la lactancia está aumentando considerablemente. En la **tabla 3** se describen los datos disponibles sobre la excreción de los TME a la leche materna y las recomendaciones para su uso, así como las recomendaciones de monitorización del lactante durante el periodo de lactancia.

### **TME inyectables y lactancia**

Tanto el **interferón beta** como el **acetato de glatirámero** se consideran fármacos seguros durante la LM por la mayoría de los expertos, las revisiones y las guías de práctica clínica<sup>81,94-104</sup>, así como por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>41,43,45,47</sup>. La Food and Drug Administration (FDA), si bien considera el interferón como un tratamiento seguro<sup>42,44,46</sup>, recomienda valorar el balance riesgo/beneficio de mantener el tratamiento con acetato de glatirámero durante la LM<sup>48</sup>.

### **TME orales y lactancia**

- **Dimetilfumarato.** Algunos autores<sup>49,50,105</sup> y la FDA<sup>68</sup> recomiendan precaución en caso de administración del fármaco durante la LM. Sin embargo, ante la escasez de datos sobre su seguridad, la EMA<sup>67</sup> y la mayoría de las guías clínicas no lo consideran compatible con la LM<sup>49,50,81,95-97,100-104</sup>. En caso de considerar mantener el tratamiento mientras se realiza LM, se debería evitar la toma de leche en las cuatro horas posteriores a la ingesta del fármaco para reducir el riesgo de exposición en el lactante. Sin embargo, dado que la administración del dimetilfumarato es cada 12 horas, dicha estrategia podría comprometer el mantenimiento de los aportes de leche materna al lactante.
- **Teriflunomida.** Ante la ausencia de datos procedentes de la práctica clínica y el riesgo potencial de reacciones adversas graves en el lactante, tanto el consenso de expertos como las guías clínicas<sup>49,50,95-104</sup> y las agencias reguladoras<sup>59,60</sup> recomiendan evitar su uso durante la LM.

- **Cladribina.** Los datos hasta el momento provenientes de una única paciente indican que el fármaco se elimina rápidamente en 24 horas y es indetectable 48 horas después de la toma de una dosis. Con ello los autores del caso clínico sugieren suspender la LM durante al menos 48 horas después de la última dosis de cladribina<sup>106</sup>. Sin embargo, la mayoría de los expertos<sup>149,50,95-104</sup> y las agencias reguladoras del medicamento recomiendan evitar la LM entre 7 y 10 días (recomendaciones de la EMA y la FDA respectivamente)<sup>61,62</sup> tras la administración de la última dosis de cladribina.
- **Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato (fingolimod, siponimod, ozanimod y ponesimod).** Ante la ausencia de datos procedentes de la práctica clínica y el riesgo potencial de reacciones adversas graves en el lactante, tanto el consenso de expertos como las guías clínicas<sup>81,95-104</sup> y la EMA<sup>51,53,55,57</sup> recomiendan evitar su uso durante la LM. La FDA recomienda considerar los beneficios de la LM, así como la indicación clínica del fármaco para la madre, frente a los potenciales efectos adversos en el lactante<sup>52,54,56,58</sup>.

### Anticuerpos monoclonales y lactancia

- **Natalizumab.** Ante los datos disponibles, la mayoría de los expertos<sup>49,50,96,107-109</sup> y las guías del Reino Unido<sup>104</sup> consideran que la administración de natalizumab es probablemente compatible con la LM, aunque se debería tener una especial precaución en neonatos prematuros de menos de 32 semanas, dado que presentan una mayor permeabilidad intestinal. Algunos expertos en enfermedad inflamatoria intestinal también consideran que su uso es seguro durante la LM<sup>110-112</sup>. Por otro lado, algunas de las guías de práctica clínica<sup>95,97,100,103,113</sup>, así como las agencias reguladoras del medicamento<sup>65,66</sup>, recomiendan interrumpir la LM durante el tratamiento.
- **Alemtuzumab.** Algunos autores sugieren que el alemtuzumab es probablemente un fármaco compatible con la LM<sup>49,50</sup>, con especial precaución en lactantes recién nacidos o pretérmino, dado que suelen tener una mayor permeabilidad intestinal. Por otro lado, la mayoría de las guías de práctica clínica, así como las agencias reguladoras del medicamento<sup>53,64</sup>, recomiendan interrumpir la LM durante cada ciclo de tratamiento y hasta cuatro meses después de la última dosis recibida del fármaco. No obstante, señalan que las ventajas de mantener la LM en ese período pueden ser superiores a los posibles riesgos por exposición del lactante.
- **Ocrelizumab.** Algunos expertos<sup>81,99,114</sup> y la guía de la Asociación Británica de Neurologos<sup>115</sup> consideran que la administración del fármaco conlleva un riesgo bajo durante la LM y que podría utilizarse, transcurridas al menos 4 horas desde la administración de la premedicación con antihistamínicos, teniendo especial precaución en lactan-

tes recién nacidos o pretérmino, dada su mayor permeabilidad intestinal. Por otro lado, algunas revisiones<sup>95-97,100,103,113</sup>, así como la EMA<sup>69</sup>, recomiendan interrumpir la LM mientras se encuentren en tratamiento. Por su parte, la FDA añade que se deberían considerar los beneficios de la LM y la necesidad de tratamiento con ocrelizumab en la madre frente a los potenciales efectos adversos en el lactante<sup>70</sup>.

- **Rituximab.** Diferentes expertos en enfermedades neuroinmunológicas consideran que rituximab es un fármaco probablemente seguro durante la LM<sup>81,98,114</sup>, pero hay que tener especial precaución en lactantes recién nacidos o pretérmino, debido a su mayor permeabilidad intestinal. También está considerado como un fármaco compatible con la lactancia por las guías del Colegio Americano de Reumatología<sup>116</sup> y la Asociación Británica de Neurólogos<sup>115</sup>, debiendo esperar al menos 4 horas desde la administración de la premedicación con antihistamínicos. Sin embargo, ante la ausencia de datos concluyentes, algunos consensos de expertos<sup>100,113</sup> recomiendan interrumpir la LM en caso de tratamiento con rituximab. La FDA recomienda considerar los beneficios de la LM frente a los potenciales efectos adversos en el lactante<sup>72</sup>, mientras que la EMA recomienda suspender la LM los siguientes seis meses tras la última dosis<sup>71</sup>.
- **Ofatumumab.** Las guías de la Asociación Británica de Neurólogos<sup>115</sup> y una reciente revisión de expertos<sup>114</sup> consideran el uso de ofatumumab compatible con la LM. La EMA especifica que, una vez pasados los primeros días tras el parto, el ofatumumab se podría usar durante la LM si fuera necesario. En caso de una última administración del fármaco en los últimos meses de embarazo, se podría iniciar la LM inmediatamente después del parto<sup>73</sup>. La FDA recomienda considerar los beneficios de la LM, así como la indicación clínica del fármaco para la madre frente a los potenciales efectos adversos en el lactante<sup>74</sup>.

**Recomendaciones prácticas.** El manejo de las mujeres con EM durante el período de lactancia es complejo. De manera general podemos considerar para el caso de las pacientes cuya enfermedad ha estado adecuadamente controlada previamente al embarazo (y durante el mismo) con TME inyectables de leve-moderada eficacia (interferón o acetato de glatirámico), su reintroducción durante este período, o bien retrasar el reinicio hasta finalizar la LM, monitorizando la aparición de actividad inflamatoria. En pacientes en tratamiento pre-embarazo con fármacos orales, con evidencia insuficiente sobre su impacto en el lactante expuesto, se podría priorizar la LM y demorar el inicio del TME hasta pasados entre 3 y 6 meses, siempre y cuando la paciente se haya mantenido estable durante el embarazo y el posparto, realizando un atento control clínico-radiológico. En caso de reactivación de la enfermedad durante el embarazo, el posparto o durante el período de lactancia, se podría considerar mantener la lactancia e introducir un TME de alta eficacia con un anticuerpo monoclonal, o suspender la lactancia y reini-

ciar el tratamiento oral previo. En caso de pacientes en tratamiento pre-embarazo con anticuerpos monoclonales (antiCD20 o natalizumab), se podría considerar reiniciar dichos fármacos de forma inmediata tras el parto, dado que la evidencia reciente parece apuntar a que son seguros durante la LM. En caso de utilizar anticuerpos monoclonales durante la LM, es necesario considerar la monitorización del lactante por parte del neonatólogo/pediatra, quien valorará la necesidad de descartar linfopenia y otras complicaciones, así como el momento más oportuno para llevar a cabo la inmunización del lactante, teniendo especial precaución con las vacunas de virus vivos atenuados<sup>117</sup>. En conclusión, el manejo terapéutico de las mujeres con EM durante la LM se debe realizar de manera individualizada, teniendo en cuenta el grado de actividad inflamatoria de la enfermedad en el período pre-embarazo, durante el embarazo y el posparto, así como también el tipo de TME utilizado antes de la concepción.

**Tabla 3.** Excreción de los TME a la leche materna y recomendaciones para su uso y monitorización durante el periodo de lactancia

TME	Excreción en leche materna	Compatibilidad con la lactancia*	Monitorización del lactante
<b>Fármacos inyectables</b>			
Interferón	RID 0,00 %	Sí	No requiere monitorización específica
Acetato de glatirámico	Se desconoce excreción en leche materna	Sí	
<b>Fármacos orales</b>			
Teriflunomida	Solo estudios en animales	No	
Moduladores de SP1	Solo estudios en animales	No	
Dimetil fumarato	RID máximo 0,019 % Pico de dosis en leche materna a las 2 h	No, a la espera de que se generen más datos	Valorar la necesidad de monitorizar la linfopenia (susceptibilidad a infecciones y menor respuesta vacunal), la ganancia ponderal y la adquisición de hitos del desarrollo
Cladribina	RID 3,06 % Niveles indetectables a las 48 h	Uso con precauciones, suspender LM hasta pasados al menos 7 días (EMA)/10 días (FDA) tras última dosis	Dimetilfumarato: vigilar el <i>flushing</i> , los vómitos y la diarrea

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 3)

TME	Excreción en leche materna	Compatibilidad con la lactancia*	Monitorización del lactante
<b>Fármacos monoclonales</b>			
Natalizumab	RID máximo 0,11-5,30 %	Puede ser compatible con la LM	Valorar la necesidad de realizar una analítica con hemograma y subpoblaciones linfocitarias al nacimiento  Programación del calendario vacunal en función del sistema inmune del lactante  Valorar la determinación de niveles del fármaco en suero del lactante
Alemtuzumab	Se desconoce excreción en leche materna humana	Puede ser compatible pasados 4 meses tras última dosis	
Ocrelizumab	RID máximo 1,23 %	Puede ser compatible con la LM. Esperar al menos 4 h tras premedicación con corticoides y antihistamínicos	
Rituximab	RID máximo 0,26-0,33 %	Puede ser compatible con la LM. Esperar al menos 4 h tras premedicación con corticoides y antihistamínicos	
Ofatumumab	Se desconoce excreción en leche materna humana	Puede ser compatible con la LM	

\*Teniendo en cuenta las recomendaciones de las agencias reguladores, guías clínicas y consenso de expertos.

**h:** horas; **LM:** lactancia materna; **RID:** dosis relativa del lactante; **DMF:** dimetilfumarato; **S1P:** esfingosina-1-fosfato; **EMA:** Agencia Europea del Medicamento; **FDA:** Food and Drug Administration.

Modificada de Sánchez-Velasco S, et al.<sup>80</sup>

## 4.4 MENOPAUSIA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

*Sara Eichau Madueño*

### 4.4.1 Introducción

La menopausia es el cese definitivo de la menstruación por pérdida de la actividad folicular ovárica que ocurre por una depleción de estos folículos.

Los niveles de progesterona empiezan a disminuir durante la década de los 30, mientras que los niveles de estrógenos descienden tras alcanzar un pico a finales de la década de los 40<sup>1</sup>. La hormona antimülleriana (HAM) es un biomarcador clave del envejecimiento ovárico, que refleja la reserva folicular ovárica; sus niveles suelen alcanzar un máximo en torno a los 25 años y disminuyen gradualmente hasta ser indetectables en el momento de la menopausia<sup>2,3</sup>.

El proceso biológico de la menopausia se divide en diferentes etapas<sup>4-6</sup>:

- **Premenopausia:** comienzan los cambios endocrinológicos y biológicos, duración entre 1 y 4 años.
- **Periodo de transición:** comienzo de alteraciones y amenorrea hasta los 12 meses completos.
- **Menopausia.**
- **Posmenopausia temprana** (son los 10 primeros años de amenorrea) donde predominan los síntomas vasomotores, que ocurren en el 80 % de las mujeres, duran menos de 5 minutos y 4-5 años desde el inicio.
- **Posmenopausia tardía:** a partir de la primera década con amenorrea, se producen típicamente alteraciones cardiovasculares, deterioro cognitivo, osteoporosis.

Esta etapa vital conlleva una serie de cambios fisiológicos que afectan a las mujeres con esclerosis múltiple (EM) a través de al menos tres mecanismos fisiológicos: reproductivo, inmunológico y neurológico. Su estudio es primordial a día de hoy para optimizar el manejo de la evolución de la EM y de sus síntomas.

### 4.4.2 La menopausia en mujeres con esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad crónica, inmunomediada, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central con una tasa de incidencia mayor en mujeres<sup>7</sup>, donde la fluc-

tuación de los niveles de hormonas sexuales durante las diferentes etapas fisiológicas de la vida reproductiva de la mujer parece influir tanto en el riesgo como en el pronóstico de la enfermedad.

Dado que la EM se suele diagnosticar en la edad adulta temprana<sup>8</sup>, la mayoría de las mujeres diagnosticadas de esta enfermedad sufrirá la menopausia tras el diagnóstico. Además, han aumentado las tasas de diagnóstico en EM en épocas tardías, especialmente entre las mujeres<sup>9</sup>. Por estas razones, el estudio de la menopausia plantea nuevos retos para el tratamiento de la EM, ya que un gran número de personas diagnosticadas de EM va a atravesar esta etapa reproductiva conjuntamente con la enfermedad, y algunos síntomas experimentados durante esta transición vital, como el deterioro cognitivo, la depresión y la ansiedad, los trastornos del sueño y la fatiga, y el deterioro de la vejiga, pueden solaparse con los síntomas de la enfermedad<sup>10</sup>.

La edad media de la menopausia natural observada en la población de mujeres con EM es de unos 51 años<sup>11,12</sup>, coincidiendo con la de la población general<sup>13</sup>. En relación a los niveles de HAM hay controversia, ya que algunos estudios han encontrado niveles disminuidos en mujeres con EM<sup>14</sup>, pero en un estudio más amplio (N = 592) con un intervalo de edad más amplio (22-65 años) no se observaron diferencias en los niveles de HAM según el estado de la EM. Por lo tanto, no está claro si, en general, la función ovárica se ve influida por el estado de la EM<sup>15</sup>.

En cuanto a la evolución de la EM, se han realizado varios estudios que han analizado cómo afecta esta etapa vital en la actividad clínica y progresión de la EM.

En un estudio longitudinal realizado por Bove R. et al. durante 10 años, la puntuación media de la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) aumentó tras la menopausia en 0,08 puntos ( $p = 0,02$ )<sup>12</sup>. Este hallazgo fue respaldado por un estudio de 148 mujeres con EM que informaron de un mayor aumento de la puntuación media de la EDSS una media de 3,5 años después de la menopausia (aumento de 0,4 puntos)<sup>16</sup>.

En una revisión sistemática reciente, cuando se evaluaron en conjunto los datos de los estudios de Baroncini et al.<sup>16</sup> y Ladeira et al.<sup>17</sup>, no se encontraron diferencias globales entre las tasas de recaída antes y después de la menopausia (cociente de riesgos: 1,21; IC del 95 %: 0,91-1,61;  $p = 0,218$ )<sup>18</sup>.

Finalmente, en un estudio reciente realizado en 496 mujeres pertenecientes a la cohorte prospectiva del CIS/SCA (síndrome clínico aislado) de Barcelona, se evaluaron las diferencias en las trayectorias de la EDSS entre mujeres menopáusicas y no menopáusicas, controlando la edad y la duración de la enfermedad. Los resultados mostraron que el

aumento anual de la EDSS fue significativamente mayor en las mujeres menopáusicas (0,049; IC 95 %, 0,026-0,074) frente a las no menopáusicas (0,019; IC 95 %, 0,008-0,031; valor de p de interacción 0,025) pero esta diferencia se perdió al controlar la edad y la duración de la enfermedad, por lo que se concluye que en esta cohorte la menopausia no se asoció a un mayor riesgo de discapacidad en una población con SCA, teniendo en cuenta las trayectorias de la EDSS a lo largo del curso de la enfermedad junto con la edad y la duración de la enfermedad<sup>19</sup>.

Un factor importante que probablemente contribuya a la progresión de la discapacidad por EM relacionada con la edad es la inmunosenescencia, que afecta tanto a la inmunidad adaptativa como a la innata del sistema inmune, y que podría verse incrementado con la disminución del nivel de hormonas que ocurre en la menopausia.

La disminución de la reserva ovárica se ha relacionado con la neurodegeneración en pacientes con EM mediante la medición del volumen cerebral. En un estudio con 142 mujeres diagnosticadas de EM unos niveles de HAM 10 veces más bajos se relacionaron con una reducción acelerada del volumen de materia gris<sup>15</sup>.

#### **4.4.3 Síntomas de la EM y su relación con la menopausia**

Muchos síntomas invisibles de la EM coinciden con los síntomas comunes de la menopausia, como la depresión, el insomnio y las dificultades cognitivas.

El deterioro cognitivo en personas con EM es frecuente, es importante detectarlo a tiempo y empeora con la edad, por este motivo es un síntoma de vital importancia en mujeres menopáusicas<sup>20,21</sup>. En algunas mujeres que se encuentran en la transición a la menopausia, la disminución de los niveles de estrógenos puede aumentar el riesgo de depresión<sup>15</sup>. En la EM además, hay que tener en cuenta que la prevalencia de ansiedad y depresión es mayor que en la población general<sup>22,23</sup>, ya que hasta el 50 % de las mujeres con EM sufren depresión<sup>24</sup>, pero a día de hoy no se ha establecido ninguna correlación consistente entre el aumento del riesgo de depresión y la edad avanzada o el sexo femenino.

Las disfunciones urinarias y sexuales son frecuentes en las mujeres en todas las etapas de la menopausia y en las mujeres con EM<sup>25</sup>. En un estudio de 248 mujeres con EM, la tasa de disfunción sexual medida por el Inventario de la Función Sexual Femenina (FSFI) fue mayor en las mujeres posmenopáusicas (72/96 [75 %]) que en las premenopáusicas (88/152 [58 %])<sup>26</sup>. En otro estudio de 306 mujeres se encontró lo contrario, pero no alcanzó la significación estadística<sup>27</sup>.

#### 4.4.4 Manejo de la menopausia en mujeres con EM

Actualmente, la estrategia terapéutica de los síntomas menopáusicos incluye la terapia hormonal (HRT), suplementos herbales como la soja y el uso *off-label* de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y anticonvulsivantes.

La HRT incluye la terapia con estrógenos o la terapia combinada de estrógenos y progestágenos, administrada tanto en formulaciones sistémicas orales como locales (p. ej., crema vaginal).

El efecto de los estrógenos exógenos sistémicos en mujeres premenopáusicas con EM ha demostrado, en un estudio de 164 mujeres con EM recurrente-remitente (EMRR), reducir la tasa anualizada de brotes durante 2 años en comparación con placebo (ratio ajustado 0,63; IC del 95 %: 0,37-1,05;  $p = 0,077$ ) (28) y en otro ensayo controlado aleatorizado de 150 mujeres con EMRR de 18 a 45 años de edad, las pacientes que recibieron interferón beta-1a (IFNB-1a) combinado con etinilestradiol 40 nanogramos y desogestrel 125 nanogramos como anticonceptivo oral mostraron una reducción del 26,5 % ( $p = 0,043$ )<sup>29</sup>.

La HRT sigue siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas vasomotores y genitourinarios de la menopausia y puede prevenir la pérdida ósea y las fracturas<sup>30</sup>. Sin embargo, existen algunos riesgos, como el cáncer de mama, cuando los progestágenos se administran simultáneamente con los estrógenos, así como la trombosis venosa.

En un estudio reciente realizado durante 1 año, con estradiol y 10 mg cíclicos de didrogesterona, se concluyó que esta HRT podría mejorar el bienestar de las mujeres menopáusicas con EM al aliviar los síntomas vasomotores, depresivos y de insomnio, sin encontrar efectos adversos inesperados<sup>31</sup>.

La cognición en esta etapa vital también se ha investigado, y algunos estudios observacionales han reportado una mejor cognición cuando la HRT se inició dentro de una ventana de 5 años desde la última menstruación<sup>32</sup>, aunque los datos nos son definitivos y existe controversia a día de hoy<sup>33</sup>.

En el estudio KEEPS-Cognitive and Affective Study, cuatro años de HRT no mostraron cambios en la cognición en mujeres recientemente menopáusicas<sup>34</sup>, y el cambio en los volúmenes cerebrales globales medidos tres años después de la exposición a la HRT no fue significativamente diferente de las mujeres tratadas con placebo<sup>35</sup>.

#### **4.4.5 Evaluación integral recomendada en mujeres con EM y menopausia**

Las mujeres con EM que atraviesan la transición a la menopausia pueden experimentar síntomas de cambios fisiológicos asociados a esta etapa vital, fluctuación de síntoma de la enfermedad, progresión de la discapacidad y comorbilidades asociadas a la edad de forma simultánea, por lo que es importante considerar de forma proactiva las causas multifactoriales de la variabilidad clínica.

Se recomienda descartar, diagnosticar y tratar las comorbilidades asociadas con la menopausia y la EM, que deben incluir, entre otras, revisiones de la presión arterial, el cáncer según guías y protocolos vigentes (mama, sistema reproductivo, colon) y la densidad ósea, así como evaluaciones de factores conductuales como el tabaquismo.

En cuanto a los síntomas de la enfermedad, es importante atender los síntomas urinarios, considerando terapia de suelo pélvico, tratamiento anticolinérgico si está indicado e incluso plantear toxina botulínica intravesical. También se recomienda realizar evaluaciones cognitivas y rehabilitación si estuviera indicado en las pacientes con EM que se encuentren en esta etapa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology* 2018; 90, e1954-e1963. doi: 10.1212/WNL.0000000000005612.
2. Coyle, P.K. What Can We Learn from Sex Differences in MS? *J. Pers. Med.* 2021, 11, 1006. doi: 10.3390/jpm11101006.
3. Gold SM, Willing A, Leypoldt F, Paul F, Friese MA. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system. *Seminars in immunopathology* 2019;41(2),177-188. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0723-8>.
4. Rasmussen PV, Magyari M, Moberg JY, Bøgelund M, Jensen UFA, Madsen KG. Patient awareness about family planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 24:129-134. doi: 10.1016/j.msard.2018.06.006.
5. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: guidance for healthcare providers. *Mult Scler.* 2017;23(6):757-764. doi:10.1177/1352458517701314.
6. Moberg JY, Laursen B, Thygesen LC, Magyari M. Reproductive history of the Danish multiple sclerosis population: a register-based study. *Mult Scler.* 2020;26(8):902-911. doi:10.1177/1352458519851245.
7. Bove R, Rankin K, Lin C, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: case series and meta-analysis. *Mult Scler.* 2020;26(11):1410-1419. doi:10.1177/1352458519865118.
8. Graham E, Bakkensen J, Anderson A, et al. Inflammatory activity after diverse fertility treatments: A multicenter analysis in the modern multiple sclerosis treatment era. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023;10:e200106. doi:10.1212/NXL0000000000200106.
9. Oreja-Guevara C, Rabanal A, Hernández Rodríguez, et al. Assisted reproductive techniques in multiple sclerosis: Recommendations from an expert panel. *Neurol Ther.* 2023; 12: 427-439. doi: 10.1007/s40120-023-00439-y.
10. Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain* 2014;137:770-778. doi: 10.1093/brain/awt356.
11. Andersen JB, Kopp TI, Sellebjerg F, Magyari M. Pregnancy-related and perinatal outcomes in women with multiple sclerosis: a nationwide Danish cross-sectional study. *Neurol Clin Pract* 2021; 11: 280-290. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001035.
12. Mendibe Bilbao M, Boyero Durán S, Bárcena Llona J, Rodríguez-Antigüedad A. Multiple sclerosis: Pregnancy and women's health issues. *Neurologia.* 2019;34(4):259-269. doi: 10.1016/j.nrl.2016.06.005.
13. Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology* 2019;92:e1507-16.
14. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology* 2018;90:e840-6.
15. Krysko KM, Dobson R, Alroughani R, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2023;22:350-366. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00426-4.

16. Dobson R and Hellwig K. Use of disease-modifying drugs during pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Neurol* 2021;34(3):303-311. doi: 10.1097/WCO.0000000000000922.
17. Iyer P, Wiles K, Ismail A, et al. Developing evidence-based guidelines for the safety of symptomatic drugs in multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding: A systematic review and Delphi consensus. *Mult Scler*. 2023 Mar;29(3):395-406. doi: 10.1177/13524585221148094.
18. Lafuente González P, Carbonell López M, de la Calle Fernández-Miranda M. Anticoncepción en el siglo XXI. *Más Dermatol*. 2021;35:23-28. doi: 10.5538/1887-5181.2021.35.23.
19. López-Reyes L, Guío-Sánchez C, González-Uribe C, Cárdenas-Robledo S. Fertility preferences and unmet need for family planning in women with multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2022 Nov 9;13:1035596. doi: 10.3389/fneur.2022.1035596. PMID: 36438948; PMCID: PMC968217.
20. Santoro JD, Hurtubise B, Rosario JD, Pagarkar D, Wiegand SE, Su E, Ahsan N. Underutilization of Contraception in Young Females with Demyelinating Disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun;51:102881. doi: 10.1016/j.msard.2021.102881. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33730609.
21. Langer-Gould AM. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019 Jun;25(3):773-792. doi: 10.1212/CON.0000000000000745. PMID: 31162316.
22. Documentos de Consenso SEGO 2006. Anticoncepción. En: Lete Lasa I, coord. *Métodos anticonceptivos hormonales*. Madrid: Meditex, 2007; 82-90.
23. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis K, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: guidance for healthcare providers. *Mult Scler*. 2017;23(6):757-764.
24. Ficha técnica de modafinilo. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/72187/Prospecto\\_72187.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/72187/Prospecto_72187.html)
25. Williams WV, Brind J, Haynes L, Manhart MD, Klaus H, Lanfranchi A, Migeon G, Gaskins M, Seman EI, Ruppertsberger L, Raviele KM. Hormonally Active Contraceptives Part I: Risks Acknowledged and Unacknowledged. *Linacre Q*. 2021 May;88(2):126-148. doi: 10.1177/0024363920982709. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33897046; PMCID: PMC8033491.
26. Kirkpatrick L, Waters J, O'Neal MA. Preventive Approaches in Women's Neurology: Prepartum, Pregnancy, and Postpartum. *Semin Neurol*. 2022 Oct;42(5):665-678. doi: 10.1055/a-1958-0633. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216357.
27. Bove R, Rankin K, Chua AS, Saraceno T, Sattarnezhad N, Greeke E, Stuart F, LaRussa A, Glanz BI, Chitnis T. Oral contraceptives and MS disease activity in a contemporary real-world cohort. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):227-230. doi: 10.1177/1352458517692420. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28155573.
28. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: Impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*. 2015;29(3):207-20.
29. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002;8(2):141-54.
30. Oreja-Guevara C, Rabanal A, Rodríguez CH, Benito YA, Bilbao MM, González-Suárez I, Gómez-Palomares JL. Assisted Reproductive Techniques in Multiple Sclerosis: Recommendations from an Expert Panel. *Neurol Ther*. 2023 Apr;12(2):427-439. doi: 10.1007/s40120-023-00439-y. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36746871; PMCID: PMC10043068.

31. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology*. 2009;73(22):1831-6.
32. Macdonald SC, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Pregnancy outcomes in women with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2019;188(1):57-66.
33. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: an evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;32:54-63.
34. Bahadur G, Homburg R, Bosmans JE, et al. Observational retrospective study of UK national success, risks and costs for 319,105 IVF/ICSI and 30,669 IUI treatment cycles. *BMJ Open*. 2020;10(3):e034566.
35. Bove R, Rankin K, Lin C, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: case series and meta-analysis. *Mult Scler J*. 2020;26(11):1410-9.
36. Mathieu E, Ferrier C, Zacharopoulou C, et al. Outcomes of fertility preservation in women with endometriosis: comparison of progestin-primed ovarian stimulation versus antagonist protocols *J Ovarian Res*. 2020;13:18.
37. Doyle JO, Richter KS, Lim J, et al. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril*. 2016;105(2):459-466.e2.
38. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998;339:285-291.
39. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-1360.
40. Hellwig K, Verdun di Cantogno E, Sabidó M. A systematic review of relapse rates during pregnancy and postpartum in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:1-23.
41. European Medicines Agency. Rebif (interferon beta-1a) URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta 03/03/2023.
42. US Food and Drug Administration. Rebif (interferon beta-1a) URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/103780s5140lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103780s5140lbl.pdf). Fecha última consulta 03/03/2023.
43. European Medicines Agency. Avonex (interferon beta-1a) URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta 03/03/2023.
44. US Food and Drug Administration. Avonex (interferon beta-1a) URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/103628s5263lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/103628s5263lbl.pdf). Fecha última consulta 03/03/2023.
45. European Medicines Agency. Betaferon (interferon beta-1b) URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta 03/03/2023.
46. US Food and Drug Administration. Betaseron (interferon beta-1b) URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/103471s5157lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103471s5157lbl.pdf). Fecha última consulta 03/03/2023.

47. AEMPS. Copaxone. Resumen de las características del producto. URL: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983_ft.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
48. US Food and Drug Administration. Copaxone (acetato de glatirámero). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020622s057lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020622s057lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
49. Krysko K, Bove R, Dobson R, Jokubaitis V, Hellwig K. Treatment of Women with Multiple Sclerosis Planning Pregnancy. *Curr Treat Options Neurol* 2021;23:11.
50. Krysko KM, Dobson R, Alroughani R, Amato MP, Bove R, Ciplea AI, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2023;22(4):350-366.
51. European Medicines Agency. Gilenya (fingolimod). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
52. US Food and Drug Administration. Gilenya (fingolimod). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/022527s031lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022527s031lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
53. European Medicines Agency. Zeposia (ozanimod). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
54. US Food and Drug Administration. Zeposia (ozanimod). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/209899s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209899s000lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
55. European Medicines Agency. Mayzent (siponimod). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
56. US Food and Drug Administration. Mayzent (siponimod). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/209884s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209884s000lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
57. European Medicines Agency. Ponvory (ponesimod). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
58. US Food and Drug Administration. Ponvory (ponesimod). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/213498s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213498s000lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
59. European Medicines Agency. Aubagio (teriflunomide). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
60. US Food and Drug Administration. Aubagio (teriflunomide). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
61. European Medicines Agency. Mavenclad (cladribine). URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx\\_138481\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx_138481_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
62. US Food and Drug Administration. Mavenclad (cladribine). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/022561s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022561s000lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
63. European Medicines Agency. Lemtrada (alemtuzumab). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.

64. US Food and Drug Administration. Lemtrada (alemtuzumab) URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/103948s5187lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/103948s5187lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
65. European Medicines Agency. Tysabri (natalizumab) URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
66. US Food and Drug Administration. Tysabri (natalizumab) URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125104s973s975lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125104s973s975lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
67. European Medicines Agency. Tecfidera (dimethyl fumarate) URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
68. US Food and Drug Administration. Tecfidera (dimethyl fumarate) URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/204063s028s030lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204063s028s030lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
69. European Medicines Agency. Ocrevus (ocrelizumab). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
70. US Food and Drug Administration. Ocrevus (ocrelizumab). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761053lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
71. European Medicines Agency. MabThera (rituximab). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
72. US Food and Drug Administration. Rituxan (rituximab). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/103705s5367s5388lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s5388lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
73. European Medicines Agency. Kesimpta (ofatumumab). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_es.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
74. US Food and Drug Administration. Kesimpta (ofatumumab). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125326s070lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125326s070lbl.pdf). Fecha última consulta: 03.03.2023.
75. Beaber BE, Chi MD, Brara SM, et al. Immunomodulatory agents and risk of postpartum multiple sclerosis relapses. *Perm J* 2014;18:9-13.
76. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Sturchio A, Martinelli V, Moidola L, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):845-50.
77. Jesus-Ribeiro J, Correia I, Martins AI, et al. Pregnancy in multiple sclerosis: a Portuguese cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:63-68.
78. Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2020;94:e1939-e1949.
79. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*. 2020;267(12):3489-3498.
80. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British

- neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015;15(4):273-279.
81. Langer-Gould A. Pregnancy and family planning in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:773-92.
  82. Bsteh G, Algrang L, Hegen H, et al. Pregnancy and multiple sclerosis in the DMT era: a cohort study in Western Austria. *Mult Scler* 2020;26:69-78.
  83. Hemat S, Thiel S, Gold R, et al. Disease activity during pregnancy after fingolimod withdrawal due to planning a pregnancy in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:74-75.
  84. Portaccio E, Momiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: maternal risks. *Neurology* 2018;90:e832-e839.
  85. Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A, et al. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21:953-955.
  86. Smith JB, Hellwig K, Fink K, Lyell DJ, Piehl F, Langer-Gould A. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e734.
  87. Kümpfel T, Thiel S, Meinel I, Ciplea AI, Bayas A, Hoffmann F, Hofstadt-van Oy U, Hoshi M, Kluge J, Ringelstein M, Aktas O, Stoppe M, Walter A, Weber MS, Ayzenberg I, Hellwig K. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;8(1):e913.
  88. Razaz N, Piehl F, Frisell T, Langer-Gould AM, McKay KA, Fink K. Disease activity in pregnancy and postpartum in women with MS who suspended rituximab and natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(6):e903.
  89. Oh J, Achiron A, Celius E, et al. Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years. *Mult Scler Relat Disord* 2020;43:102146.
  90. Dost-Kovalsky K, Thiel S, Ciplea A, et al. Cladribine and pregnancy in women with multiple sclerosis: The first cohort study. *Mult Scler* 2023;29(3):461-465.
  91. Kryskio KM, Rutatangwa A, Graves J, et al. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020;77:327-38.
  92. Versteegen RHJ, Anderson PO, Ito S. Infant drug exposure via breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88:4311-27.
  93. Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2015;24:1-20.
  94. Ciplea AI, Langer-Gould A, Stahl A, et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN- $\beta$  or glatiramer acetate: one-year infant outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e757.
  95. Van Der Walt A, Nguyen AL, Jokubaitis V. Family planning, antenatal and post partum care in multiple sclerosis: a review and update. *Med J Aust* 2019;211:230-6.
  96. Anderson P. Breastfeeding in the multiple sclerosis patient. *Breastfeed Med* 2019;14:356-8.14.
  97. Liguori NF, Alonso R, Pinheiro AA, et al. Consensus recommendations for family planning and pregnancy in multiple sclerosis in Argentina. *Mult Scler Relat Disord* 2020;43:102147.

98. Alroughani R, Inshasi J, Al-Asmi A, et al. Disease-modifying drugs and family planning in people with multiple sclerosis: a consensus narrative review from the Gulf region. *Neurol Ther* 2020;9:265-80.16.
99. Batista S, Martins da Silva A, Sá MJ, et al. Recommendations about multiple sclerosis management during pregnancy, partum and post-partum: consensus position of the Portuguese Multiple Sclerosis Study Group. *Acta Med Port* 2020;33:611-21.
100. Kaplan TB. Management of demyelinating disorders in pregnancy. *Neurol Clin* 2019;37:17-30.
101. Canibaño B, Deleu D, Mesraoua B, et al. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess* 2020;9:20-36.
102. Toscano M, Thornburg LL. Neurological diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019;31:97-109.
103. Fragoso YD, Adoni T, Brooks JBB, et al. Practical evidence-based recommendations for patients with multiple sclerosis who want to have children. *Neurol Ther* 2018;7:207-32.
104. Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: Association of British Neurologists guidelines. *Pract Neurol* 2019;19:106-14.
105. Almas S, Vance J, Baker T, Hale T. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. *Mult Scler Int* 2016;2016:527458.
106. Datta P, Ciplea AI, Rewers-Felkins K, et al. Cladribine transfer into human milk: A case report. *Mult Scler* 2021;27:799-801.
107. LaHue SC, Anderson A, Krysko KM, et al. Transfer of monoclonal antibodies into breastmilk in neurologic and non-neurologic diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e769.
108. Ciplea AI, Hellwig K. Exposure to natalizumab during pregnancy and lactation is safe - Commentary. *Mult Scler* 2020;2:892-3.
109. Landi D, Marfia GA. Exposure to natalizumab during pregnancy and lactation is safe - Yes. *Mult Scler* 2020;2:887-9.
110. Matro R, Martin CF, Wolf D, et al. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018;155:9-704.
111. Laube R, Paramsothy S, Leong RW. Use of medications during pregnancy and breastfeeding for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf* 2021;20:275-92.
112. Horst S, Kane S. The use of biologic agents in pregnancy and breastfeeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:495-508.
113. Al Jumah M, Al Malik Y, AlKhawajah NM, et al. Family planning for people with multiple sclerosis in Saudi Arabia: an expert consensus. *Mult Scler Int* 2021;2021:6667006.
114. Galati A, McElrath T, Bove R. Use of B-cell-depleting therapy in women of childbearing potential with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Clin Pract* 2022;12:154-63.
115. Dobson R, Rog D, Ovadia C, Murray K, Hughes S, Ford HL, et al. Anti-CD20 therapies in pregnancy and breast feeding: a review and ABN guidelines. *Pract Neurol* 2023;23(1):6-14.
116. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:529-56.

117. Sánchez-Velasco S, Midaglia L, Vidal-Jordana A, et al. Fármacos modificadores de la enfermedad en la esclerosis múltiple durante la lactancia: revisión de la evidencia actual. *Rev Neurol* 2023;76(1):21-30.
118. Ferrell RJ, O'Connor KA, Rodríguez G, Gorrindo T, Holman DJ, Brindle E, et al. Monitoring reproductive aging in a 5-year prospective study: aggregate and individual changes in steroid hormones and menstrual cycle lengths with age. *Menopause*. (2005) 12:567-77. doi: 10.1097/01.gme.0000172265.40196.86.
119. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS ONE*. (2011) 6:e22024. doi: 10.1371/journal.pone.0022024.
120. Depmann M, Broer SL, Van Der Schouw YT, Tehrani FR, Eijkemans MJ, MoLBW, et al. Can we predict age at natural menopause using ovarian reserve tests or mother's age at menopause? A systematic literature review. *Menopause*. (2016) 23:224-32. doi: 10.1097/GME.0000000000000509.
121. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1159-1168.
122. Thurston RC and Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: Findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin NorthAm* 2011;38:489-20.
123. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I, et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6106-6112.
124. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-180.
125. Sanai SA, Saini V, Benedict RH, Zivadinov R, Teter BE, Ramanathan M, et al. Aging and multiple sclerosis. *Mult Scler*. (2016) 22:717-25. doi: 10.1177/1352458516634871.
126. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology*. (2018) 90:e1954-63. doi: 10.1212/WNL.00000000000005612.
127. Bove R, Vaughan T, Chitnis T, Wicks P, De Jager PL. Women's experiences of menopause in an online MS cohort: a case series. *Mult Scler Relat Disord*. (2016) 9:56-9. doi: 10.1016/j.msard.2016.06.015.
128. Bove R, Healy BC, Secor E, Vaughan T, Katic B, Chitnis T, et al. Patients report worse MS symptoms after menopause: findings from an online cohort. *Mult Scler Relat Disord*. (2015) 4:18-24. doi: 10.1016/j.msard.2014.11.009.
129. Bove R, Healy BC, Musallam A, Glanz BI, De Jager PL, Chitnis T. Exploration of changes in disability after menopause in a longitudinal multiple sclerosis cohort. *Mult Scler*. (2016) 22:935-43. doi: 10.1177/1352458515606211.
130. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol*. (2001) 153:865-74. doi: 10.1093/aje/153.9.865.
131. Thöne J, Kollar S, Nousse D, Ellrichmann G, Kleiter I, Gold R et al. Serum anti-Müllerian hor-

- mone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2015) 21:41-7. doi: 10.1177/1352458514540843.
132. Graves JS, Henry RG, Cree BAC, Lambert-Messerlian G, Greenblatt RM, Waubant E, et al. Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology.* (2018) 90:e254-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000004843.
  133. Baroncini D, Annovazzi PO, De Rossi N, Mallucci G, Torri Clerici V, Tonietti S, et al. Impact of natural menopause on multiple sclerosis: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2019) 90:1201-6. doi: 10.1136/jnnp-2019-320587.
  134. Ladeira F, Salavisa M, Caetano A, Barbosa R, Sa F, Correia AS. The influence of menopause in multiple sclerosis course: a longitudinal cohort study. *Eur Neurol.* (2018) 80:223-7. doi: 10.1159/000496374.
  135. Karageorgiou V, Lambrinouadaki I, Goulis DG. Menopause in women with multiple sclerosis: a systematic review. *Maturitas.* (2020) 135:68-73. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.03.001.
  136. Otero-Romero S, Midaglia L, Carbonell-Mirabent P, et al. Menopause does not modify disability trajectories in a longitudinal cohort of women with clinically isolated syndrome and multiple sclerosis followed from disease onset. *Eur J Neurol.* 2022;29(4):1075-1081. doi:10.1111/ene.14782.
  137. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* (2017) 23:1258-67. doi: 10.1177/1352458516674367.
  138. Amato MP, Prestipino E, Bellinvia A, Niccolai C, Razzolini L, Pastò L, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An exploratory analysis of environmental and lifestyle risk factors. *PLoS ONE.* (2019) 14:e0222929. doi: 10.1371/journal.pone.0222929.
  139. Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am.* (2007) 30:803-17. doi: 10.1016/j.psc.2007.07.00.
  140. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, Van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* (2017) 372:331-41. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067.
  141. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler.* (2011) 17:1276-81. doi: 10.1177/1352458511417835.
  142. Faubion SS, Rullo JE. Sexual dysfunction in women: a practical approach. *Am Fam Phys.* (2015) 92:281-8.
  143. Konstantinidis C, Tzitzika M, Bantis A, Nikolia A, Samarinas M, Kratiras Z, et al. Female sexual dysfunction among Greek women with multiple sclerosis: correlations with organic and psychological factors. *Sex Med.* (2019) 7:19-25. doi: 10.1016/j.esxm.2018.11.003
  144. Gava G, Visconti M, Salvi F, Bartolomei I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Prevalence and psychopathological determinants of sexual dysfunction and related distress in women with and without multiple sclerosis. *J Sex Med.* (2019) 16:833-42. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.03.011
  145. Voskuhl RR, Wang H, Wu TC, Sicotte NL, Nakamura K, Kurth F, et al. Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* (2016) 15:35-46. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00322-1

146. Pozzilli C, De Giglio L, Barletta VT, Marinelli F, Angelis FD, Gallo V, et al. Oral contraceptives combined with interferon b in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* (2015) 2:e120. doi: 10.1212/NXI.000000000000120
147. The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* (2017) 24:728-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000921
148. Juutinen L, Ahinko K, Tinkanen H, Rosti-Otajärvi E, Sumelahti ML. Menopausal symptoms and hormone therapy in women with multiple sclerosis: A baseline-controlled study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;67:104098. doi: 10.1016/j.msard.2022.104098
149. Bove R, Secor E, Chibnik LB, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology.* (2014) 82:222-9. doi: 10.1212/WNL.000000000000033.
150. Midaglia L, Otero S, Baró F, Montalban X, Tintoré M. Menopause and multiple sclerosis: Influence on prognosis and role of disease-modifying drugs and hormonal replacement therapy. *Mult Scler.* 2022;28(2):173-182. doi: 10.1177/1352458520952022.
151. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med.* 2015;12(6):e1001833. Published 2015 Jun 2. doi: 10.1371/journal.pmed.1001833.
152. Kantarci K, Tosakulwong N, Lesnick TG, et al. Brain structure and cognition 3 years after the end of an early menopausal hormone therapy trial. *Neurology.* 2018;90(16):e1404-e1412. doi:10.1212/WNL.0000000000005325.

## CAPÍTULO 5

# Epilepsia

### **Coordinadora:**

Xiana Rodríguez Osorio

### **Autoras:**

María Dolores Castro Vilanova

Estefanía Conde Blanco

Elena Fonseca Hernández

Mercedes Garcés Sánchez

Meritxell Martínez Ferri





## 5.1 LA MUJER CON EPILEPSIA EN EDAD FÉRTIL

*Mercedes Garcés Sánchez*

El periodo fértil de la mujer con epilepsia (MCE) presenta diferentes aspectos fisiológicos que van a tener una influencia sobre la epilepsia y su tratamiento y viceversa. Por una parte, las hormonas esteroideas femeninas (estrógeno y progesterona, con sus formas bioactivas estradiol y alopregnanolona, respectivamente) pueden afectar a la excitabilidad neuronal. Generalmente se considera que los estrógenos tienen un efecto excitatorio a través de la vía de los receptores de glutamato, mientras que la progesterona ejerce un efecto inhibitorio a través de los receptores GABA-A postsinápticos, de modo que las fluctuaciones hormonales a lo largo del ciclo menstrual pueden repercutir en la frecuencia de crisis epilépticas.

Por otra parte, el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, responsable de la producción de las hormonas sexuales, mantiene una conectividad directa y recíproca con las vías temporolímbicas, de tal forma que las crisis epilépticas originadas en estas regiones pueden alterar la producción cíclica de estas hormonas<sup>1</sup>. En este sentido, se ha descrito un aumento de los niveles de prolactina tras una crisis bilateral tónico-clónica, alteraciones en la producción pulsátil de la hormona luteinizante en mujeres con epilepsia del lóbulo temporal o un aumento en la prevalencia de disfunciones en el eje hipotalámico, como son el síndrome de ovario poliquístico, amenorrea, irregularidades menstruales y menopausia precoz en mujeres con epilepsia.

En lo que respecta a los fármacos anticrisis (FAC), en concreto los fármacos inductores enzimáticos (fenitoína [PHT], fenobarbital [PB], carbamazepina [CBZ], oxcarbazepina [OXC] y topiramato [TPM] a altas dosis), disminuyen la fracción libre de hormonas esteroideas sexuales, tanto endógenas como exógenas en el tratamiento anticonceptivo hormonal, al inducir su metabolismo hepático y aumentar la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Por su parte, fármacos inhibidores enzimáticos como el ácido valproico (VPA) pueden asociarse a un hiperandrogenismo y a un síndrome de ovario poliquístico a través de la inhibición de la degradación de la testosterona<sup>2</sup>.

El manejo de la MCE en esta etapa debe ser, por tanto, individualizado, siendo importante conocer la influencia de los cambios hormonales durante el ciclo menstrual, la repercusión de la enfermedad en las esferas de la sexualidad y la fertilidad, así como considerar la anticoncepción seleccionando el método más adecuado según las características de la paciente y su tratamiento.

### 5.1.1 Ciclo menstrual y epilepsia catamenial

Las fluctuaciones hormonales a lo largo del ciclo menstrual pueden afectar a la frecuencia de crisis epilépticas. Aproximadamente un tercio de las mujeres presenta una epilepsia con patrón catamenial, que implica el aumento del doble o más en la frecuencia de crisis epilépticas durante una etapa específica del ciclo menstrual respecto al basal durante al menos dos ciclos menstruales consecutivos.

El ciclo menstrual tiene una duración media de 28 días (rango de 24 a 35 días). Por convención, en un ciclo de 28 días, el primer día representa el inicio de la menstruación, y el decimocuarto, el día de la ovulación. En ciclos de más de 28 días, el día ovulatorio suele indicarse como -14, dado que es casi constante que la ovulación ocurra dos semanas antes del primer día de la menstruación, independientemente de la duración del ciclo menstrual. A lo largo del ciclo, se producen cambios en la proporción de estrógeno/progesterona para facilitar el desarrollo folicular ovárico (fase folicular), la ovulación y el engrosamiento endometrial (fase lútea), y el desprendimiento del revestimiento endometrial (menstruación). Se reconocen tres patrones de epilepsia catamenial en relación con los ciclos ovulatorios y anovulatorios y los niveles séricos de estrógenos y progesterona (Tabla 1)<sup>3</sup>.

**Tabla 1.** Patrones de epilepsia catamenial<sup>3</sup>

Patrón	Características
Perimenstrual (C1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento al doble de la frecuencia de crisis epilépticas durante la fase menstrual (del día -3 al 3 del ciclo menstrual)</li> <li>• Se correlaciona con la caída rápida de la progesterona</li> <li>• Es el patrón más frecuente</li> </ul>
Periovulatorio (C2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento al doble de la frecuencia de crisis epilépticas durante la fase periovulatoria (del día 10 al -13 del ciclo menstrual)</li> <li>• Se correlaciona con el aumento rápido del estrógeno</li> </ul>
Lúteo (C3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento al doble de la frecuencia de crisis epilépticas durante la segunda mitad del ciclo (del día -12 al -4 del ciclo menstrual)</li> <li>• Se correlaciona con la disminución de la progesterona encontrada principalmente en los ciclos anovulatorios</li> </ul>

El abordaje diagnóstico requiere de un proceso de cuatro pasos: a) historia clínica del patrón del ciclo menstrual y de las crisis epilépticas; b) métodos diagnósticos para caracterizar el ciclo menstrual y el patrón de las crisis epilépticas; c) comprobación de los criterios diagnósticos, y d) categorización del patrón catamenial<sup>3</sup>. En cuanto a las opciones terapéuticas, en la actualidad no existe ningún tratamiento específico aprobado. Se recomienda que el enfoque terapéutico inicial consista en optimizar el tratamiento anticrisis epilépticas convencional usado por la paciente. En caso de que el tratamiento convencional no sea efectivo, se pueden plantear otras alternativas de tratamiento, que pueden ser hormonales y no hormonales (Tabla 2)<sup>4</sup>.

<b>Tabla 2. Opciones de tratamiento en la epilepsia catamenial<sup>4</sup></b>	
<b>Métodos hormonales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progesterona 200 mg/8 horas. Útil en el patrón C1 en los días entorno a la exacerbación de crisis o entre los días 14-28 del ciclo (iniciar descenso el día 26)</li> <li>• Medroxiprogesterona 150 mg intramuscular cada 10-12 semanas*. Útil en mujeres con ciclos menstruales irregulares</li> <li>• Anticonceptivos orales. Útiles en mujeres con ciclos menstruales irregulares</li> </ul>	
<b>Métodos no hormonales</b> (iniciar 2-3 días antes de la probable exacerbación de crisis y mantener durante dicho periodo):	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetazolamida 500 mg/día</li> <li>• Clobazam 20-30 mg/día</li> <li>• Aumento dosis de FAC: valorar con LTG, precaución con CBZ y PHT (riesgo toxicidad)</li> </ul>	
*Riesgo de osteoporosis. Al suspenderlo, posible exacerbación de crisis por fluctuaciones hormonales	

FAC: fármacos anticrisis; LTG: lamotrigina; CBZ: carbamazepina; PHT: fenitoína.

### 5.1.2 Sexualidad

La disfunción sexual en las mujeres con epilepsia se ha relacionado con múltiples factores, como son la presencia de crisis epilépticas incapacitantes mal controladas, trastornos asociados del estado de ánimo, y los efectos adversos e interacciones con las hormonas sexuales de determinados fármacos anticrisis. En concreto, el TPM, el VPA, la pregabalina (PGB) y la gabapentina (GBP), junto a los fármacos inductores enzimáticos, se han asociado a disminución de la libido y anorgasmia, mientras que la lamotrigina (LTG) y el levetiracetam (LEV) han mostrado una menor interferencia en la esfera sexual<sup>2</sup>.

### 5.1.3 Fertilidad

Los factores que pueden determinar una menor tasa de maternidad en las mujeres con epilepsia respecto a la población general incluyen, por una parte, aspectos psicosociales (estigma asociado a la enfermedad, la dificultad para encontrar pareja y una situación laboral inestable) que pueden llevar a las mujeres a optar por no tener hijos, y por otra parte la interferencia de la epilepsia y el tratamiento anticrisis sobre la regulación endocrina de la función reproductiva.

La información disponible sobre la fertilidad de mujeres con epilepsia es escasa. Diferentes estudios han descrito una menor tasa de fertilidad, pero conviene destacar que se trata de estudios retrospectivos que además no han considerado los aspectos psicosociales<sup>5</sup>. En 2018 Pennell et al.<sup>6</sup> publicaron un estudio prospectivo observacional de grupos de cohortes con el objetivo de aclarar si la epilepsia en sí misma afecta la fertilidad en mujeres que la padecen. El estudio reclutó a 89 MCE, así como a un grupo control de 108 mujeres sin epilepsia (todas de 18 a 40 años) con deseo gestacional. La edad media fue de 31,9 años para las MCE y 31,1 años para el grupo control. Se excluyeron las mujeres con antecedentes preexistentes de infertilidad u otros trastornos que afectaran a la fertilidad. Este estudio no identificó diferencias entre el tiempo hasta el embarazo (6 meses para las mujeres con epilepsia, 9 meses para controles), la actividad sexual, las tasas de ovulación, los índices de embarazos (aproximadamente 60 % en ambos grupos) y la tasa de nacidos vivos (aproximadamente 81,5 % en ambos grupos). Los índices de abortos espontáneos no fueron estadísticamente diferentes (14,8 % en mujeres con epilepsia, 18,5 % en el grupo control). Este estudio proporciona datos alentadores para las MCE que no tienen riesgos preexistentes de infertilidad, siendo sus posibilidades de concebir similares a las de mujeres sin epilepsia de la misma edad.

Respecto a las MCE que puedan precisar de técnicas de reproducción asistida para el tratamiento de los trastornos de fertilidad, hay que considerar los riesgos asociados al tratamiento hormonal exógeno. Tanto la terapia con gonadotropina, utilizada comúnmente para la estimulación ovárica, como el estrógeno exógeno para la sincronización menstrual y la preparación endometrial, aumentan el estrógeno sistémico, lo que puede disminuir el umbral convulsivo o interactuar con los FAC, particularmente la LTG, disminuyendo sus niveles plasmáticos<sup>5</sup>.

### 5.1.4 Anticoncepción

Toda mujer con epilepsia en edad fértil debe recibir consejo sobre el método anticonceptivo más adecuado e información sobre la importancia de planificar con antelación la gestación, en caso de que desee un embarazo. Aproximadamente el 50 % de los embarazos en

MCE no son planificados y especialmente las mujeres más jóvenes utilizan un método de baja eficacia. La **tabla 3** muestra las opciones de métodos anticonceptivos y los aspectos a considerar en MCE<sup>5</sup>. Es importante tener en cuenta la interacción bidireccional entre los anticonceptivos orales y los fármacos anticrisis. Por una parte, el etinilestradiol, principal componente estrogénico de las píldoras anticonceptivas combinadas, es un inductor de la glucuroconjugación, principal vía de metabolización de la LTG y, en menor medida, del VPA y la OXC, lo que puede producir una reducción significativa de los niveles de estos FAC y una pérdida del control de las crisis, siendo necesario un ajuste de dosis al iniciar o suspender el tratamiento anticonceptivo con estrógenos. Por otra parte, los FAC inductores enzimáticos interactúan con los anticonceptivos orales (**Tabla 4**)<sup>5</sup>, reduciendo su eficacia, por lo que es muy importante seleccionar correctamente los métodos disponibles según el tipo de FAC que tome la paciente (**Tabla 5**)<sup>4</sup>. Los inductores enzimáticos también pueden interferir con la anticoncepción de emergencia, por lo que se aconsejaría el empleo del DIU o, con menor evidencia, una dosis doble de la píldora postcoital<sup>4</sup>.

**Tabla 3.** Opciones de métodos anticonceptivos en mujeres con epilepsia<sup>5</sup>

Anticonceptivo	Tasa de embarazos no planificados en el primer año de uso	Mecanismo anticonceptivo	Aspectos relevantes para las mujeres con epilepsia
<b>Hormonal</b>			
Píldora anticonceptiva oral combinada	7 %	Etinilestradiol + progestina*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar con FAC inductores enzimáticos</li> <li>• Si no es posible, recomendable asociar un segundo método anticonceptivo (barrera, DIU)</li> <li>• Puede disminuir los niveles de LTG</li> </ul>
Parche dérmico combinado	7 %	Etinilestradiol + progestina	Puede disminuir los niveles de LTG
Anillo vaginal combinado	7 %	Etinilestradiol + progestina	Puede disminuir los niveles de LTG
Píldora de progestina sola	7 %	Progestina	Eficacia puede reducirse por FAC inductores enzimáticos, en menor medida por LTG y PER

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 3)

Implante de progestina sola	0,1 %	Progestina	Eficacia puede reducirse por FAC inductores enzimáticos
Inyección de progestina sola depot (acetato de medroxiprogesterona)	4 %	Progestina	Puede reducir las crisis en algunas pacientes si se alcanza la amenorrea Riesgo de osteoporosis
DIU hormonal (progesterona sola)	0,1 %	Progestina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede eliminar el sangrado menstrual</li> <li>• No interacción con FAC</li> <li>• Eficacia del DIU no se afecta por FAC</li> </ul>
<b>No hormonal</b>			
Coitus interruptus	20 %	Retirada	Tasa elevada de fallo
Preservativo masculino	13 %	Método de barrera	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa elevada de fallo</li> <li>• Dependiente de la decisión de la pareja</li> </ul>
Preservativo femenino	21 %	Método de barrera	Tasa elevada de fallo
Diafragma	17 %	Método de barrera	Requiere colocación por médico
Capuchón cervical	16-32 %	Método de barrera	Tasa elevada de fallo
DIU de cobre o acero	0,8 %	Respuesta inflamatoria aséptica desfavorable para la implantación	Puede existir incompatibilidad con RM (DIU de acero)
Vasectomía	0,15 %	Esterilización quirúrgica	Permanente. Dependiente de la decisión de la pareja
Ligadura tubárica	0,5 %	Esterilización quirúrgica	Permanente. No interferencia con la epilepsia

**FAC:** fármacos anticrisis; **LTG:** lamotrigina; **PER:** perampanel; **DIU:** dispositivo intrauterino; **RM:** resonancia magnética.

\***Progestina:** sustancia sintética derivada de la progesterona o de la testosterona.

(Continúa en página siguiente)

**Tabla 4.** Interacciones FAC inductores enzimáticos y anticonceptivos hormonales orales

Inductores enzimáticos	Disminución del etinilestradiol	Disminución de la progesterina
Carbamazepina	Sí	Sí
Felbamato	Sí	Sí
Lamotrigina	No	Sí
Oxcarbazepina*	Sí	Sí
Acetato de eslicarbazepina	Sí	Sí
Fenobarbital	Sí	Sí
Fenitoína	Sí	Sí
Topiramato*	Sí	No
Perampanel*	No	Sí
Rufinamida	Sí	Sí
Clobazam	Sí	Sí
Primidona	Sí	Sí

\*El efecto inductor enzimático es dependiente de la dosis (topiramato  $\geq 200$  mg/día, oxcarbazepina  $\geq 1200$  mg/día, perampanel  $\geq 12$  mg/día).

**Tabla 5.** Método anticonceptivo recomendado en función de FAC<sup>4</sup>

FAC	Método anticonceptivo recomendado
CBZ, OXC*, PB, PHT, PRM, FBM, CLB, ESL, TPM*, PER*, CNB	DIU, DIU-hormonal (progesterona sola), AMP depot
BRV, CZP, ESM, GBP, PGB, LCM, LEV, TGB, VGB, ZNS, VPA	Todos
LTG <sup>A</sup>	Cualquiera (evitar estrógenos o ajustar dosis de LTG)

**AMP:** acetato de medroxiprogesterona; **CBZ:** carbamazepina; **OXC:** oxcarbazepina; **PB:** fenobarbital; **PHT:** fenitoína; **PRM:** primidona; **FBM:** felbamato; **CLB:** clobazam; **ESL:** eslicarbazepina; **TPM:** topiramato; **PER:** perampanel; **CNB:** cenobamato; **BRV:** brivaracetam; **CZP:** clonazepam; **ESM:** etosuximida; **GBP:** gabapentina; **PGB:** pregabalina; **LCM:** lacosamida; **LEV:** levetiracetam; **TGB:** tiagabina; **VGB:** vigabatrina; **ZNS:** zonisamida; **VPA:** valproato; **LTG:** lamotrigina.

\*El efecto inductor enzimático es dependiente de la dosis (topiramato  $\geq 200$  mg/día, oxcarbazepina  $\geq 1200$  mg/día, perampanel  $\geq 12$  mg/día).

<sup>A</sup>Dosis  $> 300$  mg/día reduce un 20 % los niveles séricos de levonorgestrel.

## 5.2 EMBARAZO, PUERPERIO Y LACTANCIA EN LA MUJER CON EPILEPSIA

*Estefanía Conde Blanco*

### 5.2.1 Planificación del embarazo

En las mujeres en edad fértil con epilepsia es fundamental realizar una planificación del embarazo para evaluar el tratamiento precozmente y mantener un equilibrio entre el mejor control de crisis, que minimice los riesgos materno-fetales secundarios, y el riesgo teratogénico de los FAC<sup>7</sup>. En la población general se ha demostrado que la ausencia de planificación puede asociarse a parto prematuro, bajo peso al nacer, y una pérdida fetal espontánea hasta 2 veces más frecuente<sup>8</sup>, por lo que en mujeres con epilepsia una buena planificación es todavía más necesaria para reducir la probabilidad de crisis y de riesgos asociados. El FAC en mono o politerapia y las dosis son relevantes; en el registro internacional EURAP se observó que el riesgo de malformaciones fetales asociadas a LTG, LEV, y OXC estaba en un rango similar al reportado para los descendientes de madres no expuestas a FAC<sup>9</sup>. Además, debe suplementarse el ácido fólico, desde 4 semanas antes hasta las 12 semanas de embarazo, para reducir la incidencia de malformaciones congénitas graves, y se recomienda mantener el aporte durante las semanas restantes de gestación y la lactancia. La evidencia sobre cuál es la mejor dosis periconcepcional de ácido fólico en mujeres con epilepsia que toman FAC todavía sigue siendo insuficiente. La recomendación general es una dosis de al menos 0,4 mg/día, fundamentalmente para evitar los defectos del tubo neural. Sin embargo, en aquellos casos de riesgo, como son la presencia de variaciones genéticas conocidas en el ciclo metabólico del folato, o la toma de FAC<sup>10</sup>, que se asocian a niveles bajos de folato sérico (como la CBZ, OXC, VPA o PHT), se puede indicar suplementación a dosis altas de 1-5 mg/día<sup>11-13</sup> durante el primer trimestre. La exposición a dosis de ácido fólico >1 mg/día se ha relacionado, en un estudio observacional retrospectivo en países nórdicos, con un aumento del riesgo de cáncer en hijos de madres con epilepsia<sup>14</sup>, aunque son necesarios más estudios para determinar cuál es la dosis más eficaz y segura de ácido fólico en estas pacientes porque el diseño de este estudio no aporta suficiente evidencia para asumir causalidad.

### 5.2.2 Principales riesgos obstétricos y de control de crisis durante el embarazo

Las mujeres con epilepsia se incluyen dentro de la categoría de embarazo de alto riesgo debido al aumento de los riesgos obstétricos y fetales, si bien la mayoría de las MCE tienen un embarazo, parto y descendencia normales, por lo que no debe contraindi-

carse el embarazo en las MCE. El riesgo de mortalidad materna es diez veces mayor que en la población general<sup>15</sup>. Las mujeres con epilepsia tienen un riesgo aumentado de aborto espontáneo, hemorragia preparto, hipertensión gestacional, preeclampsia, presentación podálica, inducción del parto, parto por cesárea y parto prematuro<sup>16,17</sup>.

El uso de FAC durante todo el embarazo va dirigido a evitar la recurrencia de crisis, especialmente convulsiones, y sus potenciales consecuencias. Durante el embarazo aumenta el aclaramiento de algunos FAC como LTG, LEV, OXC y CBZ, y disminuyen los niveles plasmáticos, por lo que se aconseja monitorizar sus niveles (preferiblemente la fracción libre en los FAC ligados a proteínas)<sup>18</sup>. Esto es especialmente relevante en las pacientes con LTG porque su aclaramiento aumenta una media de  $\geq 2$  veces durante el segundo y tercer trimestre<sup>19</sup>. Se deben obtener niveles basales de los fármacos anticrisis que pueden presentar mayores variaciones a lo largo del embarazo, como son LTG, LEV, OXC y CBZ; si la paciente está tratada con FAC clásicos como la PTH y la zonisamida (ZNS), también es relevante hacer niveles. Se recomendaría mantener al menos un 65 % de niveles con respecto a la determinación basal previa. Se harían niveles basales preconceptionales y posteriormente una determinación trimestral, con una periodicidad variable entre 1 y 3 meses, a valorar de forma individualizada en cada paciente en función de resultados<sup>20</sup>.

La mayoría de las mujeres con epilepsia no experimenta cambios en la frecuencia de las crisis durante el embarazo<sup>8</sup>, pero el riesgo de crisis convulsivas puede aumentar durante el parto, y afectar alrededor del 1 % al 2 % de los embarazos. Las convulsiones son peligrosas no solo por el riesgo de caídas y traumatismos relacionados, sino también por el riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP), así como por el daño potencial para el feto por hipoxemia y asfixia<sup>21</sup>. Se considera poco probable que las crisis focales que no evolucionan a bilateral tónico-clónica tengan un impacto importante en el feto, aunque existen estudios con bajo nivel de evidencia que lo han relacionado con sufrimiento fetal transitorio.

### **5.2.3 Cuidados en el parto y en el puerperio**

Los cuidados posparto son importantes ya que las mujeres con epilepsia experimentan muchos retos relacionados con el bienestar físico, social y psicológico. Las pacientes que presentan crisis con alteración del nivel de conciencia deben tener precauciones y estar acompañadas en el cuidado de su recién nacido por el riesgo de que ocurra una crisis. En este periodo es importante el ajuste de las dosis de los FAC, la seguridad de los lactantes, la lactancia materna y evitar la privación de sueño. En primer lugar, si la posología de los FAC se aumentó durante el embarazo, debe revisarse en los 10 días siguientes al parto y reducir la dosis a concentraciones previas al embarazo para evi-

tar la toxicidad farmacológica posparto, ya que los cambios fisiológicos del embarazo, como el aumento del aclaramiento renal y hepático y la hemodilución, se invierten, y el metabolismo del fármaco vuelve a los niveles previos. Los medicamentos como el LEV y la LTG que se metabolizan por glucuronidación o se excretan por vía renal pueden reducirse gradualmente durante 1 a 3 semanas en el periodo posparto. Los medicamentos como la OXC, que se metabolizan por el sistema citocromo P450, pueden reducirse gradualmente a lo largo de 6 semanas después del parto<sup>22</sup>.

#### **5.2.4 Lactancia**

La proporción de mujeres con epilepsia que dan el pecho es baja, a pesar de los estudios que muestran la seguridad de la lactancia y su asociación a un menor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, cáncer de mama y ovario para las madres; y un menor riesgo de infecciones, síndrome de muerte súbita, asma, obesidad, diabetes y leucemia infantil en los lactantes. La exposición a los FAC a través de la leche materna es una preocupación frecuente de las madres por el temor a que pueda afectar al desarrollo cognitivo de sus hijos. En bebés expuestos a FAC intraútero se demostró que los niños amamantados mostraron un mayor coeficiente intelectual y mejores capacidades verbales a los 6 años que los que no habían sido amamantados<sup>23</sup>.

Todos los FAC pasan en pequeñas cantidades a la leche materna. El porcentaje medio de la concentración de FAC en el lactante es sustancialmente inferior a las concentraciones en sangre materna (**Figura 1**). La LTG y el LEV parecen transferirse en mayor medida al niño a través de la leche materna que CBZ, VPA y PHT<sup>24</sup>. Los bebés nacidos de madres que toman FAC pueden presentar efectos adversos como alimentación escasa, letargo o sedación importante y síndrome de privación con llanto inconsolable. Se deben controlar estos posibles efectos secundarios en el periodo neonatal y optimizar la posología de FAC en la madre y si fuese necesario instaurar temporalmente una lactancia mixta si los niveles sobrepasan el rango terapéutico. Los FAC pasan en pequeñas cantidades a la leche materna y, si se interrumpe la lactancia bruscamente, puede darse un síndrome de privación en los lactantes, por lo que se recomienda un destete progresivo<sup>25</sup>.

#### **5.2.5 Deprivación del sueño, depresión y ansiedad**

El sueño fragmentado y la fatiga son frecuentes en el periodo posparto, especialmente si las mujeres están amamantando cada 2 o 4 horas. Se sabe que la privación del sueño y los olvidos o retrasos en las tomas de medicación durante el puerperio aumentan el riesgo de crisis. Se debe animar a las pacientes a evitar la privación del sueño en la

**Figura 1.** Factores importantes a tener en cuenta en la planificación del embarazo, el seguimiento hasta el parto y la lactancia

PLANIFICACIÓN	EMBARAZO	PARTO Y LACTANCIA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Revisar los FAC y su potencial teratogénico</li> <li>2. Valorar la posibilidad de monoterapia</li> <li>3. Optimizar la dosis mínima eficaz para control de crisis</li> <li>4. Determinar niveles pregestacionales de FAC</li> <li>5. Iniciar suplementación de ácido fólico</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Visitas de control más frecuentes</li> <li>2. Medición de niveles plasmáticos, especialmente en el segundo trimestre para ciertos FAC como LTG y LEV</li> <li>3. Ajustar la dosis si fuese necesario para mantener concentraciones plasmáticas estables</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El riesgo de crisis durante el parto es bajo pero deben interrumpirse lo antes posible para evitar la hipoxia materno-fetal y la acidosis fetal. Las benzodiacepinas son los fármacos de elección</li> <li>2. Ajuste de medicación en 1-2 semanas postparto, en algunos casos considerar medición de niveles</li> <li>3. Muchos FAC son compatibles con la lactancia y no causan problemas en los neonatos</li> <li>4. Conviene evitar fenobarbital y etosuximida, que pueden causar excesiva sedación</li> </ol>

**RECOMENDACIONES EN LA LACTANCIA**

LAMOTRIGINA	LEVETIRACETAM	OXCARBACEPINA
<p>La relación de concentración leche/suero materno es de 0,18 a 1,4 con medias en la mayoría de los estudios del orden de 0,6 a 0,7</p> <p>Conviene medir niveles plasmáticos y controlar posibles efectos secundarios en el periodo neonatal</p>	<p>La relación de concentración leche/suero materno es de 0,58 a 1,79</p> <p>Se recomienda observar si hay excesiva sedación en los lactantes y si fuese necesario pasar a la lactancia mixta</p>	<p>La concentración leche/suero materno del metabolito activo 10-monohidroxiderivado es de 0,5-0,8</p> <p>Los niveles plasmáticos de la oxcarbazepina y de su metabolito aumentan de forma significativa en el puerperio. Es importante la monitorización estrecha para ajuste de dosis</p>
CARBAMAZEPINA	VALPROATO	TOPIRAMATO
<p>La relación de concentración leche/suero materno es de 0,13-1,5, pero en la mayoría de estudios por debajo de 0,5</p> <p>No se han descrito problemas clínicos ni de desarrollo ni a corto ni a largo plazo</p>	<p>La relación de concentración leche/suero materno es de 0,01-0,10</p> <p>En estudios a medio plazo se vio que el grupo amamantado mostró una capacidad intelectual superior en comparación con los no amamantados</p>	<p>La relación de concentración leche/suero materno es de 0,62 a 2,43</p> <p>Vigilar aparición de diarrea, irritabilidad o sopor en el lactante</p> <p>No hay datos de seguimiento a largo plazo</p>

mayor medida posible para mantener el control de las crisis y valorar solicitar ayuda a su pareja y entorno para alimentar a los bebés con leche materna extraída o alternar con leche artificial, lo que les permitiría tener un sueño ininterrumpido durante un intervalo más prolongado.

Además, los estudios también muestran que las mujeres con epilepsia tienen depresión periparto o ansiedad con más frecuencia que las mujeres sin epilepsia, lo que también está relacionado con una mayor frecuencia de crisis<sup>26</sup>. Debe hacerse una búsqueda activa de factores de riesgo de depresión y ansiedad antes, durante y después del embarazo. El riesgo es mayor en pacientes con crisis frecuentes, en politerapia, con antecedentes de patología psiquiátrica previa y abusos. Estos riesgos deben discutirse con las pacientes, y debe animárselas a que acudan a profesionales de la salud mental para recibir una atención adecuada con técnicas de afrontamiento y tratamiento si fuese necesario.

### 5.3 RIESGO GESTACIONAL RELACIONADO CON LOS FÁRMACOS ANTICRISIS

*María Dolores Castro Vilanova*

Aunque realmente la mayoría de las MCE tendrán un embarazo normal e hijos con un desarrollo físico y cognitivo normal, es importante considerar que la exposición a FAC en los primeros meses del embarazo se asocia con un mayor riesgo de malformaciones fetales (MF)<sup>5,27-32</sup>. La prevalencia de malformaciones congénitas mayores (MCM) en hijos de MCE que tomaron FAC durante el embarazo se establece en un 4-10% (incremento 2-4 veces a lo esperado respecto a la población general)<sup>32</sup>.

La magnitud del riesgo está influenciada por el fármaco, siendo el más teratogénico, y por tanto considerado de alto riesgo, el VPA, seguido de PB y TPM. Fenitoína y CBZ son considerados de riesgo intermedio junto con GBP y PGB. Levetiracetam, LTG y OXC son considerados de bajo riesgo<sup>27,31,33-35</sup> (Tabla 6). Los datos sobre el riesgo de otros FAC son muy limitados<sup>31</sup>. Las MCM asociadas con los FAC se limitan a tipos específicos<sup>5,28,30,31,35-36</sup> como son defectos del tubo neural (espina bífida), de las hendiduras faciales (labio leporino/paladar hendido), genitourinarios (hipospadias, agenesias renales), cardiopatías congénitas (defectos septales), y malformaciones esqueléticas (agenesias, hipoplasias y pies equinos)<sup>36</sup>. Además, también hay una asociación entre perfiles de malformaciones y de fármacos. Las más comúnmente asociadas con PB, CBZ y LTG son las cardíacas y el TPM está relacionado con las hendiduras faciales (HF). Las MCM asociadas a VPA abarcan un amplio abanico que incluye espina bífida, defectos septales, hendiduras faciales (HF), pies zambos e hipospadias<sup>27,31,32,35-38</sup> (Tabla 6).

Otro factor que se ha relacionado con el riesgo teratogénico de los FAC es la dosis (a menor dosis menor riesgo)<sup>27-28,30,32,34-36,38</sup>. Así, aunque LTG es considerado de bajo riesgo, el registro EURAP detectó un incremento del riesgo con dosis >325 mg/día; y que con dosis de VPA <650 mg/día la tasa de MCM era comparable a la observada con >700 mg/día de CBZ<sup>32,38</sup> (Tabla 6). Se ha descrito un mayor riesgo de MCM con politerapias que incluyen VPA o TPM<sup>9,32</sup>, con un efecto dosis dependiente; pudiendo llevar a que sea más segura la politerapia a dosis bajas frente a una monoterapia a dosis altas<sup>32</sup>. En el registro EURAP la tasa de MCM con VPA fue menor cuando se utilizó a dosis bajas asociado a otro FAC (5,4% para <700 mg/día; 11,2% entre ≥700 mg/día y <1500 mg/día) respecto a su uso en monoterapia a dosis >1500 mg/día (24%)<sup>38</sup>.

La exposición prenatal a TPM también se ha relacionado con un mayor riesgo de microcefalia, bajo peso al nacer o pequeño para su edad gestacional<sup>30</sup>.

**Tabla 6.** Riesgo de malformaciones y sobre el neurodesarrollo de los FAC<sup>5,9,27-28,30-32,34,36,38-39</sup>

Fármaco	Riesgo (%)	Dosis mayor riesgo (mg/día) (%)	Malformaciones y trastornos del neurodesarrollo
Ácido valproico	6,7-10,3	>1450 (25,2)	Espina bífida, cardíacas, HF, atresia anorectal, hipospadias, polidactilia, craneosinostosis, TEA, TDAH, DI, retraso psicomotor y habilidades lingüísticas
Carbamazepina	2,6-5,5	>700 (7,2)	HF, espina bífida, hipospadias, cardíacas, urogenitales, esqueléticas, gastrointestinales
Fenitoína	2,9-6,4	No relación	Cardíacas, labio leporino, esqueléticas
Fenobarbital	5,5-6,5	>130 (11,7)	Cardíacas, paladar hendido, DI
Gabapentina	1,9	No relación	Cardíacas
Lamotrigina	1,9-2,9	>325 (4,3)	Paladar hendido, cardíacas
Levetiracetam	0,7-2,8	No relación	
Oxcarbazepina	2,2-3,3	No relación	
Topiramato	4,2-6,8	>100	HF, hipospadias, bajo peso al nacer, DI

**FAC:** fármacos anticrisis; **HF:** hendiduras faciales; **TEA:** trastorno del espectro autista; **TDAH:** trastorno por déficit de atención e hiperactividad; **DI:** discapacidad intelectual.

En los últimos años varios trabajos muestran los efectos sobre el neurodesarrollo de la exposición a algunos FAC, sobre todo a VPA<sup>27,28,31,37</sup>; y en menor grado a PB<sup>31,37</sup> y TPM<sup>39</sup>. En el estudio NEAD los niños expuestos a VPA tuvieron un coeficiente intelectual (CI) más bajo a los 3 y a los 6 años (hasta 10 puntos), con una relación dosis dependiente, en comparación con los expuestos a CBZ, LTG LEV y PHT<sup>40,41</sup>. Estudios posteriores confirmaron los hallazgos<sup>42</sup>. Además, el VPA se relaciona con un mayor riesgo de retraso en el desarrollo de la psicomotricidad y habilidades lingüísticas, de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), de trastorno del espectro autista (TEA) (x3) y autismo (x5)<sup>27-28,37</sup>. Los niños expuestos intraútero a VPA o PB también tienen peores puntuaciones de lenguaje en la edad escolar, en comparación con los no expuestos<sup>43</sup>. En un estudio de los países nórdicos, VPA y TPM se asociaron a un aumento significativo del riesgo de trastornos en el neurodesarrollo también dosis dependiente (x3 con >100 mg/día de TPM y x5 con >750 mg/día de VPA). Dicho riesgo se mantuvo cuando la exposición fue en el segundo y tercer trimestre del embarazo y no durante el primero<sup>39</sup>.

Carbamazepina, LEV y LTG se presentan como fármacos con bajo impacto sobre el neurodesarrollo<sup>30</sup>. Los datos disponibles de GBP, OXC y PHT son insuficientes. No disponemos de datos suficientes con FAC más nuevos<sup>28,31</sup>.

Los riesgos que conlleva la exposición del feto al VPA han llevado a reconsiderar su lugar en el manejo de las MCE en edad fértil y a la introducción de programas obligatorios de prevención del embarazo<sup>27,44-45</sup>. Todo ello ha supuesto un descenso significativo en su uso como opción terapéutica<sup>27,34</sup> y, probablemente como consecuencia, el registro EURAP ha detectado una disminución (27%) de tasas de las principales MCM<sup>29</sup>. Pero, en contraste con las epilepsias focales para las cuales disponemos de varias alternativas farmacológicas, las opciones en las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI) son limitadas. Lamotrigina y LEV son FAC de amplio espectro y actualmente considerados los más seguros en términos de riesgo teratogénico y en el neurodesarrollo; pero no son efectivos en todos los casos, siendo aún el VPA el más efectivo a largo plazo en las EGI<sup>30,46</sup>, sobre todo en la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)<sup>30</sup>. El 30% de los pacientes con EGI solo consigue el control de sus crisis con VPA<sup>47</sup> y su retirada o cambio puede llevar a la reaparición de crisis<sup>48</sup>. En el registro NAAPR el porcentaje de mujeres que presentó crisis durante el embarazo fue mayor entre las que recibían FAC de bajo riesgo (OXC [43,6%], GBP [44,8%], LEV [30,9%] o LTG [31%]) frente a las que tomaban VPA (23,3%)<sup>30</sup>. En EURAP se observó un mayor riesgo de crisis tónico-clónicas generalizadas entre las mujeres que tuvieron retirada (33%) o cambio de VPA por otro FAC (29%) en el primer trimestre del embarazo en comparación con mujeres que continuaron tomándolo (16%)<sup>47</sup>.

El manejo farmacológico en las MCE durante el embarazo debe centrarse en garantizar el mejor control posible de su epilepsia minimizando la exposición del feto a los FAC<sup>5</sup>. Las crisis convulsivas durante el embarazo, especialmente si son prolongadas, también plantean riesgos para la madre y para el niño (hipoxia fetal, parto prematuro, bajo peso al nacer o pequeño para su edad gestacional, etc.)<sup>5</sup>. La decisión de evitar o retirar el VPA debe individualizarse y ser compartida entre el médico y la paciente informando sobre los riesgos y beneficios, especialmente en las EGI, y sobre todo de la EMJ<sup>29</sup> (Tabla 7).

Aunque el efecto beneficioso del suplemento con ácido fólico, preconcepción y durante las primeras semanas del embarazo sobre el riesgo de MF no está aclarado<sup>28,38</sup>, algunos estudios han sugerido que podría disminuir el número de abortos espontáneos en mujeres que toman FAC<sup>28,49</sup> y tener un efecto beneficioso sobre el neurodesarrollo (mayor CI y menor riesgo de retraso en el lenguaje y de autismo) respecto a los niños cuyas madres no lo hayan tomado<sup>28,31-32,41</sup>.

**Tabla 7.** Recomendaciones del uso de VPA en MCE en edad fértil<sup>44-45</sup>

- No se recomienda como FAC de primera línea. Su uso se limitará a aquellos casos en los que no sea posible otra alternativa terapéutica, y se indicará la dosis efectiva más baja.
- Su uso y retirada siempre debe valorarse conjuntamente con la paciente, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.
- Las MCE en edad fértil en tratamiento con VPA deben seguir el plan de prevención de embarazos que incluye la evaluación de la posibilidad de embarazo, y el entendimiento y aceptación de las condiciones del tratamiento. Esto incluye el uso de métodos anticonceptivos apropiados y consulta con el médico en el caso de planificar un embarazo o de la existencia del mismo. El tratamiento deberá revisarse anualmente.
- El embarazo debe planificarse 1 año antes, y evitarlo al menos 3 meses tras finalizar la retirada de VPA o su cambio por otro FAC.
- Iniciar ácido fólico 4-5 mg/día, al menos 1 mes antes de la concepción y mantenerlo los 3 primeros meses del embarazo.
- En embarazos no deseados, considerar retirarlo o bajar la dosis de forma individualizada, teniendo en cuenta el riesgo de crisis tónico-clónicas frente a los riesgos teratogénicos y sobre el neurodesarrollo del fármaco.

**FAC:** fármacos anticrisis.

## 5.4 LA MENOPAUSIA EN LA MUJER CON EPILEPSIA

*Elena Fonseca Hernández*

Conforme avanza la edad existen cambios fisiológicos y procesos de envejecimiento que suceden tanto en varones como en mujeres con epilepsia. Sin embargo, en las mujeres que alcanzan la menopausia, se producen cambios específicos que influyen sobre el control de las crisis, el riesgo de osteoporosis y fracturas, o el estado anímico en una relación multidireccional. Pese a tratarse de un tema de interés en la práctica clínica habitual, existen pocos estudios que hayan evaluado de manera rigurosa y sistematizada los efectos de la menopausia en mujeres con epilepsia, y viceversa. En el siguiente apartado veremos cómo afectan los cambios hormonales que se producen durante la menopausia sobre el control de las crisis epilépticas y cómo la epilepsia en sí misma y los tratamientos pueden influir en el momento de instauración de la menopausia. Además, se revisarán brevemente algunos aspectos relacionados con el riesgo vascular, la salud ósea, el estado de ánimo o la cognición que pueden afectar a las mujeres con epilepsia en esta etapa de la vida y que deben tenerse en cuenta en el seguimiento clínico de estas pacientes.

### 5.4.1 Efectos hormonales de la menopausia sobre la epilepsia y el control de las crisis

Tanto los estrógenos como los progestágenos y sus respectivos metabolitos actúan a nivel del sistema nervioso central modulando la expresión de receptores pre y post-sinápticos y la función de distintos neurotransmisores, especialmente del NMDA y del glutamato en el caso de los estrógenos, y del GABA<sub>A</sub> en el caso de la progesterona<sup>50</sup>. Estos efectos producirían una modulación en el grado de hiperexcitabilidad neuronal que puede alterar el nivel de control de crisis durante la perimenopausia, al producirse durante este período cambios rápidos en las concentraciones plasmáticas de estas hormonas. Estos cambios deben tenerse en cuenta a la hora de optimizar el tratamiento con FAC en las pacientes con epilepsia que inician esta etapa.

Una vez establecida la menopausia, algunas MCE pueden experimentar una reducción en la frecuencia de crisis. Estos cambios pueden ser debidos al cese de los ciclos menstruales en aquellas mujeres que experimentan una exacerbación catamenial de las crisis. Además, durante la menopausia se produce un aumento relativo de las concentraciones plasmáticas de estrona en comparación con otras hormonas esteroideas, el cual se ha relacionado con una reducción de crisis en pacientes con epilepsia catamenial y en modelos animales<sup>50</sup>, que puede contribuir a la reducción de las mismas.

### **5.4.2 Efectos del tratamiento hormonal sustitutivo en las mujeres con epilepsia**

La terapia hormonal sustitutiva es el tratamiento con hormonas que se utiliza en algunos casos para aliviar los síntomas producidos por la menopausia. Estos tratamientos se han asociado a un aumento en la frecuencia de crisis hasta en un 40% de las pacientes, por lo que se deben evitar siempre que sea posible<sup>51</sup>. Además, se deben considerar cuidadosamente las potenciales interacciones de la terapia hormonal con los FAC, especialmente con los fármacos inductores enzimáticos. Aunque la evidencia científica es escasa para determinar protocolos al respecto, algunos estudios han demostrado que durante el tratamiento hormonal sustitutivo los niveles de LTG pueden disminuir en MCE, por lo que estaría indicado monitorizar los niveles de dicho fármaco en este contexto<sup>52</sup>.

### **5.4.3 Efectos de la epilepsia sobre la aparición de la menopausia**

Algunos estudios apuntan a una mayor prevalencia de menopausia precoz (antes de los 45 años), y en algunas series la mayor frecuencia de crisis se ha relacionado con un cese más temprano de los ciclos reproductivos (entre la cuarta y quinta década de la vida)<sup>53</sup>. En algunas series se ha descrito un riesgo aumentado de insuficiencia ovárica prematura en MCE, especialmente en pacientes con epilepsia focal y en aquellas que habían sufrido exacerbaciones de las crisis con el ciclo menstrual<sup>54</sup>. Además, la libertad de crisis se ha asociado a concentraciones mayores de hormona antimülleriana, una medida directa de la reserva ovárica<sup>55</sup>.

### **5.4.4 Salud ósea en la paciente con epilepsia durante la menopausia**

Durante la menopausia se produce una pérdida de densidad mineral ósea, que puede verse exacerbada con algunos FAC (especialmente con inductores enzimáticos) y que expone a estas pacientes a un mayor riesgo de fracturas<sup>56,57</sup>, por lo que es necesario evaluar este aspecto durante el seguimiento y adoptar medidas preventivas en caso necesario. En concreto, los fármacos que más se han relacionado con el riesgo de fracturas y osteoporosis son CBZ, OXC, VPA, TPM, PB y PHT, mientras que algunos de los fármacos de nueva generación parecen tener un perfil más seguro, a destacar entre ellos laacosamida (LCM), LTG y LEV. Algunos sistemas de salud aconsejan la realización de una densitometría de ósea de cribado en mujeres mayores en tratamiento con FAC, si bien la edad mínima no está claramente establecida en estos casos y en la mayoría de guías tampoco se estratifica el riesgo en función de los tipos de fármacos empleados. La suplementación de vitamina D puede ser un factor modificable en el riesgo de fracturas

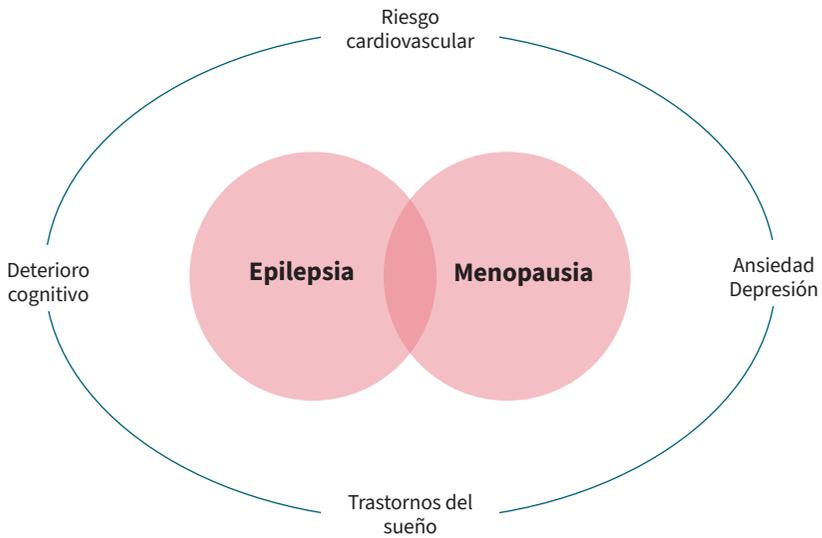
en aquellos casos en los que exista un déficit, y algunas guías clínicas recomiendan la suplementación con vitamina D asociada a calcio en formulaciones estándar hasta alcanzar niveles plasmáticos de 25(OH)D >50 nmol/L en pacientes bajo tratamiento con FAC<sup>58</sup>. Por tanto, es aconsejable realizar una determinación de los niveles de 25(OH) D en las MCE cuando alcanzan la menopausia, y plantear tratamiento sustitutivo en caso de detectarse niveles <50 nmol/L. En estos casos, se recomienda administrar hasta 400 UI asociada a 1000 mg de carbonato cálcico al día hasta la reposición de niveles plasmáticos. Sin embargo, se necesitan estudios con densitometrías de control para determinar las dosis y duración óptimas del tratamiento.

#### **5.4.5 Efectos de la menopausia sobre el riesgo cardiovascular, salud mental y cognición en mujeres con epilepsia**

Los trastornos del sueño, los síntomas ansioso/depresivos y un riesgo elevado de síndrome metabólico han sido ampliamente descritos como comorbilidades durante la menopausia<sup>59,60</sup>. Es de esperar que estos síntomas afecten a las pacientes con epilepsia, incrementando los efectos que la propia epilepsia y los fármacos tienen sobre el riesgo cardiovascular, el estado de ánimo y la calidad del sueño<sup>61,62</sup>. Además, la depresión en mujeres post-menopáusicas se ha asociado de manera independiente con un mayor riesgo cardiovascular<sup>63</sup>. En general, se debe tener en cuenta el potencial incremento del riesgo vascular en MCE que realizan tratamiento crónico con inductores enzimáticos, y particularmente con los siguientes FAC: CBZ, GBP, PB, PHT, TPM y VPA. Los FAC de última generación se consideran seguros en general, si bien el riesgo debe ser evaluado de manera individualizada.

Por último, durante la menopausia se produce una disminución en algunas funciones cognitivas como la capacidad de aprendizaje, que puede ser transitoria y que parece ocurrir de forma independiente a otros factores de confusión<sup>64,65</sup>. Teniendo en cuenta que la epilepsia se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo en adultos mayores<sup>66</sup>, es posible que la menopausia tenga un mayor impacto cognitivo en las pacientes con epilepsia, si bien esta relación no ha sido firmemente establecida en la literatura. Teniendo esto en cuenta, se debe considerar con especial precaución el tratamiento con algunos FAC que pueden tener un impacto negativo sobre el rendimiento cognitivo, tales como PB, primidona (PRM), VPA, TPM, ZNS y las benzodiazepinas en general. En estas situaciones, algunos de los fármacos de nueva generación se considerarían más seguros, especialmente eslicarbazepina (ESL), LCM, LTG, LEV u OXC. Por todo ello, es necesario abordar de manera activa los síntomas anímicos y cognitivos que pueden aparecer durante la menopausia durante el seguimiento clínico, así como optimizar el control de los factores de riesgo vascular en esta etapa de la vida (**Figura 2**).

**Figura 2.** Relación multidireccional entre el riesgo cardiovascular, los trastornos del sueño, el deterioro cognitivo y los síntomas afectivos en las mujeres con epilepsia durante la menopausia



## 5.5 TRATAMIENTO ANTICRISIS PARA LA MUJER CON EPILEPSIA A LO LARGO DE LA VIDA

*Meritxell Martínez Ferri*

La epilepsia en la mujer plantea unos objetivos terapéuticos distintos a los de la población general. Entre los aspectos más importantes del tratamiento hay que tener en cuenta no solo el control de las crisis y los efectos secundarios a corto y largo plazo de los FAC, sino también el efecto de las hormonas sexuales sobre las crisis y el impacto de la epilepsia y los FAC sobre el bienestar reproductivo y calidad de vida. Los capítulos previos han tratado en profundidad aspectos como la influencia del tratamiento hormonal en tratamientos de fertilidad y en la menopausia, o el efecto de las hormonas sexuales cíclicas en el control de las crisis en la epilepsia catamenial. También han tratado las interacciones recíprocas de los FAC con los contraceptivos hormonales y la seguridad de los FAC durante el embarazo y lactancia.

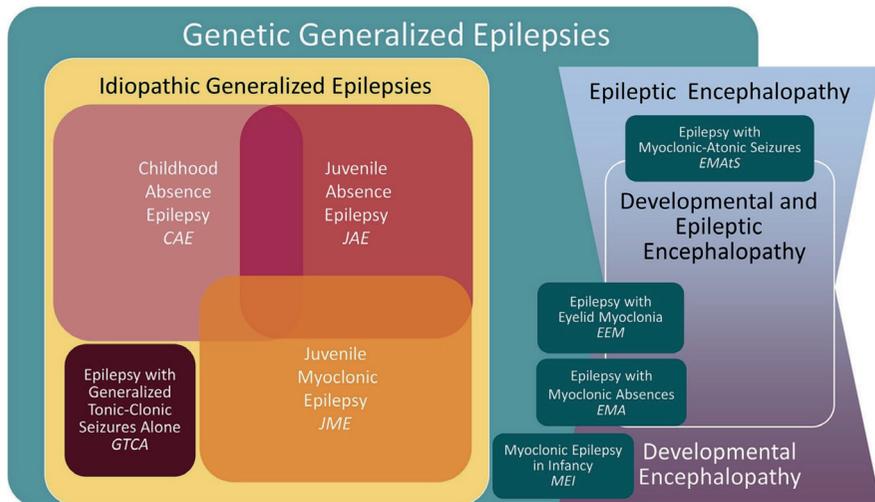
Teniendo en cuenta el alto porcentaje de embarazos no programados, las diferentes guías de consenso consideran que la mujer en edad fértil debe ser tratada con el FAC más eficaz para el tipo de epilepsia, con el mejor perfil teratogénico y a la dosis mínima efectiva<sup>29</sup>. No obstante, estas guías no pueden ser las mismas a lo largo de toda la vida de la mujer, y por tanto es fundamental el manejo individualizado de cada caso considerando el momento vital de la paciente, sus características personales, el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico y sus preferencias.

### 5.5.1 Tratamiento en las epilepsias generalizadas idiopáticas

La liga internacional contra la epilepsia (ILAE) ha publicado recientemente una revisión sobre este tipo de epilepsias que pertenece al grupo de epilepsias generalizadas genéticas (**Figura 3**) y que es uno de los grupos más numerosos (hasta un 20% de las pacientes)<sup>67</sup>. Este grupo de epilepsias tienen un buen pronóstico para el control de las crisis, no evolucionan a encefalopatía epiléptica y se inician entre los 3-35 años de edad. Con el tiempo, pueden evolucionar de un tipo de crisis a otra, a veces con solapamiento entre ellas o incluso en combinación, y tienen un EEG característico. Son las ausencias infantiles, las ausencias juveniles, la epilepsia con crisis tónico-clónicas aisladas del despertar y la epilepsia mioclónica juvenil.

A pesar del solapamiento entre ellas, el pronóstico es diferente en cada una. Las ausencias infantiles remiten en la pubertad en el 60% de los casos. La EMJ requiere tra-

**Figura 3.** Concepto de epilepsia generalizada genética versus epilepsia generalizada idiopática



Tomado de Hirsch E, French J, Scheffer IE et al. *Epilepsia* 2022;63:1475-1499<sup>67</sup>.

tamiento a largo plazo con recaídas de hasta un 78% al dejar la medicación. En este tipo de epilepsia la presencia de ausencias, la comorbilidad psiquiátrica o las crisis inducidas por praxis son factores de peor pronóstico. La **tabla 8** muestra el tratamiento indicado para cada uno de estos tipos de crisis sin hacer diferencias de género<sup>68</sup>. El VPA está contraindicado en mujeres con capacidad de concebir, excepto si cumplen las condiciones del programa de prevención de embarazos<sup>69</sup>. En caso de tener que utilizarlo, se recomienda la dosis más baja posible,  $\leq 625$  mg/día<sup>5,38</sup>. La **figura 4** muestra una aproximación al tratamiento con VPA en la mujer en edad fértil<sup>5</sup>.

La politerapia en la mujer en edad fértil está contraindicada salvo alguna excepción, como la combinación de LTG y LEV, ya que son eficaces en diferentes tipos de crisis en la EGI y tienen un buen perfil teratogénico<sup>5</sup>. En casos de epilepsia refractaria la combinación de LTG y VPA se ha mostrado eficaz y menos teratogénica que el VPA a dosis media-alta<sup>70</sup>.

Tabla 8. Tratamiento de las epilepsias generalizadas idiopáticas

Fármaco	Tipo de crisis	Relevante género femenino
Ácido valproico	CTCG, ausencias, mioclonías	Teratógeno, obesidad, hirsutismo, alopecia, ovario poliquístico, osteoporosis
Lamotrigina	CTCG, ausencias Puede empeorar mioclonías	Titulación lenta, disminuye niveles con ACH o embarazo
Etosuximida	Ausencias Riesgo de CTCG	Teratógeno
Topiramato	CTCG, mioclonías	Teratógeno, depresión, afasia, interacción con ACH
Levetiracetam	CTCG, mioclonías	Irritabilidad, disminuye niveles con embarazo
Zonisamida	CTCG, ausencias	Confusión, depresión NI riesgo teratógeno cognitivo
Perampanel	CTCG, mioclonías, ausencias*	Irritabilidad, interacción con ACH, NI riesgo teratógeno
Brivaracetam	CTCG, mioclonías, ausencias*	Somnolencia, ataxia NI riesgo teratógeno
Clobazam/clonazepam	CTCG, mioclonías	Somnolencia, teratógeno

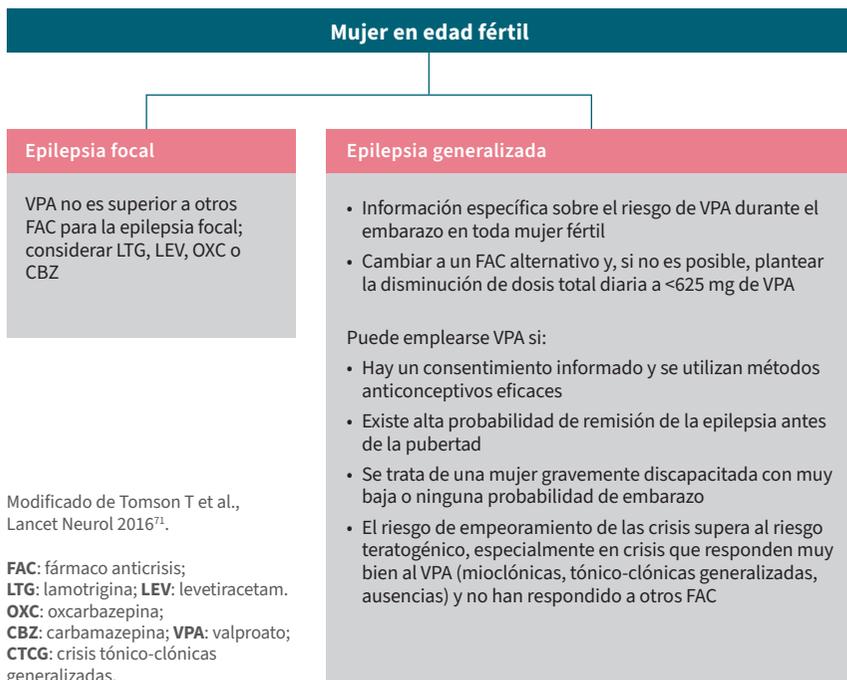
Modificado de Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico terapéuticas de la SEN 2019.

\*Evidencia científica débil.

**CTCG:** crisis tónico-clónicas generalizadas; **NI:** no información; **ACH:** anticonceptivo hormonal.

El *Caso 1* ilustra un ejemplo de tratamiento de la epilepsia a lo largo de la vida teniendo en cuenta las preferencias de la paciente. Se trata de una mujer de 36 años, dependiente de una panadería que tiene una clínica de ausencias desde la infancia. Seguía tratamiento con ZNS 400 mg/día y LEV 1000 mg/día. A pesar de la ineficacia de este tratamiento, su neurólogo habitual no consideró hacer cambios en la medicación por la posibilidad de embarazo, a pesar de que la paciente no tenía deseo alguno de quedarse embarazada (utilizaba preservativo como método anticonceptivo). Un EEG reciente mostró múltiples descargas de punta o poli-punta-onda de más de 10 segundos de

**Figura 4.** Aproximación al uso de valproato en la mujer en edad fértil



duración con clínica de ausencia asociada. Hasta la pubertad la paciente fue tratada con ácido valproico a dosis bajas con un control completo de las crisis de ausencia. Al alcanzar la edad fértil, se cambió a lamotrigina que, si bien fue eficaz al principio, dejó de controlar las ausencias al poco tiempo. Nunca se le ha prescrito etoxuximida ya que en la edad adulta existe riesgo de crisis tónico-clónicas y su seguridad durante el embarazo no está establecida. Tras analizar con la paciente la problemática de su patología, la actitud terapéutica fue la de volver a prescribir lamotrigina y cambiar LEV por brivaracetam (BRV) cuya utilidad en ausencias se está estudiando, al igual que sucede con el perampanel (PER). Si no se observa mejoría, se le propondrá tratamiento anticonceptivo con implante de progestágeno o bien un dispositivo intrauterino, y se reiniciará otra vez el VPA a dosis bajas. Su calidad de vida y mantener el empleo es para ella lo más importante en este momento.

### 5.5.2 Tratamiento en las epilepsias focales

En este grupo de epilepsias no tenemos el problema del VPA porque no está indicado, ya que no hay demostración de que sea superior en eficacia a LTG, LEV, OXC o CBZ. Sin embargo, es posible que las pacientes no respondan a ninguno de los FAC considerados seguros durante la edad fértil o el embarazo, o que tengan efectos adversos para ellas y debemos proponer otro fármaco del que haya menos experiencia respecto al riesgo teratogénico. La premisa de programar el embarazo con un año o un mínimo de 6 meses antes de la concepción es fundamental en estos casos. Igualmente tendremos que valorar si la paciente tiene realmente epilepsia (hasta un 20% de las epilepsias supuestamente refractarias son crisis no epilépticas), si es posible el tratamiento quirúrgico, y si la epilepsia está controlada, valorar la retirada de la medicación antes de los 3 años sin crisis.

El *Caso 2* ilustra un caso clínico de cómo no solo el tipo de FAC sino también los niveles y la dosis pueden influir en el resultado del embarazo. La CBZ a dosis bajas se considera un fármaco seguro tanto desde el punto de vista teratogénico como cognitivo-conductual del niño. Los niveles disminuyen muy poco durante el embarazo y se ha considerado una alternativa en pacientes en las que no se pueden controlar los niveles. Se trata de una paciente de 30 años con epilepsia focal con alteración de la conciencia y fenómenos motores (automatismos) desde la infancia, posiblemente de origen temporal izquierdo (no lesional en la resonancia magnética). La paciente había rechazado previamente la evaluación quirúrgica y presentaba entre 1-2 crisis mensuales. En el momento de la concepción estaba siendo tratada con 600 mg al día de CBZ y con ácido fólico. El embarazo y el parto fueron normales, pero al año de vida de la hija se le detectó una malformación congénita, una hemi-vértebra dorsal que requirió tratamiento quirúrgico y corsé durante varios años. A pesar de las dosis bajas de CBZ, los niveles pre-concepción fueron altos, de 10 mg/ml, lo que probablemente influyó en la aparición de una malformación congénita<sup>38</sup>. Ante la posibilidad de que la paciente se volviera a quedar embarazada, se propuso tratamiento con LTG, lo que produjo un empeoramiento de las crisis, y con LCM, sin control adecuado. En la actualidad la paciente sigue rechazando la evaluación prequirúrgica. Ha desistido de volver a quedarse embarazada y sigue con CBZ, a la que se ha añadido clobazam, presentando crisis con una frecuencia trimestral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sazgar M. Treatment of Women with Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:408-430.
2. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neuro* 2019;18:481-491.
3. Moscol G, Espino PH, Mayor LC, Burneo JG. Epilepsia con patrón catamenial. *Rev Neurol* 2022;74:303-311.
4. Castro MD, Martínez M. Tratamiento antiepiléptico crónico en la mujer en edad fértil. En: López González FJ, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratosa J, editores. *Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnósticas terapéuticas de la SEN 2019*. Lúzan 5 2019; Págs. 133-140.
5. Bui E. Women's Issues in Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2022;28(2):399-427.
6. Pennell PB, French JA, Harden CL. Fertility and birth outcomes in women with epilepsy seeking pregnancy. *JAMA Neurol* 2018;75:962-969.
7. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:126-132.
8. Herzog AG, Mandle HB, MacEachern DB. Association of unintended pregnancy with spontaneous fetal loss in women with epilepsy: findings of the epilepsy birth control registry. *JAMA Neurol* 2019;76:50-55.
9. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neuro* 2018;17:530-538.
10. Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology*. 1992;42(4 Suppl 5):32-42.
11. NICE. CG62 Antenatal care: NICE guideline. <http://guidance.nice.org.uk/CG62/NICEGuidance/pdf/English>
12. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, et al. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *J Clin Pharmacol* 2016;56:170-175.
13. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No.68. Junio 2016. [https://www.rcog.org.uk/media/rzldnacf/gtg68\\_epilepsy.pdf](https://www.rcog.org.uk/media/rzldnacf/gtg68_epilepsy.pdf)
14. Vegrim HM, Dreier JW, Alvestad S, et al. Cancer risk in children of mothers with epilepsy and high-dose folic acid use during pregnancy. *JAMA Neurol* 2022;79:1130-1138.
15. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and Epilepsy related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014;55:e72-e74.
16. Christensen J, Vestergaard C, Hammer Bech B. Maternal death in women with epilepsy: smaller scope studies. *Neurology* 2018; 91: e1716-20. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006426.
17. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386(10006):1845-1852.

18. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009;22:157-161.
19. Kohn E, Dinavitzer N, Berlin M, et al. Magnitude of lamotrigine exposure through breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2022;17:341-348.
20. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013;54:405-414.
21. Tomson T, Wikström A, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2017;74:983-991.
22. Pennell PB, Karanam A, Meador KJ, et al. Antiseizure medication concentrations during pregnancy: results from the maternal outcomes and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs (MONEAD) study. *JAMA Neurol* 2022;79:370-379.
23. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr* 2014;168:729-736.
24. Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2020;77:441-450.
25. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Breastfeeding while on treatment with antiseizure medications: a systematic review from the ILAE Women Task Force. *Epileptic Disord*. 2022;24:1020-1032.
26. Bjørk MH, Veiby G, Reiter SC, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*. 2015;56(1):28-39. doi:10.1111/epi.12884.
27. Marxer CA, Rüegg S, Rauch MS, Panchaud A, Meier CR, Spoendlin J A. Review of the evidence on the risk of congenital malformations and neurodevelopmental disorders in association with antiseizure medications during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2021;20:1487-1499.
28. Moise AC, Gerard EE. Antiseizure medications in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2023;50:251-261.
29. Tomson T, Battino D, Bromley R. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019;21:497-517.
30. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692-1699.
31. Meador KJ. Effects of maternal use of antiseizure medications on child development. *Neurol Clin* 2022;40:755-768.
32. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2019;32:246-52.
33. Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014;85:1029-1034.
34. Vajda FJE, Graham JE, Hitchcock CM, O'Brien TJ, Eadie MJ. Antiepileptic drugs and fetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure* 2019;65:6-11.

35. Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations. *Ann Neurol* 2023;93:551-562.
36. Blotière PO, Raguideau F, Weill A, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* 2019;93:e167-e180.
37. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e017248.
38. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-617.
39. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol* 2022;79:672-681.
40. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360:1597-1605.
41. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years. (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12:244-252.
42. Baker G, Bromley R, Briggs M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs. A controlled cohort study. *Neurology* 2015;84:382-390.
43. Unnikrishnan G, Jacob NS, Salim S, et al. Enduring language deficits in children of women with epilepsy and the potential role of intrauterine exposure to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2020;61:2442-2451.
44. [https://www.aemps.gob.es/.../seguridad-1/2018/ni-muh\\_fv\\_3-acido-valproico](https://www.aemps.gob.es/.../seguridad-1/2018/ni-muh_fv_3-acido-valproico).
45. Toledo M, Mostaco B, Bosek M, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience: an European perspective. *J Neurol* 2021;268:2735-2748.
46. Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalized and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomized controlled trial. *Lancet* 2021;39:1375-1386.
47. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: observations from EURAP. *Epilepsia* 2016;57:e173-e177.
48. Irelli EC, Morano A, Cocchi E, et al. Doing without valproate in women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsy: implications on seizure outcome. *Epilepsia* 2020;61:107-114.
49. Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, et al. Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. *J. Neurol* 2008;255:1926-1931.
50. Koppel BS, Harden CL. Gender issues in the neurobiology of epilepsy: A clinical perspective. *Neurobiol Dis* 2014;72:193-197.

51. Harden CL, Pulver MC, Ravelin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1402-1407.
52. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:1447-1451.
53. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Hauser WA. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology* 2003;61:451-455.
54. Klein P, Serje A, Pezzullo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1584-1589.
55. Harden CL, Pennell PB, French JA, et al. Anti-mullerian hormone is higher in seizure-free women with epilepsy compared to those with ongoing seizures. *Epilepsy Res* 2016;127:66-71.
56. Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Grieve AP, Gulliford MC. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: Cohort study using the General Practice Research Database. *Seizure* 2013;22:37-42.
57. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts ACG. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures. *Neurology* 2006;66:1318-1324.12.
58. Dobson R, Cock HR, Brev P, Giovannoni G. Vitamin D supplementation. *Pract Neurol* 2018;18:35-42.
59. Makarem N, St-Onge MP, Liao M, Lloyd-Jones DM, Aggarwal B. Association of sleep characteristics with cardiovascular health among women and differences by race/ethnicity and menopausal status: findings from the American Heart Association Go Red for Women Strategically Focused Research Network. *Sleep Heal* 2019;5:501-508.
60. Van Der Stege JG, Groen H, Van Zadelhoff SJN, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:23-31.
61. Latreille V, St. Louis EK, Pavlova M. Co-morbid sleep disorders and epilepsy: A narrative review and case examples. *Epilepsy Res* 2018;145:185-197.
62. Fonseca E, Campos Blanco DM, Castro Vilanova MD, et al. Relationship between sleep quality and cognitive performance in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021;122:108127.
63. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med* 2004;164:289-298.
64. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas* 2006;53:447-453.
65. Greendale GA, Wight RG, Huang MH, et al. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2010;171:1214-1224.
66. Choi H, Thacker EL, Longstreth WT, Elkind MSV, Boehme AK. Cognitive decline in older adults with epilepsy: the cardiovascular health study. *Epilepsia* 2021;62:85-97.
67. Hirsch E, French J, Sheffer I et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;83:1475-1499.
68. Toledo Argany M, García Peñas J.J, Soto Insuga V, Fonseca Hernández H. Tratamiento antiepiléptico-

tico crónico en la infancia y en el adulto. En: López González FJ, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratos J, editores. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de la SEN. Lúzan 5 2019;117-132.

69. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. AEMPS: Valproato: Programa de prevención de embarazos (internet). Publicado el 24 de julio de 2018. Disponible en [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI\\_MUH\\_FV-10\\_218-Valproato-Depakine.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-10_218-Valproato-Depakine.htm).
70. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy. An observational study. *Neurology* 2015;85:866-872.
71. Tomson T, Battino D, Perucca. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 2016;15:2010-18.

## CAPÍTULO 6

# Enfermedades neuromusculares

### **Coordinadora:**

Lucía Galán Dávila

### **Autoras:**

Elena Cortés Vicente

Lucía Galán Dávila

Laura Martínez Vicente

María Rabasa Pérez





## 6.1 MIASTENIA GRAVIS: MUJER, EMBARAZO Y PARTO

*Elena Cortés Vicente - María Rabasa Pérez*

### 6.1.1 Introducción

La miastenia gravis es una enfermedad crónica autoinmune producida por anticuerpos que actúan frente a antígenos post-sinápticos de la unión neuromuscular alterando la transmisión neuromuscular. El signo clínico característico es la fatigabilidad, es decir, la aparición o empeoramiento de la debilidad muscular con el ejercicio. Los músculos más frecuentemente afectados son los extraoculares (ptosis y diplopía), bulbares (disartria, claudicación mandibular, disfagia), la musculatura cervical, la proximal de las extremidades superiores e inferiores, y la musculatura respiratoria. La afectación de la musculatura respiratoria puede producir una insuficiencia respiratoria hipercápnica y requerir ventilación invasiva o no invasiva, conociéndose esta situación como crisis miasténica<sup>1</sup>.

La mayoría de pacientes (alrededor del 80 %) presenta anticuerpos frente al receptor de acetilcolina (anti-RACH), el 5 % presenta anticuerpos frente a la kinasa específica de músculo (MuSK) y algunos pacientes presentan anticuerpos frente a LRP4 (anti-LRP4). Alrededor del 10-15 % de los pacientes no presentan positividad frente a estos anticuerpos a pesar de tener un cuadro clínico compatible con la enfermedad, son los pacientes conocidos como seronegativos<sup>2</sup>.

La enfermedad se asocia con frecuencia a alteraciones en el timo. Algunos pacientes presentan hiperplasia tímica, que se caracteriza por la presencia de infiltrados linfocitarios y centros germinales similares a los que se encuentran en los nódulos linfáticos. Alrededor del 10-15 % de los pacientes con MG presentan un timoma, un tumor epitelial del timo<sup>3</sup>.

En la actualidad, existen diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad. Fundamentalmente estas opciones son los inhibidores de la acetilcolinesterasa, el tratamiento inmunosupresor, el tratamiento inmunomodulador y la timectomía<sup>2</sup>.

Uno de los grandes avances en el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento lo alcanzó la neuróloga escocesa Mary Broadfoot Walker (1888-1974) en el hospital de Saint Alfege (Greenwich, Inglaterra) en los años treinta. La miastenia gravis era en aquel momento una enfermedad neurológica progresiva y sin tratamiento. Walker observó que los síntomas de los pacientes con miastenia se parecían mucho al efecto producido

por el curare y decidió probar la fisostigmina, utilizada como antídoto del curare, en un paciente con miastenia bulbar. La mejoría experimentada por el paciente fue reportada en *The Lancet* en 1934 y el tratamiento de la miastenia gravis con fisostigmina se empezó a conocer como «el milagro del St. Alfege», en recuerdo del hospital donde trabajaba Mary Walker<sup>4</sup>.

En nuestro país, la máxima exponente de la investigación en miastenia gravis fue la profesora Isabel Illa Sendra (1952-2022), directora de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. La doctora Illa fue una excelente neuróloga y científica. Se dedicó a la investigación en miastenia desde el inicio de su carrera con su tesis doctoral «Determinación de los títulos de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina en la miastenia gravis» (Universitat Autònoma de Barcelona, 1986), aunque logró grandes contribuciones científicas en otras áreas de la patología neuromuscular, como las neuropatías dis inmunes o las distrofias musculares.

### **6.1.2 Epidemiología**

La miastenia gravis es una enfermedad rara, ya que tiene una prevalencia de 150 casos por millón de habitantes y una incidencia que varía entre 1,7 y 21 casos por millón de habitantes y año<sup>5</sup>. Clásicamente, la miastenia gravis se ha considerado una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres jóvenes, ya que existe un claro pico de incidencia entre los 20 y los 40 años que afecta mayoritariamente a mujeres. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito un segundo pico de incidencia en mayores de 50 años, afectando en mayor medida a hombres<sup>5</sup>. En un estudio epidemiológico realizado en la comarca de Osona (Barcelona), la incidencia de miastenia gravis en mujeres de 25 a 34 años fue de 27,1 por millón de habitantes y año, y en mujeres de 35 a 44 años fue de 18,4 por millón de habitantes y año. Sin embargo, entre los 65 y 74 años aumentaba a 54,4 en hombres y 45,9 en mujeres por millón de habitantes y año, y aún más a partir de los 75 años, con una incidencia de 180,4 en hombres y 142 en mujeres en el rango de edad de 75 a 84 años, y 228,6 en hombres y 146,3 en mujeres mayores de 85 años<sup>6</sup>. Ante la alta frecuencia de miastenia gravis en la mujer y la posibilidad de debut en diferentes edades, la estrategia terapéutica deberá adaptarse al momento vital de cada paciente.

### **6.1.3 Factores hormonales**

Se han observado fluctuaciones de la clínica miasténica en el ciclo menstrual, y con embarazo y puerperio, y se cree que los estrógenos o progestágenos pueden influir en la enfermedad, aunque no se comprenden los mecanismos.

En diferentes estudios se han descrito tanto mejoría como empeoramiento antes y durante la menstruación, en el embarazo y el puerperio. No se ha encontrado un incremento de casos de inicio de miastenia durante el embarazo, pero sí en el puerperio (en un estudio, resultó cinco veces mayor en los 6 primeros meses tras el parto), especialmente tras el nacimiento del primer hijo; hay que considerar factores hormonales, inmunes y el estrés<sup>7</sup>. Este aumento del riesgo también se observa en otras enfermedades autoinmunes.

En un estudio se observó que un 67 % de mujeres experimentaba agravamiento con debilidad objetiva, no relacionada con el dolor o el estrés, durante la menstruación<sup>8</sup>. Algunas de estas pacientes aumentaron en estos días la dosis de piridostigmina, con buen resultado.

Aunque se han registrado casos de empeoramiento asociado a tratamientos con estrógenos, con anticonceptivos orales o con levonorgestrel, los tratamientos hormonales no se consideran fármacos de riesgo en miastenia<sup>9</sup>.

No se conoce el mecanismo de este posible empeoramiento. Hay estudios que encuentran que los estrógenos, o los niveles altos de estradiol, inhiben los procesos inmunes, con cambios en la secreción de IL10 y TNF alfa. La inhibina disminuye antes de la menstruación y podría desviar el balance Th1/Th2 hacia un estado favorecedor de alteraciones autoinmunes. Otros autores han postulado que los estrógenos podrían aumentar la actividad acetilcolinesterasa, lo que podría explicar una mejoría de los síntomas en la menstruación, con la reducción de estrógenos<sup>8</sup>.

#### **6.1.4 Recomendaciones terapéuticas en la mujer en edad fértil antes y durante el embarazo**

Cuando tratamos a una paciente mujer en edad fértil, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una gestación en un futuro próximo. Además, la miastenia gravis debe tratarse eficazmente también durante el embarazo, pero con precaución para no producir daño en el feto. El uso de fármacos viene limitado por sus posibles efectos teratogénos. La clasificación de la Food and Drug Administration (FDA) (**Tabla 1**), basada en estudios tanto en humanos como en animales, respecto al riesgo que comporta el uso de fármacos en el embarazo, puede ayudar a seleccionar los fármacos que comportan menor riesgo. Por este motivo, los embarazos deben planificarse y preferiblemente llevarse a cabo cuando la enfermedad esté estable<sup>7</sup>.

Los fármacos utilizados y su riesgo durante el embarazo son los siguientes:

- **Piridostigmina:** la piridostigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que se administra por vía oral y se utiliza como tratamiento sintomático. La piridostigmina no atraviesa la placenta en cantidades significativas y no se han informado malformaciones fetales. Deben evitarse los inhibidores de la acetilcolinesterasa por vía intravenosa debido al riesgo de contracciones uterinas. Categoría B de la clasificación de la FDA. Uso permitido durante el embarazo<sup>7</sup>.
- **Prednisona:** la prednisona es el corticoesteroide más utilizado para el tratamiento de la miastenia gravis y la primera línea de tratamiento inmunosupresor. Se ha observado una mayor frecuencia de labio y paladar hendido en hijos de mujeres en tratamiento con corticoides durante el embarazo, pero no queda claro que el fármaco sea la causa. También se ha reportado bajo peso al nacer con el uso de corticosteroides durante el embarazo, pero se considera que la condición materna subyacente que provocó el uso de corticoides también podría contribuir. Categoría B de la clasificación de la FDA. Uso permitido durante el embarazo<sup>7</sup>.
- **Azatioprina:** la azatioprina es un antimetabolito de la purina que se utiliza con frecuencia en miastenia gravis como inmunosupresor de segunda línea o ahorrador de corticoides. La azatioprina atraviesa la barrera transplacentaria, pero el hígado del recién nacido no dispone de la enzima inosinato pirofosforilasa que es necesaria para convertir la azatioprina en su metabolito activo, mercaptopurina. No se ha observado aumento en el riesgo de malformaciones fetales con el uso de azatioprina. En general, se considera un fármaco seguro en el embarazo y no se aconseja su retirada. Categoría D de la clasificación de la FDA, pero uso permitido durante el embarazo en miastenia gravis según las guías actuales<sup>7</sup>.
- **Micofenolato mofetil:** el micofenolato mofetil es también un antimetabolito de la purina que se utiliza con frecuencia en miastenia gravis como inmunosupresor de segunda línea o ahorrador de corticoides. Este fármaco debe evitarse durante el embarazo y en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas debido a su potencial teratogénico, probado en animales y reportado en humanos. Su uso debe suspenderse al menos 3 meses antes del embarazo. Categoría D de la clasificación de la FDA. Se recomienda suspender 3 meses antes de la concepción<sup>7</sup>.
- **Ciclosporina:** la ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina. La ciclosporina se considera no teratogénica en base a datos de su utilización durante el embarazo en mujeres trasplantadas. Sin embargo, existe un mayor riesgo de preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacer, probablemente en relación con el aumento de la presión arterial y deterioro de la función renal, secundarios a su administración. Se recomienda monitorizar los niveles serológicos del fármaco durante el embarazo y

el postparto, así como un control atento de la tensión arterial por la posibilidad de hipertensión. Categoría C de la clasificación de la FDA. Se recomienda suspender 3 meses antes de la concepción<sup>7</sup>.

- **Tacrolimus:** el tacrolimus es también un inhibidor de la calcineurina. Aunque no hay datos controlados en humanos, se conoce que el fármaco atraviesa la placenta y su uso en el embarazo humano se ha asociado con riesgo de parto prematuro, hiperpotasemia neonatal y disfunción renal. Los estudios en animales revelaron toxicidad materna y disminuciones en el peso de las crías, viabilidad y nacimientos vivos, y aumentos en abortos, reabsorciones tardías, muerte fetal intraútero, malformaciones fetales y variaciones en el desarrollo. Categoría C de la clasificación de la FDA. Se recomienda suspender 3 meses antes de la concepción<sup>7</sup>.
- **Metotrexato:** el metotrexato es un antagonista del ácido fólico que bloquea la síntesis de las purinas. Este fármaco debe evitarse durante el embarazo y en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas debido a su potencial teratogénico, probado en animales y reportado en humanos. Su uso debe suspenderse al menos 3 meses antes del embarazo. Además, su uso reduce la fertilidad femenina. Categoría X de la clasificación de la FDA. Se recomienda suspender 3 meses antes de la concepción<sup>7</sup>.
- **Ciclofosfamida:** la ciclofosfamida es un agente alquilante. Este fármaco debe evitarse durante el embarazo y en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas debido a su potencial teratogénico, probado en animales y reportado en humanos. Su uso debe suspenderse al menos 3 meses antes del embarazo. Además, su uso reduce la fertilidad femenina. Categoría D de la clasificación de la FDA. Se recomienda suspender 3 meses antes de la concepción<sup>7</sup>.
- **Rituximab:** el rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que produce la depleción de las células B. El rituximab es capaz de pasar la barrera placentaria y las concentraciones del fármaco en el cordón umbilical son similares a los niveles séricos maternos, por lo que el fármaco es capaz de producir depleción de las células B también en el feto. En general, rituximab no se recomienda durante el embarazo o en las semanas previas a la concepción, aunque se han reportado embarazos exitosos en mujeres que han usado rituximab durante el mismo y no parece inducir malformaciones. Categoría C de la FDA. Se recomienda suspender 6 meses antes de la concepción<sup>7</sup>.
- **Inmunoglobulina endovenosa (IGEV):** no se han realizado estudios en animales ni hay datos controlados en humanos. Las inmunoglobulinas atraviesan la placenta, especialmente en el tercer trimestre de gestación. La experiencia clínica con inmunoglobulinas no sugiere un efecto nocivo sobre el embarazo o el feto. La immuno-

globulina endovenosa se considera segura durante el embarazo y se puede utilizar como tratamiento inmunomodulador de rescate. Categoría C de la FDA. Uso permitido durante el embarazo<sup>7</sup>.

- **Recambio plasmático:** el recambio plasmático se considera seguro durante el embarazo y se puede utilizar como tratamiento inmunomodulador de rescate<sup>7</sup>.

### Timectomía

La timectomía debe posponerse hasta después del embarazo, ya que es poco probable que se produzca algún beneficio durante el mismo<sup>7</sup>.

El TC de tórax de control para seguimiento de timomas debe posponerse hasta después del parto, a menos que exista una indicación urgente<sup>7</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación de la FDA para el riesgo de los fármacos durante el embarazo

Categoría		Descripción
<b>A</b>	Estudios controlados no muestran riesgo	Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo para el feto
<b>B</b>	No hay evidencia de riesgo en humanos	Los hallazgos en animales muestran riesgo, pero los hallazgos en humanos no o, si no se han realizado estudios adecuados en humanos, los hallazgos en animales son negativos
<b>C</b>	No se puede descartar el riesgo	Faltan estudios en humanos, y los resultados de los estudios en animales son positivos para el riesgo fetal o también son inexistentes. Sin embargo, los beneficios potenciales pueden justificar el riesgo potencial
<b>D</b>	Evidencia positiva de riesgo	Los datos de investigación o posteriores a la comercialización muestran riesgo para el feto. Sin embargo, los beneficios potenciales pueden superar el riesgo potencial
<b>X</b>	Contraindicado en el embarazo	Los estudios en animales o humanos, o los informes de investigación o posteriores a la comercialización, han demostrado que el riesgo fetal supera claramente cualquier posible beneficio para la paciente

### 6.1.5 Consideraciones reproductivas

La miastenia no reduce la fertilidad, como tampoco lo hacen la mayoría de tratamientos usados, salvo la ciclofosfamida y el metotrexato<sup>7</sup>.

Los hijos de una paciente con miastenia tienen un mínimo incremento del riesgo de padecer la enfermedad, bien por predisposición genética a enfermedades autoinmunes o por factores ambientales. Se estima un riesgo absoluto de un 1 %<sup>7</sup>.

A pesar de la posible influencia del embarazo en la clínica miasténica, con los tratamientos actuales la mayoría de pacientes con miastenia estable no empeorarán durante el embarazo y el parto no será diferente a los demás. Si hay empeoramiento (lo que es ligeramente más probable que una mejoría, y es menos probable si hay timentomía previa), es más probable en los primeros meses del embarazo, o en el postparto inmediato. La evolución de un embarazo no predice el desarrollo de un embarazo posterior.

Hay que tener en cuenta que el empeoramiento pueda deberse a que algunas mujeres reduzcan el tratamiento durante el embarazo, sin consultar con el médico.

El embarazo debe ser planificado, con la enfermedad en situación estable. Se recomienda ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo, como en el resto de embarazos, y control de hormonas tiroideas, por la asociación con otras enfermedades autoinmunes. Las infecciones, con especial atención a las de orina, por su frecuencia, deben ser tratadas precozmente con antibióticos adecuados para miastenia y embarazo, para no empeorar la debilidad<sup>10</sup>.

Se recomienda un seguimiento atento del embarazo, incluso en pacientes sin síntomas, o seronegativas (la seronegatividad puede estar en relación con la sensibilidad de la técnica). Una guía clínica británica recomienda ecografías a las 12 y 20 semanas, monitorización por la madre de movimientos fetales desde las 24 semanas (cuando ya se suelen notar), evaluación del tamaño uterino en las 2 a 4 semanas antes del parto, y ecografía, si hay dudas, para evaluar un posible polihidramnios (debilidad del feto para la deglución) o disminución de los movimientos fetales<sup>10</sup>.

El tratamiento de una crisis miasténica durante el embarazo es similar al habitual (soporte ventilatorio, IGIV o plasmaféresis, tratamiento de factores precipitantes, ajuste de inmunosupresión).

### 6.1.6 Recomendaciones en el parto/cesárea y puerperio

Los embarazos y partos de pacientes con miastenia no tienen más complicaciones que el resto. Solo se ha descrito un aumento en la frecuencia de rotura pretérmino de bolsa amniótica del doble con respecto a la población general, sin que se conozca la causa<sup>7</sup>.

No hay un aumento de la eclampsia o preeclampsia en pacientes con miastenia<sup>7</sup>. En el caso de que ocurrieran, el sulfato de magnesio puede precipitar una crisis miasténica grave y solo se debe usar si es estrictamente necesario, y con vigilancia estrecha, por la posibilidad de intubación. Se aconseja intentar evitar los betabloqueantes, y probablemente también los bloqueantes de canales del calcio, por un posible empeoramiento de la miastenia, y utilizar en su lugar hidralazina o metildopa si hay hipertensión<sup>11</sup>. En el caso de preeclampsia, los corticoides a dosis altas pueden aumentar riesgo de edema de pulmón. Además, la reducción de la diuresis que se puede asociar a la preeclampsia puede requerir ajuste de dosis de fármacos por riesgo de toxicidad.

Se recomienda que el parto sea vaginal, con las mismas indicaciones de cesárea o intervención obstétrica que el resto de embarazos<sup>10</sup>. El parto se debe realizar en un hospital con capacidad para tratar a neonatos con problemas ventilatorios.

La mayoría de anestésicos, aunque aparezcan en listados de fármacos desaconsejados, se pueden usar con seguridad con control adecuado. De todas formas, se prefiere la anestesia epidural a la general. Los opiáceos pueden causar depresión respiratoria en madre y feto, y se deben evitar si es posible.

En pacientes en tratamiento prolongado con dosis de corticoides mayores de 7,5 mg al día de prednisona (o 15 mg en días alternos) se recomienda hidrocortisona iv (100 mg/8 h) durante el parto, como tratamiento sustitutivo por situación de estrés<sup>10</sup>.

Un 5 a 15 % de recién nacidos de madres con miastenia tendrá una miastenia neonatal, que es un cuadro de debilidad transitoria debido al paso activo de anticuerpos maternos al feto a través de la placenta<sup>7</sup>. Se ha descrito en hijos de pacientes con anticuerpos anti-RACH, MuSK, LRP4 y en hijos de pacientes con miastenia seronegativa (posible problema de sensibilidad en la detección), y el riesgo es mayor si ha ocurrido en embarazos anteriores de esta madre. Los síntomas frecuentes son debilidad para la succión, llanto débil, disfagia, y a veces hipotonía generalizada; raramente insuficiencia ventilatoria grave o neumonía por aspiración. El cuadro aparece en los 3 o 4 días tras el nacimiento, puede durar desde unos días hasta pocas semanas, y mejora de forma progresiva antes de tres meses<sup>12</sup>. Es menos frecuente con timectomía previa,

en un estudio<sup>13</sup>. Es obligatorio observar a los niños al menos en los tres primeros días y, si hay debilidad, evaluar sonda nasogástrica o apoyo ventilatorio; se pueden usar piridostigmina oral o neostigmina intravenosa o intramuscular a dosis muy bajas y, si es necesario, IGIV o plasmaféresis<sup>12</sup>.

Una rara complicación en nacidos de mujeres con miastenia es el síndrome de inactivación del AChR fetal, y consiste en debilidad generalizada o focal, no fluctuante, no relacionada con producción de anticuerpos por el feto, debido a la exposición del feto a los anticuerpos maternos durante el embarazo. La artrogriposis es otra entidad rara consistente en alteraciones esqueléticas y articulares debidas a la restricción de movimientos intraútero y que puede aparecer en hijos de pacientes con miastenia<sup>7</sup>. Aunque la causa de este raro síndrome es heterogénea y la miastenia materna no es un factor de riesgo predominante<sup>14</sup>, en algunos casos puede deberse a anticuerpos anti-RACH maternos dirigidos contra RACH fetales con subunidades gamma. En mujeres con miastenia y antecedentes de hijos con síndrome de inactivación del AChR fetal o de artrogriposis múltiple, se recomienda tratamiento con IGIV o plasmaféresis antes y durante las siguientes gestaciones<sup>12</sup>.

### **6.1.7 Recomendaciones durante la lactancia**

En las pacientes con miastenia, tanto con anticuerpos anti-AChR, MuSK o LRP4 se recomienda la lactancia materna, pues los niveles de anticuerpos en la leche materna son bajos y los anticuerpos trasferidos se degradan parcialmente en el aparato digestivo del bebé. La lactancia materna reduce la probabilidad del hijo de padecer enfermedades autoinmunes<sup>12</sup>.

Con respecto al tratamiento, se desaconseja la lactancia materna en mujeres que tomen micofenolato, metotrexato o ciclofosfamida. No hay contraindicación para los tratamientos con corticoides a dosis bajas o intermedias, piridostigmina, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus o rituximab, pues la concentración de estos fármacos en la leche materna es muy baja. Especialmente en mujeres con dosis altas o moderadamente altas de esteroides, se debe adecuar el horario de las tomas con el de la medicación<sup>7,12</sup>.

### **6.1.8 Efectos secundarios de fármacos y mujer**

Aunque la posibilidad de efectos adversos derivados del uso de fármacos afecta a ambos sexos, la osteoporosis es una preocupación frecuente en las mujeres en tratamiento de miastenia. Se ha encontrado un aumento en el riesgo de osteoporosis con dosis

de prednisona de solo 2,5 a 7,5 mg al día o equivalentes y, a diferencia de lo que se sabe con respecto a la menopausia, las recomendaciones para pacientes en tratamiento con esteroides son controvertidas y tienen menos base científica<sup>15</sup>.

Se recomienda tratamiento preventivo de osteoporosis si la pauta de corticoides es de tres meses o más. Se aconseja ejercicio y no fumar ni beber alcohol. La Academia Americana de Reumatología recomienda calcio 1200-1500 mg/día y vitamina D 800-1000 U/día (20-25 mcg), en la dieta o suplementos. Es preferible que al menos la mitad del calcio provenga de la dieta, lo que disminuye el riesgo de nefrolitiasis<sup>15</sup>.

Se recomienda evaluación periódica de la densidad ósea según la accesibilidad para la prueba. Aunque no hay unanimidad en la indicación de tratamiento y muchos protocolos se basan en herramientas para estimar el riesgo de fractura, como FRAX, se aconseja evaluar inicio de bifosfonatos en mujeres postmenopáusicas y, en varones mayores de 50 años, en tratamiento con dosis de prednisona de 7,5 mg al día o equivalente<sup>16</sup>. En mujeres premenopáusicas y hombres más jóvenes se debe individualizar el tratamiento según el riesgo.

**Tabla 2.** Opciones terapéuticas para el tratamiento de la MG, dosis y recomendación durante embarazo

Fármaco	Dosis	Categoría FDA	Recomendación durante embarazo
<b>Piridostigmina</b>	60 mg/4 horas VO	B	No teratogénico No requiere retirada
<b>Prednisona</b>	1 mg/kg/día VO	B	No teratogénico No requiere retirada
<b>Azatioprina</b>	100-150 mg/día VO	D	No existen datos sobre teratogenicidad Recomendable mantener durante el embarazo
<b>Micofenolato mofetil</b>	1 g/12 horas VO	D	Teratogénico Necesario retirar 3 meses antes de la gestación

*(Continúa en página siguiente)*

(Continuación Tabla 2)

Fármaco	Dosis	Categoría FDA	Recomendación durante embarazo
<b>Ciclosporina</b>	75-150 mg/12 horas VO Ajustar niveles suero 100-150 ng/ml	C	No existen datos sobre teratogenicidad Recomendable retirar 3 meses antes de la gestación
<b>Tacrolimus</b>	0,1 mg/kg/día en 2 dosis VO Ajustar niveles suero 7-8 ng/ml	C	Datos sugestivos de riesgo de teratogenicidad Recomendable retirar 3 meses antes de la gestación
<b>Metotrexato</b>	20 mg a la semana VO	X	Teratogénico Recomendable retirar 3 meses antes de la gestación y mantener ácido fólico
<b>Rituximab</b>	375 mg/m <sup>2</sup> superficie corporal, 4 dosis semanales + 2 mensuales	C	No existen datos sobre teratogenicidad Recomendable retirar 6 meses antes de la gestación
<b>Ciclofosfamida</b>	750 mg/m <sup>2</sup> superficie corporal IV 6 dosis mensuales o primera dosis IV y continuar oral	D	Teratogénico Necesario retirar 3 meses antes de la gestación
<b>Inmunoglobulina endovenosa</b>	2 g/kg en 3-5 días IV	C	No teratogénico Terapia de rescate permitida No requiere retirada en caso de administración crónica
<b>Recambio plasmático</b>	5-7 recambios a días alternos, o más si el paciente lo requiere		Terapia de rescate permitida

VO: vía oral; IV: intravenoso.

## 6.2 MIOPATÍAS EN MUJERES

*Laura Martínez Vicente - Lucía Galán Dávila*

### 6.2.1 Introducción

Este capítulo tiene como objetivo proporcionar una visión general de las peculiaridades de las miopatías en mujeres. Sin embargo, y a pesar de los avances en la comprensión de las miopatías, existe una notable escasez de evidencia y publicaciones que aborden específicamente las diferencias entre hombres y mujeres en las manifestaciones clínicas y el pronóstico de estas enfermedades musculares.

Esta falta de información resalta la necesidad de realizar estudios futuros dedicados a investigar a fondo esta área de interés. La evaluación de las diferencias de género en las miopatías puede proporcionar información valiosa sobre la fisiopatología subyacente, los factores de riesgo, las características clínicas y la respuesta al tratamiento. Además, una comprensión más precisa de estas diferencias permitiría el desarrollo de enfoques de manejo más personalizados y efectivos, mejorando así la atención integral y la calidad de vida de las mujeres con miopatías.

### 6.2.2 Epidemiología y manifestaciones de las miopatías en mujeres

Las miopatías son enfermedades musculares que afectan tanto a hombres como a mujeres. Sin embargo, la epidemiología de estas enfermedades puede variar según el sexo.

En ocasiones el diagnóstico de las miopatías en mujeres puede ser difícil debido a que los síntomas, como debilidad muscular y fatiga, pueden atribuirse erróneamente a otros factores. Las miopatías en mujeres a menudo son diagnosticadas incorrectamente o se retrasa su diagnóstico debido a presentaciones clínicas atípicas y la falta de conocimiento sobre estas enfermedades. Algunos síntomas de las miopatías, como fatiga y dolor muscular, pueden superponerse con otras condiciones, como el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia<sup>17</sup>, si bien también pueden estar presentes en muchas miopatías, especialmente en las miopatías metabólicas o mitocondriales<sup>18</sup>. Esta superposición de síntomas puede llevar a diagnósticos incorrectos o retrasos en el diagnóstico adecuado de las miopatías en mujeres.

Así mismo, existen diferencias en algunos parámetros séricos utilizados en las miopatías. La medición de la creatina cinasa (CK) en suero es un marcador ampliamente

utilizado en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades musculares. Sin embargo, es importante saber que existen diferencias fisiológicas en los niveles de CK entre hombres y mujeres, siendo mayores en hombres en condiciones normales. Estos niveles también varían según la etnia, la edad y la actividad física<sup>19</sup>.

Los factores de riesgo específicos para el desarrollo de miopatías en mujeres aún deben ser investigados en mayor medida. Algunos estudios sugieren que los cambios hormonales asociados con el embarazo y la menopausia pueden influir en la aparición y progresión de las miopatías en mujeres. Además, se ha observado una mayor asociación con enfermedades autoinmunes en mujeres, lo que sugiere una posible predisposición genética y hormonal en estas condiciones<sup>20</sup>.

Por todo ello, es crucial reconocer las posibles diferencias en la presentación clínica de las miopatías en mujeres y considerar activamente la posibilidad de esta enfermedad en mujeres con síntomas musculares atípicos. Esto ayudará a evitar diagnósticos erróneos y retrasos en el tratamiento adecuado.

A continuación, se presentan las principales miopatías y sus diferencias entre mujeres y hombres en cuanto a prevalencia, manifestaciones clínicas y factores de riesgo específicos asociados con las miopatías en mujeres.

### **Miopatías inflamatorias idiopáticas (MII)**

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades musculares crónicas caracterizadas por la inflamación del tejido muscular, con diferencias en la prevalencia e incidencia entre hombres y mujeres en función del tipo específico de MII<sup>21</sup>.

La mayor prevalencia de algunas MII en las mujeres sugiere una posible influencia de los factores hormonales en la patogénesis de la enfermedad. Las fluctuaciones hormonales, como las que ocurren durante el embarazo o la menopausia, parecen tener un papel en la actividad de la enfermedad, y algunas mujeres pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas durante el embarazo y el posparto. Se ha observado que los estrógenos pueden modular la respuesta inmunitaria y promover la inflamación, lo que podría explicar la mayor frecuencia de lesiones cutáneas y la gravedad de los síntomas musculares en mujeres. Además, se ha especulado que los niveles fluctuantes de hormonas sexuales durante el ciclo menstrual y el embarazo podrían afectar la actividad de la enfermedad en las mujeres. Sin embargo, se necesita profundizar en la investigación sobre la interacción compleja entre los factores genéticos y neurohormonales para obtener una comprensión más precisa de estas diferencias y desarrollar enfoques de manejo adaptados a las necesidades individuales de cada paciente<sup>22</sup>.

### ■ Dermatomiositis

La dermatomiositis es una forma de miopatía inflamatoria idiopática con manifestaciones principalmente cutáneas y musculares. Si bien puede presentarse tanto en hombres como en mujeres, se ha observado que la dermatomiositis afecta aproximadamente cuatro veces más a mujeres que hombres, aunque esta proporción puede variar en diferentes poblaciones y estudios<sup>23</sup>.

También se han observado algunas diferencias en las manifestaciones clínicas entre hombres y mujeres, si bien estas no están bien descritas en la literatura actual. En general, en comparación con los hombres las mujeres tienden a presentar una mayor frecuencia de lesiones cutáneas características, como el eritema en heliotropo y el rash de Gottron. Además, se debe tener en cuenta la posible superposición de síntomas con otras condiciones, como el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia, para evitar diagnósticos erróneos o retrasos en el diagnóstico adecuado<sup>17</sup>.

### ■ Polimiositis

La polimiositis es una forma de miopatía inflamatoria idiopática con manifestaciones esencialmente musculares. La polimiositis muestra una prevalencia similar entre hombres y mujeres, y se caracteriza por debilidad muscular proximal, mialgias, fatiga e hiperCKemia, síntomas que también suelen ser similares en hombres y en mujeres. Sin embargo, es importante destacar que muchos diagnósticos de polimiositis se corresponden en realidad con otras miopatías inflamatorias con características histopatológicas similares, como el síndrome antisintetasa, la miopatía necrotizante inmunomediada y la miositis por cuerpos de inclusión<sup>24,25</sup>. Estas condiciones pueden tener diferencias en cuanto a su prevalencia y manifestaciones clínicas según el sexo, como se explica en los siguientes apartados.

### ■ Síndrome antisintetasa

El síndrome antisintetasa es una forma específica de miopatía inflamatoria idiopática (MI) que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antisintetasa. Este síndrome tiene una distribución similar entre hombres y mujeres, sin una predilección significativa por alguno de los sexos, pero si están descritas algunas diferencias en las manifestaciones clínicas entre hombres y mujeres. En general, el síndrome antisintetasa se caracteriza por la tríada clásica de miositis, artritis y fenómeno de Raynaud, si bien se ha visto que las mujeres tienden a presentar una mayor prevalencia de artritis, y en cambio una menor predisposición que los hombres a desarrollar complicaciones cardíacas, como la miocarditis<sup>26</sup>.

- **Miopatías necrotizantes inmunomediadas (MNIM)**

Las miopatías necrotizantes inmunomediadas (MNIM) son un grupo de trastornos musculares caracterizados por la inflamación y la necrosis del tejido muscular, que causan síntomas como debilidad muscular generalizada o mialgias, y se asocian a una elevación muy importante de las cifras de CK. Las MNIM pueden afectar tanto a hombres como a mujeres sin claras diferencias de sexo. Algunos estudios sugieren una ligera predominancia en hombres, es importante tener en cuenta que estas proporciones pueden variar según el subtipo específico de la MNIM<sup>27</sup>. En cuanto a las manifestaciones clínicas, no hay claras diferencias en la presentación de los síntomas entre hombres y mujeres.

- **Miositis por cuerpos de inclusión (MCI)**

La miositis por cuerpos de inclusión (MCI) es una enfermedad muscular inflamatoria crónica de etiología desconocida. Aunque la MCI puede afectar tanto a hombres como a mujeres, se han observado diferencias epidemiológicas y clínicas entre los sexos. La MCI tiende a afectar principalmente a personas mayores, y se ha observado una mayor prevalencia en hombres en comparación con mujeres, con una proporción aproximada de 2:1. Sin embargo, es importante destacar que esta proporción puede variar según las poblaciones estudiadas y los criterios de inclusión utilizados en la investigación<sup>28</sup>. Sin embargo, aunque la enfermedad es más frecuente en hombres, algunos datos sugieren que la disfagia puede ser más común como síntoma de presentación en mujeres<sup>29</sup>.

### Miopatías de causa genética

Las miopatías de causa genética son trastornos musculares hereditarios causados por variantes patogénicas en genes relacionados con la función muscular. Estos trastornos pueden presentar diferencias entre hombres y mujeres en términos de herencia, manifestaciones clínicas y efectos hormonales.

Un ejemplo son las miopatías genéticas con herencia ligada al cromosoma X, como las distrofinopatías, causantes de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y la distrofia muscular de Becker (DMB). En estos casos, los hombres desarrollan la enfermedad y las mujeres en general son portadoras asintomáticas, aunque un 35 % de ellas puede presentar síntomas variables de la enfermedad (hiperCKemia, debilidad muscular o miocardiopatía)<sup>30</sup>. Este fenómeno ocurre debido a la inactivación desfavorable del cromosoma X en algunas mujeres portadoras de la enfermedad<sup>31</sup>, causando la aparición de síntomas muy variables, aunque en su mayoría suelen ser más leves en comparación con los hombres.

Otras miopatías genéticas con herencia autosómica dominante o recesiva no presentan diferencias significativas en la probabilidad de heredar y desarrollar la enfermedad entre hombres y mujeres. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las manifestaciones clínicas de estas enfermedades pueden estar influenciadas por otros factores, como la presencia de mutaciones adicionales o modificadores genéticos, independientemente del sexo.

### **Otras miopatías**

Las miopatías tóxicas, asociadas a alteraciones endocrinas y a otras enfermedades sistémicas, son un grupo heterogéneo de trastornos musculares de etiologías variadas.

Las miopatías tóxicas son enfermedades musculares causadas por la exposición a sustancias tóxicas, como algunos medicamentos, alcohol u otros tóxicos. Estas miopatías pueden presentar diferencias epidemiológicas según la exposición a las sustancias tóxicas en diferentes poblaciones. Por ejemplo, el consumo excesivo de alcohol puede llevar al desarrollo de miopatías alcohólicas, que afectan predominantemente a hombres. Por otra parte, las miopatías asociadas a alteraciones endocrinas son debidas a alteraciones hormonales, como hipotiroidismo, hipertiroidismo y enfermedades del metabolismo de los lípidos. Estas condiciones pueden presentar diferencias epidemiológicas según el trastorno endocrino subyacente. Por ejemplo, el hipotiroidismo es más común en mujeres, y el hipertiroidismo tiene una mayor incidencia en mujeres jóvenes. En el caso de miopatías asociadas a enfermedades sistémicas, la prevalencia puede variar según el tipo y la naturaleza de la enfermedad subyacente. Sin embargo no están descritas en la literatura actual las posibles diferencias en cuanto a la presentación clínica en hombres y mujeres de estas miopatías<sup>32</sup>.

### **6.2.3 Consideraciones terapéuticas en las miopatías en mujeres**

El tratamiento de las miopatías tiene como objetivo principal mejorar los síntomas, preservar la función muscular y mejorar la calidad de vida de las pacientes. Sin embargo, en las mujeres en edad fértil deben tenerse en cuenta diferentes aspectos.

Existen diversas opciones farmacológicas para el tratamiento de las miopatías en mujeres. Los corticosteroides, como la prednisona, se utilizan comúnmente en miopatías inflamatorias para reducir la inflamación y controlar la enfermedad. Sin embargo, se ha observado un mayor riesgo de complicaciones con los corticosteroides durante el embarazo, como la diabetes gestacional y la hipertensión, en mujeres que reciben dosis altas o crónicas de corticosteroides. Así mismo, tradicionalmente se ha asociado el uso de corticoesteroides durante el primer trimestre de embarazo con un mayor riesgo de

fisura palatina<sup>33</sup>, aunque con evidencias contradictorias en otros estudios realizados<sup>34</sup>. Por todo ello, si bien los glucocorticoides no están contraindicados durante el embarazo, se recomienda una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios de estos medicamentos durante la planificación del embarazo, considerando ajustes de dosis o la búsqueda de alternativas más seguras.

En este sentido, la azatioprina es un inmunosupresor ampliamente utilizado en miopatías inflamatorias y es considerado seguro durante el embarazo, por lo que puede ser una buena alternativa para el tratamiento de las miopatías en mujeres en edad fértil<sup>35</sup>. Otros inmunosupresores considerados seguros durante el embarazo son la ciclosporina y el tacrolimus, o las inmunoglobulinas IV. Por otra parte, inmunosupresores como el metotrexato, el micofenolato mofetilo y la ciclofosfamida están contraindicados durante el embarazo dado el riesgo de teratogenicidad. Por este motivo, toda mujer en edad fértil debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras esté en tratamiento con estos fármacos.

Los fármacos biológicos como el rituximab son opciones de tratamiento en casos de miopatías inflamatorias graves. Sin embargo, debido a la falta de datos suficientes sobre su seguridad durante el embarazo, generalmente se suspenden de manera previa al embarazo. La evidencia sobre la seguridad del rituximab durante el embarazo es limitada. El principal riesgo es la potencial depleción de células B fetales, con el aumento del riesgo de infección que ello conlleva. Sin embargo, varios reportes de casos sobre el uso de rituximab durante el embarazo no mostraron efectos adversos fetales ni neonatales<sup>36</sup>. Una revisión sistemática de 2018 concluyó que el uso de rituximab en los 6 primeros meses de embarazo no tuvo ningún efecto a nivel de seguridad fetal, si bien los recuentos de células B neonatales fueron bajos en el 39 % de los recién nacidos y se normalizaron en los primeros 6 meses<sup>37</sup>. Sin embargo, las indicaciones del medicamento recomiendan no usar rituximab durante 6 meses antes de la concepción<sup>38</sup>.

Por otra parte, en el caso de las miopatías de causa genética, en la mayor parte de ellas no hay tratamientos específicos. Sin embargo, esto podría cambiar en un futuro no muy lejano, dados los importantes avances en investigación en este campo. Sobre los actuales tratamientos en estudio para las miopatías de causa genética, no existen datos sobre el riesgo de su uso en el embarazo.

### **6.2.4 Consideraciones adicionales en las miopatías en mujeres**

Además de lo comentado anteriormente, existen otras consideraciones importantes en el manejo de las miopatías en mujeres que abordan aspectos específicos que pueden

afectar la salud y el bienestar de las mujeres con miopatías. Sin embargo, es importante destacar que cada caso es único, y el tratamiento debe ser personalizado según las características individuales de la paciente, la gravedad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y otras consideraciones médicas relevantes.

#### ▪ **Anticoncepción**

Como ya se ha comentado anteriormente, algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de las miopatías pueden tener efectos teratogénicos. Por este motivo es fundamental que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos efectivos para evitar embarazos no deseados mientras reciben estos tratamientos. Se recomienda una discusión detallada con el médico especialista en miopatías y el obstetra para seleccionar el método anticonceptivo más adecuado y seguro.

#### ▪ **Embarazo y planificación familiar**

En el caso de mujeres en edad fértil que estén considerando el embarazo, es esencial una cuidadosa discusión y planificación con el equipo médico. Algunos tratamientos pueden tener efectos adversos sobre el embarazo o aumentar el riesgo de malformaciones congénitas (Kim et al., 2021). Por ello se deben sopesar los beneficios y los riesgos de los medicamentos utilizados en cada caso individual y ajustar el tratamiento según sea necesario. Sin embargo, un reciente estudio describe 8 embarazos en 5 mujeres con miopatía inflamatoria encontrando que las que mantienen los inmunosupresores tienen mejor pronóstico tanto de la enfermedad como de la evolución del embarazo; no obstante estos resultados deben interpretarse con cuidado dada la reducida muestra (de ahí la importancia de los registros de mujeres embarazadas bajo tratamiento)<sup>39</sup>. Así mismo, se debe evaluar cuidadosamente el riesgo de complicaciones durante el embarazo, como la exacerbación de los síntomas, y en algunos casos, puede ser necesario ajustar el tratamiento antes de la concepción. En este sentido se ha publicado un estudio italiano que propone un protocolo para la evaluación periparto del riesgo respiratorio de las mujeres embarazadas llegando a recomendar en las de alto riesgo entrenamiento de la ventilación mecánica no invasiva o del asistente de la tos según las pruebas alteradas<sup>40</sup>.

Otro estudio de embarazo en mujeres con enfermedades neuromusculares incluye 721 embarazos de 305 mujeres. Tanto los abortos como las cesáreas o los partos instrumentados son más frecuentes que en la población general. La única complicación que aumentó su frecuencia fue la hipertensión materna que se incrementó en la distrofia miotónica de Steinert y la distrofia de cinturas 2A (calpainopatía). Se recomienda hacer el seguimiento de estas pacientes en obstetras especializados<sup>41</sup>.

### ■ Asesoramiento genético preconcepcional

En las miopatías de causa genética es de vital importancia el asesoramiento genético preconcepcional para evaluar el riesgo de transmisión de la enfermedad. Esto puede ayudar a tomar decisiones informadas sobre opciones reproductivas, como la fertilización in vitro con diagnóstico genético preimplantacional (PGD)<sup>42</sup>. La colaboración estrecha entre el equipo médico, incluyendo neurólogos, obstetras y genetistas, es esencial para proporcionar una atención óptima a las mujeres con miopatías en edad fértil y garantizar la seguridad tanto de la madre como del feto.

### ■ Menopausia

La transición a la menopausia puede tener un impacto en las mujeres con miopatías, ya que los cambios hormonales pueden influir en los síntomas y la progresión de la enfermedad. Es importante que las mujeres informen a sus médicos sobre cualquier cambio en los síntomas durante la menopausia para que se puedan ajustar las estrategias de tratamiento y apoyo adecuadas<sup>22</sup>.

### Apoyo psicológico y emocional

Las miopatías pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida y el bienestar emocional de las mujeres<sup>43</sup>. Es fundamental que se brinde apoyo psicológico y emocional a estas pacientes, ya sea a través de terapia individual, grupos de apoyo o recursos comunitarios. El manejo integral de las miopatías en mujeres debe incluir el enfoque en la salud mental y emocional, así como en la salud física.

### Participación en la investigación clínica

Las mujeres con miopatías pueden considerar participar en ensayos clínicos y estudios de investigación para contribuir al avance del conocimiento y las opciones de tratamiento. La participación en la investigación clínica puede brindar acceso a tratamientos novedosos y proporcionar una oportunidad para recibir una atención multidisciplinaria y personalizada. Sin embargo, en los ensayos clínicos de nuevos tratamientos en estudio, uno de los criterios para la inclusión de mujeres suele ser el compromiso de no embarazo durante la duración del ensayo, debiendo utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tiempo que dure el mismo.

Asimismo, las mujeres embarazadas a menudo se excluyen de los ensayos clínicos debido a las preocupaciones éticas relacionadas con los riesgos potenciales para el feto. Sin embargo, se reconoce cada vez más la importancia de generar evidencia de la po-

blación en la que es probable que se usen los medicamentos para informar la toma de decisiones clínicas compartidas seguras y basadas en evidencia<sup>44,45</sup>.

### **6.2.5 Conclusiones**

En conclusión, las miopatías en las mujeres presentan peculiaridades a nivel de epidemiología, características clínicas y de consideraciones terapéuticas. Sin embargo, y a pesar de los avances en la comprensión de las miopatías, existe una notable escasez de evidencia y publicaciones que aborden específicamente las diferencias entre hombres y mujeres en las manifestaciones clínicas y el pronóstico de estas enfermedades musculares. Una comprensión más precisa de estas diferencias permitirá el desarrollo de enfoques de manejo más personalizados y efectivos, mejorando así la atención integral y la calidad de vida de las mujeres con miopatías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375(26):2570-2581. doi: 10.1056/NEJMr1602678.
2. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015;14(10):1023-1036. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
3. Álvarez-Velasco R, Gutiérrez-Gutiérrez G, Trujillo JC, et al. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2021 Jun;28(6):2083-2091. doi: 10.1111/ene.14820.
4. Pearce JMS. Mary Broadfoot Walker (1888-1974): a historic discovery in myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2005;53(1):51-53. doi: 10.1159/000084268.
5. Aragonès JM, Bolívar I, Bonfill X, et al. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology* 2003 Mar 25;60(6):1024-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000050461.05432.c5.
6. Aragonès JM, Roura-Poch P, Hernández-Ocampo EM, et al. Myasthenia gravis: a disease of the very old. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):196-7. doi: 10.1111/jgs.12629.
7. Gilhus NE. Treatment considerations in myasthenia gravis for the pregnant patient. *Expert Rev Neurother* 2023;23(2):169-177. doi: 10.1080/14737175.2023.2178302.
8. Leker RR, Karni A, Abransky O, Exacerbation of myasthenia gravis during the menstrual period. *J Neurol Sci*. 1998;156(1):107-11. doi: 10.1016/s0022-510x(98)00031-8.
9. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *J.Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.0000000000011124.
10. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, James N, Jungbluth H, Kyle P, O'Sullivan G, Palace J, Robb S, Williamson C, Hilton-Jones D, Nelson-Piercy C. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 May;85(5):538-43. doi: 10.1136/jnnp-2013-305572.
11. Pascuzzi R. Medications and Myasthenia Gravis (A Reference for Health Care Professionals). Myasthenia Gravis Foundation of America, October 2020.
12. Gilhus NE, Hong Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence. *Eur J Neurol* 2018;25(12):1402-1409. doi: 10.1111/ene.13788.
13. Grover K, Sripathi N. Myasthenia gravis and pregnancy. *Muscle Nerve* 2020 Dec;62(6):664-672. doi: 10.1002/mus.27064.
14. Hoff JM, Loane M, Gilhus NE, Rasmussen S, Daltveit AK. Arthrogryposis multiplexa congenita: an epidemiologic study of nearly 9 million births in 24 EUROCAT registers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Dec;159(2):347-50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.09.027.
15. S. Lekamwasam and Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis *Osteoporos Int* (2012) 23:2257-2276. doi: 10.1007/s00198-012-1958-1.

16. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Biphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 5;10(10):CD001347. doi: 10.1002/14651858.CD001347.pub2
17. Hauser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol.* Jan-Feb 2019;37 Suppl 116(1):90-97.
18. Angelini C, Marozzo R, Pegoraro V, Sacconi S. Diagnostic challenges in metabolic myopathies. *Expert Rev Neurother.* Dec 2020;20(12):1287-1298.
19. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol.* Jun 1 2010;17(6):767-773.
20. Weimer LH. Neuromuscular disorders in pregnancy. *Handb Clin Neurol.* 2020;172:201-218.
21. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* Sep 2018;17(9):816-828.
22. Tang K, Zhou J, Lan Y, Zhang H, Jin H. Pregnancy in adult-onset dermatomyositis/polymyositis: A systematic review. *Am J Reprod Immunol.* Nov 2022;88(5):e13603.
23. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* Jun 2020;21(3):339-353.
24. Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology.* Aug 12 2003;61(3):288-289.
25. Kissel JT. Polymyositis: not a unicorn or mythological beast... but maybe a duck? *Neurology.* Feb 5 2008;70(6):414-415.
26. Opinc AH, Makowska JS. Antisynthetase syndrome —much more than just a myopathy. *Semin Arthritis Rheum.* Feb 2021;51(1):72-83.
27. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* Dec 2020;16(12):689-701.
28. Alfano LN, Lowes LP. Emerging therapeutic options for sporadic inclusion body myositis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1459-1467.
29. Ko EH, Rubin AD. Dysphagia due to inclusion body myositis: case presentation and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* Sep 2014;123(9):605-608.
30. Silva THD, Anequini IP, Favero FM, et al. Functional performance and muscular strength in symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* Mar 2020;78(3):143-148.
31. Juan-Mateu J, Rodriguez MJ, Nascimento A, et al. Prognostic value of X-chromosome inactivation in symptomatic female carriers of dystrophinopathy. *Orphanet J Rare Dis.* Oct 23 2012;7:82.
32. Katzberg HD, Kassardjian CD. Toxic and Endocrine Myopathies. *Continuum (Minneapolis).* Dec 2016;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1815-1828.
33. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* Jun 2014;100(6):499-506.
34. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ.* Apr 19 2011;183(7):796-804.
35. Natekar A, Pupco A, Bozzo P, Koren G. Safety of azathioprine use during pregnancy. *Can Fam Physician.* Dec 2011;57(12):1401-1402.

36. Colquhoun M, Thanopoulou V, Quick V, Mouyis M. Rituximab administration during the second trimester of pregnancy for systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature on rheumatic disease. *Mod Rheumatol Case Rep.* Jun 23 2022;6(2):173-177.
37. Das G, Damotte V, Gelfand JM, et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* May 2018;5(3):e453.
38. Dehghanimahmoudabadi A, Kianfar N, Akhdar M, et al. Pregnancy outcomes in women with pemphigus exposed to rituximab before or during pregnancy. *Int J Womens Dermatol.* Oct 2022;8(3):e038.
39. Mino R, Shimada H, Wakiya R, et al. Pregnancy course and outcomes of patients with polymyositis and dermatomyositis (PM/DM) managed in a single center. *Medicine (Baltimore).* Apr 7 2023;102(14):e33462.
40. Racca F, Longhitano Y, Zanza C, et al. Peri-Partum respiratory management in neuro-muscular disorders (IT-NEUMA-Pregn study): A proposal by an italian panel and a call for an international collaboration. *Pulmonology.* Mar 10 2023.
41. Moore U, Emmons SS, Rufibach L, Straub V, Diaz-Manera J, Guglieri M. Patient reported pregnancy and birth outcomes in genetic neuromuscular diseases. *Neuromuscul Disord.* Mar 2023;33(3):241-249.
42. Nesbit CB, Pollack CC, Mascia NS, et al. Interest in and uptake of genetic counseling for preconception carrier screening when offered to predominantly white reproductive-age persons seeking gynecologic care at a single U.S. academic medical center. *J Genet Couns.* Feb 2022;31(1):109-119.
43. Fujino H, Saito T, Takahashi MP, et al. Quality of life and subjective symptom impact in Japanese patients with myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol.* Feb 14 2022;22(1):55.
44. Heyrana K, Byers HM, Stratton P. Increasing the Participation of Pregnant Women in Clinical Trials. *JAMA.* Nov 27 2018;320(20):2077-2078.
45. Weld ED, Bailey TC, Waitt C. Ethical issues in therapeutic use and research in pregnant and breast-feeding women. *Br J Clin Pharmacol.* Jan 2022;88(1):7-21.



## CAPÍTULO 7

# Trastornos del movimiento

### **Coordinadora:**

María Cruz Rodríguez Oroz

### **Autoras:**

Icía Avilés Olmos

Christian Espinoza Vines

Rocío García-Ramos García

María Rosario Luquin Piudo

Berta Pascual Sedano





## 7.1 INTRODUCCIÓN

Los trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson, la corea, el síndrome de piernas inquietas o la distonía presentan diferencias epidemiológicas, clínicas, fisiopatológicas y terapéuticas entre hombres y mujeres. En esta revisión destacamos las diferencias en estos aspectos y la compleja relación entre los estrógenos y los trastornos del movimiento, incluidos los supuestos efectos neuroprotectores del estrógeno en la enfermedad de Parkinson y los efectos moduladores sobre el síndrome de piernas inquietas y la corea asociada con la enfermedad autoinmune. La exacerbación de trastornos del movimiento preexistente y la aparición de trastornos del movimiento *de novo* durante el embarazo respaldan la hipótesis de que las hormonas sexuales femeninas —y en concreto los altos niveles de estrógenos— influyen en la regulación de los circuitos de los ganglios basales.

Se revisan también los aspectos terapéuticos, abordando las complicaciones y el manejo terapéutico de estos trastornos durante el embarazo, ya que aunque los trastornos del movimiento son raros durante el mismo, cuando existen plantean importantes dilemas en cuanto al tratamiento y asesoramiento. Los profesionales que tratan a estas mujeres deben conocer el impacto del trastorno del movimiento y su tratamiento en la fertilidad, el embarazo, el desarrollo fetal, y la lactancia.

## 7.2 LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN LA MUJER

*Rocío García-Ramos García*

### 7.2.1 Epidemiología (Tabla 1)

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Aunque su etiología no es del todo conocida, se sabe que hay múltiples factores que contribuyen a su desarrollo, como el envejecimiento, la genética, factores ambientales y el estado inmunológico.

La EP tiene una incidencia 2 veces mayor en hombres que en mujeres, diferencia que tiende a aumentar con la edad. Es por ello que el sexo biológico es un factor clave en el desarrollo de la EP, lo cual es debido fundamentalmente a que las hormonas sexuales tienen un papel relevante y diferencial en el desarrollo y funcionamiento cerebral<sup>2</sup>.

La edad media de inicio de la EP es mayor en las mujeres que en los hombres (2 años de media)<sup>3</sup>, aunque estas presentan una menor esperanza de vida y una mayor mortalidad (3,76 en comparación a 2,28)<sup>4</sup>.

La atención por parte de cuidadores informales (familia, etc.) a las mujeres que padecen EP es menos frecuente que en los hombres, a pesar de que sus cuidadores reportan menos estrés. Por eso es más probable que las mujeres utilicen cuidadores formales pagados<sup>5</sup>.

### 7.2.2 Factores de riesgo de la EP en la mujer (Tabla 1)

#### Genéticos

Entre los genes conocidos por estar implicados en la patogenia de la enfermedad de Parkinson se han encontrado diferencias entre hombres y mujeres<sup>6</sup>. Los genes regulados positivamente en las mujeres están principalmente involucrados en la transducción de señales y la maduración neuronal, mientras que en los hombres están implicados en la patogenia de la EP (alfa-sinucleína y PINK1)<sup>6</sup>.

Aunque con resultados dispares, parece que no hay diferencias entre sexos en frecuencia de EP secundaria a LRRK2. En cambio, sí se ha observado que las mujeres con EP portadoras de la mutación LRRK2<sup>G2019S</sup> tienen más complicaciones motoras que las no portadoras de la mutación<sup>7</sup>.

La función cerebral saludable requiere un equilibrio entre la actividad de los receptores de dopamina D1 y D2. Las alteraciones en este equilibrio aumentan el riesgo de numerosos trastornos del desarrollo cerebral. El predominio de receptores D1 nos hace resistentes a algunos trastornos (adicción) pero vulnerables a otros (ansiedad). La expresión de D1 y D2 cambia a lo largo de la maduración del cerebro, con la edad y el sexo. Se ha encontrado que las mujeres tienen una relación D1:D2 más alta, es decir, predominio de D1, que podría tener relevancia en la diferencia de incidencia de EP entre mujeres y hombres<sup>8</sup>.

### **Ambientales**

Se han encontrado diferencias en función del sexo en varios factores ambientales que influyen en la incidencia de la EP. El estrés crónico supone un factor de riesgo de EP. Se ha observado que las altas demandas psicológicas laborales parecen aumentar el riesgo de EP en los hombres con un alto nivel educativo, mientras que un alto control laboral aumenta el riesgo de EP entre los que tienen un nivel educativo bajo y sobre todo en mujeres<sup>9</sup>.

La exposición a pesticidas y otras sustancias tóxicas es un factor de riesgo reconocido en la EP que ocurre especialmente en sectores como el de la agricultura, metalurgia y textil, en los que trabajan más hombres. Esto hace que el riesgo atribuido a esta exposición sea menor en las mujeres<sup>10</sup>.

El ejercicio físico mejora la evolución de la EP. Se ha observado que las mujeres mayores que padecen EP tienden a la inactividad física, lo que las hace más vulnerables a las complicaciones de la inmovilidad, como son las caídas, fracturas y pérdida de independencia<sup>11</sup>.

### **Hormonales**

El efecto hormonal se observa durante el curso de la enfermedad ya que los síntomas de la enfermedad empeoran durante la menstruación. Además, las mujeres con una mayor exposición acumulativa de estrógenos durante toda su vida tienen menor riesgo de padecer EP. Una edad más tardía de menopausia o duración más prolongada de la fertilidad disminuye el riesgo de EP<sup>12</sup>, mientras que una edad más tardía de menarquia y la toma de anticonceptivos orales supone un mayor riesgo de EP<sup>13</sup>. Sin embargo, hay resultados contradictorios sobre el efecto de la terapia hormonal sustitutiva en el riesgo de EP<sup>14</sup>.

Determinados factores reproductivos —mayor número de embarazos, mayor duración de la vida fértil, duración acumulada de embarazos, mayor número de hijos—, se han asociado también con un retraso en el inicio de la enfermedad<sup>15</sup>.

### 7.2.3 Fisiopatología de la EP en la mujer (Tabla 1)

Las hormonas sexuales femeninas, principalmente los estrógenos, cambian la vulnerabilidad del cerebro de las mujeres en la EP y sus acciones a lo largo de la vida podrían explicar parcialmente el riesgo y las diferencias clínicas relacionados con el sexo en la enfermedad de Parkinson. El impacto específico del estradiol en el metabolismo de la dopamina explica principalmente la vulnerabilidad reducida observada en el cerebro femenino, pues aumenta la síntesis, liberación y recaptación de DA<sup>16</sup>. Además, las neuronas dopaminérgicas femeninas generalmente muestran menos vulnerabilidad a los factores que inducen la degeneración que la neuronas dopaminérgicas masculinas<sup>17</sup>. Varios estudios en modelos animales de EP han mostrado que el efecto neuroprotector y sintomático de los estrógenos se debe en parte a una actividad antiinflamatoria, que se produce por atenuación de la activación de la microglía y modulando su polarización hacia un fenotipo citoprotector<sup>18</sup>.

Por otra parte, evidencias experimentales y epidemiológicas sugieren que los estrógenos juegan un papel regulador en el metabolismo del hierro<sup>19</sup>. Se ha demostrado que el cuerpo estriado de ratones macho es más susceptible a la acumulación de hierro que en las hembras. Análogamente, un estudio realizado en humanos mostró que, a las mismas concentraciones plasmáticas de hierro, las mujeres tenían menor probabilidad de tener EP<sup>20</sup>.

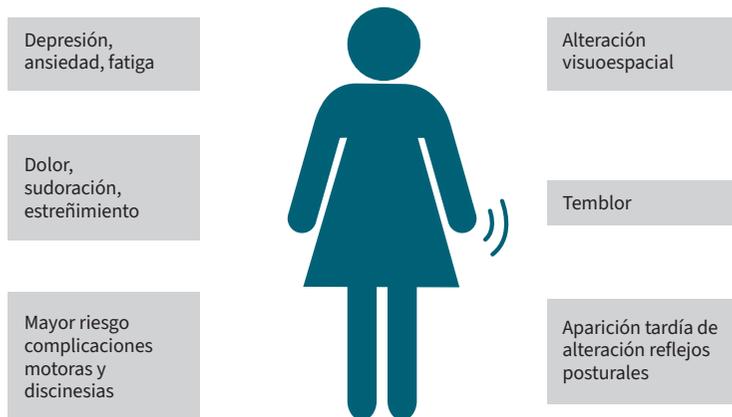
Otro aspecto hace referencia a la función mitocondrial. Las mitocondrias tienen transmisión materna exclusiva, exhiben un fuerte comportamiento específico del sexo y ejercen efectos neuronales diferenciales en hombres y mujeres. En diferentes modelos animales se ha observado menor estrés oxidativo y daño mitocondrial en los cerebros de animales hembras<sup>19</sup>.

**Tabla 1.** Características diferenciales de la EP en la mujer<sup>2,19</sup> respecto a los hombres

<p><b>Epidemiología</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos frecuente en mujeres</li> <li>• Aparece más tarde en las mujeres</li> <li>• Se asocia a más mortalidad</li> </ul>	<p><b>Factores de riesgo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expresión genes protectores (D1)</li> <li>• Menos exposición a sustancias tóxicas</li> <li>• Menos ejercicio en etapas más avanzadas</li> </ul>
<p><b>Características de la EP en la mujer</b></p>	
<p><b>Fisiopatología</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposición a estrógenos como factor protector</li> <li>• Disminución microglía y menos inflamación</li> <li>• Menos estrés oxidativo</li> <li>• Menos susceptibilidad a acúmulo de hierro</li> </ul>	<p><b>Tratamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Más riesgo de complicaciones motoras y discinesias</li> <li>• Menos TCI</li> <li>• Acceden menos a DBS</li> </ul>

### 7.2.4 Características clínicas diferenciales de las mujeres con EP

La EP se caracteriza por unos signos motores considerados cardinales que son la rigidez, bradicinesia y temblor. Diferentes estudios han mostrado que el temblor es el signo de debut y el más frecuente en las mujeres mientras que la rigidez suele ser menor. La alteración de los reflejos posturales aparece más tardíamente que en los hombres, aunque cuando aparece suele ser más grave<sup>21</sup>. En este sentido, un estudio ha mostrado que los hombres tienen al inicio signos axiales mucho más manifiestos en la cara y el cuello, mientras que no hay diferencias entre sexos en la afectación de extremidades superiores e inferiores<sup>22</sup>. Esto concuerda con el hecho de que se ha encontrado que las mujeres tienen una unión de [123I]FP-CIT estriatal más alta que los hombres al inicio de los síntomas y a lo largo del curso de la EP<sup>23</sup>. Aunque pocos, existen también datos de neuroimagen donde se ha observado que hay menos atrofia en diferentes regiones cerebrales implicadas en la EP en mujeres que en hombres. En conjunto, estos hallazgos sugieren un fenotipo más benigno de las mujeres con EP caracterizado por un sistema presináptico mejor conservado y niveles dopaminérgicos estriatales más altos al inicio de la enfermedad en comparación con los hombres<sup>24</sup> (Figura 1).

**Figura 1.** Características de la enfermedad de Parkinson en la mujer<sup>2</sup>

Por el contrario, síntomas no motores como la fatiga, ansiedad, depresión, estreñimiento, piernas inquietas, alteración del gusto y olfato, sudoración excesiva y dolor son más frecuentes y graves en las mujeres<sup>25</sup>. Por el contrario, la prevalencia de TCSREM no es diferente entre hombres y mujeres, pero las mujeres muestran conductas motoras menos intensas y requieren menos tratamiento<sup>26</sup>.

De manera importante, varios estudios muestran que las mujeres tienen mejor función cognitiva que los varones con EP, y que el riesgo de progresión del deterioro cognitivo a lo largo de la enfermedad es menor en mujeres. Respecto al espectro del deterioro cognitivo asociado a la EP, las mujeres presentan peores funciones visoespaciales mientras que el deterioro del resto de los dominios cognitivos (atención, función ejecutiva, memoria) es mayor en los varones<sup>26</sup>.

### 7.2.5 Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en la mujer (Tabla 1)

El sexo femenino se asocia a más riesgo y menos latencia en la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias<sup>27</sup>. Las fluctuaciones no motoras son también más frecuentes en mujeres. En parte, esto podría explicarse por estudios que muestran que las mujeres tienen una mayor biodisponibilidad de la levodopa en la que influye de manera im-

portante también el peso corporal. Por ello, debería ajustarse la dosis de levodopa en mujeres para retrasar el desarrollo de las complicaciones motoras<sup>28</sup>.

Por el contrario, el riesgo de trastornos de control de impulsos (TCI) es menor en las mujeres por lo que el uso de agonistas dopaminérgicos a dosis altas es de mayor riesgo en los hombres. Los TCI con la evolución de la enfermedad tienden a aumentar más en hombres que en mujeres<sup>29</sup>.

A pesar de no haberse encontrado diferencias en los tratamientos de los pacientes, de manera repetida en los estudios se observa que las mujeres con EP tienen peor calidad de vida que los hombres, probablemente por la mayor presencia de síntomas no motores como la fatiga y trastornos del ánimo<sup>30</sup>.

Varios estudios han mostrado que hay una diferencia de género entre los pacientes que acceden a estimulación cerebral profunda (ECP) mayor que la que corresponde por incidencia, lo que sugiere que los hombres tienen más probabilidades que las mujeres de acceder al tratamiento quirúrgico<sup>31</sup>. Esto podría suponer un sesgo de referencia de género para la cirugía que favorece a los hombres, o que las mujeres rechazan más la cirugía. Curiosamente, a pesar del mismo pronóstico motor tras la cirugía de ambos sexos, las medidas de calidad de vida y de funcionalidad mejoran más en mujeres que en hombres, aunque las mujeres presentan mayor duración de la enfermedad antes de la cirugía que los hombres<sup>32</sup>.

### **7.2.6 Embarazo y EP**

La incidencia de embarazo en mujeres con EP también es desconocida. Durante el embarazo y postparto los síntomas de la enfermedad suelen empeorar. Aquellas pacientes que reciben tratamiento tienen mejor evolución y en la mayoría los síntomas mejoran tras el postparto inmediato. En cuanto a la evolución del embarazo en las mujeres con EP, existe un incremento de las quejas habituales durante la gestación, pero sin condicionar un incremento de complicaciones relevantes del mismo, como el aborto<sup>33</sup>.

La EP no incrementa el riesgo de complicaciones durante el parto, y por tanto las mujeres con EP embarazadas que vayan a dar a luz, no tienen por qué programarse una cesárea únicamente por el hecho de tener una EP, pueden dar a luz por vía vaginal<sup>33</sup>.

El embarazo en las pacientes con EP debería ser planificado. De esta manera se podría ajustar la medicación reduciendo los riesgos teratogénicos para el feto. Los datos actuales apoyan el empleo de levodopa como primera opción de tratamiento en pacien-

tes con EP embarazadas. En caso de embarazo debe evitarse la amantadina por ser teratogénico y presentar mayor riesgo de aborto. También deben evitarse por escasa evidencia los IMAO-B y ICOMT. Asimismo, los datos actualmente disponibles son insuficientes para recomendar de forma rutinaria el empleo de agonistas dopaminérgicos o anticolinérgicos durante el embarazo a pesar de no haberse descrito efectos teratogénicos. Con todo ello podría recomendarse que aquellas mujeres con EP que planeen quedarse embarazadas se mantengan en monoterapia con levodopa, realizándose ajustes en la dosis en función de la evolución. El empleo de otros fármacos dopaminérgicos como los agonistas dopaminérgicos o los anticolinérgicos deberá individualizarse en cada caso. Para evitar efectos indeseables de los fármacos en el recién nacido se desaconseja la lactancia materna<sup>34</sup> (Figura 2).

**Figura 2.** Planificación del embarazo en la mujer con EP



Adaptado con permiso de García-Ramos et al.<sup>24</sup>

## 7.3 COREA GRAVÍDICA

*Icía Avilés Olmos*

### 7.3.1 Epidemiología

La corea gravídica o *chorea gravidarum*, es el trastorno del movimiento hipercinético más frecuente en el embarazo seguido de la distonía. Implica el desarrollo de corea durante la gestación<sup>35-37</sup>.

El periodo de presentación más frecuente es el primer trimestre del embarazo en el 50 % de los casos<sup>35,38</sup>. En un tercio de los casos se producirá una remisión espontánea antes del parto<sup>39,40</sup>, pudiendo recurrir en embarazos posteriores<sup>41</sup>. En general no implica riesgo vital, sin embargo en casos graves puede cursar con hipertermia, rabdomiolisis y mioglobinuria<sup>36,42</sup>.

La corea puede presentarse con afectación uni o bilateral, implicar cara, lengua y extremidades y típicamente desaparece durante el sueño. Las pacientes con corea gravídica también pueden presentar sintomatología psiquiátrica como cambio de personalidad, depresión, síntomas psiquiátricos similares a los presentados en el síndrome de Tourette, alucinaciones hipnagógicas, confusión y deterioro cognitivo<sup>43</sup>.

### 7.3.2 Causas y diagnóstico

Ante un caso de corea en el embarazo se debe realizar una historia clínica detallada, junto con exploración general y neurológica. Las causas más frecuentes se enumeran a continuación.

- Fiebre reumática.** Hasta inicios del siglo XX la causa más frecuente de corea era la fiebre reumática. En estos casos la corea es llamada específicamente corea de Sydenham, y se debe a la producción de auto-anticuerpos que reaccionan contra los ganglios de la base tras una infección respiratoria, en general estreptocócica, e implica un criterio mayor para el diagnóstico de fiebre reumática<sup>38,44</sup>. En pacientes con antecedentes de fiebre reumática, la corea gravídica no se debe a una infección aguda o respuesta inmune, sino al resultado de cambios hormonales durante el embarazo que actúan sobre unos ganglios de la base previamente disfuncionales<sup>45,46</sup>. La disminución de la incidencia de fiebre reumática ligada al uso de penicilina en países occidentales se ha visto asociada a la disminución de la frecuencia de corea gravídica, siendo actualmente infrecuente.

En caso de antecedentes de fiebre reumática se deben solicitar anticuerpos antiestreptolisina y cultivo de exudado faríngeo. Si se diagnostica fiebre reumática se debe realizar un ecocardiograma.

- **Contraceptivos orales.** La descripción de varios casos de corea gravídica en mujeres que habían tomado estos fármacos llevó a la hipótesis de que el uso de tratamiento hormonal oral con contenido en estrógenos era relevante en la fisiopatología de la corea gravídica. Esto se debe a que los estrógenos juegan un papel importante en la sensibilización de los receptores dopaminérgicos estriatales, afectando al circuito motor de los ganglios de la base<sup>47,48,52</sup>.
- **Enfermedades autoinmunes: síndrome antifosfolípido primario, lupus eritematoso sistémico.** Entre las enfermedades autoinmunes estas son las más frecuentemente asociadas a corea en el embarazo. La historia clínica ha de ser detallada y recoger información sobre posibles abortos previos, síntomas dermatológicos o articulares y problemas de la coagulación como trombosis venosa profunda<sup>50</sup>. Si se considera el diagnóstico de corea gravídica en contexto de posible síndrome antifosfolípido o lupus, se deben solicitar hemograma, anticuerpos antinucleares y antifosfolípido, anticoagulante lúpico y velocidad de sedimentación.
- **Tirotoxicosis.** Puede ser de causa autoinmune (enfermedad de Graves) o por niveles elevados de gonadotropina coriónica  $\beta$  humana, que es estructuralmente similar a la TSH<sup>49</sup>. En gestantes con corea debe siempre solicitarse analítica para estudio de función tiroidea y Ac antitiroglobulina.
- **Infarto o hemorragia en los ganglios basales.** Se debe realizar una RM cerebral que permitirá la valoración de pequeños infartos o hemorragias en los ganglios de la base<sup>50</sup>, especialmente en los casos de inicio agudo.
- **Tóxicos y metabólicos.** Puede desarrollarse corea durante el embarazo en distintas alteraciones metabólicas entre las que destaca el síndrome hiperosmolar no cetósico en mujeres diabéticas o asociado a diabetes gestacional. Aunque es menos frecuente, en caso de no encontrar ninguna de las causas descritas anteriormente, debe considerarse el estudio de tóxicos en analítica de orina<sup>51</sup>.
- **Fármacos.** Además de los contraceptivos orales que predisponen a la corea gravídica, otros fármacos como la L-dopa pueden inducir corea en pacientes con alteración previa en los ganglios de la base, como por ejemplo en enfermedad de Parkinson. La exposición previa a antagonistas dopaminérgicos, como por ejemplo fármacos

antieméticos tales como metoclopramida y proclorperazina, capaces de cruzar la barrera hematoencefálica, puede inducir movimientos involuntarios coreicos en la región oro-buco-lingual<sup>49,52,53</sup>.

- **Enfermedad de Wilson y la enfermedad de Huntington**<sup>36</sup>. Si se han excluido otras causas, puede tratarse de una paciente portadora de las mutaciones de estas enfermedades que han sido asintomáticas hasta el momento del embarazo, por lo que deben realizarse los estudios diagnósticos pertinentes<sup>53</sup>.
- **Otras causas**. Aunque más infrecuente se han descrito también casos de corea gravídica en pacientes con sífilis y encefalitis durante el embarazo<sup>35</sup>.

### 7.3.3 Tratamiento

La decisión de inicio de tratamiento en los casos de corea gravídica implica para neurólogos y obstetras un dilema importante, debido a los efectos del trastorno del movimiento y a los efectos adversos de los posibles tratamientos sobre la gestación, el desarrollo fetal y el parto<sup>36</sup>. El tratamiento se suele reservar a aquellos casos que implican riesgo vital para la madre y el feto<sup>53</sup>.

El tratamiento sintomático de la corea típicamente incluye fármacos que inducen la depleción de dopamina (reserpina), la depleción de dopamina y otras aminas (tetrabenzina), el antagonismo del receptor dopaminérgico central D2 y del receptor adrenérgico alfa-1 (haloperidol). Sin embargo, los fármacos que inducen depleción de dopamina han demostrado ser teratógenos en modelos animales y, pese a ausencia de estudios controlados que demuestren su efecto en mujeres embarazadas, no deben usarse en el primer trimestre del embarazo<sup>53</sup>. En relación con el uso de haloperidol, se han descrito trastornos del movimiento y síndrome de abstinencia en neonatos expuestos durante el tercer trimestre de embarazo. No obstante, si fuera preciso el uso de fármacos para tratamiento de la corea *gravidarum*, el uso de haloperidol, siempre manteniendo dosis bajas, es el más indicado (**Tabla 2**)<sup>53-56</sup>.

**Tabla 2.** Fármacos para tratamiento de corea gravídica

Fármaco	Categoría en el embarazo	Recomendación de uso en embarazo	Recomendación de uso en la lactancia
Reserpina	C	Contraindicado	Contraindicado
Haloperidol	C En estudios animales raramente ha inducido malformación fetal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguro a dosis bajas (0,5 mg)</li> <li>• Recomendado por la American Academy of Pediatrics por menor efecto anticolinérgico, hipotensivo y antihistamínico en la madre</li> </ul>	Se ha detectado en sangre y orina de lactantes. Se debe decidir interrumpir lactancia tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con haloperidol en la madre
Tetrabenazina	C Estudios animales muestran teratogénesis, no se dispone de estudios controlados que demuestren su efecto en mujeres embarazadas	Contraindicado	Contraindicado. Se desconoce el riesgo para el lactante

## 7.4 SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS EN LA MUJER

*María Rosario Luquin Piudo - Christian Espinoza Vines*

### 7.4.1 Epidemiología

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno neurológico sensitivo-motor con un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. Este impacto parece ser mayor en mujeres que en varones, aunque algunos investigadores no han encontrado diferencias. En muchos casos, esta entidad es infradiagnosticada incluso en las consultas de neurología y debe sospecharse en todo individuo que consulta por insomnio o dificultad para conciliar el sueño<sup>57</sup>.

La prevalencia de SPI entre la población general se ha estimado entre un 5-10 %. En la población afroamericana la incidencia es mayor que en la población blanca. Estudios epidemiológicos realizados en diferentes poblaciones han demostrado que la prevalencia de SPI en las mujeres es dos veces mayor que en varones, aumenta con la edad en la población general y de forma más específica entre las mujeres. Por otro lado, también se han descrito diferencias en la edad de inicio de los síntomas entre varones y mujeres, siendo menor en las mujeres que en los varones (44,5 años en mujeres vs. 48,5 años en varones). Esta mayor prevalencia de SPI en mujeres no se ha observado durante la infancia o adolescencia<sup>58</sup>. La razón por la que existe una mayor prevalencia de SPI en mujeres no es completamente conocida, si bien las oscilaciones de los niveles de estrógenos a partir de la menarquia pueden estar implicadas, ya que participan en la función dopaminérgica.

Las manifestaciones clínicas de SPI son similares en hombres y mujeres, aunque algunos estudios han descrito síntomas más graves en mujeres<sup>58,59</sup>. El pronóstico es semejante, si bien un estudio realizado en EE. UU. en 57 417 mujeres, demostró que la existencia de SPI incrementaba el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular.

### 7.4.2 Diagnóstico y características clínicas

El **International Restless Legs Syndrome Study Group** (IRLSSG) junto con la Academia Americana de Medicina del Sueño establecieron en 2014 los criterios diagnósticos de esta entidad<sup>57</sup> que incluyen: 1. Necesidad imperiosa de mover las piernas acompañado de una sensación desagradable/molesta en las piernas; 2. La necesi-

dad imperiosa de mover las piernas aparece o empeora en reposo o durante periodos de inactividad; 3. La necesidad imperiosa de mover las piernas o la sensación desagradable/molesta mejora o desaparece con el movimiento, al menos mientras dura la actividad; 4. La urgencia o necesidad de mover las piernas y las molestias sensitivas empeoran en la tarde o noche. Los criterios que pueden servir de apoyo para diagnóstico de SPI incluyen: la presencia de movimientos periódicos durante el sueño (PLMD) que pueden estar presentes hasta en una 80 % de los casos, una historia familiar positiva o una mejoría clínica significativa con terapia dopaminérgica. Estos criterios no difieren entre hombres y mujeres. No es necesario realizar un estudio polisomnográfico para realizar el diagnóstico.

### 7.4.3 Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con otras entidades como la acatisia, PLMD, discinesias tardías, calambres nocturnos, radiculopatía lumbar, polineuropatía y espasmos musculares. En particular en el embarazo, se deben considerar además la estasis venosa, calambres en las piernas, edema de extremidades inferiores, neuropatías por compresión, esguinces, isquemia posicional (entumecimiento), dermatitis, y contusiones<sup>60</sup>.

### 7.4.4 Clasificación

Existen dos tipos de SPI: primario y secundario.

- **El SPI primario** se considera un trastorno idiopático del sistema nervioso central y es familiar hasta en el 25-75 % de los casos. En los casos familiares puede tener un patrón autosómico recesivo o dominante. En general en el SPI familiar, los síntomas se inician a una edad menor (<45 años) y tienen una progresión más lenta. No se han identificado genes responsables. Un meta-análisis de 3 estudios GWAS han logrado identificar 19 *loci* relacionados con SPI<sup>61</sup>.
- **El SPI secundario** puede ser debido a numerosas patologías entre las que se incluyen: la deficiencia de hierro, enfermedad renal terminal, diabetes mellitus, enfermedad reumática, insuficiencia venosa, neuropatía periférica, deficiencia de folato o magnesio, amiloidosis, radiculopatía lumbosacra, fibromialgia y enfermedad celíaca y puede ser también secundario al tratamiento con determinados fármacos (neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, alcohol, café, litio, beta bloqueantes, inhibidores de la recaptación de serotonina)<sup>62</sup>.

Un dato interesante es que el riesgo de SPI aumenta de forma sustancial si existen al menos tres comorbilidades médicas como diabetes, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, sobre todo en mujeres<sup>63</sup>.

#### 7.4.5 Factores de riesgo de SPI en mujeres

Existen varios factores de riesgo relacionados con el SPI entre los cuales destacan el embarazo, los cambios hormonales relacionados con el género, y el déficit de hierro y de vitamina D.

- **Embarazo.** En mujeres embarazadas el SPI es tres veces más frecuente que en las no embarazadas y su prevalencia en el embarazo alcanza el 30 %<sup>62-64</sup>. Los síntomas suelen aparecer en el tercer trimestre del embarazo remitiendo generalmente después del parto. La mayoría de las pacientes que desarrollan SPI durante el embarazo tiene antecedentes familiares, lo que indica que el embarazo podría actuar como un factor precipitante. Por otra parte, el riesgo de desarrollar SPI es mayor en mujeres que han tenido múltiples embarazos, lo que apoya la hipótesis de que el embarazo es un factor de riesgo para desarrollar SPI. Por estas razones, el SPI del embarazo se ha considerado como un SPI secundario. La explicación para esta relación entre embarazo y SPI no se conoce, pero se ha sugerido que podría estar asociado con cambios hormonales o con las alteraciones hidroelectrolíticas que ocurren en el embarazo, aunque no puede descartarse que también contribuya la mayor observación y control de síntomas bajo los que están las mujeres embarazadas.
- **Menopausia.** La menopausia aumenta la prevalencia y la gravedad de los síntomas, lo que pone de manifiesto un papel complejo de las hormonas reproductivas. La oscilación de niveles de estrógeno en la fase premenopáusica y su caída en la menopausia puede ser responsable de la iniciación de los síntomas, ya que el estrógeno influye en la transmisión dopaminérgica y glutamatérgica, lo que puede ayudar a explicar la vulnerabilidad de las mujeres a esta condición en esta fase<sup>64</sup>.
- **Ferropenia.** El hierro tiene un papel esencial en la síntesis de dopamina a través de la tirosina hidroxilasa. Es por ello que el déficit de hierro en mujeres debido a la menstruación y en el embarazo podría estar en relación con la mayor incidencia de SPI<sup>62-64</sup>.
- **Déficit de vitamina D.** Existe una estrecha relación con la hipovitaminosis D, debido a su función clave en el sistema dopaminérgico. En este sentido, se conoce

que las neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo y sus neuronas diana en el estriado expresan proteínas receptoras de vitamina D y que el receptor de vitamina D está presente en el núcleo de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, tanto en humanos como en ratones<sup>65</sup>.

#### **7.4.6 Fisiopatología del SPI en mujeres**

Aunque la fisiopatología del SPI no es bien conocida, la mejoría de los síntomas con terapia dopaminérgica indica que existe una disfunción dopaminérgica central. Aunque los estudios de DAT-scan, y PET F-dopa son normales, los estudios de PET con raclopride (agonista de receptores D2) sugieren una neurotransmisión dopaminérgica hipoactiva en el SPI<sup>66</sup>.

La hipótesis más aceptada en la actualidad es que en los sujetos con SPI existe un déficit de hierro central. El hierro actúa como factor de la tirosina hidroxilasa, enzima limitante en la síntesis de dopamina, por lo que su déficit conllevaría una reducción en un estado dopaminérgico. Estudios neuropatológicos han demostrado una reducción del estado dopaminérgico en el putamen que se correlaciona con la severidad del SPI, y un incremento de la tirosina hidroxilasa en la sustancia negra. Es importante señalar que los niveles plasmáticos de hierro disminuyen durante la tarde/noche, lo que explicaría el ritmo circadiano de las manifestaciones clínicas del SPI. Por último, la implicación del hierro en las manifestaciones clínicas del SPI queda puesta de manifiesto por el hecho de que entidades o situaciones clínicas en las que existe un déficit de hierro, como el embarazo o la enfermedad renal terminal, pueden presentar síntomas compatibles con un SPI y porque la infusión intravenosa de hierro mejora de forma significativa los síntomas.

#### **7.4.7 Tratamiento del SPI en mujeres**

Terapias no farmacológicas tales como estrategias conductuales dirigidas a la higiene de sueño, abstinencia de café y alcohol, ejercicio regular, etc. pueden ser suficientes para el alivio de los síntomas. El tratamiento farmacológico incluye agonistas dopaminérgicos, levodopa, gabapentina y pregabalina, benzodiazepinas, y opiáceos<sup>67</sup>. En general la respuesta es similar en hombres y mujeres. Aunque el tratamiento con agonistas dopaminérgicos suele ser eficaz, muchos pacientes desarrollan el fenómeno de aumento (*augmentation*) con el tratamiento crónico dopaminérgico, por lo que deben considerarse las otras opciones terapéuticas. Esto implica un incremento de la gravedad de los síntomas con dosis crecientes, incluyendo un inicio más temprano de los

síntomas y duración más corta de la acción del fármaco, así como propagación topográfica en áreas previamente no afectadas. No está demostrado si existe una incidencia mayor de este fenómeno en mujeres que en hombres.

En 2015 el IRLSSG elaboró una guía práctica de tratamiento para mujeres embarazadas y en periodo de lactancia con SPI, desaconsejando la terapia dopaminérgica. En caso necesario es preferible la levodopa a los agonistas. Durante el embarazo, en caso necesario se pueden utilizar fármacos como el clonazepam en dosis bajas durante el segundo y tercer trimestre y durante la lactancia, sin embargo, el uso concurrente con difenhidramina o anticonvulsivos debe evitarse. La gabapentina se puede utilizar para el SPI refractario durante la lactancia, al igual que la oxicodona en dosis bajas después del primer trimestre en casos muy complejos<sup>60</sup>. Aunque no existen ensayos clínicos, se recomienda utilizar tratamientos no farmacológicos y suplemento de hierro y folato, así como terapias de relajación<sup>63</sup>.

## 7.5 DISTONÍA, FÁRMACOS Y EMBARAZO

*Berta Pascual Sedano*

La distonía es un trastorno neurológico del movimiento caracterizado por posturas anormales y/o contracciones musculares involuntarias intermitentes o constantes de determinadas partes del cuerpo. Habitualmente comienza en la edad adulta joven y/o en la infancia, por lo que la distonía y su tratamiento médico pueden complicar eventos de la vida relativamente comunes, como el embarazo.

El curso clínico durante el embarazo de una distonía existente previamente suele ser estable, aunque pueden existir exacerbaciones<sup>68,69</sup>, remisiones parciales o completas<sup>70</sup>, o estabilidad clínica<sup>71</sup>.

En la distonía genética puede valorarse ofrecer un diagnóstico preimplantacional, o prenatal mediante selección de embriones no afectados, bien por amniocentesis o por un método más novedoso y no invasivo que detecta el ADN fetal en la sangre materna<sup>72,73</sup>.

### 7.5.1 Tipos de distonía durante el embarazo

En las mujeres embarazadas existen diferentes escenarios en relación con los fenómenos distónicos: la presencia de distonías ya previas, la aparición *de novo* de una distonía, o la inducción de una distonía farmacológica:

- **Distonías preexistentes.** La más frecuente es la distonía cervical, caracterizada por movimientos y posturas anómalas de cuello y cabeza, y cuyo tratamiento fundamental son las infiltraciones de toxina botulínica. La segunda más frecuente, la distonía generalizada DYT1, es una afección crónica autosómica dominante que comienza generalmente en la infancia y que suele precisar tratamiento de por vida. Con menor frecuencia pueden existir gestantes afectas de distonía con respuesta a la levodopa o enfermedad de Segawa, que es una distonía progresiva con marcada fluctuación diurna, con herencia autosómica dominante y cuyo tratamiento de elección es la levodopa<sup>74</sup>.
- **Distonía *de novo* en el embarazo.** Se denomina distonía *gravidarum* o gravídica, y fue descrita por primera vez en 2006<sup>75</sup>. Es muy poco frecuente. En la mayoría de los casos se trata de una distonía cervical con elevación de hombro asociada, pero también puede afectar a las extremidades. Generalmente surge en el pri-

mer trimestre, con progresión durante el segundo y tercer trimestre y resolución habitualmente en los seis meses posteriores al parto<sup>75-77</sup>. En su fisiopatología se ha postulado que el estado hormonal del embarazo podría actuar como desencadenante en una persona con predisposición genética<sup>78</sup>. Otro tipo de distonía que puede aparecer súbitamente durante el embarazo es la disfonía espasmódica aductora, caracterizada por una voz tensa y estrangulada debida a una distonía de la laringe con hiperaducción de las cuerdas vocales<sup>79</sup>.

- **Reacciones distónicas agudas inducidas por fármacos.** Entre ellos debe considerarse la metoclopramida, usada en ocasiones como antiemético. Las crisis discinéticas-distónicas de cabeza y cuello inducidas por este fármaco podrían ser más frecuentes en gestantes, lo que se atribuye a un metabolismo deficiente del enzima CYP2D6 en un entorno de altos niveles de estrógeno que se agravaría con el tratamiento con metoclopramida, provocando una distonía aguda<sup>80</sup>.

### 7.5.2 Tratamiento de la distonía en el embarazo (Tabla 3)

La distonía en el embarazo requiere un abordaje multidisciplinar. Los tratamientos disponibles para la distonía son sintomáticos y crónicos, por lo que no siempre se pueden retirar completamente. Por regla general, hay que realizar un minucioso balance de riesgo/beneficio de los fármacos, y usar la dosis mínima posible que controle la distonía de forma aceptable, intentando reducir gradualmente los fármacos antes del embarazo en los embarazos programados, o durante el mismo en los no planificados<sup>73</sup>. El tratamiento de la distonía comprende fármacos orales e intratecales (como baclofeno), la toxina botulínica y la estimulación cerebral profunda.

#### Fármacos orales/intratecales

- **Trihexifenidilo.** Fármaco anticolinérgico, uno de los agentes más efectivos para la distonía y usado a menudo a altas dosis (120 mg por día, con un promedio de 40 mg diarios). No hay estudios adecuados y controlados sobre riesgo teratogénico ni de toxicidad embrionaria en animales. Los casos publicados sobre su uso en el embarazo son escasos, reportándose ausencia de complicaciones<sup>81</sup>, pero también un aborto y un probable embarazo molar, anomalías fetales menores y convulsiones eclámpicas<sup>82</sup>. Por esto, debería usarse solo si los beneficios superan los riesgos.
- **Baclofeno.** Agonista gabaérgico antiespasmódico y relajante muscular, se usa en la distonía por vía oral y (raramente) intratecalmente mediante una bomba de perfusión continua<sup>83</sup>. Aunque no se ha demostrado que sea teratogénico, en roedores

puede haber una mayor incidencia de espina bífida. Lo más establecido es que se asocia con convulsiones neonatales por abstinencia<sup>84</sup>, por lo que se recomienda una reducción de dosis gradual durante el embarazo. Respecto al baclofeno intratecal durante el embarazo, no hay estudios prospectivos controlados y los casos reportados son pocos, pero dosis entre 140 y 1400 mcg/día fueron seguras para la madre y el feto, aunque el parto ocurrió mayoritariamente de manera prematura mediante cesárea programada<sup>85,86</sup>.

- **Clonazepam.** Benzodiazepina usada en ocasiones para la distonía con buen efecto sintomático<sup>75,76,78</sup>. Como todas las benzodiazepinas, puede causar en el neonato síntomas de abstinencia, como depresión respiratoria e hipotonía, y convulsiones. Aunque en el pasado se relacionó la exposición a benzodiazepinas con paladar hendido, posteriores meta-análisis no confirmaron su asociación con anomalías del desarrollo<sup>87,88</sup>. En caso de no poder suspenderlo, se aconseja utilizar dosis bajas.
- **Levodopa.** Tratamiento de elección en la distonía con respuesta a levodopa, habitualmente combinada con carbidopa o benserazida. Hay pocos casos reportados, pero en 12 pacientes, no hubo complicaciones<sup>89</sup> y dos mujeres tuvieron una pérdida fetal<sup>74</sup>. No hay reportes de teratogenicidad en humanos; en general se considera que la levodopa es segura durante el embarazo y no parece haber razón para suspenderla<sup>90,91</sup>.

### Toxina botulínica

Las infiltraciones de toxina botulínica (proteína que bloquea la liberación presináptica de acetilcolina en la unión neuromuscular) son el tratamiento de elección en las distonías focales. Los estudios en humanos son escasos, y en animales ha mostrado efectos adversos sobre el feto<sup>92</sup>. Hay varios reportes de su uso seguro en la gestación<sup>92-94</sup> y, aunque por regla general no se recomienda durante el embarazo, se podría aplicar en casos seleccionados a las dosis mínimas eficaces y con los controles fetales adecuados<sup>95</sup>.

### Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda (ECP) del globo pálido interno (GPi) es una terapia efectiva para la distonía generalizada, segmentaria y para algunas distonías focales, y es cada vez más frecuente la existencia de mujeres gestantes con este tratamiento. Los datos disponibles sobre embarazo y parto en personas con estimulación palidal se limitan a pequeñas series de casos o casos individuales, pero en general el embarazo y el parto transcurrieron sin complicaciones, por lo que se podría considerar como una terapia segura<sup>69,71,96-98</sup>.

Tabla 3. Terapias usadas en el embarazo para la distonía

Fármacos y procedimientos	Categoría FDA en embarazo*	Riesgos	Recomendaciones en el embarazo	Lactancia materna
Trihexifenidilo (anticolinérgico)	C Estudios en animales: insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción	Aborto, embarazo molar, anomalías fetales menores, convulsiones eclámpsicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se recomienda</li> <li>Usar solo si los beneficios superan los riesgos, y a la mínima dosis posible</li> </ul>	Se desconoce si trihexifenidilo o sus metabolitos se excretan en la leche materna por lo que no debe usarse durante la lactancia
Baclofeno (agonista GABA)	C Estudios en animales: mortalidad embrionaria, teratogenicidad (espina bífida) y reducción de la supervivencia post-natal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atravesa la barrera placentaria</li> <li>Convulsiones de abstinencia neonatales, reacciones tras su retirada</li> <li>Intratecal: posible parto prematuro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se recomienda</li> <li>Tanto oral como intratecal mantener solo si los beneficios superan riesgos</li> <li>Reducción gradual</li> <li>Usar con precaución en administración concomitante de levodopa</li> </ul>	Se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades e inhibe la liberación de prolactina en animales. Solo usar si el beneficio supera el riesgo potencial para el lactante
Clonazepam (benzodiacepinas)	D Indicios de teratogenicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntomas de abstinencia neonatales (depresión respiratoria, hipotonía y convulsiones)</li> <li>Dosis altas en el último trimestre del embarazo o durante el parto: irregularidad del latido fetal, hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria leve o disminución de la capacidad de succión en el recién nacido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción gradual hasta su suspensión o mantener la mínima dosis posible si no es posible suspenderlo</li> </ul>	No usar (se excreta en la leche materna)

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 3)

Fármacos y procedimientos	Categoría FDA en embarazo*	Riesgos	Recomendaciones en el embarazo	Lactancia materna
Levodopa	C Estudios en conejos a muy altas dosis: malformaciones viscerales y deformaciones óseas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se desconoce el riesgo de teratogenicidad en humanos (no hay casos publicados)</li> <li>Dos casos de pérdida fetal</li> </ul>	No hay datos suficientes pero en general, se considera segura durante el embarazo	Levodopa se excreta en la leche materna y se recomienda suspender la lactancia si se recibe este fármaco
Toxina botulínica	C Estudios en animales: menor peso fetal, retraso en la osificación y abortos	No se han descrito	No se recomienda, pero podría usarse en casos seleccionados a las dosis mínimas eficaces	No usar (se excreta por la leche materna)
Estimulación cerebral profunda		No se han descrito complicaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se considera segura en el embarazo</li> <li>Precauciones ante una cirugía: apagar el sistema de estimulación, no usar bisturí monopolar, evitar contacto con componentes del sistema</li> </ul>	Puede ser fuente de incomodidad si el generador es infraclavicular

Información tomada en parte de la ficha técnica de los productos.

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 3)

**\*Categorías FDA en embarazo** (potencial de un medicamento para causar defectos de nacimiento si se usa durante el embarazo).

**Categoría A:** Sin riesgo en estudios humanos controlados. Los estudios adecuados y bien controlados no han podido demostrar un riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo (y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores).

**Categoría B:** Ningún riesgo en otros estudios. Los estudios de reproducción en animales no han podido demostrar un riesgo para el feto y no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

**Categoría C:** Riesgo no descartado. Los estudios de reproducción en animales han mostrado un efecto adverso en el feto y no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso del medicamento en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales.

**Categoría D:** Existe evidencia positiva de riesgo para el feto humano basada en datos de reacciones adversas de la experiencia de investigación o mercadeo o estudios en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso del medicamento en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales.

**Categoría X:** Contraindicado en el embarazo. Los estudios en animales o humanos han demostrado anomalías fetales y/o hay evidencia positiva de riesgo fetal humano basado en datos de reacciones adversas de la experiencia de investigación o comercialización, y los riesgos involucrados en el uso del medicamento en mujeres embarazadas claramente superan los beneficios potenciales.

**Categoría N:** La FDA aún no ha clasificado el medicamento en una categoría de embarazo específica.

- **Otras recomendaciones.** La ecografía no parece tener riesgo para las mujeres embarazadas tratadas con ECP, pero debe mantenerse lo más lejos posible del sistema implementado. En las gestantes que precisen cirugía (cesárea incluida), se recomienda apagar completamente la estimulación durante el procedimiento. La electrocoagulación monopolar está prohibida y solo se permite el bisturí bipolar, el cual debe mantenerse a una distancia mínima de 15 cm de la batería, cables de extensión y electrodos<sup>71</sup>. Antes de la cirugía se aconseja una adecuada profilaxis para evitar riesgo de infección del sistema de ECP.

### 7.5.3 Conclusiones

El manejo de la distonía en el embarazo requiere de una comunicación multidisciplinaria entre el médico general y los/las especialistas en neurología, neonatología y el equipo obstétrico. Se recomienda elaborar un plan con la paciente y discutir con ella los posibles efectos de la distonía y los fármacos usados sobre el embarazo, parto y lactancia. En los casos de distonía genética puede ofrecerse la planificación prenatal (consejo genético y diagnóstico genético preimplantacional). El curso clínico durante el embarazo de una distonía existente previamente suele ser estable, aunque pueden existir exacerbaciones e incluso remisiones, y puede haber más predisposición a sufrir reacciones distónicas agudas inducidas por fármacos como la metoclopramida.

La mayoría de los fármacos utilizados para tratar la distonía tienen efectos inciertos. Los estudios de alta calidad son limitados y faltan pautas para este periodo de la vida. No se aconseja usar trihexifenidilo, baclofeno ni clonazepam y se recomienda su retirada gradual o si no es posible, reducir al máximo las dosis para evitar efectos indeseados y prevenir (especialmente en el caso de las benzodiazepinas y baclofeno) los síntomas de abstinencia neonatal. Tampoco se aconseja aplicar toxina botulínica durante el embarazo. La levodopa parece ser segura, así como la DBS previa al embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. G F Wooten, L J Currie, V E Bobbjerg, J K Lee, J Patrie. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:637-639.
2. Young JE, Wu M, Hunsberger HC. Editorial: Sex and gender differences in neurodegenerative diseases. *Front Neurosci.* 2023 Mar 16;17:1175674.
3. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003 Jan;18(1):19-31.
4. Morgan JC, Currie LJ, Harrison MB, Bennett JP Jr, Trugman JM, Wooten GF. Mortality in levodopa-treated Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2014;2014:426976.
5. Dahodwala N, Shah K, He Y, Wu SS, Schmidt P, Cubillos F, et al. Sex disparities in access to caregiving in Parkinson disease. *Neurology.* 2018 Jan 2;90(1):e48-e54.
6. Vaidya B, Dhamija K, Guru P, Sharma SS. Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences. *Eur J Pharmacol.* 2021 Mar 15;895:173862.
7. San Luciano M, Wang C, Ortega RA, Giladi N, Marder K, Bressman S, et al. Sex differences in LRRK2 G2019S and idiopathic Parkinson's Disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017 Oct 19;4(11):801-810.
8. Cullity ER, Madsen HB, Perry CJ, Kim JH. Postnatal developmental trajectory of dopamine receptor 1 and 2 expression in cortical and striatal brain regions. *J Comp Neurol.* 2019 Apr 15;527(6):1039-1055.
9. Sieurin J, Andel R, Tillander A, Valdes EG, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Occupational stress and risk for Parkinson's disease: A nationwide cohort study. *Mov Disord.* 2018 Sep;33(9):1456-1464.
10. Vlaar T, Kab S, Schwaab Y, Fréry N, Elbaz A, Moisan F. Association of Parkinson's disease with industry sectors: a French nationwide incidence study. *Eur J Epidemiol.* 2018 Nov;33(11):1101-1111.
11. Mantri S, Fullard ME, Duda JE, Morley JF. Physical Activity in Early Parkinson Disease. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(1):107-111.
12. Kusters CDJ, Paul KC, Duarte Folle A, Keener AM, Bronstein JM, Bertram L, et al. Increased Menopausal Age Reduces the Risk of Parkinson's Disease: A Mendelian Randomization Approach. *Mov Disord.* 2021 Oct;36(10):2264-2272.
13. Nicoletti A, Nicoletti G, Arabia G, Annesi G, De Mari M, Lamberti P, et al. Reproductive factors and Parkinson's disease: a multicenter case-control study. *Mov Disord.* 2011 Dec;26(14):2563-6.
14. Unda SR, Marciano S, Milner TA, Marongiu R. State-of-the-art review of the clinical research on menopause and hormone replacement therapy association with Parkinson's disease: What meta-analysis studies cannot tell us. *Front Aging Neurosci.* 2022 Oct 20;14:971007.
15. Yadav R, Shukla G, Goyal V, Singh S, Behari M. A case control study of women with Parkinson's disease and their fertility characteristics. *J Neurol Sci.* 2012 Aug 15;319(1-2):135-8.
16. Song Z, Yang H, Peckham EM, Becker JB. Estradiol-Induced Potentiation of Dopamine Release in Dorsal Striatum Following Amphetamine Administration Requires Estradiol Receptors and mGlu5. *eNeuro.* 2019 Feb 13;6(1):ENEURO.0446-18.2019.
17. Bispo JMM, Melo JEC, Gois AM, Leal PC, Lins LCRF, Souza MF, et al. Sex differences in the progressive model of parkinsonism induced by reserpine in rats. *Behav Brain Res.* 2019 May 2;363:23-29.

18. Siani F, Greco R, Levandis G, Ghezzi C, Daviddi F, Demartini C, et al. Influence of Estrogen Modulation on Glia Activation in a Murine Model of Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2017 May 31;11:306.
19. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis.* 2019;9(3):501-515.
20. Mariani S, Ventriglia M, Simonelli I, Bucossi S, Siotto M, Donno S, et al. Association between sex, systemic iron variation and probability of Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2016;126(4):354-60.
21. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, Forsgren L, Hariz GM. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand.* 2017 Dec;136(6):570-584.
22. Szewczyk-Krolikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Wade-Martins R, Talbot K, Ben-Shlomo Y, et al. The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jan;20(1):99-105.
23. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Aug;78(8):819-24.
24. Meoni S, Macerollo A, Moro E. Sex differences in movement disorders. *Nat Rev Neurol.* 2020 Feb;16(2):84-96.
25. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2012 Aug;259(8):1639-47.
26. Heller J, Dogan I, Schulz JB, Reetz K. Evidence for gender differences in cognition, emotion and quality of life in Parkinson's disease? *Aging Dis.* 2013 Oct 22;5(1):63-75.
27. Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A, Barone P, Bellia G, Franconi F, et al. The "gender factor" in wearing-off among patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of DEEP study. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:787451.
28. Kumagai T, Nagayama H, Ota T, Nishiyama Y, Mishina M, Ueda M. Sex differences in the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2014 Nov-Dec;37(6):173-6.
29. Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, Rascol O, Durif F, Derkinderen P, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology.* 2018 Jul 17;91(3):e189-e201.
30. Santos-García D, Laguna A, Hernández-Vara J, de Deus Fonticoba T, Cores Bartolomé C, Feal Paineiras MJ, et al. Sex Differences in Motor and Non-Motor Symptoms among Spanish Patients with Parkinson's Disease. *J Clin Med.* 2023 Feb 7;12(4):1329.
31. Hariz GM, Hariz MI. Gender distribution in surgery for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2000;6:155-157.
32. Hariz GM, Lindberg M, Hariz MI, Bergenheim AT. Gender differences in disability and health-related quality of life in patients with Parkinson's disease treated with stereotactic surgery. *Acta Neurol Scand.* 2003;108:28-37.
33. Seier M, Hiller A. Parkinson's disease and pregnancy: An updated review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Jul;40:11-17.

34. García-Ramos R, Santos-García D, Alonso-Cánovas A, Álvarez-Sauco M, Ares B, Ávila A, et al. Management of Parkinson's disease and other movement disorders in woman of childbearing age: Part 1. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Mar;36(2):149-158.
35. Cardoso F. Chorea Gravidarum. *Arch Neurol [Internet]*. 2002 May 1;59(5). Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.59.5.868>
36. Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, Horn S, Golbe LI. Movement Disorders and Pregnancy : A Review of the Literature. 2010;25(6):665-71.
37. Lim EC-H, Seet RC-S, Wilder-Smith EPV, Ong BK-C. Dystonia gravidarum: A new entity? *Mov Disord [Internet]*. 2006 Jan;21(1):69-70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.20648>
38. Willson P PA. Chorea gravidarum. A statistical study of 951 collected cases, 846 from the literature and 105 previously unreported. *Arch Intern Med*. 1932;49:471e533.
39. Victor Lewis B, Parsons M. Chorea gravidarum. *Lancet [Internet]*. 1966 Feb;287(7432):284-6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673666906386>
40. Palanivelu LM. Chorea gravidarum. *J Obstet Gynaecol (Lahore) [Internet]*. 2007 Jan 2;27(3):310-310. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01443610701241134>
41. Ghanem Q. Recurrent Chorea Gravidarum in Four Pregnancies. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol [Internet]*. 1985 May 18;12(2):136-8. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0317167100046850/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0317167100046850/type/journal_article)
42. Ichikawa K. Chorea Gravidarum. *Arch Neurol [Internet]*. 1980 Jul 1;37(7):429. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.1980.00500560059007>
43. Brockington I. Psychosis complicating Chorea gravidarum. *Arch Womens Ment Health [Internet]*. 2006 Mar 15;9(2):113-4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00737-005-0114-8>
44. Schwarz CH. In chorea gravidarum (Sydenham's Chorea). *Canad M A J*. 1952;66:584-5.
45. Golbe L. Pregnancy and movement disorders. *Neurol Clin*. 1994;497-508.
46. Cardoso F. Infectious and transmissible movement disorders. In: *Parkinson's Disease and Movement Disorders 3rd edition* Jankovic J, Tolosa E, eds. 1997. p. 945-65.
47. Barber P V., Arnold AG, Evans G. Recurrent hormone dependent chorea: effects of oestrogens and progestogens. *Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]*. 1976 May;5(3):291-3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.1976.tb01956.x>
48. Nausieda PA, Koller WC, Weiner WJ, Klawans HL. Modification of postsynaptic dopaminergic sensitivity by female sex hormones. *Life Sci [Internet]*. 1979 Aug;25(6):521-6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0024320579905642>
49. Parsons LM. Neurologic disease in women, second edition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]*. 2006 Apr 1;77(4):567-8. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.2005.083469>
50. Cervera R, Asherson RA, Font J, Tikly M, Pallarés L, Chamorro A, et al. Chorea in the Antiphospholipid Syndrome: Clinical, Radiologic, and Immunologic Characteristics of 50 Patients from Our Clinics and the Recent Literature. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 1997 May;76(3):203-26. Available from: <http://journals.lww.com/00005792-199705000-00006>

51. Donaldson I, Marsden CD, Schneider S, Bhatia K. Marsden's Book of Movement Disorders [Internet]. Vol. 1. Oxford University Press; 2012. Available from: <https://academic.oup.com/book/35516>
52. Miranda M, Cardoso F, Giovannoni G, Church A. Oral contraceptive induced chorea: another condition associated with anti-basal ganglia antibodies: Table 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2004 Feb;75(2):327-8. Available from: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.2003.019851>
53. Ba F, Miyasaki JM. Movement disorders in pregnancy [Internet]. 1st ed. Vol. 172, *Neurology and Pregnancy*. Elsevier B.V.; 2020. 219-239 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64240-0.00013-1>
54. Rengifo-Quintero LJ, Beltrán-Avendaño MA. Corea Gravídica: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2019 Sep 30;70(3):189–94. Available from: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/3251>
55. Auerbach JG, Hans SL, Marcus J, Maeir S. Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 1992 Nov;14(6):399–406. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/089203629290050K>
56. Collins KO, Comer JB. Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2003 Nov 1;60(21):2253–5. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/60/21/2253/5143085>
57. Aller RP, Picchietti DL et al World Association of Sleep Medicine (WASM) 2016 standards for recording and scoring leg movements in polysomnograms developed by a joint task force from the International and the European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG) *Sleep Med*. 2016 Oct;26:86-95.
58. Mansur A, Castillo P, Rocha Cabrero F, Rizwan S, Bokhari A. *Restless Legs Syndrome In: StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
59. Theorell-Haglöw J, Miller CB, Bartlett DJ, Yee BJ, Openshaw HD, Grunstein RR Gender differences in obstructive sleep apnoea, insomnia and restless legs syndrome in adults - What do we know? A clinical update. *Sleep Med Rev* 2018 Apr;38:28-38.
60. Picchietti DL, Hensley JG, Bainbridge JL, Lee KA, Manconi M, McGregor JA, Silver RM, Trenkwalder C, Walters AS; International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Med Rev*. 2015 Aug;22:64-77.
61. Schormair B, Zhao C, Bell S, Tilch E, Salminen AV, Pütz B, Dauvilliers Y, Stefani A, Högl B, Poewe W, Kemlink D, et al; DESIR study group. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis *Lancet Neurol* 2017 Nov;16(11):898-907.
62. Karen Thomas, Carolyn B Watson. Restless legs syndrome in women: a review. *J Womens Health J Womens Health (Larchmt)* 2008 Jun;17(5):859-68.
63. Trenkwalder C, Allen R, Birgit Högl, Stefan Clemens, Patton S et al Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome *Lancet Neurol* 2018 Nov;17(11):994-1005.
64. Seeman MV. Why Are Women Prone to Restless Legs Syndrome? *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 6;17(1):368.

65. Wali S, Alsafadi S, Abaalkhail B, Ramadan I, Abulhamail B, Kousa M, Alshamrani R, Faruqui H, Faruqui A, Alama M, Hamed M. The Association Between Vitamin D Level and Restless Legs Syndrome: A Population-Based Case-Control Study. *J Clin Sleep Med*. 2018 Apr 15;14(4):557-564.
66. Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cselényi Z, Matthews JC, Lai RY, Halldin C, Farde L. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain*. 2006 Aug;129(Pt 8):2017-28.
67. Edwards M, Stamelou M, Quinn N, Bhatia K. *Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*. Oxford. Second edition. 2016. 13:295.
68. Robinson RO, Stutchfield P, Hicks B, Marsden CD. Estrogens and dyskinesia. *Neurology* 1984;34(3):404-5.
69. Ziman N, Coleman RR, Starr PA, Volz M, Marks WJ, Walker HC, et al. Pregnancy in a Series of Dystonia Patients Treated with Deep Brain Stimulation: Outcomes and Management Recommendations. *Ster Funct Neurosurg* 16.<sup>ª</sup> ed. 2016;94(1):60-5.
70. Gwinn-Hardy KA, Adler CH, Weaver AL, Fish NM, Newman SJ. Effect of hormone variations and other factors on symptom severity in women with dystonia. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(3):235-40.
71. Paluzzi A, Bain PG, Liu X, Yianni J, Kumarendran K, Aziz TZ. Pregnancy in dystonic women with in situ deep brain stimulators. *Mov Disord* 2006;21(5):695-8.
72. Meaney C, Norbury G. Noninvasive prenatal diagnosis of early onset primary dystonia I in maternal plasma. *Prenat Diagn* 2009;29(13):1218-21.
73. García-Ramos R, Santos-García D, Alonso-Cánovas A, Álvarez-Sauco M, Ares B, Ávila A, et al. Management of Parkinson's disease and other movement disorders in woman of childbearing age: Part 1. *Neurol* 2021;36(2):149-58.
74. Watanabe T, Matsubara S, Baba Y, Tanaka H, Suzuki T, Suzuki M. Successful management of pregnancy in a patient with Segawa disease: case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(3):562-4.
75. Lim EC, Seet RC, Wilder-Smith EP, Ong BK. Dystonia gravidarum: a new entity? *Mov Disord*. 2006;21(1):69-70.
76. Buccoliero R, Palmeri S, Malandrini A, Dotti MT, Federico A. A case of dystonia with onset during pregnancy. *J Neurol Sci*. 2007;260(1-2):265-6.
77. Fasano A, Elia AE, Guidubaldi A, Tonali PA, Bentivoglio AR. Dystonia gravidarum: a new case with a long follow-up. *Mov Disord*. 2007;22(4):564-6.
78. Donlon E, Moloney P, Frier D, McFarlane R, Smyth S, Molloy F, et al. A Case of New Onset Cervical Dystonia in Pregnancy. *Tremor Hyperkinet Mov*. 2022;12:33.
79. Ankola A, Sulica L, Murry T. Laryngeal dystonia gravidarum: sudden onset of adductor spasmodic dysphonia in pregnancy. *Laryngoscope*. 2013;123(12):3127-30.
80. Chua EW, Harger SP, Kennedy MA. Metoclopramide-Induced Acute dystonic reactions may be associated with the CYP2D6 poor metabolizer status and pregnancy-related hormonal changes. *Front Pharmacol*. 2019;10:931.

81. Robottom BJ, Reich SG. Exposure to high dosage trihexyphenidyl during pregnancy for treatment of generalized dystonia: case report and literature review. *Neurologist*. 2011;17(6):340-1.
82. Kobayashi T, Sugimura M, Tokunaga N, Naruse H, Nishiguchi T, Kanayama N, et al. Anticholinergics induce eclamptic seizures. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(6):511-4.
83. Dalton CM, Keenan E, Jarrett L, Buckley L, Stevenson VL. The safety of baclofen in pregnancy: intrathecal therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(4):571-2.
84. Moran LR, Almeida PG, Worden S, Huttner KM. Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2004;114(2):e267-9.
85. Méndez-Lucena C, Chacón Peña J, García-Moreno JM. Intrathecal baclofen for dystonia treatment during pregnancy: A case report. *Neurologia*. 2016;31(2):131-2.
86. Morton CM, Rosenow J, Wong C, Kirschner KL. Intrathecal baclofen administration during pregnancy: a case series and focused clinical review. *PMR* 2009;1(11):1025-9.
87. Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, Houde K, Franz A, Holmes LB. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res Clin Mol Teratol*. 2004;70(8):534-6.
88. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998;317(7162):839-43.
89. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A, et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):839-45.
90. Rabin ML, Stevens-Haas C, Havrilla E, Devi T, Kurlan R. Movement disorders in women: a review. *Mov Disord*. 2014;29(2):177-83.
91. Bordelon YM, Smith M. Movement disorders in pregnancy. *Semin Neurol*. 2007;27(5):467-75.
92. Morgan JC, Iyer SS, Moser ET, Singer C, Sethi KD. Botulinum toxin A during pregnancy: a survey of treating physicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):117-9.
93. Krug H, Krause P, Kupsch A, Kühn AA. Safe administration of botulinum toxin Type A injections during Pregnancy: A report of two Cases. *Mov Disord Clin Pr*. 2015;2(2):187-9.
94. Aranda MA, Herranz A, del Val J, Bellido S, García-Ruiz P. Botulinum toxin A during pregnancy, still a debate. *Eur J Neurol*. 2012;19(8):e81-2.
95. Li W, Tang M. Application of botulinum toxin in pregnancy and its impact on female reproductive health. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(1):83-91.
96. Ozturk G, Kadiroğulları P. Management of Pregnancy and Childbirth in a Cervical Dystonia Patient with an Implanted Deep Brain Stimulation System: A Case Report. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;25(1):121-3.
97. Scelzo E, Mehrkens JH, Bötzel K, Krack P, Mendes A, Chabardès S, et al. Deep Brain Stimulation during Pregnancy and Delivery: Experience from a Series of «DBS Babies». *Front Neurol*. 2015;6:191.
98. Baláž M, Bůřil J, Kunst J, Hrabovský D, Hajda Š, Chrastina J. Deep Brain Stimulation during Pregnancy and Delivery: Review of Current Literature. *J Neurol Surg Cent Eur Neurosurg*. 2023;84(3):275-80.

## CAPÍTULO 8

# Deterioro cognitivo

**Coordinadora:**

Silvia Gil Navarro

**Autoras:**

Neus Falgàs Martínez

Estrella Gómez Tortosa





## 8.1 QUEJAS COGNITIVAS SUBJETIVAS, DETERIORO COGNITIVO LEVE Y MUJER

*Estrella Gómez Tortosa*

### 8.1.1 Introducción

El deterioro cognitivo subjetivo (DCS) y el deterioro cognitivo leve (DCL) son dos entidades clínicas caracterizadas por quejas cognitivas, habitualmente de memoria y atención, sin repercusión en las actividades de la vida diaria de las personas que las refieren<sup>1,2</sup>. La diferencia entre ambas reside en que el DCS muestra un rendimiento normal en la exploración neuropsicológica formal (los cambios cognitivos solo los percibe el sujeto), mientras que en el DCL puede observarse rendimiento bajo en algunos dominios cognitivos (hay un déficit objetivable por el evaluador). Esta diferencia es a veces sutil, porque el rendimiento cognitivo de casos con DCS en test formales puede ser variable. Ambos procesos forman parte de un espectro que puede preceder en años y evolucionar a una demencia degenerativa, pero también pueden ser estables en el tiempo (incluso mejorar) y tener un origen multifactorial.

En este capítulo describimos causas de DCS y DCL que afectan a las mujeres en particular, porque los mecanismos subyacentes están relacionados con cambios hormonales, trastornos afectivos o enfermedades con más prevalencia en el sexo femenino (Tabla 1). En algunas mujeres confluyen varias causas al mismo tiempo, como es el caso del periodo perimenopáusico, en el que se dan cambios hormonales, trastornos de sueño y del estado de ánimo, o la asociación frecuente de fibromialgia, depresión y trastorno cognitivo funcional. También se ha relacionado la mayor incidencia y severidad del DCS en la mujer por entornos socioculturales que la condicionan a tener menor reserva cognitiva, como muestran niveles de educación y cocientes de inteligencia más bajos que los de los hombres<sup>3</sup>.

**Tabla 1.** Causas de DCS y DCL en la mujer

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos secundarios de medicación*</li> <li>• Trastornos afectivos: depresión</li> <li>• Esclerosis múltiple</li> <li>• Menopausia</li> <li>• Trastorno cognitivo funcional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibromialgia/síndrome fatiga crónica</li> <li>• <i>Chemobrain</i> en cáncer de mama</li> <li>• Síndrome COVID-19 persistente</li> <li>• Pródromos de enfermedad neurodegenerativa</li> </ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\***Fármacos que se asocian con quejas cognitivas:** antidepresivos (tricíclicos), benzodiazepinas, antiépilépticos (topiramato), antineurálgicos (gabapentina, pregabalina).

Teniendo en cuenta el recorrido vital de las mujeres, las causas predominantes de DCS y DCL varían según las franjas de edad. En mujeres jóvenes pueden deberse a estado depresivo, efectos secundarios de medicación (como psicofármacos o tratamientos para prevención de migrañas), o enfermedades como las desmielinizantes. A partir de los 45 años inciden causas como los cambios hormonales perimenopáusicos (que también asocian alteraciones del estado de ánimo), y procesos como fibromialgia y síndrome de fatiga crónica. Los efectos de la pandemia COVID-19 son también una causa reciente de quejas cognitivas persistentes en mujeres entre 30 y 50 años. En edades avanzadas se mantienen algunas de estas causas pero se dispara la frecuencia de síntomas cognitivos como fase prodrómica de demencia tipo Alzheimer. Es un hecho que la enfermedad de Alzheimer (EA) es más prevalente en mujeres y que síntomas cognitivos en forma de DCS y DCL pueden percibirse durante muchos años antes de cumplirse criterios clínicos diagnósticos de EA.

### **8.1.2 Esclerosis múltiple**

Las enfermedades desmielinizantes ocasionan deterioro cognitivo con una frecuencia que va desde un 20 % en casos con síndrome aislado, 30-40 % en pacientes con enfermedad recurrente remitente, y hasta un 75 % en enfermedad secundariamente progresiva<sup>4</sup>. Los dominios más afectados son la agilidad mental (velocidad de procesamiento, fluidez verbal) y la memoria episódica, y los test más sensibles para detectar deterioro son variantes del Symbol Digit Modalities Test<sup>5</sup>.

El deterioro cognitivo no es atribuible a afectación de sustancia blanca sino que se correlaciona mejor con atrofia de sustancia gris neocortical, mesial temporal (incluyendo hipocampo) y talámica<sup>6</sup>. Varios estudios funcionales apuntan también a alteraciones en la interconectividad entre estas estructuras de sustancia gris, que algunos trabajos encuentran aumentada y otros disminuida. Se ha sugerido que el aumento de interconectividad podría ser un mecanismo compensador en fases iniciales de la enfermedad que se agotaría conforme esta avanza.

El deterioro cognitivo se beneficia de rehabilitación (mientras esta se mantiene, y si se interrumpe se desvanece el beneficio) y de las terapias modificadoras de la enfermedad. Estudios clínicos recientes que empiezan a monitorizar la evolución de parámetros cognitivos sugieren que las terapias de segunda línea serían un poco más eficaces que interferones y acetato de glatiramer, pero no lo suficiente para condicionar la elección de tratamiento<sup>6</sup>.

### 8.1.3 Menopausia

Durante el periodo perimenopáusico entre un 40-60 % de las mujeres refieren DCS<sup>7</sup>. Los síntomas aluden sobre todo a deterioro de atención/memoria de trabajo (con pérdida de capacidad de concentración y agilidad mental), memoria verbal y capacidades ejecutivas. El rendimiento en test neuropsicológicos puede ser normal o documentarse una disminución objetiva en la velocidad de procesamiento mental y memoria verbal diferida. Estas alteraciones cognitivas se atribuyen a la bajada en el nivel de estrógenos que ocurre en la transición menopáusica<sup>8</sup>. Un factor influyente en el cuadro de DCL y también relacionado con la disminución de estrógenos es el ánimo depresivo, descontrol emocional e intolerancia al estrés, que en algunos casos adquiere intensidad de depresión mayor<sup>9</sup>.

Los estrógenos tienen un efecto complejo sobre el SNC que incluye actividad neurotrófica y neuroprotectora<sup>8</sup>. Su descenso afecta a los núcleos colinérgicos basales, al sistema dopaminérgico y a la actividad bioenergética mitocondrial, y las alteraciones en estos tres sistemas se reflejan en cambios cognitivos. Sobre todo, la correlación entre estrógenos y sistema colinérgico está bien caracterizada a nivel bioquímico y de neuroimagen. Además, la disminución en el efecto neuroprotector de los estrógenos afecta a múltiples facetas como la modulación de otros neurotransmisores, el crecimiento neuronal y plasticidad sináptica, la respuesta autoinmune, la apoptosis celular y la actividad antioxidante. En mujeres peri y postmenopáusicas con DCL (en comparación con premenopáusicas y varones) se han objetivado patrones de neuroimagen similares al fenotipo Alzheimer, es decir: hipometabolismo cortical, atrofia temporal medial, depósito cerebral de  $\beta$ -amiloide y alteraciones de conectividad cerebral<sup>10,11</sup>. Estos hallazgos sugieren una conexión entre la menopausia y la mayor prevalencia de Alzheimer senil en mujeres, como un factor adicional, dado que este aumento no puede explicarse solo por la mayor longevidad de las mujeres respecto a los varones<sup>10</sup>.

Es interesante que varios estudios apuntan a que los trastornos cognitivos perimenopáusicos son transitorios y mejoran en periodo postmenopáusico y una vez avanzado el climaterio<sup>8</sup>. Sin embargo, hay resultados contradictorios con respecto al beneficio que la terapia hormonal sustitutiva puede ejercer sobre estos síntomas cognitivos. Se ha sugerido que el efecto beneficioso (para mejorar síntomas cognitivos e incluso para disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer senil) sería evidente en fase temprana de la menopausia pero no tendría efecto si el tratamiento se administra años después.

### 8.1.4 Trastorno cognitivo funcional

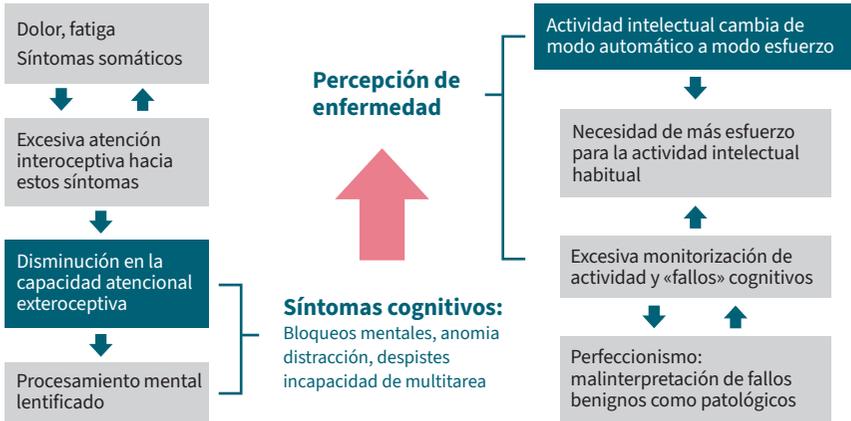
El trastorno cognitivo funcional (TCF) es una entidad conocida en la práctica clínica pero solo recientemente se han establecido criterios diagnósticos<sup>12-14</sup>. No hay todavía estudios epidemiológicos que reconozcan una mayor frecuencia en mujeres respecto a varones pero, tanto la experiencia clínica como el hecho de que se asocia a patologías más prevalentes en la mujer (como ansiedad, depresión, fibromialgia o fatiga crónica), apuntan en este sentido.

El TCF consiste en la presencia de quejas cognitivas que no son congruentes con el nivel de funcionamiento cognitivo y capacidad normal que tiene el paciente, y que no son atribuibles a un proceso clínico reconocible. Lo que caracteriza esta entidad es la **inconsistencia** entre lo relevantes que son los síntomas para el paciente y lo poco objetivables que son para su entorno y en el desempeño de la vida diaria. Los pacientes refieren síntomas fluctuantes, bloqueos puntuales de acceso a la memoria (p.ej. no saber a dónde van estando en la calle, bloqueos de expresión verbal) que son capaces de describir con fluidez y lujo de detalles, más que alteraciones de memoria persistentes. Estos fallos suponen una dificultad puntual para activar la capacidad cognitiva con suficiente intensidad y duración cuando se requiere de forma explícita, y no una disfunción estable. El rendimiento en test neuropsicológicos puede ser muy variable por lo que un mal rendimiento no descarta TCF. Hay pacientes que alternan rendimiento normal y anormal en una misma capacidad cognitiva o que muestran mejor rendimiento cuando la función cognitiva no se está testando explícitamente.

El TCF tiene causas heterogéneas y a veces múltiples. Se da en el contexto de trastornos psicoafectivos (depresión y ansiedad), del sueño, y alteraciones psiquiátricas (trastorno obsesivo compulsivo, anorexia, estrés postraumático, amnesia disociativa, simulación, personalidad anancástica). La sintomatología cognitiva presente en mujeres con fibromialgia y síndrome de fatiga crónica es con bastante frecuencia compatible con este diagnóstico.

Se han propuesto dos mecanismos subyacentes concomitantes para explicar los síntomas del TCF (**Figura 1**)<sup>15</sup>. En primer lugar, un trastorno atencional hacia estímulos externos por excesiva monitorización interoceptiva (por dolor, fatiga, psicopatología...), lo que ocasionaría despistes, bradipsiquia y una percepción de esfuerzo para el desarrollo de actividad intelectual. Se produciría entonces un cambio de capacidad cognitiva automatizada a controlada, con un esfuerzo explícito consciente. El recuerdo con esfuerzo se percibiría como enfermedad en el contexto de excesiva automonitorización y perfeccionismo. Se postula también una alteración en la valoración introspectiva que se tiene de las propias capacidades mnésicas.

**Figura 1.** Factores subyacentes a quejas cognitivas subjetivas en el contexto de trastorno cognitivo funcional, fibromialgia y síndrome de fatiga crónica



Traducido y modificado de Teodoro et al. 2018<sup>15</sup>.

### 8.1.5 Fibromialgia

La fibromialgia ocurre con un ratio mujer-varón de 3:1 y las quejas cognitivas que refieren, como fatiga, dificultades de concentración y pérdida de memoria, son una parte importante del cuadro clínico<sup>16</sup>. De hecho, se ha acuñado el término *fibrofog* para esta sensación de niebla mental. En estas mujeres se han descrito alteraciones objetivas en diversas facetas de la memoria de trabajo, mientras que algunos estudios apuntan a que la pérdida objetiva es mínima y se trata más bien una preocupación subjetiva y excesiva respecto al estado cognitivo, mediada por el estado depresivo, la presencia de dolor y cansancio<sup>17</sup>. Los mecanismos que subyacen a esta percepción de deterioro del estado cognitivo se consideran similares a los del síndrome de fatiga crónica y TCF. El *discomfort* crónico por dolor corporal difuso, cefaleas, parestesias y mal descanso nocturno limitarían seriamente la capacidad de concentración hacia estímulos externos.

### 8.1.6 Chemobrain en cáncer de mama

El término *chemobrain* alude a los efectos negativos que tiene un proceso oncológico sobre el estado cognitivo e incluye efectos del propio tumor, de los tratamientos

(quimio, radioterapia, bloqueos hormonales, ansiolíticos, analgésicos opioides etc.) y psicoafectivos relacionados con la vivencia del proceso (depresión, ansiedad, astenia). La caracterización de *chemobrain* se ha hecho sobre todo en estudios de mujeres con cáncer de mama, en los que un 37 % refieren DCS versus un 17 % en mujeres de edad similar sin proceso oncológico<sup>18</sup>. Se calcula que una de cada tres mujeres supervivientes a un cáncer de mama presenta algún grado de deterioro cognitivo<sup>19</sup>. Los síntomas se refieren a falta de concentración, dificultad para seguir conversaciones, llevar a cabo multitarea, y merma de memoria, capacidades lingüísticas y aritméticas previas. En una mayoría no hay datos objetivos de deterioro cognitivo ni de repercusión funcional.

El *chemobrain* puede tener un sustrato orgánico parcial. El tratamiento con bloqueantes hormonales tendría unos efectos cognitivos similares a los descritos en la menopausia. La radioterapia cerebral claramente produce una lesión física sobre las estructuras en las que se concentra. La quimioterapia atraviesa la barrera hematoencefálica y puede ejercer un efecto tóxico directo sobre neuronas y glía, aumentar el estrés oxidativo, la respuesta inmune inflamatoria y el daño vascular<sup>20</sup>. Estudios de neuroimagen han mostrado en algunos casos disminuciones volumétricas corticales y de sustancia blanca (cuerpo calloso y corona radiada). Sin embargo, en el *chemobrain* subyace también una influencia importante de factores psicológicos asociados a la vivencia del cáncer como estrés, ansiedad, depresión, preocupación, y astenia global.

Se han ensayado diversos tratamientos para mejorar los síntomas, incluyendo psicoestimulantes, antidepresivos y procolinérgicos, con escaso beneficio. Un 60 % mejora espontáneamente al superar el proceso oncológico. Para ayudar al grupo en el que persisten las quejas se han desarrollado varios programas con estrategias multidimensionales de rehabilitación cognitiva.

### **8.1.7 Quejas cognitivas en COVID-19 persistente**

La infección por SARS-CoV-2, origen de la pandemia mundial entre 2019 y 2022, se ha manifestado en sus formas más graves como distrés respiratorio agudo y una reacción inflamatoria sistémica mediada por citoquinas. Tanto la hipoxia como los niveles elevados de citoquinas pueden ocasionar daño cerebral directo e indirecto y secuelas de alteraciones cognitivas. Sin embargo, la aparición de estas secuelas no solo está relacionada con la gravedad de la infección inicial. Algunas personas que han pasado un proceso COVID-19 relativamente liviano, sin repercusión respiratoria significativa y sin necesidad de ingreso hospitalario, también refieren unas secuelas prolongadas y polisintomáticas que han recibido el nombre de COVID-19 persistente<sup>21</sup>.

Entre ellas, las quejas cognitivas en forma de DCS y DCL están presentes en un 25 % de los casos y persisten sobre todo en mujeres de mediana edad. Los síntomas se refieren a falta de concentración, sensación de «niebla mental» que lentifica el procesamiento mental, pérdida de memoria y deterioro de capacidades ejecutivas. Estos síntomas son estables o fluctuantes y, aunque el deterioro objetivo es mínimo, el impacto del COVID-19 persistente en la capacidad funcional y laboral de las afectadas es de gran calibre<sup>22</sup>.

Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos subyacentes para estos síntomas cognitivos como la persistencia de una respuesta inmune inflamatoria frente al virus con afectación de neuronas y glía (astrocitos y microglía), afectación directa por el COVID-19, reactivación de herpes-virus, desencadenamiento de respuestas autoinmunes, o fenómenos vasculares por daño epitelial en microvasculatura<sup>23</sup>. Un estudio de neuroimagen cerebral muestra que individuos con quejas cognitivas post-COVID 19 (con test neuropsicológicos normales) tienen alteraciones en secuencias de difusión y un aumento en la cantidad de agua extracelular en sustancia blanca respecto a controles, lo que puede ser un signo indirecto de respuesta inflamatoria glial mantenida<sup>24</sup>. Como ocurre en el *chemobrain*, también puede contribuir como factor subyacente el impacto psicológico de la pandemia en variables como el estrés por miedo a la enfermedad, el estrés postraumático, ansiedad y depresión, y el aislamiento social que ocasionó.

## 8.2 DEMENCIA EN LA MUJER, PECULIARIDADES

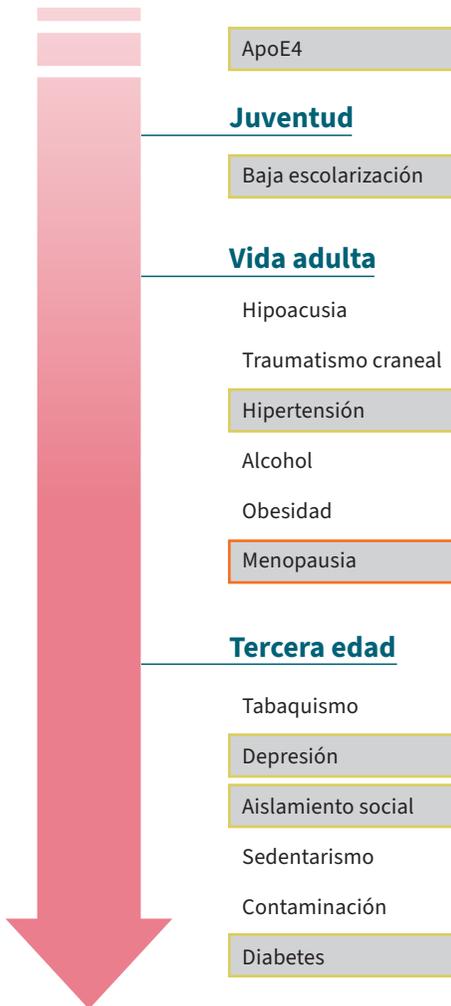
*Neus Falgàs Martínez*

### 8.2.1 Epidemiología y factores de riesgo

El término demencia se refiere a la pérdida de capacidades cognitivas que limita la autonomía de las personas y genera una situación de dependencia. Aunque la etiología de la demencia es variada, la causa neurodegenerativa más frecuente es la **enfermedad de Alzheimer**, representando entorno al 60-70 % de los casos de demencia. La prevalencia de la demencia ha aumentado durante las últimas décadas y se espera que continúe aumentando hasta 150 millones de personas afectas en 2050, según el *World Alzheimer Report* (2015), en parte debido al aumento de la esperanza de vida de la población mundial. De todos modos, la incidencia difiere según países, siendo mayor en países de ingresos bajos. La variabilidad en la epidemiología de la demencia se debe probablemente a múltiples factores que modifican el riesgo y la expresión clínica de la enfermedad. En este sentido, hay factores no modificables bien conocidos como la edad, que incrementa el riesgo de sufrir la enfermedad especialmente a partir de los 65 años, y el **sexo femenino**: dos tercios de los casos de enfermedad de Alzheimer son mujeres (*Alzheimer's Association Report* 2023). Curiosamente, a pesar de su clara prevalencia en el sexo femenino, aún no se conoce bien qué factores contribuyen a este mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad en mujeres. Factores como la longevidad femenina o las diferencias en los factores vasculares pueden contribuir, pero parecen no explicar suficientemente estas diferencias. En las últimas décadas, varios estudios apuntan que las características biológicas y sociales, los cromosomas sexuales, los cambios hormonales o las disparidades en el acceso a la educación, podrían contribuir también a estas diferencias (Snyder et al., 2016). En esta sección, pretendemos revisar brevemente algunos de los factores que pueden contribuir especialmente a ese mayor riesgo en mujeres, incluyendo tanto aquellos factores de riesgo que son exclusivos de mujeres (p. ej., la menopausia), como otros que pueden ser relevantes para ambos sexos, pero aun así son más frecuentes o tienen un impacto mayor en mujeres (p. ej., acceso limitado a escolarización superior). (Figura 2).

Nótese que a pesar de que el síndrome de demencia tiene diferentes etiologías, a lo largo del contenido de este capítulo nos referiremos mayoritariamente a la enfermedad de Alzheimer por ser la demencia neurodegenerativa más frecuente, la que muestra una mayor predisposición femenina, y de la que se dispone de mayor evidencia científica en cuanto a diferencias de género.

**Figura 2.** Representación esquemática de los factores de riesgo de demencia específicos de mujeres (color naranja) y aquellos con mayor impacto en mujeres (amarillo) a lo largo de la vida



Basado en Livingston et al 2020 y Ferretti et al., 2021.

### **Factores no modificables:**

- **Genética:** La apolipoproteína  $\epsilon 4$  (APOE 4) es el factor de riesgo genético conocido más fuerte en la enfermedad de Alzheimer. Por ahora no se ha demostrado que haya diferencias en la prevalencia del polimorfismo APOE 4 entre sexos. De todos modos, a pesar de seguir una distribución similar entre sexos, estudios recientes sugieren que el alelo APOE 4 podría conferir un riesgo más elevado en mujeres comparado con sus homólogos hombres a partir de los 65 años (Neu et al., 2017). Además, el efecto de este alelo podría ser mayor en mujeres, contribuyendo a una progresión más rápida del deterioro cognitivo y una mayor carga patológica (especialmente proteína tau) en mujeres.
- **Menopausia:** Los estrógenos tienen un efecto neuroprotector natural que se manifiesta a través de varios mecanismos: bloqueando los efectos nocivos de la proteína A $\beta$  sobre las neuronas, reduciendo la cantidad de radicales libres, e incrementando moléculas antioxidantes. Durante la menopausia este efecto protector se pierde, incrementando por tanto el riesgo de demencia, especialmente en los casos de menopausia precoz (antes de los 45 años) (Gilsanz et al., 2017). Con la intención de mejorar esta situación se ha estudiado el potencial del tratamiento hormonal substitutivo. A pesar de que algunos estudios han mostrado un efecto beneficioso administrado de forma precoz (desde 5 años antes de la menopausia), los resultados son aún conflictivos debido a la variabilidad interestudio (Zandi et al., 2002).
- **Historial reproductivo:** El proceso del embarazo en sí mismo podría tener una capacidad neuroprotectora para retrasar o reducir el riesgo de demencia. En este sentido, algunos estudios han sugerido que el número de meses que una mujer pasa embarazada es un predictor significativo de enfermedad de Alzheimer, siendo inferior el riesgo en aquellas con más meses de embarazo (Fox et al., 2018). Así, a pesar de que aún no se han elucidado los mecanismos y la evidencia científica es por ahora limitada, el número de embarazos y años reproductivos podrían ser modificadores del riesgo de demencia.

### **Factores modificables:**

- **Factores de riesgo cardiovascular:** Factores como la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo o la obesidad contribuyen al riesgo cardiovascular. Tanto la desregulación del metabolismo de la glucosa como otros factores de riesgo cardiovascular se acentúan especialmente tras la menopausia contribuyendo en concreto al daño microvascular cerebral en mujeres postmenopáusicas.

- **Depresión:** La depresión es uno de los factores de riesgo modificables de demencia reconocidos por la Lancet Commission, especialmente cuando esta se presenta en la segunda mitad de la vida (Livingston et al., 2020). Hay que tener en cuenta que los trastornos del ánimo, tanto en forma de depresión mayor como distimia, son más frecuentes en mujeres y pueden acompañarse de otros factores como la ansiedad y el aislamiento social (Salk, R et al., 2017).
- **Calidad del sueño:** Una mala calidad del sueño se ha asociado a mayor riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer. El sueño tiene la función de mantener la homeostasis cerebral, incluyendo el aclaramiento de proteínas. Las mujeres sufren problemas de sueño durante y después de la menopausia en forma de insomnio o sueño poco reparador, hecho que podría relacionarse con un mayor riesgo de acúmulo de amiloide cerebral.
- **Reserva cognitiva:** Se define como la resiliencia del cerebro a los cambios patológicos. Un mayor nivel educativo podría proporcionar una mayor reserva cognitiva y, por lo tanto, proteger de la expresión de la enfermedad. Por el contrario, los niveles educativos más bajos podrían reducir la capacidad de resistencia a la patología una vez establecida y facilitar la aparición de la sintomatología. A nivel global el acceso a la escolarización (así como la formación no formal a lo largo de la vida) es inferior en mujeres, hecho que podría incrementar el riesgo de demencia en esta población.
- **Factores socioeconómicos:** El riesgo de demencia incrementa especialmente en aquellos países de ingresos bajos, probablemente en relación a otros factores como la resiliencia, factores vasculares, dieta, etc. Esto es especialmente relevante en las mujeres ya que la inequidad existente en el acceso a la escolarización condiciona su estatus sociocultural y económico, incrementando directa e indirectamente el riesgo de demencia.

## 8.2.2 Aspectos clínicos diferenciales de la demencia en la mujer

### Perfil neuropsicológico

Los síntomas cognitivos y el perfil neuropsicológico de una persona con demencia van a depender en primer lugar de la patología subyacente específica, y estas diferencias se van a observar especialmente en fases iniciales de la enfermedad (demencia leve-moderada). Así, en la variante conductual de la demencia frontotemporal predominarán las alteraciones del comportamiento y disfunción disejcutiva (p. ej., desinhibición, cambios en la dieta, impulsividad) y en las afasias progresivas primarias del espectro de la demencia frontotemporal predominarán las alteraciones del lenguaje en sus

diferentes formas (variante semántica o agramatical/no fluente). En la demencia por cuerpos de Lewy predominará la disfunción ejecutiva y visoespacial. En cambio, en la enfermedad de Alzheimer el síntoma principal será, en general, un déficit de memoria episódica con posterior afectación del lenguaje y habilidades visoespaciales, excepto en aquellas formas atípicas de la enfermedad en que la afectación del lenguaje (afasia progresiva primaria variante logopénica) o la alteración visoespacial (atrofia cortical posterior) sea predominante.

De todos modos, a pesar de que el cuadro clínico se correlaciona con el diagnóstico etiológico, hay cierta variabilidad interpersonal y entre subgrupos. En este sentido, hay estudios que han descrito diferencias entre sexos en cuanto al rendimiento cognitivo, tanto en el envejecimiento sano como en enfermedades neurodegenerativas. Aunque la más estudiada ha sido la enfermedad de Alzheimer, hay algunos datos en demencia frontotemporal. En general, en la enfermedad de Alzheimer se establece que el declive cognitivo global es más acentuado en mujeres, lo que contribuye a una progresión más rápida, incluso en aquellos casos de inicio precoz (Contador et al., 2021). Esto se debe probablemente a diversos factores como el mayor retraso diagnóstico inicial y la mayor carga patológica existente en mujeres (atrofia cerebral, depósito de tau). En cambio, en el caso de la demencia frontotemporal, a pesar de tener una mayor carga patológica (atrofia) las mujeres presentan un mejor rendimiento frente a sus homólogos hombres (Illán-Gala I et al., 2021). En la **tabla 2** se encuentran resumidas algunas especificidades descritas de las mujeres según áreas cognitivas:

### **Biomarcadores bioquímicos y de neuroimagen**

Hay diferencias anatómicas cerebrales basales entre sexos bien establecidas como son el mayor volumen cerebral y una mayor proporción de materia blanca en hombres comparado con mujeres. Estas diferencias se extienden a los cambios neuropatológicos de las enfermedades neurodegenerativas, definiendo así ciertas particularidades en la interpretación de los resultados de biomarcadores diagnósticos. En este sentido, estudios *post mortem* han demostrado que en la patología Alzheimer hay diferencias entre sexos. Una de las diferencias más relevantes es que las mujeres tienen más carga patológica de ovillos neurofibrilares (acúmulos de tau fosforilada) que los hombres, tanto a nivel hipocámpico como cortical, siendo la carga de placas de amiloide similar (Liesinger et al., 2018). Este hallazgo sugiere que hay una susceptibilidad neuroanatómica específica del sexo femenino y que estas diferencias podrían reflejarse en los resultados de los biomarcadores. Por lo tanto, en este apartado repasaremos ciertas consideraciones a tener en cuenta en la interpretación de resultados de biomarcadores bioquímicos y de neuroimagen, que se encuentran resumidos en la **tabla 3**.

<b>Tabla 2. Peculiaridades del perfil neuropsicológico en mujeres</b>		
<b>Dominio cognitivo</b>	<b>Definición</b>	<b>Peculiaridades en la mujer</b>
Memoria verbal	Habilidad para aprender, recordar o reconocer información verbal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejor rendimiento en aprendizaje, inmediato y diferido de recuerdo verbal. Esta ventaja en memoria verbal podría enmascarar el diagnóstico de déficits leves (deterioro cognitivo leve) (Sundermann EE et al., 2016). En cambio en fases de demencia, las mujeres pierden esta ventaja y rinden peor que los hombres. Probablemente debido a que los síntomas se detectan cuando hay más carga patológica de la enfermedad</li> </ul>
Lenguaje	Producción del lenguaje, repetición, comprensión, nominación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La esfera lingüística más afecta en enfermedad de Alzheimer es la semántica, pero según algunos estudios el grado de afectación de sus redes podría diferir entre sexos. La preservación relativa de mecanismos semánticos (y estrategias compensatorias) en mujeres podría explicar su mejor capacidad de retención en memoria lingüística y verbal</li> </ul>
Ejecutivo y conductual	Memoria de trabajo, organización, planificación, conducta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aunque el rendimiento es similar en ambos sexos, las estrategias cognitivas utilizadas, y las redes neurales implicadas pueden ser diferentes</li> <li>• En el caso de demencia frontotemporal, se ha descrito que la disfunción ejecutiva y cambios conductuales como la apatía, sueño y apetito son menores en mujeres. Sugiriendo que las mujeres tienen una mayor reserva conductual y ejecutiva que los hombres (Illán-Gala I et al., 2021)</li> </ul>
Otros	Sueño	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En el caso de sinucleopatías como la demencia por cuerpos de Lewy, se ha descrito que el trastorno de conducta del sueño REM (TSCREM) en mujeres se caracteriza por movimientos menos violentos y menos vigorosos, provocando su infradiagnóstico en mujeres (Barone et al., 2018)</li> </ul>

**Tabla 3.** Peculiaridades de los biomarcadores bioquímicos y de neuroimagen en mujeres

Biomarcador	Diferencias entre sexos	Comentarios
<b>Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma</b>		
Beta amiloide (A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42)	No	No se han encontrado diferencias en los niveles de beta-amiloide en la enfermedad de Alzheimer
Tau- fosforilada (P-Tau) y Tau total (T-Tau)	Sí	Los niveles de P-Tau y T-Tau en LCR podrían estar más elevados en mujeres, especialmente en las formas de inicio precoz (Contador et al., 2021). En cambio, por ahora no se han encontrado diferencias en los niveles de P-Tau en plasma (Tsiknia et al., 2022). Mujeres con niveles elevados de P-Tau en LCR o plasma muestran una mayor atrofia del hipocampo y una disminución más rápida de la función ejecutiva, en comparación con los homólogos hombres (Tsiknia et al., 2022; Koran et al., 2017)
Neurofilamento de cadena ligera (NfL)	Sí	Los niveles de NfL son más bajos en mujeres tanto en LCR como en plasma. La evidencia sugiere que necesitaríamos intervalos de referencia específicos del sexo (Bridel et al., 2019)
Neurogranina (Ng)	No concluyente	Aunque un estudio con una cohorte extensa ha descrito niveles de neurogranina más altos en mujeres, esto no ha sido replicado por otros estudios (Mielke et al., 2019)
Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)	Sí	Se han descrito niveles plasmáticos de GFAP más altos en mujeres que en hombres (Benedet et al., 2021)
<b>Neuroimagen</b>		
Resonancia magnética	Sí	Estudios realizados en cohortes de pacientes con Alzheimer y demencia frontotemporal muestran que la atrofia cerebral es mayor en mujeres comparados con hombres en el mismo estadio de enfermedad (Contador et al., 2021; Illán-Gala et al., 2021)
PET-Fluorodesoxiglucosa	No	No hay evidencia científica sólida que muestre diferencias por sexo a nivel de metabolismo cerebral en las diferentes demencias
PET-amiloide	No	Estudios incluidos metaanálisis no han demostrado diferencias entre sexos en el grado de captación amiloide cerebral. Esto está en concordancia con los hallazgos en LCR, plasma y sobre todo, con los estudios post mortem
PET-Tau	Sí	Las mujeres con enfermedad de Alzheimer presentan una mayor captación patológica de Tau en el PET que es también congruente con los hallazgos post mortem, donde encontramos mayor carga de ovillos neurofibrilares (Edwards et al., 2021)

### 8.2.3 Consideraciones psicosociales

#### Vivir con demencia siendo mujer

El diagnóstico de cualquier tipo de demencia tiene un impacto negativo tanto para la persona que sufre la enfermedad como para su familia y su entorno próximo. Este repercute a nivel emocional y psicológico; la aparición y progresión de la enfermedad conlleva afrontar desafíos en el núcleo familiar y aboca a un proceso de adaptación a nuevas tareas y cambios de roles que a menudo alteran la dinámica familiar.

Por otra parte, existe un estigma en torno a la demencia a nivel mundial. En general, este viene dado por la falta de conocimiento y de comprensión de la enfermedad e influencia en el comportamiento de terceros y la respuesta que damos como sociedad a las personas que viven con demencia. Por ejemplo, dos de cada tres personas todavía creen que la demencia es una parte normal del envejecimiento, incluyendo profesionales sanitarios. Esta conceptualización de la demencia como una condición inherente al envejecimiento en vez de como una enfermedad neurológica entorpece el progreso hacia la búsqueda de mejores herramientas diagnósticas y la optimización los recursos sociales y de apoyo a las personas que sufren la enfermedad y sus familias. Este desconocimiento además genera estigma en la sociedad, lo que repercute negativamente sobre la vivencia y experiencia de la enfermedad a nivel personal, reforzando sentimientos de miedo y vergüenza por los síntomas cognitivo-conductuales que manifiestan los pacientes. En el caso concreto de las mujeres, este estigma se magnifica aún más debido a la tríada de enfermedad, sexo y edad avanzada, lo que puede resultar en una menor búsqueda de apoyo y un retraso en consultar a profesionales médicos para establecer un diagnóstico.

Nótese que, aunque este capítulo se centra en el impacto de la demencia sobre las mujeres a través de una lente de género, las reflexiones incluidas no implican que la experiencia de los hombres que viven con demencia sea de menor importancia. Sin embargo, consideramos importante explorar el impacto de la demencia en sus diferentes capas para ayudarnos a contextualizar la necesidad de enfoques de género para mejorar estrategias diagnóstico-terapéuticas y políticas que mejoren la calidad de vida de todas las personas afectas, incluidas las mujeres. Además, como comentamos al inicio del capítulo, la demencia es especialmente frecuente en mujeres a partir de los 65 años. De hecho, el número de personas afectadas en España actualmente supera las 700 000 personas entre los mayores de 40 años, y dos tercios de estos casos son mujeres. Además, la evidencia también indica que cuando las mujeres desarrollan demencia, su declinar cognitivo es más rápido, condicionando una mayor progresión de la enfermedad en detrimento de su calidad de vida. Por todas estas razones, es imperativo comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a este predominio femenino de la enfermedad, la

experiencia vital de enfermedad en las personas que la sufren, mejorar vías terapéuticas mediante medicina de precisión, y optimizar el abordaje de cuidados y soporte social.

### **Cuidadoras**

Además de ser las que más sufren la enfermedad en primera persona, las mujeres también son las principales cuidadoras de personas con demencia. En España, más de un 75 % de cuidadoras son mujeres. La mayoría combina su condición de cuidador familiar con la atención a su familia, conviviendo con cónyuge e hijos/as. Las mujeres son las que se hacen cargo de personas afectadas por demencia en sus diferentes fases de evolución ya sea como cuidadoras externas o internas al ámbito familiar. En el caso de las familiares cuidadoras (esposa, hijas, etc.) que están en edad laboral y/o tienen hijos en edades que necesitan apoyo de sus padres, la situación es aún más compleja. Así mismo, aquellas cuidadoras que viven en áreas rurales con difícil acceso a centros especializados pueden tener dificultades añadidas. Es necesario ser conscientes de esta situación para poder ofrecer soluciones y recursos adecuados a la realidad social y de la enfermedad, así como dirigir los esfuerzos a fomentar la corresponsabilidad de mujeres y hombres en el cuidado de personas con demencia.

#### **8.2.4 Sesgo en investigación y desarrollo de nuevos tratamientos**

A pesar de que la mayoría de personas con demencia son mujeres, clásicamente el estudio de esta se ha basado en modelos masculinos. Por ejemplo, la investigación básica de mecanismos fisiopatológicos y potenciales dianas terapéuticas para la demencia por enfermedad de Alzheimer, la más ampliamente estudiada, se llevó a cabo mediante el desarrollo de modelos animales de sexo masculino, ya que se les suponía una menor variabilidad debido al componente hormonal clínico comparado con los murinos hembra (creencia actualmente obsoleta). La investigación en humanos también ha seguido este sesgo de género durante décadas, siendo el cuerpo (y cerebro) masculino estudiado como la norma. Además, los ensayos clínicos farmacológicos solo incluían hombres para testar la efectividad de las nuevas dianas terapéuticas, en teoría para limitar un posible efecto en una mujer en fases iniciales de embarazo. No fue hasta la década de los noventa que esta tendencia empezó a cambiar, permitiendo la inclusión de mujeres en ensayos clínicos e incorporando una óptica del sexo femenino (y mujeres) en los estudios de investigación (*NIH Policy Guidelines on The Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research*, 1993). Aunque afortunadamente la situación actual ha cambiado, aún nos queda mucho camino por recorrer en cuanto a comprender mejor por qué las mujeres sufren más demencia, cómo podemos reducir ese riesgo y cómo tratar la enfermedad de forma personalizada incorporando la perspectiva de género.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):271-278.doi: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0.
2. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94.
3. Giacomucci G, Mazzeo S, Padiglioni S, et al. Gender differences in cognitive reserve: implication for subjective cognitive decline in women. *Neurol Sci* 2022; 43(4):2499-2508.doi: 10.1007/s10072-021-05644-x
4. Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, et al. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:568-78.
5. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:721-33.
6. Benedict RH, Amato MP, DeLuca J, Geurts J. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol* 2020;19:860-71.
7. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019;26:1213-1227. doi: 10.1097/GME.0000000000001424.
8. Marques Conde D, Carmignani Verdade R, Valadares AL, et al.Menopause and cognitive impairment: A narrative review of current knowledge. *World J Psychiatr* 2021;11(8):412-428. doi: 10.5498/wjpv11.i8.412
9. Albert KM, Newhouse PA. Estrogen, stress, and depression: cognitive and biological interactions. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:399-423. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557.
10. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection. *J Prev Alzheimers Dis* 2018;5(4):225-230. doi: 10.14283/jpad.2018.34.
11. Vega JN, Zurkovsky L, Albert K, et al. Altered Brain Connectivity in Early Postmenopausal Women with Subjective Cognitive Impairment. *Front Neurosci* 2016;10:433. doi: 10.3389/fnins.2016.00433
12. Pennington C, Ball H, Swirski M. Functional cognitive disorder: diagnostic challenges and future directions. *Diagnostics* 2019;9:131. doi: 10.3390/diagnostics9040131.
13. Ball HA, McWhirter L, Ballard C, et al. Functional cognitive disorder: dementia's blind spot. *Brain* 2020; doi: 10.1093/brain/awaa224.
14. AJ Larner. Functional cognitive disorders: update on diagnostic status. *Neurodegener Dis Manag*2020;10(2):63-68. doi: 10.2217/nmt-2019-0038.
15. Teodoro T, Edwards MJ, Isaacs JD. A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89,1308-1319. doi:10.1136/jnnp-2017-317823.
16. Queiroz LP. 2013. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports* 17:356 DOI 10.1007/s11916-013-0356-5.
17. Pidal-Miranda M, González-Villar AJ, Carrillo de la Peña MT, et al. Broad cognitive complaints but subtle objective working memory impairment in fibromyalgia patients. *PeerJ* 2018;6:e5907. doi: 10.7717/peerj.5907.

18. West T, Cavallero C, Ceccherini R et al. Impact of psychosocial, behavioral and lifestyle factors on subjective cognitive complaints and perceived quality of life in a large cohort of Italian breast cancer patients. *Front Psychol* 2022;13:1015573. doi: 10.3389/fpsyg.2022.1015573.
19. Whittaker AL, George RP, O'Malley. Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2022;12:2135. doi.org/10.1038/s41598-022-05682-1.
20. Rodríguez Martín B, Fernández Rodríguez EJ, Rihuete Galve MI, Cruz Hernández JJ. Study of chemotherapy-induced cognitive impairment in women with breast cancer. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:8896. doi:10.3390/ijerph17238896.
21. López-Sampalo A, Bernal-López MR, R. Gómez-Huelgas R. Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review. *Revista Clínica Española (English Edition)* 2022;222(4):241-250.
22. Hellmuth J, Allen Barnett T, Asken BM, et al. Persistent COVID-19 associated neurocognitive symptoms in nonhospitalized patients. *J Neurovirol* 2021;27(1):191-195. doi: 10.1007/s13365-021-00954-4.
23. Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron* 2022;110:3484-3493 <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.006>.
24. Petersen M, Nägele FL, Mayer C, et al. Brain imaging and neuropsychological assessment of individuals recovered from mild to moderate SARS-CoV-2 infection. *J Cereb Blood Flow Metab* 2022;42(9):1707-1718. doi.org/10.1101/2022.07.08.22277420.
25. Prince MJ, Wimo A, Guerchet MM, Ali GC, Wu YT, Prina M. *World Alzheimer Report 2015 – The impact of dementia: An Analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. London: Alzheimer's Disease International, 2015. 84p.
26. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2023 Mar 14. doi: 10.1002/alz.13016. Epub ahead of print. PMID: 36918389.
27. Snyder HM, Asthana S, Bain L, Brinton R, Craft S, Dubal DB, Espeland MA, Gatz M, Mielke MM, Raber J, Rapp PR, Yaffe K, Carrillo MC. Sex biology contributions to vulnerability to Alzheimer's disease: A think tank convened by the Women's Alzheimer's Research Initiative. *Alzheimers Dement*. 2016 Nov;12(11):1186-1196. doi: 10.1016/j.jalz.2016.08.004. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27692800.
28. Neu SC, Pa J, Kukull W, Beekly D, Kuzma A, Gangadharan P, Wang LS, Romero K, Arneric SP, Redolfi A, Orlandi D, Frisoni GB, Au R, Devine S, Auerbach S, Espinosa A, Boada M, Ruiz A, Johnson SC, Kosciak R, Wang JJ, Hsu WC, Chen YL, Toga AW. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2017 Oct 1;74(10):1178-1189. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2188. PMID: 28846757; PMCID: PMC5759346.
29. Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Whitmer RA. Association Between Birth in a High Stroke Mortality State, Race, and Risk of Dementia. *JAMA Neurol*. 2017 Sep 1;74(9):1056-1062. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1553. PMID: 28759663; PMCID: PMC5691590.
30. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JC; Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA*. 2002 Nov 6;288(17):2123-9. doi: 10.1001/jama.288.17.2123. PMID: 12413371.

31. Fox, M., et al. (2018). Women's pregnancy life history and Alzheimer's risk: Can immunoregulation explain the link? *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 33(8), 516-526.
32. Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., et al. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission. *Lancet*, 396, 413-446.
33. Salk, RH, Hyde, JS, & Abramson, LY (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological Bulletin*, 143, 783-822.
34. Maria Teresa Ferretti, Annemarie Schumacher Dimech, Antonella Santucci Chadha. *Sex and Gender differences in Alzheimer's Disease*. 1st Edition July 23, 2021. eBook ISBN: 9780128193457. Hardcover ISBN: 9780128193440.
35. Contador J, Pérez-Millan A, Guillén N, Sarto J, Tort-Merino A, Balasa M, Falgàs N, Castellví M, Borrego-Écija S, Juncà-Parella J, Bosch B, Fernández-Villullas G, Ramos-Campoy O, Antonell A, Bargalló N, Sanchez-Valle R, Sala-Llonch R, Lladó A. Sex differences in early-onset Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2022 Dec;29(12):3623-3632. doi: 10.1111/ene.15531. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36005384.
36. Sundermann EE, Biegon A, Rubin LH, Lipton RB, Mowrey W, Landau S, Maki PM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Better verbal memory in women than men in MCI despite similar levels of hippocampal atrophy. *Neurology*. 2016 Apr 12;86(15):1368-1376. doi: 10.1212/WNL.0000000000002570. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26984945; PMCID: PMC4831033.
37. Illán-Gala I, Casaletto KB, Borrego-Écija S, Arenaza-Urquijo EM, Wolf A, Cobigo Y, Goh SYM, Staffaroni AM, Alcolea D, Fortea J, Blesa R, Clarimon J, Lulita MF, Brugulat-Serrat A, Lladó A, Grinberg LT, Possin K, Rankin KP, Kramer JH, Rabinovici GD, Boxer A, Seeley WW, Sturm VE, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Sánchez-Valle R, Perry DC, Lleó A, Rosen HJ. Sex differences in the behavioral variant of frontotemporal dementia: A new window to executive and behavioral reserve. *Alzheimers Dement*. 2021 Aug;17(8):1329-1341. doi: 10.1002/alz.12299. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33590953; PMCID: PMC8364861.
38. Barone DA, Henchcliffe C. Rapid eye movement sleep behavior disorder and the link to alpha-synucleinopathies. *Clin Neurophysiol*. 2018 Aug;129(8):1551-1564. doi: 10.1016/j.clinph.2018.05.003. Epub 2018 May 29. PMID: 29883833; PMCID: PMC6495539.
39. Liesinger AM, Graff-Radford NR, Duara R, Carter RE, Hanna Al-Shaikh FS, Koga S, Hinkle KM, DiLello SK, Johnson MF, Aziz A, Ertekin-Taner N, Ross OA, Dickson DW, Murray ME. Sex and age interact to determine clinicopathologic differences in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2018 Dec;136(6):873-885. doi: 10.1007/s00401-018-1908-x. Epub 2018 Sep 15. PMID: 30219939; PMCID: PMC6280837.
40. Tsiknia AA, Edland SD, Sundermann EE, Reas ET, Brewer JB, Galasko D, Banks SJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Sex differences in plasma p-tau181 associations with Alzheimer's disease biomarkers, cognitive decline, and clinical progression. *Mol Psychiatry*. 2022 Oct;27(10):4314-4322. doi: 10.1038/s41380-022-01675-8. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35768637; PMCID: PMC9718670.
41. Koran MEI, Wagener M, Hohman TJ; Alzheimer's Neuroimaging Initiative. Sex differences in the association between AD biomarkers and cognitive decline. *Brain Imaging Behav*. 2017 Feb;11(1):205-213. doi: 10.1007/s11682-016-9523-8. PMID: 26843008; PMCID: PMC4972701.

42. Bridel C, van Wieringen WN, Zetterberg H, Tijms BM, Teunissen CE; and the NFL Group; Alvarez-Cermeño JC, Andreasson U, Axelsson M, Bäckström DC, Bartos A, Bjerke M, Blennow K, Boxer A, Brundin L, Burman J, Christensen T, Fialová L, Forsgren L, Frederiksen JL, Gisslén M, Gray E, Gunnarsson M, Hall S, Hansson O, Herbert MK, Jakobsson J, Jessen-Krut J, Janelidze S, Johannsson G, Jonsen M, Kappos L, Khademi M, Khalil M, Kuhle J, Landén M, Leinonen V, Logroscino G, Lu CH, Lycke J, Magdalinos NK, Malaspina A, Mattsson N, Meeter LH, Mehta SR, Modvig S, Olsson T, Paterson RW, Pérez-Santiago J, Piehl F, Pijnenburg YAL, Pyykkö OT, Ragnarsson O, Rojas JC, Romme Christensen J, Sandberg L, Scherling CS, Schott JM, Sellebjerg FT, Simone IL, Skillbäck T, Stilund M, Sundström P, Svenningsson A, Tortelli R, Tortorella C, Trentini A, Troiano M, Turner MR, van Swieten JC, Vågberg M, Verbeek MM, Villar LM, Visser PJ, Wallin A, Weiss A, Wikkelsø C, Wild EJ. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 Sep 1;76(9):1035-1048. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1534. PMID: 31206160; PMCID: PMC6580449.
43. Mielke MM, Syrjänen JA, Blennow K, Zetterberg H, Skoog I, Vemuri P, Machulda MM, Graff-Radford J, Knopman DS, Jack CR Jr, Petersen RC, Kern S. Comparison of variables associated with cerebrospinal fluid neurofilament, total-tau, and neurogranin. *Alzheimers Dement.* 2019 Nov;15(11):1437-1447. doi: 10.1016/j.jalz.2019.07.009. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31668594; PMCID: PMC6874755.
44. Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, Ashton NJ, Pascoal TA, Lussier F, Karikari TK, Hourregue C, Cognat E, Dumurgier J, Stevenson J, Rahmouni N, Pallen V, Poltronetti NM, Salvadó G, Shekari M, Operto G, Gispert JD, Minguillon C, Fauria K, Kollmorgen G, Suridjan I, Zimmer ER, Zetterberg H, Molinuevo JL, Paquet C, Rosa-Neto P, Blennow K, Suárez-Calvet M; Translational Biomarkers in Aging and Dementia (TRIAD) study, Alzheimer's and Families (ALFA) study, and BioCogBank Paris Lariboisière cohort. Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Across the Alzheimer Disease Continuum. *JAMA Neurol.* 2021 Dec 1;78(12):1471-1483. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3671. PMID: 34661615; PMCID: PMC8524356.
45. Edwards L, La Joie R, Iaccarino L, Strom A, Baker SL, Casaletto KB, Cobigo Y, Grant H, Kim M, Kramer JH, Mellinger TJ, Pham J, Possin KL, Rosen HJ, Soleimani-Meigooni DN, Wolf A, Miller BL, Rabinovici GD. Multimodal neuroimaging of sex differences in cognitively impaired patients on the Alzheimer's continuum: greater tau-PET retention in females. *Neurobiol Aging.* 2021 Sep;105:86-98. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.04.003. Epub 2021 Apr 22. PMID: 34049062; PMCID: PMC8820163.

## CAPÍTULO 9

# Sueño. Diferencias de género en trastornos del sueño

### **Coordinadora:**

Elena Muñoz Farjas

### **Autoras:**

Sara Ballesta Martínez

Elena Muñoz Farjas





## 9.1 DIFERENCIAS DE GÉNERO EN TRASTORNOS DEL SUEÑO

*Elena Muñoz Farjas - Sara Ballesta Martínez*

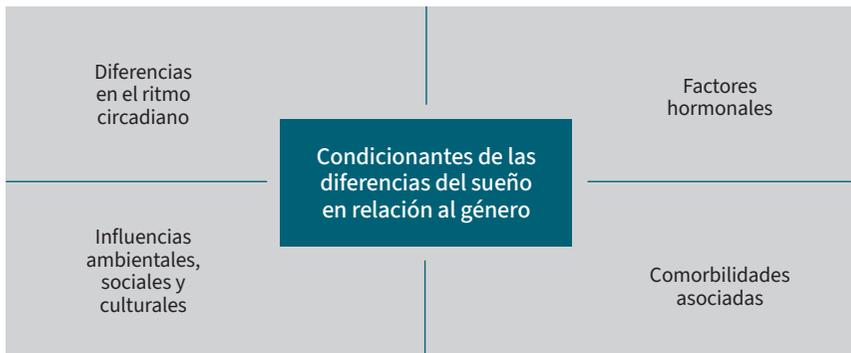
### 9.1.1 Introducción

El sueño y los trastornos del sueño en las mujeres son en el momento actual un problema infrarreconocido, que no obstante ha recibido mayor atención en los últimos años. Las diferencias tanto de sexo (biológico y fisiológico) como de género (influencias ambientales, sociales y culturales sobre los factores biológicos) pueden ayudar a explicar por qué los hombres y las mujeres duermen de manera diferente y pueden ser la base de las diferencias en los trastornos del sueño (TS)<sup>1</sup> (Tabla 1. Clasificación Internacional de los trastornos de sueño-3 (ICDS-3)<sup>2</sup>). Para comprender el papel de las diferencias sexuales en el sueño la Society for Women's Health Research<sup>3</sup> en 2013 convocó a un panel interdisciplinario de expertos en el sueño.

Las diferencias en el sueño en relación al sexo (Figura 1), que suelen comenzar a partir de la menarquia, podrían explicarse por diferentes factores<sup>4</sup>:

- **Factores hormonales:** los TS de las mujeres son más pronunciados durante los períodos de la vida caracterizados por un cambio hormonal significativo (menstruación, embarazo/lactancia, perimenopausia y posmenopausia). En modelos animales las

**Figura 1.** Condicionantes de las diferencias del sueño en relación al género



hormonas ejercen un control sobre el sistema hipocretina-orexina mayor en hembras, que podría darse también en humanos.

- **Las diferencias en el ritmo circadiano:** las mujeres a menudo tienen un calendario circadiano más temprano, lo que significa una tendencia tanto a acostarse como a despertarse más temprano.
- **Influencias ambientales, sociales y culturales sobre los factores biológicos:** por ejemplo condicionan los patrones y la higiene del sueño y también la forma en que las mujeres y los hombres informan los síntomas.
- **Comorbilidades asociadas:** mayor prevalencia de alteraciones del estado de ánimo en mujeres, que suelen asociarse con alteraciones en el sueño.

En general, en todas las etapas hormonales las mujeres refieren más problemas de sueño que los hombres, pero esta percepción de una peor calidad del sueño no se refleja en medidas polisomnográficas.

Otro aspecto que no se debe perder de vista es que los fármacos utilizados para tratar la mayor parte de los trastornos del sueño se designan como medicamentos de clase C, esto es, pueden tener riesgos potenciales sobre la mujer embarazada, si bien pueden usarse si los beneficios esperados lo justifican, y algunos no se metabolizan igual según el sexo, por ejemplo zolpidem<sup>5,6</sup>.

<b>Tabla 1. Trastornos del sueño según ICSD-3</b>	
<b>Categorías de la ICSD-3</b>	
<b>Insomnio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insomnio crónico</li> <li>• Insomnio agudo</li> <li>• Otros trastornos de insomnio</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Síntomas aislados y variantes normales</i></li> <li>• Excesivo tiempo en cama</li> <li>• Dormidor corto</li> </ul>
<b>Trastornos respiratorios del sueño</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de apnea obstructiva durante el sueño</li> <li>• Síndromes de apnea central</li> <li>• Síndrome de hipoventilación durante el sueño</li> <li>• Síndrome de hipoxemia nocturna</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Síntomas aislados y variantes normales</i></li> <li>• Ronquido y catatrenia</li> </ul>
<b>Hipersomnias de origen central</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Narcolepsia tipo 1 y 2</li> <li>• Hipersomnias idiopáticas</li> <li>• Hipersomnias recurrentes</li> <li>• Síndrome de Kleine-Levin</li> <li>• Hipersomnias secundarias a trastorno médico</li> <li>• Hipersomnias secundarias a fármaco o sustancia</li> <li>• Hipersomnias secundarias a trastorno psiquiátrico</li> <li>• Síndrome de sueño insuficiente</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Síntomas aislados y variantes normales</i></li> <li>• Dormidor largo</li> </ul>
<b>Trastornos del ritmo circadiano (ciclo sueño-vigilia)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno por retraso de fase de sueño</li> <li>• Trastorno por adelanto de fase de sueño</li> <li>• Trastorno de ritmo irregular vigilia-sueño</li> <li>• Trastornos de ritmo vigilia-sueño que no dura 24 horas</li> <li>• Trastornos de trabajo por turnos</li> <li>• Trastorno de cambio de hora o jet lag</li> <li>• Otros trastornos del ritmo circadiano no especificados</li> </ul>

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 1)

Categorías de la ICSD-3	
<b>Parasomnias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parasomnias NREM</li> <li>• Parasomnias REM</li> <li>• Otras parasomnias</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Síntomas aislados y variantes normales</i></li> <li>• Somniloquios</li> </ul>
<b>Trastorno del movimiento durante el sueño</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de piernas inquietas</li> <li>• Trastorno por movimientos periódicos de piernas</li> <li>• Trastorno por movimientos rítmicos durante el sueño</li> <li>• Mioclonias propioespinales al inicio del sueño</li> <li>• Mioclono benigno de la infancia durante el sueño</li> <li>• Bruxismo</li> <li>• Calambres nocturnos</li> <li>• Trastorno de movimientos durante el sueño debido a enfermedad médica</li> <li>• Trastorno de movimientos durante el sueño debido a medicación o sustancia</li> <li>• Trastorno de movimientos durante el sueño no especificados</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Síntomas aislados y variantes normales</i></li> <li>• Mioclonias hípnicas</li> <li>• Mioclonias fragmentarias excesivas</li> <li>• Temblor podal hipnagógico</li> <li>• Activación alternante de los músculos de las piernas</li> </ul>

### 9.1.2 Trastornos de sueño en las diferentes etapas hormonales de la mujer

- **Infancia:** durante esta etapa las diferencias en TS entre los dos sexos son escasas, aunque sí que parece que las niñas duermen más y tienen menos fragmentación del sueño<sup>7</sup>. También está descrito que las parasomnias no REM (movimientos oculares rápidos —REM por sus siglas en inglés—), son más frecuentes en niños<sup>3</sup> que en niñas, y dentro de estas, en las niñas es más frecuente el sonambulismo.
- **Adolescencia:** las principales diferencias sexuales en el sueño surgen con la menarquia, y la liberación cíclica de estradiol y progesterona. Estas hormonas están impli-

cadadas en la regulación de diferentes funciones fisiológicas, incluido el ciclo sueño-vigilia, y en el control de la temperatura corporal, estrechamente relacionadas.

La pubertad está asociada con un aumento de 3,4 veces en la prevalencia de síntomas de insomnio en niñas, y un aumento de 2,1 veces en niños. A partir de ese momento la brecha sexual en el insomnio se incrementa progresivamente, lo cual se relaciona tanto con los cambios hormonales como con los otros factores asociados<sup>7</sup>.

Las adolescentes afectadas de síndrome apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS) tienen una menor gravedad y menor índice apnea-hipopnea (IAH)<sup>9</sup> que sus congéneres masculinos, diferencias moduladas por los cambios hormonales y el índice de obesidad<sup>10,11</sup>.

La deuda de sueño crónica en la adolescencia, que surge de la convergencia de influencias biológicas (ej.: cronotipo, hormonas...), psicológicas y socioculturales (ej.: control parental y uso de medios electrónicos...)<sup>12</sup> es más grave en las adolescentes<sup>13</sup>.

- **Etapa reproductiva:** la mayoría de los estudios han encontrado cambios en la arquitectura del sueño a lo largo de las fases del ciclo menstrual, en especial en la fase lútea, en la que se registra una menor eficiencia y calidad del sueño en comparación con la fase folicular, lo cual se podría relacionar con los síntomas sistémicos típicos del síndrome premenstrual. De hecho, las mujeres con síndrome premenstrual describen sueños más desagradables, mayor número de despertares nocturnos, e insomnio con más frecuencia que las que no lo tienen.

La influencia hormonal es un desencadenante de la mayoría de los TS en mujeres, no obstante suele asociarse a otros condicionantes.

Las mujeres tienen un 28 % más de riesgo de referir insomnio que los varones de similar edad, y la gravedad del insomnio es 2 veces más elevada en mujeres con irregularidad del ciclo menstrual<sup>14</sup>, pero se implica la coexistencia de alteraciones del estado de ánimo.

Las mujeres tienen la mitad de riesgo que los hombres de padecer SAHS (17 % frente a 34 %), no obstante, en las clínicas de sueño las mujeres representan hasta el 40-50 % de la casuística<sup>15</sup>. Las quejas que refieren las mujeres afectadas de SAHS (dificultad para dormir, somnolencia, fatiga...) son distintas a las de los hombres, y orientan más hacia otros diagnósticos como insomnio, excesiva somnolencia diurna, etc., por lo que a menudo son infradiagnosticadas e infratratadas en comparación con los hombres<sup>16</sup>. En las series de pacientes con SAHS y obesidad severa candidatos

a la cirugía bariátrica, se incluyen más mujeres que hombres, lo que está relacionado con: un peor perfil metabólico<sup>17</sup> en mujeres, con notable mejoría del SHAS tras la cirugía<sup>18</sup>, y el factor hormonal, apoyado por que las mujeres posmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal tienen tasas más bajas de SAHS<sup>19</sup>.

En los trastornos centrales de hipersomnolencia no se describe influencia por sexo en la prevalencia, ni en las puntuaciones en las escalas de somnolencia<sup>20</sup>, sí en las manifestaciones clínicas de debut, por ejemplo la cataplejía en mujeres aparece a una edad más temprana<sup>21</sup>, y en los parámetros del test de latencias múltiples, que son peores en mujeres<sup>22</sup>. La hipersomnolencia idiopática con sueño prolongado es la única entidad clínica de este epígrafe con un claro predominio femenino<sup>23,24</sup>.

La ICDS-3 contempla en sus epígrafes la hipersomnolencia relacionada con la menstruación como una variante del síndrome de Kleine-Levin, aplicable a los episodios de hipersomnolencia asociados exclusivamente con la menstruación (antes o durante la misma). Se ha descrito su asociación con alimentación compulsiva, desinhibición sexual, y estado de ánimo depresivo.

Las alteraciones del ritmo circadiano en mujeres en edad fértil pueden ir asociadas a la alteración de patrones hormonales, que pueden resultar en trastornos reproductivos y de la fertilidad<sup>25</sup>.

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es casi dos veces más común en mujeres que en hombres, relacionado con factores hormonales (elevados niveles de estradiol), y metabólicos, (necesidades de hierro y folatos). Además se describe una comorbilidad considerable del SPI con enfermedades que son particularmente comunes en las mujeres, en particular la migraña<sup>26</sup>, otros trastornos del sueño<sup>27</sup>, la depresión y la ansiedad<sup>28</sup>. Los fármacos que tratan estos trastornos pueden, de hecho, ser los responsables<sup>29,30</sup>.

- **Embarazo:** los TS los experimentan más del 80 % de las mujeres embarazadas<sup>31</sup>, en especial en el tercer trimestre<sup>32</sup>, tanto por las variaciones hormonales del embarazo y la lactancia<sup>33</sup> como por los cambios físicos propios del embarazo<sup>34</sup>. El embarazo puede exacerbar trastornos del sueño ya presentes o desencadenar otros nuevos.

La prevalencia global del insomnio durante el embarazo está en torno al 38 %<sup>35,36</sup> en el primer trimestre, con una prevalencia al final del embarazo de hasta el 60 %.

El SAHS es de dos a tres veces más frecuente entre las mujeres embarazadas que entre las mujeres no embarazadas en edad fértil. Es un factor de riesgo independiente

para la hipertensión gestacional, preeclampsia y diabetes gestacional<sup>37,38</sup>. Su prevalencia aumenta a medida que progresa el embarazo, afectando en el tercer trimestre hasta al 30 % de las embarazadas<sup>39</sup>. Se incrementa también la posibilidad de roncar porque el incremento del volumen intersticial provoca edema de las vías respiratorias superiores y congestión nasal<sup>40</sup>.

En las mujeres embarazadas afectas por hipersomnias centrales, el principal problema está en el mantenimiento o no del tratamiento farmacológico:

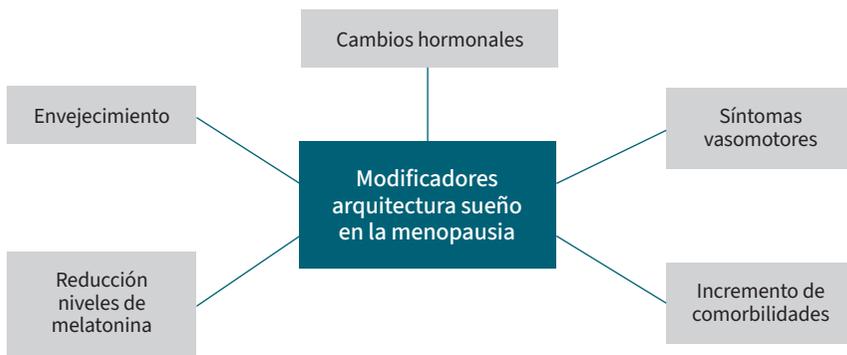
- ▶ si se mantiene, por aspectos relacionados con la seguridad de los fármacos sobre el feto y el recién nacido,
- ▶ si se suspende porque es una etapa con mayores problemas de sueño que, en esta etapa, se pueden exacerbar.

En algunos estudios observacionales se ha descrito mayor incidencia de intolerancia a la glucosa, anemia y parto por cesárea en estas pacientes que condicionan la atención neonatal<sup>41</sup>. Aunque es raro, se ha informado cataplejía inducida por el parto<sup>42</sup>.

Pocos estudios analizan las parasomnias durante el embarazo. Se describe o bien un incremento o estabilidad de las parasomnias NREM<sup>43,44</sup>, relacionable con la calidad de sueño en esta etapa<sup>45</sup>. La mayoría de las publicaciones coincide en un incremento de la parálisis del despertar durante el embarazo<sup>46</sup>. Las parasomnias REM tienden a incrementarse, en especial las pesadillas<sup>47</sup>.

El SPI afecta a una de cada 5 embarazadas, y en muchas ocasiones es el momento de debut. Su prevalencia también aumenta con la progresión del embarazo, pasando de un 8 % en el primer trimestre a un 22 % en el tercero, para reducirse a un 4 % tras el parto, y con la paridad (tanto más frecuente cuantos más embarazos). Se ha descrito relación con las fluctuaciones hormonales, factores metabólicos (metabolismo del hierro, de folatos, de zinc y de magnesio), la deficiencia de vitamina D, y los factores genéticos.

- **Perimenopausia:** la arquitectura del sueño en la transición a la menopausia se modifica tanto por influencia hormonal, (el incremento de FSH y del estradiol, se asocian a una peor calidad del sueño<sup>48</sup> y una mayor dificultad de conciliación<sup>49</sup>) como por el envejecimiento, el incremento de comorbilidades, el desarrollo de los síntomas vasomotores, y la reducción significativa de los niveles de melatonina (relacionada con una disrupción del ritmo circadiano) (Figura 2). En esta fase, la ansiedad, los factores estresantes y la mala salud pueden provocar TS, estos también pueden conducir en esta etapa a una peor salud y calidad de vida, un estado de ánimo deprimido y una menor productividad laboral<sup>50,51</sup>.

**Figura 2.** Modificadores de la arquitectura del sueño en la menopausia

La prevalencia de los TS en esta fase es variable, oscilando entre el 16 % y el 42 % en mujeres premenopáusicas, entre el 39 % y el 47 % en mujeres perimenopáusicas y entre el 35 % y el 60 % en mujeres posmenopáusicas<sup>52,53</sup>, mucho mayor, en general, que en varones. La correlación de estos síntomas con hallazgos polisomnográficos es, una vez más, poco concluyente, algunos no han encontrado diferencias<sup>54,55</sup> mientras que otros han detectado un incremento de sueño NREM<sup>56,57</sup>. El estudio realizado por Lampio<sup>58</sup> y colaboradores describía un incremento del tiempo en vigilia después del inicio del sueño y una disminución del tiempo total de sueño tras ajustar por síntomas vasomotores y el estado de ánimo, sin clara correlación con los niveles de FSH.

El insomnio es aproximadamente 1,5 veces más común en mujeres que en hombres, llegando a afectar hasta al 40 % de las mujeres mayores de 65 años. Se sabe que la probabilidad de que tener insomnio crónico aumenta con la gravedad de los sofocos<sup>59</sup>.

El incremento de la incidencia de SHAS en mujeres posmenopáusicas, que llega a 67 %<sup>60</sup>, está más en relación con cambios anatómicos que hormonales. El cuadro clínico presenta diferencias respecto a varones, las mujeres son más sintomáticas con un IHA más bajo en comparación con los hombres, tienen una obstrucción parcial de las vías respiratorias superiores más prolongada, y reportan insomnio como un síntoma de TRS con mayor frecuencia<sup>61,62</sup> por eso son infradiagnosticadas e infratratadas<sup>63</sup>.

Las mujeres posmenopáusicas también tienen más probabilidades de tener un avance de fase de 1 h y es más probable que expresen un cronotipo «matutino» en comparación con las mujeres premenopáusicas<sup>64</sup>.

La edad de presentación del trastorno de conducta del sueño REM en mujeres es más tardía que en varones, pero la progresión no difiere según el sexo<sup>65</sup>.

Los movimientos periódicos de las extremidades (MPP) y las apneas son los mejores predictores de una menor eficiencia del sueño en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas que informan TS<sup>66</sup>. El vínculo entre las hormonas reproductivas y la MPP no está claro y se necesitan más estudios sobre las funciones del estrógeno y la progesterona<sup>67</sup>. Se cree que puede estar más relacionado con el envejecimiento que con los cambios hormonales.

(En la **tabla 2** se recogen los TS más prevalentes según el sexo. En la **tabla 3** se resumen los síntomas más habituales referidos por la mujer según su etapa reproductiva).

**Tabla 2.** Predominio de los trastornos del sueño según sexo

	<b>Insomnio</b>	<b>TRS</b>	<b>T centrales de hipersomnolencia</b>	<b>T ritmo circadiano</b>	<b>Parasomnias</b>	<b>T movimientos relacionados con el sueño</b>
<b>Predominio femenino</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insomnio agudo y crónico</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersomnias menstruales</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesadillas</li> <li>• Trastorno alimentario relacionado con el sueño</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SPI</li> </ul>
<b>Predominio masculino</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndromes de apnea central del sueño</li> <li>• Síndromes de apnea obstructiva del sueño</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Kleine-Levin</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonambulismo</li> <li>• Despertares confusionales</li> <li>• Sexosmia</li> <li>• T conducta sueño REM</li> <li>• Terrores nocturnos</li> <li>• Parálisis del despertar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPP</li> <li>• Calambres durante el sueño</li> </ul>
<b>Sin predominio por sexo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inadecuada higiene del sueño</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de hipoventilación congénita central</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersomnias idiopáticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno por retraso de fase de sueño</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somniquios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPP</li> </ul>

**Tabla 3.** Relación entre la etapa reproductiva de la mujer y diferencias en las quejas referidas al sueño respecto al sexo masculino

<b>Fase</b>	Síntomas referidos sexo femenino
<b>Infancia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más horas de sueño</li> <li>• Menor fragmentación del sueño</li> </ul>
<b>Etapa reproductiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación entre los trastornos de sueño e irregularidad del ciclo menstrual</li> <li>• Peor calidad de sueño en la fase lútea</li> <li>• Menor eficiencia del sueño en la fase lútea</li> </ul>
<b>Embarazo y lactancia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento de las alteraciones del sueño preexistentes o aparición de estas a medida que progresa el embarazo</li> <li>• Excesiva somnolencia diurna</li> <li>• Peor calidad de sueño</li> <li>• Mayor número de despertares durante el sueño</li> </ul>
<b>Menopausia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tendencia a un cronotipo matutino</li> <li>• Peor calidad de sueño</li> <li>• Menor eficiencia de sueño</li> <li>• Mayor número de despertares durante el sueño</li> </ul>

<sup>68</sup>Polo-Kantola P, Rauhala E, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Estrogen replacement therapy and nocturnal periodic limb movements: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2001;97(4):548-554.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Krishnan V, Collop NA. Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:383-9.
2. Michael J. Sateia, MD. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Highlights and Modifications. *CHEST* 2014 Nov;146(5):1387-1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970.
3. Mallampalli MP, Carter CL. Exploring Sex and Gender Differences in Sleep Health: A Society for Women's Health Research Report. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 Jul 1;23(7):553-562. doi: 10.1089/jwh.2014.4816.
4. Yaqoot F, MTech, Suhail A.R. Doi, MBBS, Jake M. Najman, and Abdullah Al Mamun. Exploring Gender Difference in Sleep Quality of Young Adults: Findings from a Large Population Study. *Clin Med Res*. 2016;14(3-4):138-144. doi: 10.3121/cmr.2016.1338.
5. Sabra SI, Neylan T. Patterns of Zolpidem Use in Male and Female Veterans Following Revised FDA Dosing Guidelines. *J Clin Sleep Med*. 2018 Jul 15;14(7):1093-1094.
6. Kim HM, Gerlach LB, Yosef M, Stano C, Conroy DA, Valenstein M, et al. Responsiveness of Veterans Affairs Health Care System to Zolpidem Safety Warnings. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(7):1135-1141.
7. Franco P, Putois B, Guyon A, Raoux A, Papadopoulou M, Guignard-Perret A, et al. Sleep during development: Sex and gender differences. *Sleep Med Rev*. 2020;51:101276. doi.org/10.1016/j.smr.2020.101276.
8. Senel GB, Kizilkilic EK, Karadeniz D. Restless sleep disorder in children with NREM parasomnias. *Sleep* 2021; Volume 44 (7) zsab049. doi.org/10.1093/sleep/zsab049.
9. Kang KT, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Age and gender-related characteristics in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(6):1520-1526. doi: 10.1002/ppul.25900.
10. Brockmann PE, Koren D, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Gender dimorphism in pediatric OSA: is it for real? *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;245:83-88.
11. Chou CH, Kang KT, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Central sleep apnea in obese children with sleep-disordered breathing. *Int J Obes*. 2014;38(1):27-31.
12. Carskadon MA. Sleep in adolescents: the perfect storm. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:637-47.
13. Paschke K, Laurenz L, Thomasius R. Chronic Sleep Reduction in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Oct 2;117(40):661-667. doi: 10.3238/arztebl.2020.0661.
14. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297-307.
15. Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, et al. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J* 2013;41:610-615.
16. Bonsignore MR, Saaresranta T, Riha RT. Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2019 6 de noviembre;28(154):190030. doi: 10.1183/16000617.0030-2019.
17. Llanos OL, Galiatsatos P, Guzmán-Vélez E, et al. Pharyngeal collapsibility during sleep is elevated in insulin-resistant females with morbid obesity. *Eur Respir J* 2016;47:1718-1726.
18. Miras AD, Kamocka A, Patel D, et al. Obesity surgery makes patients healthier and more functional: real world results from the United Kingdom National Bariatric Surgery Registry. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:1033-1040.

19. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med.* 2019 Sep;86(9 Suppl 1):2-9. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.02.
20. Ohayon M.M., Priest R.G., Zulley J., Smirne S., Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population, *Neurology* 2002; 58, 1826-1833.
21. Piilgaard L., Rose L., Gylling Hviid C., Kohlmeier K.A., Rahbek Kornum B. Sex-related difference within sleep-wake dynamics, cataplexy, and EEG fast-delta power in narcolepsy mouse model. *Sleep.* 2022;45:zsac058. doi: 10.1093/sleep/zsac058.
22. Won C., Mahmoudi M., Purvis T., Mathur A., Mohsenin V. The impact of gender on timeliness of narcolepsy diagnosis. *J. Clin. Sleep Med.* 2014;10:89-95. doi: 10.5664/jcsm.3370
23. Vernet C., Arnulf I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: A controlled series of 75 patients. *Sleep.* 2009;32:753-759. doi: 10.1093/sleep/32.6.753.
24. Nevsimalova S., Susta M., Prihodova I., Maurowich Horvat E., Milata M., Sonka K. Idiopathic hypersomnia: A homogeneous or heterogeneous disease?. *Sleep Med.* 2021;80:86-91. doi: 10.1016/j.sleep.2021.01.031.
25. Sydney Kaye Willis, Elizabeth Elliott Hatch, and Lauren Anne Wise. Sleep and female reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019, 31:222-227. doi:10.1097/GCO.0000000000000554.
26. Yang X., Liu B., Yang B., Li S., Wang F., Li K., Hu F., et al. Prevalence of restless legs syndrome in individuals with migraine: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurol. Sci.* 2018;39:1927-1934. doi: 10.1007/s10072-018-3527-7.
27. Li Y., Munger K.L., Batool-Anwar S., De Vito K., Ascherio A., Gao X. Association of multiple sclerosis with restless legs syndrome and other sleep disorders in women. *Neurology.* 2012;78:1500-1506.
28. Hornyak M. Depressive disorders in restless legs syndrome. *CNS Drugs.* 2010;24:89-98. doi: 10.2165/11317500-000000000-00000.
29. Patatanian E., Claborn M.K. Drug-induced restless legs syndrome. *Ann. Pharmacother.* 2018;52:662-672. doi: 10.1177/1060028018760296.
30. Aggarwal S., Dodd S., Berk M. Restless leg syndrome associated with olanzapine: A case series. *Curr. Drug Saf.* 2010;5:129-131. doi: 10.2174/157488610790936187.
31. National Sleep Foundation Sleeping By the trimesters: 1st trimester. <https://www.sleepfoundation.org/articles/sleeping-trimesters-1st-trimester>.
32. Liu, H., Li, H., Li, C., Chen, L.; Zhang, C., Liu, Z., et al. Associations between Maternal Sleep Quality throughout Pregnancy and Newborn Birth Weight. *Behav. Sleep Med.* 2021, 19, 57-69.
33. Lee K.A. Alterations in sleep during pregnancy and postpartum: a review of 30 years of research. *Sleep Med Rev.* 1998;2(4):231-242.
34. Pengo M.F., Won C.H., Bourjeily G. Sleep in women across the life span. *Chest.* 2018;154(1):196-206.
35. Okun M.L., Kline C.E., Roberts J.M., Wettlaufer B., Glover K., Hall M. Prevalence of sleep deficiency in early gestation and its associations with stress and depressive symptoms. *J Women's Health (Larchmt)* 2013;22(12):1028-1037.
36. Okun M.L., Buysse D.J., Hall M.H. Identifying insomnia in early pregnancy: validation of the Insomnia Symptoms Questionnaire (ISQ) in pregnant women. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(6):645-654.

37. Laposky AD, Pemberton VL. Sleep-Disordered Breathing and Pregnancy-Related Cardiovascular Disease *J Women's Health (Larchmt)*. 2021 Feb;30(2):194-198. doi: 10.1089/jwh.2020.8869.
38. Facco FL, Parker CB, Reddy UM, et al. Association between sleep-disordered breathing and hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2017;129:31-41.
39. Bourjeily G, Raker C, Paglia MJ, Ankner G, O'Connor K. Patient and provider perceptions of sleep-disordered breathing assessment during prenatal care: A survey-based observational study. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6:211-219.
40. Oyiengo D., Louis M., Hott B., Bourjeily G. Sleep disorders in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2014;35(3):571-587.
41. Maurovich-Horvat E., Kemlink D., Hogl B. Narcolepsy and pregnancy: a retrospective European evaluation of 249 pregnancies. *J Sleep Res*. 2013;22(5):496-512.
42. Ping L.S., Yat F.S., Kwok W.Y. Status cataplecticus leading to the obstetric complication of prolonged labor. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(1):56-57.
43. Cai X.-H., Xie Y.-P., Li X.-C., Qu W.-L., Li T., Wang H.-X., et al. The prevalence and associated risk factors of sleep disorder-related symptoms in pregnant women in China. *Sleep Breath*. 2012;17:951-956. doi: 10.1007/s11325-012-0783-2.
44. Hedman C., Pohjasvaara T., Tolonen U., Salmivaara A., Myllylä V.V. Parasomnias decline during pregnancy. *Acta Neurol. Scand*. 2002;105:209-214. doi: 10.1034/j.1600-0404.2002.10060.x.
45. Mindell J.A., Cook R.A., Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep Med*. 2015;16:483-488. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.006.
46. Bušková J, Miletínová E, Králová R, Dvořáková T, Faridová AT, et al. Parasomnias in Pregnancy. 2023;13(2):357. doi: 10.3390/brainsci13020357.
47. Schredl M., Gilles M., Wolf I., Peus V., Scharholz B., Sütterlin M., et al. Nightmare frequency in last trimester of pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016; 16:346. doi: 10.1186/s12884-016-1147-x.
48. Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med*. 2010;28:404-421.
49. Kravitz HM, Zhao X, Bromberger JT, et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep*. 2008;31(7):979-990.
50. Hammam RA, Abbas RA, Hunter MS. Menopause and work--the experience of middle-aged female teaching staff in an Egyptian governmental faculty of medicine. *Maturitas*. 2012;71(3):294-300.
51. Simon JA, Reape KZ. Understanding the menopausal experiences of professional women. *Menopause*. 2009;16(1):73-76.
52. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38:567-586.
53. Mirer A.G., Young T., Palta M., Benca R.M., Rasmuson A., Peppard P.E. Sleep-disordered breathing and the menopausal transition among participants in the Sleep in Midlife Women Study. *Menopause*. 2017;24(2):157-162.
54. Campbell IG, Bromberger JT, Buysse DJ, Hall MH, Hardin KA, Kravitz HM, et al. Evaluation of the association of menopausal status with delta and beta EEG activity during sleep. *Sleep*. 2011;34(11):1561-1568.

55. Kalleinen N, Polo-Kantola P, Himanen SL, Alhola P, Joutsen A, Urril AS, et al. Sleep and the menopause —do postmenopausal women experience worse sleep than premenopausal women? *Menopause Int.* 2008;14(3):97-104.
56. Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep.* 2003;26(6):667-672.
57. Hachul H, Frange C, Bezerra AG, Hirotsu C, Pires GN, Andersen ML et al. The effect of menopause on objective sleep parameters: data from an epidemiologic study in Sao Paulo, Brazil. *Maturitas* 2015;80(2):170-178.
58. Lampio L, Polo-Kantola P, Himanen SL, Kurki S, Huupponen E, Engblom J, et al. Sleep during menopausal transition: A six-year follow-up. *Sleep.* 2017;40(7). doi: 10.1093/sleep/zsx090.
59. Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1262-1268.
60. Lee J, Han JS, Cho HH, Kim MR. Sleep disorders and menopause. *J Menopausia Med.* 2019;25(2):83-87. doi: 10.6118/jmm.19192.
61. Anttalainen U, Tenhunen M, Rimpilä V, Polo O, Rauhala E, Himanen SL et al. Prolonged partial upper airway obstruction during sleep - an underdiagnosed phenotype of sleep-disordered breathing. *Eur Clin Respir J.* 2016;3:31806.
62. Saaresranta T, Hedner J, Bonsignore MR, Riha R, McNicholas WT, Penzel T, et al. Clinical Phenotypes and Comorbidity in European Sleep Apnoea Patients. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163439.
63. Lindberg E, Benediktsdottir B, Franklin KA, Holm M, Johannessen A, Jogi L, et al. Women with symptoms of sleep-disordered breathing are less likely to be diagnosed and treated for sleep apnea than men. *Sleep Med.* 2017;35:17-22.
64. Gomez-Santos C., Saura C.B., Lucas J.A., Castell P., Madrid J.A., Garaulet M. Menopause status is associated with circadian- and sleep-related alterations. *Menopause.* 2016;23(6):682-690.
65. Noboru Takeuchi, Taeko Sasai-Sakuma, Yuichi Inoue. Gender differences in clinical findings and  $\alpha$ -synucleinopathy-related markers in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2020;66:216-219. doi: 10.1016/j.sleep.2019.11.1261.
66. Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause.* 2007;14(5):826-829.
67. Hachul H, Bittencourt LR, Andersen ML, Haidar MA, Baracat EC, Tufik S. Effects of hormone therapy with estrogen and/or progesterone on sleep pattern in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(3):207-212.
68. Polo-Kantola P, Rauhala E, Erkkola R, Irtala K, Polo O. Estrogen replacement therapy and nocturnal periodic limb movements: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2001;97(4):548-554.



## CAPÍTULO 10

# Neurooncología

### **Coordinadora:**

María Elena Erro Aguirre

### **Autoras:**

María Elena Erro Aguirre

Carlota Jaúregui Larrañaga

Raquel Tena Cucala





## 10.1 TUMORES CEREBRALES EN LA MUJER

*María Elena Erro Aguirre*

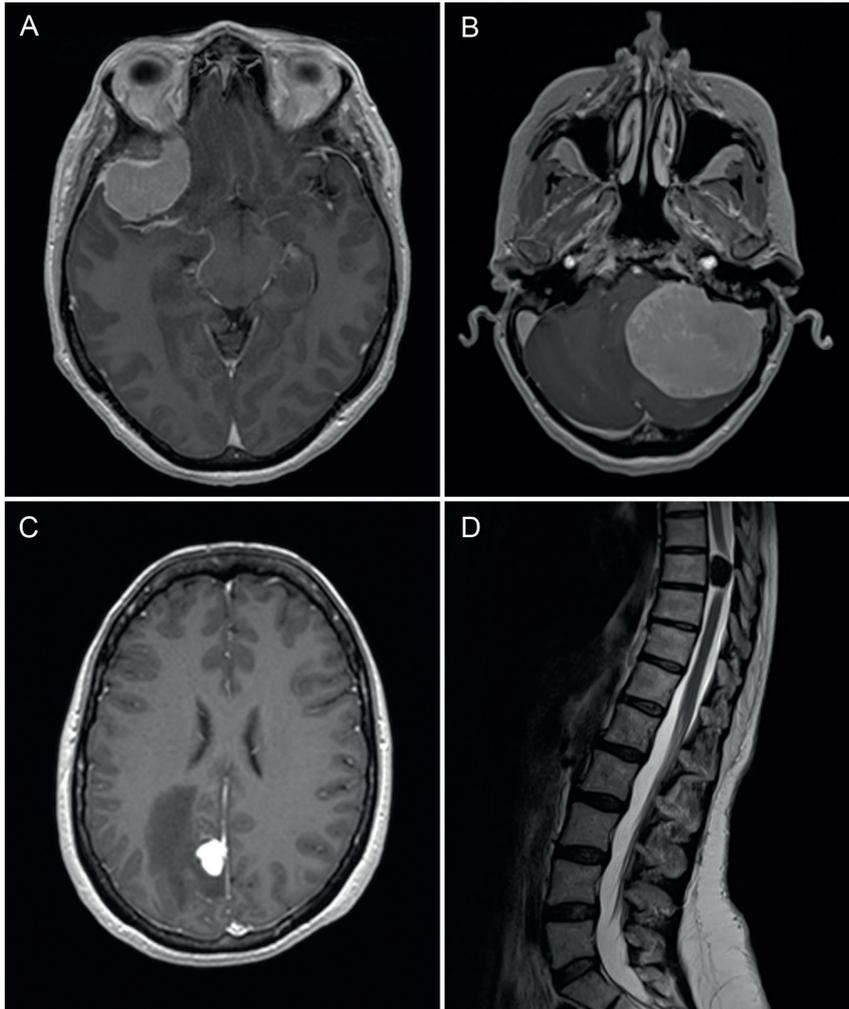
### 10.1.1 Meningiomas

Los meningiomas son los tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central (SNC) y representan aproximadamente el 20 % de todas las neoplasias<sup>1</sup>. Son tumores benignos y de crecimiento lento y la mayoría pueden permanecer asintomáticos durante toda la vida del paciente y descubrirse como lesiones incidentales. Los meningiomas son más frecuentes en mujeres que en hombres después de la pubertad, con un riesgo relativo (RR) de 2,5<sup>1</sup>. Representan el 15 % de los tumores intracraneales en mujeres en edad fértil y la incidencia global en la población femenina se estima en 8,36/100 000<sup>1</sup>. Los meningiomas en la mujer son con más frecuencia de bajo grado (Figura 1). Las hormonas sexuales podrían desempeñar un papel importante en las diferencias de género observadas, ya que son tumores que expresan receptores de estrógenos y progesterona (Figura 2)<sup>2</sup>.

La incidencia de meningioma durante el embarazo se sitúa en torno a 5,6 casos por cada 100 000 mujeres gestantes, y a pesar de su naturaleza benigna, sus características clínicas tienden a ser más agresivas durante el embarazo, probablemente como resultado de la respuesta del tumor a las hormonas circulantes y a los cambios hemodinámicos<sup>3</sup>. Hay descritos casos de rápido crecimiento de meningiomas durante el embarazo, sobre todo en los últimos 4 meses, cuando las concentraciones circulantes de progesterona son más elevadas. En estos casos se vuelven sintomáticos<sup>4</sup>. No está claro si el predominio de la localización paraselar de los meningiomas que se descubren durante el embarazo, región irrigada por la arteria carótida interna cuyas ramas son los principales vasos que rodean la hipófisis, podría deberse a un papel patogénico de las hormonas hipofisarias y, en particular, de la prolactina<sup>5</sup>.

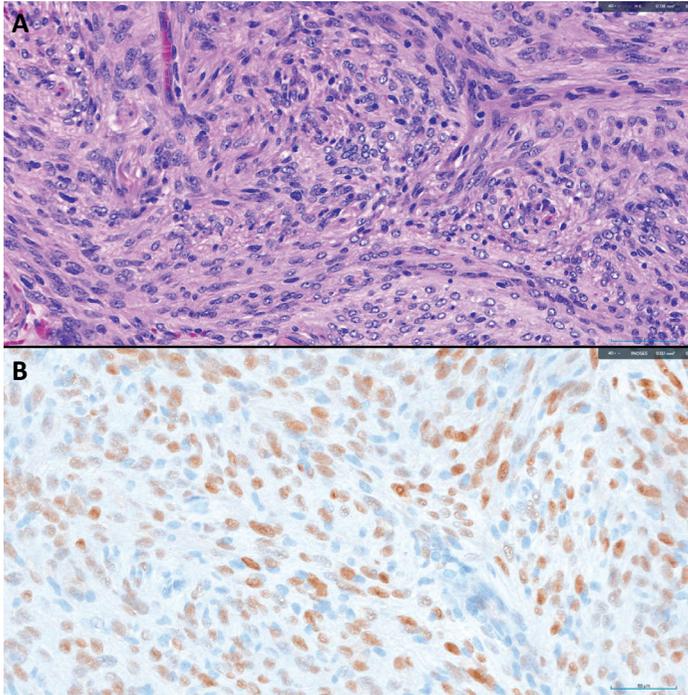
Los meningiomas diagnosticados incidentalmente, asintomáticos o con crecimiento lento no requieren ningún tratamiento durante el embarazo<sup>6</sup>. El tratamiento quirúrgico para el meningioma se recomienda en los casos con síntomas neurológicos graves y/o que pongan en peligro la vida y solo cuando no existan otras alternativas. Es necesario el abordaje multidisciplinar de la paciente<sup>7</sup>. Si la edad gestacional es baja, y la indicación de cirugía del meningioma es clara, se procedería al tratamiento durante el embarazo. El momento óptimo para el tratamiento quirúrgico del meningioma durante el embarazo suele ser objeto de debate, aunque parece ser el segundo trimestre, considerando los beneficios maternos esperados y los riesgos anestésico/quirúrgicos.

**Figura 1.** Composición de imágenes de diferentes localizaciones de meningiomas en distintas pacientes, todas mujeres



**A:** Meningioma con base implantación en ala mayor del esfenoides; **B:** Voluminoso meningioma de fosa posterior con efecto de masa sobre el cuarto ventrículo, que ocasionó hidrocefalia secundaria; **C:** Meningioma, en paciente con antecedente de carcinoma de mama, triple positivo tratado 9 años antes; **D:** Meningioma raquídeo que comprime y desplaza hacia atrás y a la derecha el cordón medular.

**Figura 2.** Composición de microfotografías de meningioma



**A:** tinción de hematoxilina-eosina; **B:** inmunotinción que muestra positividad a receptores de progesterona.

Los riesgos de la cirugía (y en particular de la anestesia general) durante el primer trimestre están relacionados principalmente con el aborto espontáneo, mientras que el aumento de las complicaciones materno-fetales después de la cirugía durante el tercer trimestre están relacionadas con cambios hemodinámicos en la madre y conducen a una mayor incidencia de parto prematuro<sup>4</sup>. En caso de indicación de cirugía, lo ideal consistiría en continuar con el embarazo en la medida de lo posible (al menos hasta las 32 semanas de gestación) e inducir el parto tras profilaxis adecuada del síndrome de distrés fetal respiratorio. El parto vaginal en presencia de un tumor cerebral puede provocar un aumento de la presión intracraneal debida a las maniobras de Valsalva durante la segunda fase del parto, por lo tanto, ante un meningioma con efecto de masa, debe considerarse el parto por cesárea electiva con anestesia general<sup>8</sup>.

La administración de corticoides no está contraindicada en el embarazo. El empleo prolongado de dexametasona se ha asociado a riesgo de reducción del crecimiento fetal intrauterino, supresión del eje fetal hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, hipoglucemia neonatal, inmunosupresión materna y mayor riesgo de sepsis neonatal. Si se requieren fármacos antiepilépticos (FAES), el levetiracetam o lamotrigina pueden utilizarse con seguridad durante todas las etapas del embarazo<sup>6</sup>.

Aunque las neoplasias malignas situadas a distancia del útero gestante pueden tratarse con seguridad con radioterapia (RT), no hay casos en la literatura médica de RT para meningioma durante el embarazo y, en el caso de estar indicada, podría realizarse después del parto. El diagnóstico por imagen preoperatorio y postoperatorio debe limitarse a lo estrictamente necesario<sup>9</sup>. La tomografía computarizada (TC) debe evitarse en el embarazo siempre que sea posible, dada la posibilidad de utilizar resonancia magnética (RM), aunque es relativamente seguro que una paciente se someta a una TC cerebral con un blindaje abdominal adecuado. La RM cerebral sin gadolinio suele ser suficiente y segura (1,5 T) para el diagnóstico y la planificación preoperatoria. El medio de contraste con gadolinio atraviesa la placenta y recientemente se ha asociado con la fibrosis sistémica nefrogénica fetal<sup>10</sup>.

No existen directrices claras sobre cómo aconsejar a pacientes con un diagnóstico previo de meningioma que desean un embarazo<sup>9,11</sup>. La probabilidad de que aumente el volumen de neoplasia residual hormonossensible y/o recurrencia de la neoplasia debe discutirse durante el asesoramiento previo al embarazo. Si no se extirpó quirúrgicamente, es importante realizar una RM reciente antes de la concepción<sup>6,7</sup>.

La anticoncepción hormonal combinada no está asociada a un mayor riesgo de meningioma, especialmente cuando se utilizan progestágenos sin un marcado efecto antiandrogénico. Por el contrario, la anticoncepción solo con progesterona debe evitarse

en pacientes con meningioma<sup>10</sup>. La literatura médica actual sugiere que las pacientes con antecedentes de meningioma no deben ser candidatas a la terapia hormonal sustitutiva, ya que puede aumentar el riesgo de progresión tumoral<sup>10</sup>.

### 10.1.2 Gliomas y embarazo

Los gliomas suponen la mayoría de los tumores primarios del parénquima cerebral<sup>3</sup>. Estos tumores son menos frecuentes en la mujer que en el hombre, debido a mecanismos oncogénicos específicos<sup>2</sup>. El embarazo no supone un factor de riesgo para el desarrollo o crecimiento de los gliomas, pero sí se han documentado cambios de los gliomas durante el embarazo, que incluyen aumento del crecimiento tumoral y mayor frecuencia de crisis epilépticas. También se ha visto progresión tumoral en los tumores de bajo grado. La incidencia exacta de gliomas durante el embarazo se desconoce, pero la incidencia de tumores cerebrales primarios malignos en mujeres gestantes es de 2,6-15/100 000 habitantes/año<sup>12</sup>. En los últimos años se ha producido un incremento de mujeres diagnosticadas de gliomas que quedan embarazadas<sup>11,13</sup>. La evolución y manejo de los gliomas en mujeres gestantes se basa en opiniones de expertos y pequeñas series de casos<sup>14</sup>. El manejo de estos casos debe ser multidisciplinar y las principales cuestiones que se plantean son las mismas que en el caso de los meningiomas: el tratamiento antiepiléptico más idóneo y el momento de realizar el tratamiento quirúrgico<sup>14</sup>.

En una paciente diagnosticada de un glioma, es preferible posponer la planificación de un embarazo hasta la finalización de la quimioterapia, por su potencial efecto teratógeno. En los gliomas que se diagnostican durante el embarazo, se recomienda la realización de una biopsia para permitir decidir el manejo óptimo<sup>14</sup>. Los gliomas deben monitorizarse estrechamente mediante RM craneal durante el embarazo, siendo muy importante realizar un control entre las semanas 32-36 por si fuera necesario inducir el parto. La indicación de la cirugía va a depender de la localización y tamaño del tumor y del tiempo gestacional. Si hay clara indicación de cirugía, el segundo trimestre es el mejor para realizarla<sup>8</sup>. La RT debería evitarse especialmente durante el primer trimestre de embarazo. Las dosis de radiación mayores a 50 cGy suponen un riesgo para el feto en cualquier momento. Si el tratamiento es imprescindible, se recomienda reducir en lo posible la dosis por fracción y utilizar protección abdominopélvica. La quimioterapia debe evitarse durante el embarazo a menos que haya una indicación muy fuerte. Para el tratamiento con FAES y corticoides también es aplicable lo referido para los meningiomas. Los gliomas de alto grado aumentan el riesgo de tromboembolismo pulmonar, lo mismo que el embarazo, por lo que pacientes gestantes con gliomas malignos podrían beneficiarse de anticoagulación profiláctica<sup>14</sup>. Respecto al momento del parto y opciones obstétricas, se recomienda inducir el parto antes del tratamiento

neuroquirúrgico, preferentemente en las semanas 34-36. Podría estar indicada una cesárea antes de la semana 34 para permitir adelantar el tratamiento adyuvante si el estado de la paciente lo requiriese. Si la paciente tiene signos de hipertensión endocraneal y el feto es viable, se opta por la cesárea mediante anestesia general para evitar el riesgo de herniación cerebral<sup>8</sup>.

### **10.1.3 Adenomas hipofisarios y embarazo.**

Los tumores hipofisarios representan el 15 % de todos los tumores del SNC y son más frecuentes en mujeres, entre las que tienen una incidencia de 4,59/100 000 (en hombres 3,87/100 000)<sup>3</sup>. En las mujeres los prolactinomas son 10 veces más frecuentes que en hombres y suelen diagnosticarse durante el proceso de estudio de infertilidad. La infertilidad puede ocurrir con cualquier tumor hipofisario por distintos mecanismos: puede haber hipogonadismo por secreción excesiva de prolactina, hormona de crecimiento o cortisol. También por daño hipofisario por infiltración tumoral<sup>15</sup>. La forma de presentación más frecuente de un tumor hipofisario es la cefalea y, debido a su localización, si el tumor crece lo suficiente puede comprimir el quiasma óptico y producir déficit de campo visual<sup>15</sup>. Por este motivo, a mujeres gestantes con tumores hipofisarios se les deben realizar campimetrías periódicas. Durante el embarazo normal, la glándula hipofisaria aumenta de tamaño porque sus células responden a los estrógenos. En el segundo trimestre puede aumentar un 40 % y el tercero un 70 %, volviendo a su tamaño normal después del parto<sup>16</sup>.

Las mujeres con infertilidad por hiperprolactinemia requieren tratamiento con agonistas dopaminérgicos como la cabergolina o bromocriptina, que reducen los niveles de prolactina y el tamaño tumoral. Se recomienda suspender estos fármacos una vez que se confirma el embarazo. Debido al incremento fisiológico de los niveles de prolactina durante el embarazo, la monitorización de los mismos no es útil para controlar el adenoma hipofisario. Si se confirma un incremento del tamaño tumoral, puede considerarse la reintroducción de la bromocriptina, aunque esto implica un riesgo de apoplejía hipofisaria<sup>17</sup>.

La apoplejía hipofisaria es una complicación aguda rara de los adenomas que puede requerir intervención quirúrgica en algunos casos, y cuyo mecanismo no es del todo conocido<sup>18</sup>. Los síntomas de presentación consisten en cefalea, déficit visual y oftalmoplejia de inicio agudo y disminución del nivel de conciencia debido a insuficiencia adrenal<sup>9</sup>. El embarazo aumenta el riesgo de AH y no se conoce bien cuál es la mejor estrategia terapéutica o de prevención de esta entidad<sup>18</sup>.

## 10.2 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LAS NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

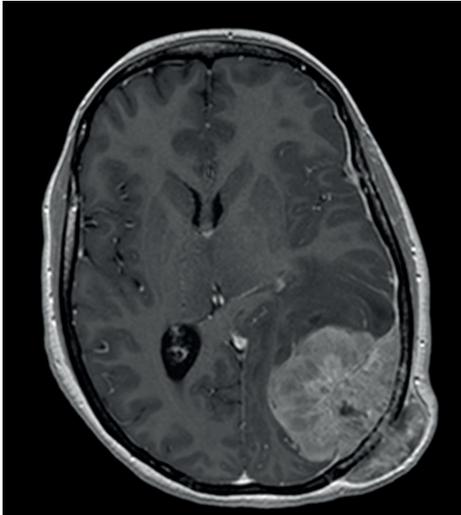
*Carlota Jaúregui Larrañaga - Raquel Tena Cucala*

### 10.2.1 Metástasis cerebrales

#### Cáncer de mama

En España, el cáncer de mama es el cáncer más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer<sup>19</sup>, así como el segundo tumor primario que más frecuentemente produce metástasis cerebrales (MC). Entre el 10 % y el 30 % de las pacientes con cáncer de mama desarrollarán MC, lo que afectará negativamente a su calidad de vida y supervivencia global<sup>20</sup>.

La MC puede ser la primera manifestación del cáncer de mama en un 5-10 % de los casos (**Figura 3**), descubrirse de forma sincrónica con el cáncer sistémico (5-10 %) o, más comúnmente, presentarse de forma metacrónica en pacientes con cáncer conocido (80 %). Las MC son solitarias en el 20-30 % de los pacientes, oligometastásicas (2 o 3 lesiones) en un 20-30 % y polimetastásicas (4 o más lesiones) en aproximadamente el 35 % de los casos<sup>21</sup>.



**Figura 3**

Imagen de resonancia magnética que muestra en la región occipital izquierda una gran tumoración de localización extraaxial, que infiltra el hueso adyacente y presenta una masa de partes blandas extracraneal con realce intenso y homogéneo que podría corresponderse con un meningioma, aunque la infiltración ósea hace plantear como más probable el diagnóstico de una metástasis. La anatomía patológica resulta de carcinoma de mama fenotipo triple negativo, y es la primera manifestación de la enfermedad en el puerperio.

Los factores de riesgo para el desarrollo de MC en pacientes con cáncer de mama son la edad (<50 años), la negatividad del receptor de estrógenos (RE-), la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2+), el estadio avanzado, el alto grado histológico, el tamaño tumoral (>2 cm), el alto índice de proliferación Ki-67 y la afectación ganglionar<sup>22</sup>. Asimismo, las mujeres portadoras de mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2 tienen más riesgo de MC<sup>23</sup>.

El cáncer de mama se clasifica en cuatro subtipos: luminal A y luminal B (receptores hormonales positivos), HER2+ y triple negativo. La incidencia de MC, el tiempo hasta su presentación y el pronóstico dependen del subtipo tumoral<sup>24</sup>. En los subtipos luminales la incidencia de MC es del 14 % y la mediana de supervivencia desde el diagnóstico de MC es de 9-10 meses<sup>25</sup>. Aproximadamente el 30-50 % de las pacientes con cáncer de mama HER2+ desarrollan MC<sup>26</sup>, con una supervivencia media de 11 a 18 meses tras el diagnóstico<sup>27</sup>. El 14 % de los cánceres de mama triple negativos presentan MC al diagnóstico y hasta el 46 % durante la evolución de la enfermedad<sup>28</sup>. Estas pacientes tienen la peor supervivencia global, con una mediana de tiempo de aproximadamente 5 meses<sup>25</sup>. El intervalo entre el diagnóstico del cáncer de mama y el desarrollo de MC es más corto en los subtipos HER2+ y triple negativo que los subtipos luminales<sup>29</sup>.

El 50 % de las pacientes con MC consultan por cefalea y el 30 % por signos neurológicos focales. La tomografía computarizada (TC) craneal con contraste es la prueba más accesible en urgencias y puede detectar las MC; sin embargo, la resonancia magnética (RM) es la prueba diagnóstica de elección por su mayor sensibilidad y especificidad. Las MC se localizan en un 80 % de los casos en los hemisferios cerebrales y, menos frecuentemente, en el cerebelo (15 %) y el tronco del encéfalo (5 %)<sup>30</sup>.

En las pacientes sintomáticas se recomienda administrar la dosis eficaz más baja de esteroides para el manejo del edema cerebral. El corticoide de elección es la dexametasona a dosis estándar entre 4 y 16 mg/día<sup>31</sup>. Las convulsiones son un síntoma frecuente en pacientes con MC, pero no se recomienda la profilaxis con fármacos antiépilépticos. Está indicado iniciar tratamiento antiépiléptico, preferiblemente con un fármaco no inductor enzimático, cuando la paciente con MC presenta la primera crisis epiléptica. El levetiracetam es el fármaco más utilizado, aunque también están aprobados la lacosamida y el brivaracetam<sup>32</sup>.

La elección del tratamiento depende del número, la localización y el volumen de la MC, la situación funcional de la paciente y el control de la enfermedad sistémica, siendo por tanto muy importante el manejo multidisciplinar<sup>33</sup>. Las opciones de tratamiento incluyen la cirugía, la radioterapia holocraneal (WBRT, por sus siglas en inglés), la radio-

cirugía estereotáxica (SRS, por sus siglas en inglés) y la terapia sistémica<sup>30</sup>. La resección quirúrgica está indicada en pacientes con una a tres metástasis, lesiones grandes sintomáticas o asintomáticas y enfermedad sistémica controlada<sup>27</sup>. La SRS está indicada en pacientes con volumen lesional limitado, metástasis quirúrgicamente inaccesibles o comorbilidad cardiovascular y/o pulmonar que contraindiquen la cirugía y MC en progresión tras tratamiento previo con WBRT. Las tasas de control local después de la SRS varían entre el 64 % y el 94 %<sup>30</sup>. En la MC del cáncer de mama extirpada quirúrgicamente se recomienda la SRS sobre la cavidad quirúrgica.

La WBRT está indicada en MC múltiples y diseminadas, y tras la recaída en pacientes previamente tratados con cirugía o SRS<sup>33</sup>. Se utilizan métodos de preservación del hipocampo para prevenir el deterioro cognitivo. Las tasas de respuesta a la WBRT oscilan entre el 65 % y el 82 %<sup>30</sup>.

Actualmente las terapias sistémicas desempeñan un papel cada vez más importante en el tratamiento de las MC en el cáncer de mama<sup>34</sup>. Algunas terapias dirigidas a los mecanismos moleculares subyacentes o vías de señalización aberrantes de las MC han demostrado actividad antitumoral en el sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, se sabe que existe una heterogeneidad genética entre el tumor primario y la MC, lo que influye en la eficacia del tratamiento. La discordancia del RE es la más prevalente (28 %), mientras que los tumores HER2+ tienen la probabilidad más baja de cambio de subtipo (3 %)<sup>20,30</sup>.

Los fármacos inhibidores del HER2 han demostrado aumentar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama HER2+ y metástasis en el SNC. Los fármacos anti-HER2 pueden clasificarse en anticuerpos monoclonales (trastuzumab y pertuzumab), conjugados anticuerpo-fármaco (trastuzumab emtansina o T-DM1 y trastuzumab deruxtecán o T-DXd) e inhibidores de tirosina cinasa de molécula pequeña (lapatinib, neratinib, tucatinib y pirotinib)<sup>20,34</sup>.

Varios estudios han afirmado que trastuzumab y pertuzumab prolongan significativamente el tiempo hasta el desarrollo de MC. El T-DM1 está aprobado como tratamiento de segunda línea en pacientes previamente tratadas con trastuzumab, pertuzumab y docetaxel. La mediana de supervivencia libre de progresión con T-DM1 es aproximadamente de 5 a 6 meses<sup>34</sup>.

El ensayo DESTINY-Breast mostró una mediana de supervivencia libre de progresión de 18,1 meses en pacientes tratadas con T-DXd, lo que sugirió que T-DXd tiene potentes efectos terapéuticos en las MC. Se comparó T-DXd con el tratamiento estándar del cáncer de mama metastásico HER2+ y se demostró un beneficio

estadísticamente significativo con T-DXd en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global<sup>35</sup>.

El estudio LANDSCAPE evaluó la combinación de lapatinib y capecitabina como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2+ y MC no tratadas con tratamiento local (cirugía o radioterapia). Se observó una respuesta parcial en el 65,9 % de las pacientes y la mediana de tiempo hasta la progresión fue de 5,5 meses<sup>36</sup>.

El ensayo NALA comparó neratinib en combinación con capecitabina frente a lapatinib con capecitabina en pacientes con cáncer de mama HER2+ previamente tratadas con al menos dos fármacos anti-HER2. La tasa de respuesta intracraneal fue del 26,3 % en el grupo que recibió neratinib y del 15,4 % en el grupo que recibió lapatinib<sup>37</sup>.

El ensayo HER2CLIMB reportó una supervivencia libre de progresión de 9,9 meses con la combinación de tucatinib, trastuzumab y capecitabina en comparación con 4,2 meses en el grupo control y una supervivencia global de 18,1 meses frente a 12 meses en el grupo control<sup>38</sup>.

El pirotinib en combinación con capecitabina ha demostrado actividad antitumoral en las lesiones del SNC, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 11,1 meses, significativamente más prolongada que la del grupo placebo<sup>39</sup>.

### **Metástasis de la base del cráneo**

El cáncer de mama representa entre el 20,5 % y el 40 % de todos los casos de metástasis en la base del cráneo. La vía principal de diseminación es la hematogena. Las manifestaciones clínicas ocurren por afectación progresiva de los nervios craneales ipsilaterales. La RM craneal con contraste es la prueba diagnóstica de elección, siendo la secuencia de supresión grasa especialmente útil. El tratamiento con radioterapia sola o en combinación con quimioterapia o cirugía es el más utilizado<sup>40</sup>.

### **Metástasis durales**

El cáncer de mama es la principal causa de metástasis durales intracraneales, siendo responsable del 16,5-34 % de los casos. Las metástasis durales ocurren hasta en el 10 % de las pacientes con cáncer de mama. En el 60 % de los casos se producen por extensión directa de MC, en un 36 % por diseminación hematogena y, menos frecuentemente, a través del plexo de Batson y desde la circulación linfática. Los síntomas más frecuentes son la cefalea y la parálisis de pares craneales, aunque hasta el 20 % de las pacientes son asintomáticas. Los hallazgos en la RM incluyen una cola dural, edema

vasogénico e invasión cerebral. La localización más frecuente es la parietal y frontal. El tratamiento quirúrgico o con radioterapia dependerá del tamaño, localización y estado de la enfermedad. Las pacientes con enfermedad sistémica controlada, lesiones únicas sintomáticas y riesgo quirúrgico aceptable son candidatas a resección de la lesión como primera línea de tratamiento, seguido de RT<sup>41</sup>.

### **Cáncer de endometrio**

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente y será la cuarta neoplasia más incidente (tras el cáncer de mama, colon y pulmón) en 2023 en mujeres en nuestro país. La metástasis cerebral del cáncer de endometrio es extremadamente rara, y se diagnostica solo en el 0,3-1,4 % de las pacientes y hasta en el 3 % de los casos de autopsia<sup>30,42</sup>.

El cáncer de endometrio se divide en dos subtipos histológicos: el tipo I o endometriode y el tipo II o no endometriode. La mayoría de los tumores de endometrio (80 %) son subtipo endometriode dependiente de estrógenos y el 20 % son de tipo II, que incluyen los subtipos papilar seroso, de células claras, de células escamosas, mixto e indiferenciado<sup>30</sup>. Los subtipos no endometriode son más agresivos y tienen más probabilidad de metastatizar en el SNC<sup>42</sup>.

La MC ocurre en la etapa tardía de la enfermedad. La mediana de tiempo desde el diagnóstico del cáncer de endometrio hasta el desarrollo de MC es de aproximadamente 22 meses<sup>43</sup>. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la cefalea, debilidad, convulsiones, síntomas visuales y ataxia<sup>42,44</sup>.

El tratamiento es multimodal y depende del estado clínico de la paciente, el tamaño, la localización y el número de MC. La cirugía seguida de RT o SRS parece ser el mejor enfoque terapéutico<sup>44</sup>. La mediana de supervivencia global tras el diagnóstico de la MC es de 7,5 meses<sup>44</sup>, sin diferencias estadísticamente significativas según el subtipo histológico<sup>42</sup>.

### **Cáncer de cérvix**

El cáncer de cérvix es el tercer cáncer ginecológico más frecuente en España a pesar de que la incidencia ha disminuido en la última década, gracias a los programas de cribado y la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH)<sup>19</sup>.

El subtipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas, seguido del adenocarcinoma. La incidencia de MC en pacientes con cáncer de cérvix

oscila entre 0,1 % y el 2,2 %, porcentaje que aumenta hasta el 10 % si se incluyen los casos de autopsia<sup>44</sup>. Dos tercios de las pacientes presentan metástasis pulmonares concurrentes<sup>45</sup>.

El 81,5 % de las pacientes con MC tiene tumores poco diferenciados y más de la mitad desarrolla metástasis en el SNC en el estadio inicial de la enfermedad. La mediana de tiempo desde el diagnóstico del cáncer de cérvix hasta el diagnóstico de la MC es de 24 meses. Los síntomas iniciales son inespecíficos, aproximadamente el 50 % debuta con cefalea<sup>44</sup>.

El tratamiento de las MC incluye cirugía seguida de SRS o SRS. La WBRT reduce el desarrollo de nuevas MC cuando se administra tras la SRS, pero no se ha demostrado que aumente la supervivencia global. La quimioterapia y la inmunoterapia son tratamientos indicados en la enfermedad metastásica. A pesar del tratamiento, el pronóstico es muy pobre y la mediana de supervivencia global es de 5 meses<sup>44</sup>.

### **Cáncer de ovario**

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente y la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer ginecológico<sup>19</sup>.

La incidencia de MC varía entre el 0,3-4,6 % y el riesgo es tres veces mayor en mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA, sobre todo en BRCA1<sup>46</sup>. Hasta dos tercios de las pacientes con MC presentan una histología del tumor de ovario de origen seroso<sup>47</sup>.

Las MC se diagnostican en estadio III o IV de la enfermedad sistémica.

Entre el 30 % y el 44 % de las pacientes presentan una recaída aislada en el SNC años después del tratamiento del cáncer de ovario. La mediana de tiempo desde el diagnóstico del cáncer de ovario hasta la metástasis en el SNC oscila entre 21,5 y 46 meses<sup>48</sup>.

El tratamiento incluye la cirugía siempre que sea posible, la SRS en pacientes con lesiones limitadas, la WBRT en pacientes con múltiples MC y la quimioterapia en pacientes con enfermedad sistémica no controlada. Los inhibidores de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) están aprobados en enfermedad metastásica y en la adyuvancia de pacientes portadoras de mutación germinal en BRCA<sup>23,46</sup>. La mediana de supervivencia global tras el diagnóstico de MC en pacientes sin metástasis extracraneal concurrente es de 19,5 meses, sin diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes portadoras de la mutación BRCA y las no portadoras<sup>46</sup>.

### 10.2.2 Metástasis espinales

Las metástasis óseas de la columna vertebral son una complicación habitual del cáncer sistémico y la mayoría presentan un componente epidural. El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas que más comúnmente ocasionan metástasis espinales epidurales (MEE) con una incidencia que oscila entre el 13-22 %, y en un 25 % de los casos presentan MC concomitantes<sup>30</sup>. Las MEE se localizan en un 50-70% de los casos en la columna torácica y menos frecuentemente en la columna lumbar y cervical<sup>49</sup>.

La complicación más grave de las MEE es la compresión medular epidural que ocurre en el 5-10 % de las pacientes con cáncer de mama y constituye una emergencia médica por su impacto en la calidad de vida<sup>50</sup>. La primera manifestación es el dolor de espalda local o radicular que aumenta con el decúbito supino y se exacerba con maniobras de Valsalva. El dolor puede preceder en semanas o meses a la debilidad motora que es el segundo síntoma más frecuente. La paresia suele ser bilateral y simétrica, y se asocia con signos de primera motoneurona. La alteración sensitiva se presenta con hipoestesia y parestesias con distribución radicular o con un nivel sensitivo. En las fases tardías, se produce disfunción autonómica y alteración esfinteriana, especialmente en forma de retención urinaria. También puede presentarse síndrome de Horner cuando se afecta la médula en los niveles C8-D1, y el signo de Lhermitte cuando se afecta la médula a nivel cervical<sup>49-51</sup>.

Los síntomas y signos aparecen de forma secuencial a medida que avanza la compresión y en ocasiones progresan muy rápidamente hasta producir un daño medular completo e irreversible. Un diagnóstico temprano y una intervención precoz son fundamentales para prevenir los déficits neurológicos permanentes. La técnica diagnóstica más específica y sensible es la RM medular con contraste y se debe realizar de forma urgente ante la sospecha de compresión medular<sup>52,52</sup>.

El objetivo del tratamiento de la compresión medular epidural metastásica es paliativo e incluye la administración de dosis altas de corticoides, radioterapia y, en casos seleccionados, resección quirúrgica descompresiva<sup>53,54</sup>. El factor pronóstico más importante que predice la situación funcional tras el tratamiento es el grado de afectación neurológica en el momento del diagnóstico<sup>49</sup>. La mediana de tiempo de supervivencia global en pacientes con cáncer de mama que desarrollan una compresión medular epidural metastásica es de 21,5 meses, mayor que la secundaria a otros tipos de tumores sólidos<sup>54</sup>.

Las metástasis intramedulares (MEI) de la médula espinal (**Figura 4**) son mucho menos frecuentes que las epidurales y se producen por diseminación hematógena, invasión

perineural del parénquima de la médula espinal o extensión directa a través de las raíces nerviosas desde el espacio epidural<sup>55,56</sup>. El cáncer de mama es el segundo tumor primario más frecuente y es responsable de hasta el 26,5 % de todas las metástasis intramedulares<sup>57</sup>. La presentación clínica y el manejo terapéutico de las MEI es similar a las MEE, salvo que se localizan con mayor frecuencia en el cordón posterior y el síndrome de Brown-Sequard puede ser la manifestación inicial<sup>58</sup>.



Figura 4

Imagen de resonancia magnética T1 sagital que muestra lesión intramedular. Se realiza con el contraste junto con realce meníngeo compatible con metástasis de cáncer de mama.

### 10.2.3 Diseminación metastásica en sistema nervioso periférico y músculo

#### Metástasis del plexo nervioso

El cáncer de mama es la segunda causa más frecuente de plexopatía braquial neoplásica y la tercera causa más común de plexopatía lumbosacra neoplásica. Entre el 1,8 % y el 4,9 % de las pacientes con cáncer de mama desarrolla una plexopatía sintomática en los 5 años posteriores al tratamiento. La plexopatía neoplásica habitualmente ocurre por progresión local o regional del tumor primario<sup>59</sup>.

En la plexopatía braquial neoplásica, el tronco inferior es el más comúnmente afectado y se presenta con un dolor radicular muy intenso que se origina en el hombro

o la axila y se irradia hacia el brazo con extensión al cuarto y quinto dedos, seguido de debilidad motora, pérdida de reflejos y alteraciones sensitivas en el territorio de las raíces C8-T1. El 23 % de los casos asocian un síndrome de Horner y el 15 % linfedema<sup>59,60</sup>.

Los tumores ginecológicos, especialmente el cáncer de cérvix, son una causa frecuente de plexopatía lumbosacra metastásica y afectan con mayor frecuencia al plexo sacro. Estas pacientes manifiestan dolor irradiado hacia la parte posterior del muslo, pierna o pantorrilla asociado a alteraciones sensitivas y debilidad para la flexión plantar del tobillo y flexión de la rodilla. Un 20-30 % de las pacientes presentan un «pie seco caliente» por afectación del componente simpático del plexo. El cáncer de mama puede afectar de forma bilateral al plexo lumbosacro y producir impotencia e incontinencia urinaria<sup>59</sup>.

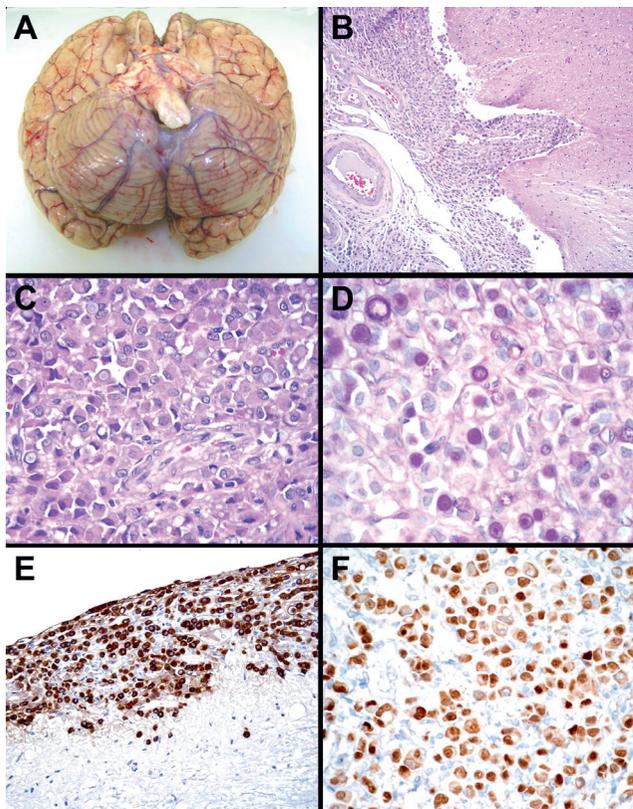
El diagnóstico incluye la exploración clínica, la neuroimagen y el estudio neurofisiológico. El principal diagnóstico diferencial es la plexopatía inducida por radiación. La RM con contraste es la prueba de elección y muestra un aumento de la captación en el plexo afectado. Si la RM es normal y existe una alta sospecha de plexopatía neoplásica, puede ser útil realizar un PET-FDG o repetir la RM a las 4-6 semanas del estudio inicial<sup>59</sup>. El tratamiento más utilizado es la radioterapia local<sup>59,60</sup>.

### **Metástasis de los nervios periféricos**

La afectación metastásica del nervio periférico es poco frecuente y se produce por infiltración tumoral directa o carcinomatosis leptomeníngea<sup>60</sup>. Sin embargo, es habitual que una metástasis cercana comprima al nervio. La metástasis en la base del cráneo, que ocurre hasta en el 40 % de las neoplasias de mama, puede causar una compresión de los nervios craneales circundantes. El *numb chin syndrome* o «síndrome del mentón entumecido» es una manifestación característica de las metástasis de la base del cráneo por compresión del nervio mentoniano<sup>40</sup>.

### **Metástasis musculares**

La prevalencia de las metástasis en el músculo esquelético (MME) es baja y oscila entre el 0,03 % y el 17,5 %. Las neoplasias primarias que más comúnmente se asocian con las MME son, en orden de frecuencia, el cáncer de cérvix, el melanoma y el cáncer de ovario. Las localizaciones más frecuentes de las MME son en el iliopsoas, los músculos paravertebrales y los glúteos. La mayoría de las MME son asintomáticas y se diagnostican de manera incidental durante la estadificación del tumor primario<sup>61</sup>.



**Figura 5**

Composición de imágenes que muestran: **A**, fotografía macroscópica del encéfalo donde se aprecian las meninges engrosadas y blanquecinas cubriendo el cerebelo en el mismo caso de carcinomatosis meníngea de la figura 5; **B**, microfotografía de tinción de hematoxilina-eosina que muestra la infiltración de las leptomeninges por las células neoplásicas del carcinoma de mama, a mayor aumento en **C** y **D**; **E** y **F**, inmunotinción con positividad para receptores de progesterona en las células neoplásicas del carcinoma de mama que infiltran las leptomeninges.

#### 10.2.4 Carcinomatosis leptomeníngea

La carcinomatosis leptomeníngea (CLM) o meningitis neoplásica se define como la diseminación metastásica de las células tumorales en el espacio subaracnoideo y meninges (Figura 5). Puede aparecer de forma aislada o asociada a metástasis en el cerebro o médula espinal<sup>62</sup>. Ocurre en aproximadamente un 10 % de pacientes con tumores sólidos y en un 70 % de aquellos con enfermedad metastásica progresiva, siendo el cáncer de mama la primera causa de CLM debido a su alta incidencia<sup>63-65</sup>. El carcinoma de mama que más se asocia a CLM es el triple negativo, y supone entre el 30 y 40 % de todas las CLM por cáncer de mama<sup>63,66</sup>. Aunque la CLM se presenta habitualmente en pacientes con enfermedad avanzada, en el subtipo triple negativo puede ser la primera manifestación de la enferme-

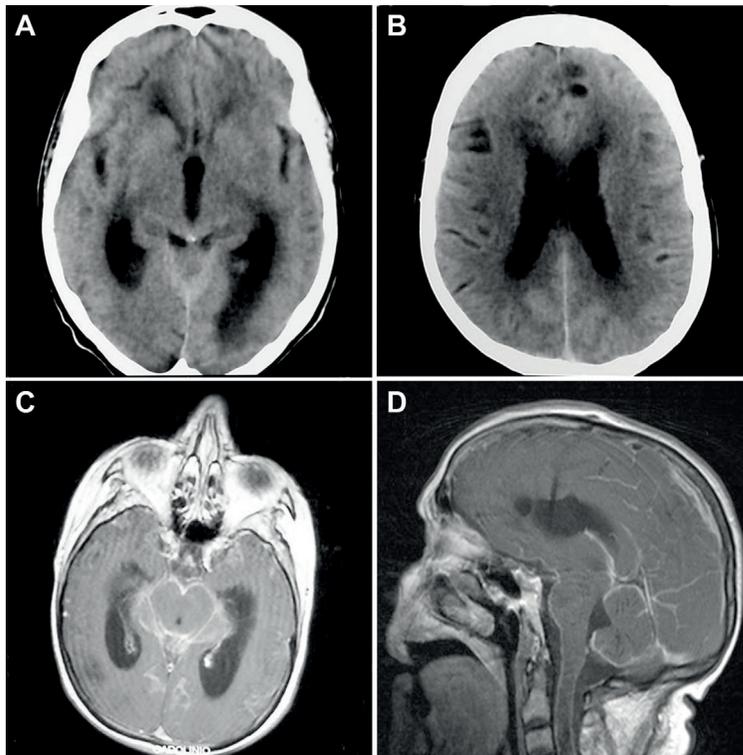
dad<sup>67</sup>. Las manifestaciones clínicas de la CLM consisten en cefalea, náuseas y/o vómitos, alteración del nivel de consciencia, hemiparesia o crisis epilépticas cuando se afectan los hemisferios cerebrales; afectación de pares craneales o signos derivados de la afectación medular o radicular<sup>63</sup>. La técnica de elección para el diagnóstico es la RM del neuroeje con gadolinio, que muestra realce linear o nodular de las meninges (Figura 6), en pares craneales o raíces espinales<sup>68</sup>. Para el diagnóstico de confirmación se necesita una citología en LCR positiva para células malignas. La citometría de flujo en LCR no ha mostrado ventajas sobre la citología. El análisis de material genético en LCR (biopsia líquida) puede ayudar a la caracterización molecular de las células tumorales, pero está en fase de experimentación. En ausencia de confirmación citológica, el diagnóstico puede establecerse si los estudios de imagen son compatibles y existen antecedentes de cáncer<sup>63,69</sup>.

El pronóstico de la CLM es malo, pero con tratamiento específico, la supervivencia puede aumentar desde las 6-8 semanas (supervivencia sin tratamiento) hasta el año<sup>70,71</sup>. El pronóstico de la CLM es mejor en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos y peor en los tumores triple negativos<sup>67</sup>. El tratamiento debe individualizarse con el objetivo de disminuir y retrasar la discapacidad neurológica y preservar la calidad de vida. Puede emplearse quimioterapia sistémica específica. El lapatinib, un inhibidor dual de la tirosina quinasa HER1/HER2 que se administra por vía oral y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, ha dado buenos resultados en el tratamiento de las metástasis cerebrales, aunque ningún estudio prospectivo ha evaluado su utilidad en el tratamiento de la CLM<sup>72</sup>.

Se han descrito casos aislados de respuesta a la terapia hormonal, aunque la evidencia actual es insuficiente para apoyar el uso de estos tratamientos<sup>73</sup>. La eficacia sistémica del anticuerpo monoclonal antiHER2, trastuzumab, se ve limitada por su incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica<sup>74,75</sup>. La terapia intratecal (TIT), se puede administrar por punciones lumbares repetidas, pero preferiblemente por catéter intraventricular (omnaya)<sup>76</sup>. Antes de administrar TIT es necesario descartar obstrucción de flujo del LCR mediante ventriculografía nuclear con Tecnecio<sup>117,73</sup>. Los agentes más usados son metotrexato, citarabina, citarabina liposomal, o thioTEPA<sup>63</sup>. Aunque el papel de la TIT para el cáncer de mama sigue siendo controvertido, existe un creciente interés por el uso de agentes intratecales dirigidos. Así, se ha probado trastuzumab intratecal en un pequeño grupo de pacientes HER2 positivos con resultados de una mejoría de la supervivencia a 13,5 meses en un 69 % de pacientes<sup>77</sup>. Además, la tolerancia al trastuzumab intratecal es mucho mejor que a la TIT convencional. La radioterapia focal se puede considerar para lesiones intracraneales circunscritas y sintomáticas y en casos de obstrucción de flujo del LCR. La WBRT es adecuada para aquellas lesiones nodulares extensas<sup>63</sup>.

Se conocen casos de CLM en neoplasias de ovario, de cérvix y de endometrio, pero son extremadamente raras y se asocian a tumores poco diferenciados<sup>78-83</sup>.

Figura 6



Composición de imágenes que muestra en **A y B**, hidrocefalia en tomografía computarizada craneal y, realce leptomeníngeo en resonancia magnética craneal axial (**C**) y sagital (**D**), compatible con carcinomatosis meníngea en paciente con antecedentes de carcinoma de mama.

## 10.2.5 Complicaciones neurológicas de los tratamientos

### Complicaciones de la quimioterapia

La neurotoxicidad (NTX) en el sistema nervioso periférico (afectación sensitiva que puede llegar a ser motora) es una de las principales complicaciones de los fármacos quimioterápicos. La NTX se relaciona con el mecanismo de acción del fármaco, la dosis acumulada y la duración del tratamiento<sup>84,85</sup>. La detección temprana es fun-

damental para prevenir los síntomas neurológicos graves. El tratamiento comienza por reducir o retrasar la dosis de quimioterapia y, en casos graves, suspender el fármaco<sup>86</sup>. A continuación, se resumen en una tabla los fármacos quimioterápicos más utilizados en el tratamiento del cáncer de mama y tumores ginecológicos, así como sus efectos secundarios neurológicos más frecuentes (**Tabla 1**).

<b>Tabla 1.</b> Neurotoxicidad por quimioterapia en el cáncer de mama y tumores ginecológicos	
<b>Fármaco quimioterápico</b>	<b>Toxicidad neurológica</b>
<p><b>Antimetabolitos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metotrexato (MTX)</li> <li>• 5-Fluorouracilo (5-FU)</li> <li>• Capecitabina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía aguda (mayor riesgo si se combina con la administración intratecal) y crónica (aumenta el riesgo si se asocia a la RT)<sup>67,69-71</sup></li> <li>• Crisis epilépticas<sup>71,72</sup></li> <li>• Meningitis aséptica (MTX)<sup>69,73</sup></li> <li>• Mielopatía transversa (MTX)<sup>69,74,75</sup></li> <li>• Síndrome cerebeloso (5-FU y capecitabina)<sup>76,77</sup></li> </ul>
<p><b>Taxanos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Docetaxel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía transitoria y crisis epilépticas<sup>78</sup></li> <li>• Polineuropatía sensitivo-motora axonal de predominio sensitivo, longitud dependiente<sup>67,68,79,80</sup></li> <li>• Síndrome doloroso agudo: artralgias y mialgias graves transitorias<sup>81,82</sup></li> </ul>
<p><b>Derivados del platino</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatino (CDDP)</li> <li>• Carboplatino (CBDCA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía aguda y crisis epilépticas<sup>83,84</sup></li> <li>• Signo de Lhermitte<sup>85</sup></li> <li>• Ototoxicidad: hipoacusia neurosensorial bilateral e irreversible<sup>86,87</sup></li> <li>• Vestibulopatía<sup>88</sup></li> <li>• Neuropatía axonal puramente sensitiva por afectación del ganglio de la raíz dorsal (neuronopatía) y fibra gruesa<sup>66,89,90</sup>. La neuropatía por cisplatino puede empeorar tras la interrupción del tratamiento «fenómeno <i>coasting</i>»<sup>66</sup></li> <li>• Fenómeno de Raynaud (CDDP)<sup>91</sup></li> </ul>
<p><b>Alcaloides de la vinca</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vincristina</li> <li>• Vinorelbina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polineuropatía sensitivo-motora axonal con afectación de fibra fina: suele ser reversible pero los síntomas pueden empeorar tras la interrupción del tratamiento «fenómeno <i>coasting</i>»<sup>67,92,93</sup></li> <li>• Neuropatía autonómica: íleo paralítico, hipotensión ortostática, estreñimiento o disfunción eréctil<sup>93</sup></li> <li>• Mononeuropatía con afectación predominante del nervio oculomotor<sup>93</sup></li> </ul>

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 1)

Fármaco quimioterápico	Toxicidad neurológica
<b>Epotilonas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eribulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polineuropatía sensitivo-motora axonal longitud dependiente<sup>94</sup></li> </ul>
<b>Antiangiogénicos (anti-VEGF)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucoencefalopatía posterior reversible<sup>95,96</sup></li> </ul>
<b>Inhibidores de la tirosina cinasa asociada al factor de crecimiento epidérmico HER2<sup>97</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab</li> <li>Pertuzumab</li> <li>Trastuzumab emtansina (T-DM1)</li> <li>Lapatinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fatiga</li> <li>Neuropatía periférica</li> <li>Cefalea leve</li> </ul>

### Complicaciones de la radioterapia

La radioterapia (RT) tiene un papel importante en el tratamiento del cáncer de mama. En aquellas pacientes con tumores en estadios pT3-pT4 o con ganglios axilares afectados, la RT sobre la pared torácica se debe hacer de manera sistemática. También se indica la RT axilar o supra e infraclavicular si se encuentran ganglios centinelas o axilares positivos<sup>116</sup>. La RT, como ya se ha mencionado, desempeña un papel fundamental en el tratamiento de las MC del cáncer de mama o de los tumores ginecológicos<sup>117</sup>.

Las complicaciones neurológicas de las modalidades de RT más usadas en las MC del cáncer de mama y ginecológico, son las mismas que se producen por la RT cerebral para el tratamiento de MC secundarias a otros tumores. Puede aparecer una encefalopatía aguda en las primeras dos semanas después del inicio de la RT<sup>118</sup> que cursa con náuseas, vómitos, cefalea y síndrome confusional. Se debe a una edema cerebral por rotura de la barrera hematoencefálica y se previene y trata con dexametasona<sup>119</sup>. La encefalopatía subaguda precoz aparece a los 1-6 meses tras la RT, consiste en somnolencia y deterioro cognitivo, que puede ser reversible y puede responder a corticoterapia<sup>120</sup>. La leucoencefalopatía postrádica tardía aparece a

partir de los 6 meses y cursa con deterioro cognitivo progresivo e irreversible<sup>121</sup>. La radionecrosis consiste en un empeoramiento del déficit neurológico secundario a la metástasis cerebral pero debido al aumento de edema y que aparece entre las 6 semanas y los 3 meses después de la RT. Para ayudar a discernir entre radionecrosis y progresión tumoral, puede ser útil la PET con metionina y la combinación de imágenes de difusión, espectroscopia y perfusión en la RM<sup>122</sup>. El tratamiento consiste en esteroides<sup>123</sup>. Otras complicaciones tardías son los trastornos vasculares inducidos por la RT, que pueden provocar ictus hemorrágicos e isquémicos, infartos lacunares, vasculopatía oclusiva progresiva (moya-moya) y malformaciones vasculares. El tiempo medio de aparición de esta complicación es de 3 años<sup>124</sup>. La mielopatía postrádic tardía es una complicación infrecuente que aparece entre los 6-10 meses después de la RT y ocasiona una paraplejia ascendente progresiva debida a necrosis medular<sup>125</sup>. Otro síndrome también infrecuente cursa con paraparesia lentamente progresiva, con atrofia de tipo neurógeno, más frecuente en las piernas y que se considera puede deberse a daño de las neuronas motoras del asta anterior de la médula lumbar o a una poliradiculopatía motora, sobre todo en pacientes que han sido sometidas a re-irradiación.

La RT local en pared torácica, axilar o supraclavicular en el cáncer de mama puede producir plexopatía braquial postrádic, cuyas manifestaciones clínicas consisten en sensación de entumecimiento y debilidad progresiva de la musculatura dependiente, habitualmente de los troncos superiores del plexo braquial (C5-C6), lo que plantea el diagnóstico diferencial con recidiva local del tumor. Aparece con una latencia media de 5 años después del tratamiento. En la RM de plexo braquial, se puede encontrar hiperintensidad en secuencias T2 del nervio, pero no suele haber captación de contraste. Las mioquímias en el electromiograma (EMG) son muy características<sup>126</sup>. El riesgo de plexopatía postrádic es mayor en mujeres jóvenes y con dosis altas de radiación por fracción. El tratamiento es sintomático para el dolor y rehabilitación<sup>127</sup>. La miopatía postrádic en pacientes que reciben RT en región torácica y cervical puede aparecer con debilidad de musculatura extensora cervical (cabeza caída) y cierto grado de dolor, de curso lentamente progresivo y con latencia de 15-20 años tras la RT. Puede haber elevación de creatin-cinasa, transformación grasa de los músculos paravertebrales en la RM y cambios miopáticos de la musculatura axial en el EMG<sup>128</sup>. La *radiation recall myositis* es una reacción inflamatoria de un músculo previamente irradiado al administrar gemcitabina, pero también con otros tipos de quimioterapia como irinotecan o docetaxel<sup>129-132</sup>. El tratamiento consiste en corticoides<sup>133</sup>.

La irradiación pélvica u otros tipos de radioterapia dirigida se pueden usar en algunos estadios de neoplasia de endometrio, ovario y de cérvix, aunque producen más toxicidad gastrointestinal y genitourinaria que neurológica<sup>134,135</sup>.

### 10.3 SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS NEUROLÓGICOS EN LA MUJER

*Raquel Tena Cucala - Carlota Jaúregui Larrañaga*

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son las manifestaciones del sistema nervioso que aparecen antes o durante el curso de una enfermedad neoplásica por un mecanismo inmunomediado. Pueden afectar a cualquier región del neuroeje. Se asocian a la presencia de anticuerpos neuronales específicos<sup>136,137</sup> y ocurren en 1 de cada 300 pacientes con cáncer<sup>138</sup>. Los tumores ováricos, los de mama y los teratomas son, después de los tumores de célula pequeña de pulmón, los que más se relacionan con SNP<sup>139</sup>. Determinados síndromes neurológicos o el hallazgo de anticuerpos guían en la búsqueda del tumor, que se suele detectar en un 65 % de los casos. De manera menos frecuente, el tumor emerge meses o años después del síndrome neurológico, por lo que es obligatorio un atento seguimiento en las pacientes que presentan un SNP<sup>140</sup>.

La fisiopatología de los SNP se basa en la expresión de autoantígenos por parte de las células tumorales que también están presentes en los tejidos nerviosos, desencadenando una respuesta inmune dirigida que incluye la presencia de anticuerpos<sup>140</sup>.

El diagnóstico de SNP requiere la exclusión de otras causas alternativas, y se han propuesto 3 niveles de evidencia para el diagnóstico: posible, probable y definitivo. Para ello se ha establecido la *SNP-Care Score*, una escala con tres ítems: el fenotipo clínico, los anticuerpos neuronales y la presencia o ausencia de cáncer. A su vez, tanto los anticuerpos como los fenotipos se asocian a riesgo alto o intermedio a ser de etiología paraneoplásica, basándose en estudios previos epidemiológicos<sup>137</sup>. Algunos SNP pueden ser seronegativos, siendo los cánceres ginecológicos (ovario 10 % y mama 9 %) los tumores subyacentes más frecuentes en esta coyuntura después del cáncer de pulmón microcítico<sup>141</sup>.

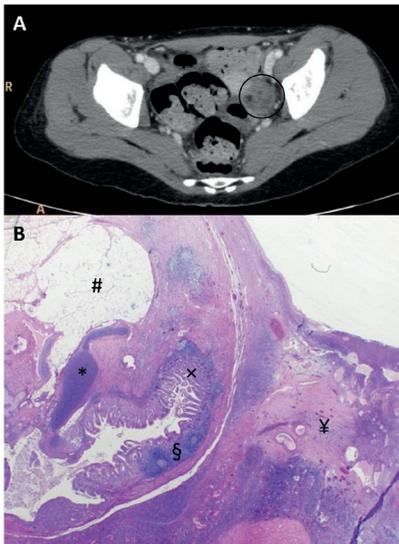
Los anticuerpos pueden ser dirigidos contra antígenos intracelulares o de superficie neuronal, lo que implica mecanismos fisiopatológicos distintos, pudiendo ser detectados tanto en líquido cefalorraquídeo (LCR) como en plasma, con tasas de sensibilidad y especificidad variables. La mayoría de anticuerpos de alto riesgo van dirigidos contra antígenos intracelulares y en general se asocian a SNP con una peor respuesta al tratamiento. Los anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal o sinápticos suelen ser de riesgo intermedio o bajo, están asociados a determinados síndromes autoinmunes que pueden darse con o sin tumor y responden mejor al tratamiento inmunosupresor<sup>140,142</sup>. El tratamiento del SNP se compone del tratamiento específico del tumor al que se asocia y en un tratamiento inmunosupresor, que consiste en glucocorticoides, inmu-

noglobulinas endovenosas y/o plasmaféresis como primera línea, y en pacientes con escasa respuesta o síndromes graves se puede utilizar rituximab y/o ciclofosfamida<sup>142</sup>.

Hay ciertos tipos de SNP que son altamente propensos a asociarse a determinadas neoplasias, indiferentemente de la presencia o ausencia de anticuerpos, como es la aparición de un síndrome cerebeloso rápidamente progresivo en mujeres postmenopáusicas que obligaría a buscar tumores de mama y ovario<sup>137</sup>.

### 10.3.1 Síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados a tumores de ovario

Los tumores de ovario son la causa de un 10 % de SNP, siendo el síndrome cerebeloso rápidamente progresivo el más frecuente<sup>141</sup>. También se asocian a tumores de ovario la encefalitis asociada a anticuerpos antirreceptores del N-metil-D-aspartato (NMDAR) y la neuropatía sensitiva periférica. Siempre que se sospeche un tumor ovárico se debe buscar de manera activa mediante exploraciones ginecológicas, determinaciones de marcadores tumorales (CA-125) y pruebas de imagen (ecografía, tomografía computarizada —TC— abdominal y pélvico, o resonancia magnética —RM— pélvica cuando se sospeche un teratoma. **Figura 7 A,B**)<sup>143</sup>. Si el estudio de malignidad es negativo, se recomienda realizar seguimiento mediante tomografía de emisión de protones (PET)-TC con fluoro-deoxiglucosa (FDG) durante dos años<sup>144</sup>.



**Figura 7**

Composición de imágenes que muestran:  
**A**, tomografía computarizada pélvica con masa anexial (círculo negro) compatible con teratoma;  
**B**, microfotografía que muestra en tinción de hematoxilina-eosina un teratoma ovárico con #, tejido adiposo; \*, cartílago; x, epitelio intestinal; §, tejido linfoide y ¶, ovario.

### **Síndrome cerebeloso rápidamente progresivo**

Aparece en mujeres en la quinta década, aunque el rango de edad puede variar desde los 16 a los 85 años. El subtipo de tumor más frecuente es el carcinoma seroso de alto grado en fases avanzadas<sup>143</sup>. La clínica consiste en vértigo, ataxia troncular seguida de apendicular, diplopía, *nistagmus downbeat* y alteración de la marcha, y suele preceder el diagnóstico del tumor<sup>145</sup>.

Los anticuerpos anti-Yo son los que más se asocian a este síndrome, así como los anti-Hu (20 %) y anti-Ri. En algunos casos se han encontrado anticuerpos anti-anfifisina, anti-CRMP-5 (CV2) y anti-Ma2<sup>143</sup> algunos de ellos también relacionados a neoplasia de mama o de endometrio. La RM cerebral es inicialmente normal evolucionando con los meses hacia atrofia cerebelosa global (por pérdida de células de Purkinje)<sup>143,145</sup>. En las pacientes en las que no se haya encontrado tumor y presenten anticuerpos anti-Yo, está recomendado realizar una exploración quirúrgica pélvica<sup>144</sup> debido a la alta vinculación entre estos anticuerpos y la etiología paraneoplásica. Muchas pacientes presentan refractariedad tanto al tratamiento inmunosupresor como a la exéresis del propio tumor, sobre todo aquellos que expresan anti-Yo<sup>140</sup>.

### **Encefalitis asociada a anticuerpos anti-NMDAR**

Suele afectar en un 80 % a mujeres de entre 12 a 45 años<sup>137</sup>. Se suele preceder de un cuadro pseudogripal seguido de manifestaciones psiquiátricas (alucinaciones, psicosis, agitación o manía), desarrollando durante el siguiente mes alteraciones del lenguaje, insomnio, déficit de memoria y crisis epilépticas. Posteriormente pueden aflorar alteraciones del movimiento como discinesias orofaciales y de extremidades, distonía y disminución de nivel de consciencia que en los siguientes días pueden acompañarse de disautonomía e inestabilidad hemodinámica requiriendo ventilación mecánica e ingreso en unidades de cuidados intensivos<sup>142</sup>.

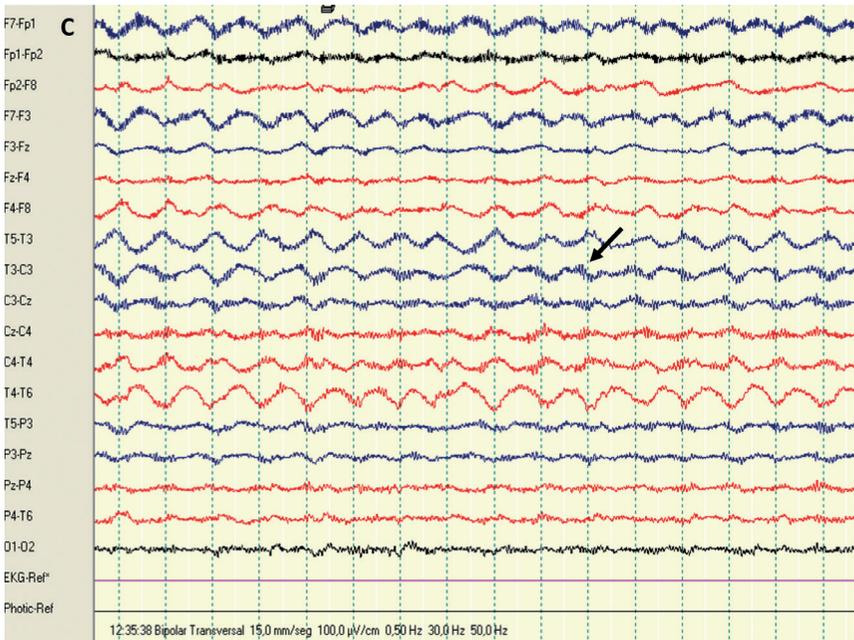
Se relaciona con anticuerpos patogénicos IgG dirigidos contra la unidad GluN1 del receptor de NMDA<sup>146</sup>. El tipo de cáncer más frecuentemente asociado es el teratoma de ovario. Se suelen detectar los anticuerpos antiNMDAR en LCR en fases iniciales y también en plasma, aunque pueden estar ausentes en un 13 % de casos<sup>147</sup>. El LCR puede mostrar pleocitosis linfocitaria (en torno a 20 células), bandas oligoclonales e hiperproteorraquia. El electroencefalograma muestra hasta en un tercio de pacientes un patrón característico conocido como *extreme delta brush* (Figura 8). Un 50 % de pacientes muestra hiperintensidad en varias regiones cerebrales, incluyendo el hipocampo, cuerpo calloso, lóbulo frontal y temporal<sup>148,149</sup>. La exéresis del tumor en combinación con plasmaféresis, glucocorticoides e inmunoglobulinas suelen llevar a

la recuperación completa en un 80 % de los casos a los 24 meses<sup>149,150</sup>. Como segunda línea puede usarse rituximab o ciclofosfamida<sup>151</sup>. La recuperación puede durar de meses a años, dependiendo de la gravedad del cuadro inicial y la precocidad e intensidad del tratamiento, pudiendo persistir déficits cognitivo-conductuales<sup>152</sup>.

### Otros síndromes clínicos

Los cánceres ginecológicos son una causa inusual de encefalitis límbica y alrededor de la mitad de los casos asociados a tumores ginecológicos son por teratomas ováricos inmaduros; un 5 % se asocia a cáncer de mama<sup>153</sup>. Suelen ser seronegativos cuando aparecen asociados a cáncer ginecológico o de mama, pero recientemente dos pacientes con cáncer de mama y una con cáncer ovárico mostraron anticuerpos anti-Ma<sup>154</sup>. También se ha descrito la encefalitis límbica por anticuerpos anti-Hu asociados al cáncer de ovario<sup>139</sup>.

**Figura 8**



**C:** trazado electroencefalográfico de una paciente con encefalitis por anticuerpos antiNMDAR con hallazgo de delta-brush (flecha).

**Tabla 2.** Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos asociados a cánceres de mama y ginecológicos

Fenotipos	Clínica	Anticuerpos asociados y tumores
Síndrome cerebeloso rápidamente progresivo <sup>a</sup>	Ataxia de la marcha, axial y de extremidades, seguido de síntomas troncoencefálicos y <i>nistagmus</i>	Yo <sup>b</sup> (ovario, mama > endometrio), Ri <sup>b</sup> (mama > ovario), PCA2 <sup>b</sup> (mama), Hu (ovario, mama), anifisina <sup>b</sup> (mama, ovario), antiGAD65 (mama), antiCV2 <sup>b</sup> , antiMa2 <sup>bb</sup>
Encefalitis asociada a anti-NMDAR	Manifestaciones psiquiátricas, cognitivas, epilepsia y trastornos de movimiento	NMDAR (teratomas ováricos y extraováricos)
<i>Opsoclonus-mioclonus</i> <sup>a</sup>	Movimientos oculares involuntarios sacádicos, caóticos, de alta frecuencia y multidireccionales más mioclonías arrítmicas de tronco, brazos o cuello +/- síntomas cerebelosos +/- encefalopatía	Ri <sup>b</sup> (mama > ovario), seronegatividad (teratoma ovárico) <sup>25</sup>
Encefalitis límbica <sup>a</sup>	Pérdida de memoria a corto plazo, epilepsia y manifestaciones psiquiátricas en menos de 3 meses	Seronegativos (mama, ovario) <sup>4</sup> , Ma (mama, ovario) <sup>26</sup> , AMPA (mama), VGCC-N (mama) <sup>20</sup>
Neuronopatía sensitiva <sup>a</sup>	Compromiso de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, se manifiesta con déficits sensoriales y también se pueden acompañar de síntomas motores debido al compromiso de las raíces motoras de los nervios periféricos	Anifisina <sup>b</sup> (mama), Hu (mama > ovario) <sup>4</sup> , Yo <sup>b</sup> + CASPR-2 (ovario, mama) <sup>2</sup> , CV2 <sup>b</sup> (sarcoma uterino) <sup>27</sup>
Encefalomiелitis <sup>a</sup>	Disfunción multifocal del sistema nervioso, incluyendo el sistema nervioso periférico	PCA2 <sup>b</sup> (mama), anifisina <sup>b</sup> (mama), Ri <sup>a</sup> (mama) <sup>4</sup>
<i>Stiff-person</i>	Espasmos musculares dolorosos que pueden ser espontáneos o estimulados por actividad física o estímulos sensoriales, más rigidez toracolumbar	Anifisina <sup>b</sup> (mama) > GAD (mama) <sup>23</sup>
Retinopatía	Fotosensibilidad, visión borrosa, dificultad para diferenciación de colores y para adaptación a la oscuridad, escotomas	Enolasa (mama y ovario), recoverina (mama y ovario), transducina β (mama). Anhidrasa carbónica aldolasa (ovario), GAPDH (ovario) <sup>23</sup>

(Continúa en página siguiente)

(Continuación Tabla 2)

Fenotipos	Clínica	Anticuerpos asociados y tumores
Espectro de la neuromielitis óptica	Espectro de las enfermedades de neuritis óptica inflamatoria	MOG (ovario), AQP4 (teratoma ovárico, mama) <sup>28,29</sup>
Síndrome miasténico de Eaton-Lambert <sup>a</sup>	Debilidad proximal progresiva, fatigabilidad, disminución de reflejos que aumentan con potenciación, ptosis y síntomas anticolinérgicos	VGCC (mama, carcinoma de cérvix y leiomiomasarcoma uterino) <sup>4,17,30</sup>

a: Fenotipos de alto riesgo; b: Anticuerpos de alto riesgo.

**AQP4**: aquaporina4; **AMPA**: ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxa-zolpropiónico; **CASPR-2**: proteína-like asociada a la contactina-2; **GAPDH**: gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa; **MOG**: mielina oligodendrocito glicoproteína; **NMDAR**: receptor del N-metil-D-aspartato; **VGCC**: canales del calcio voltaje dependientes.

### 10.3.2 Síndromes paraneoplásicos asociados a tumores de mama

El cáncer de mama se asocia a SNP en un 0,01 %. Las afectadas son mujeres en la quinta década, mientras que la edad media del diagnóstico de cáncer de mama es la sexta década<sup>155,156</sup>. En una serie de casos<sup>155</sup> se observó que la mayoría de tumores de mama asociados a SNP tenían receptores hormonales positivos y HER2 negativos, y el diagnóstico se solía hacer en estados avanzados de la enfermedad. El tiempo medio desde el debut del SNP hasta el diagnóstico del tumor es de 1 a 5 meses. Si la neoplasia no se ha detectado a los 2 años, es menos probable que haya un tumor subyacente, y a los 4 años es muy improbable<sup>157</sup>. El diagnóstico del SNP es un reto, pues la cronología, los síntomas y la presencia de anticuerpos es muy heterogénea. Los anticuerpos se encuentran únicamente en un 60-70 % de los casos<sup>138</sup>. La búsqueda del cáncer de mama se debe hacer mediante exploración clínica y las pruebas complementarias habituales: mamografía y RM si la primera es negativa. Además, se debe realizar un estudio de extensión mediante TC o PET-FDG-TC corporal si es necesario<sup>155</sup>. Si el primer screening es negativo, se debe repetir cada 6 meses al menos durante 2 años<sup>159</sup>. La presentación de la clínica del SNP es subaguda. Los síntomas neurológicos son a menudo incapacitantes y resistentes al tratamiento, pero alrededor de 75 % de pacientes muestra un beneficio leve-moderado con el tratamiento<sup>138</sup>.

Los SNP conocidos en el cáncer de mama son los siguientes: síndrome cerebeloso rápidamente progresivo, *opsoclonus-mioclonus*, síndrome de *stiff-person*, retinopatía, neuropatías sensitivomotoras, y la encefalomiélitis<sup>158</sup>. Muchos también se presentan con otros cánceres ginecológicos y se resumen en la **tabla 2**.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wiemels J, Wrench M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010;99(3):307-14.
2. Sun T, Plutynski A, Ward S, Rubin JB. An integrative view on sex differences in brain tumors. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(17):3323-42.
3. Eckenstein M, Thomas AA. Benign and malignant tumors of the central nervous system and pregnancy. En: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 22 de mayo de 2023]. p. 241-58. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444642400000143>
4. Laviv Y, Bayoumi A, Mahadevan A, Young B, Boone M, Kasper EM. Meningiomas in pregnancy: timing of surgery and clinical outcomes as observed in 104 cases and establishment of a best management strategy. *Acta Neurochir.* 2018;160(8):1521-9.
5. Lusic EA, Scheithauer BW, Yachnis AT, Fischer BR, Chicoine MR, Paulus W, et al. Meningiomas in Pregnancy: A Clinicopathologic Study of 17 Cases. *Neurosurgery.* 2012;71(5):951-61.
6. Dumitru AE, Panaitescu A, Carol Davila. Management strategies and clinical follow-up of pregnant women with intracranial meningioma. *Journal of Medicine and Life.* 2021;14(1):2-6.
7. Carbone L, Somma T, Iorio GG, Vitulli F, Conforti A, Raffone A, et al. Meningioma during pregnancy: what can influence the management? A case series and review of the literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2022;35(25):8767-77.
8. Verheecke M, Halaska MJ, Lok CA, Ottevanger PB, Fruscio R, Dahl-Steffensen K, et al. Primary brain tumours, meningiomas and brain metastases in pregnancy: Report on 27 cases and review of literature. *European Journal of Cancer.* 2014;50(8):1462-71.
9. Brastianos PK, Galanis E, Butowski N, Chan JW, Dunn IF, Goldbrunner R, et al. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro-Oncology.* 2019;21(Supplement\_1):i18-31.
10. Girardelli S, Albano L, Mangili G, Valsecchi L, Rabaiotti E, Cavoretto PI, et al. Meningiomas in Gynecology and Reproduction: an Updated Overview for Clinical Practice. *Reprod Sci.* 2022;29(9):2452-64.
11. Stone JB, Kelvin JF, DeAngelis LM. Fertility preservation in primary brain tumor patients. *Neuro-Oncology Practice.* 2017;4(1):40-5.
12. Ostrom QT, Fahmideh MA, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-Oncology.* 2019;21(11):1357-75.
13. Rønning PA, Helseth E, Meling TR, Johannesen TB. The effect of pregnancy on survival in a low-grade glioma cohort. *Journal of Neurosurgery.* 2016;125(2):393-400.
14. van Westrhenen A, Senders JT, Martin E, DiRisio AC, Broekman MLD. Clinical challenges of glioma and pregnancy: a systematic review. *Journal of Neuro-Oncology.* 2018;139(1):1-11.
15. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA.* 2017;317(5):516.
16. Woodmansee WW. Pituitary Disorders in Pregnancy. *Neurologic Clinics.* 2019;37(1):63-83.
17. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, Biller BMK, Buchfelder M, Chanson P, et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *European Journal of Endocrinology.* 2021;185(3):G1-33.

18. Kato Y, Ogawa Y, Tominaga T. Treatment and therapeutic strategies for pituitary apoplexy in pregnancy: a case series. *J Med Case Reports*. 2021;15(1):289.
19. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2023. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). 2023. ISBN: 978-84-09-48173-6.
20. Wang Y, Ye F, Liang Y, Yang Q. Breast cancer brain metastasis: insight into molecular mechanisms and therapeutic strategies. *British Journal of Cancer*. 2021;125(8):1056-67.
21. Gil-Gil MJ, Martínez-García M, Sierra A, Conesa G, Del Barco S, González-Jiménez S, et al. Breast cancer brain metastases: A review of the literature and a current multidisciplinary management guideline. *Clinical and Translational Oncology*. 2014;16(5):436-46.
22. Koniali L, Hadjisavvas A, Constantinidou A, Christodoulou K, Christou Y, Demetriou C, et al. Risk factors for breast cancer brain metastases: a systematic review. *Oncotarget*. 2020;11(6):650-69.
23. Song Y, Barry WT, Seah DS, Tung NM, Garber JE, Lin NU. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer*. 2020;126(2):271-80.
24. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, Debled M, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *British Journal of Cancer*. 2019;121(12):991-1000.
25. Brosnan EM, Anders CK. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies. *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(9):163-163.
26. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(14):4834-43.
27. Mills MN, Figura NB, Arrington JA, Yu HHM, Etame AB, Vogelbaum MA, et al. Management of brain metastases in breast cancer: a review of current practices and emerging treatments. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;180(2):279-300.
28. Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017;161(2):279-87.
29. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *Journal of Neuro-Oncology*. 2013;112(3):467-72.
30. Schiff D, Arrillaga I, Wen PY. *Cancer Neurology in Clinical Practice. Neurological Complications of Cancer and its Treatment*. Third Edit. Springer Nature. 2018. ISBN 978-3-319-57899-6.
31. Martínez-García M, Servitja Tormo S, Vilaríño Quintela N, Arance Fernández A, Berrocal Jaime A, Cantos Sánchez de Ibarguen B, et al. SEOM-GEINO clinical guideline of systemic therapy and management of brain central nervous system metastases (2021). *Clinical and Translational Oncology*. 2022;24(4):703-11.
32. Walbert T, Harrison RA, Schiff D, Avila EK, Chen M, Kandula P, et al. SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro-Oncology*. 2021;23(11):1835-44.
33. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(30):3475-84.

34. Sun H, Xu J, Dai S, Ma Y ST. Breast cancer brain metastasis: Current evidence and future directions. *Cancer Medicine*. 2023;12(April 2022):1007-24.
35. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(1):9-20.
36. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): A single-group phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(1):64-71.
37. Hurvitz SA, Saura C, Oliveira M, Trudeau ME, Moy B, Delaloge S, et al. Efficacy of Neratinib Plus Capecitabine in the Subgroup of Patients with Central Nervous System Involvement from the NALA Trial. *Oncologist*. 2021;26(8):e1327-38.
38. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):597-609.
39. Xuhong JC, Qi XW, Zhang Y, Jiang J. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. *American journal of cancer research*. 2019;9(10):2103-19.
40. Laigle-Donadey F, Taillibert S, Martin-Duverneuil N, Hildebrand J, Delattre JY. Skull-base metastases. *Journal of Neuro-Oncology*. 2005;75(1):63-9.
41. Nayak L, Abrey LE, Iwamoto FM. Intracranial dural metastases. *Cancer*. 2009;115(9):1947-53.
42. Bhambhani HP, Zhou O, Cattle C, Taiwo R, Diver E, Hayden Gephart M. Brain Metastases from Endometrial Cancer: Clinical Characteristics, Outcomes, and Review of the Literature. *World Neurosurgery*. 2021;147:e32-9.
43. Gien LT, Kwon JS, D'Souza DP, Radwan JS, Hammond JA, Sugimoto AK, et al. Brain metastases from endometrial carcinoma: A retrospective study. *Gynecologic Oncology*. 2004;93(2):524-8.
44. Kato MK, Tanase Y, Uno M, Ishikawa M, Kato T. Brain metastases from uterine cervical and endometrial cancer. *Cancers*. 2021;13(3):1-22.
45. Saphner T, Gallion HH, van Nagell JR, Kryscio R, Patchell RA. Neurologic complications of cervical cancer. A review of 2261 cases. *Cancer*. 1989;64(5):1147-51.
46. Limon D, Shachar E, Wolf I, Adar L, Peleg Hasson S, Ferro L, et al. Brain metastases in patients with ovarian cancer. *Acta Oncologica*. 2022;61(6):757-63.
47. Kolomainen DF, Larkin JMG, Badran M, A'Hern RP, Michael King D, Fisher C, et al. Epithelial ovarian cancer metastasizing to the brain: A late manifestation of the disease with an increasing incidence. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(4):982-6.
48. Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Brain Metastases from Epithelial Ovarian Cancer: A Review of the Literature. *The Oncologist*. 2006;11(3):252-60.
49. Penas-Prado M, Logbin ME. Spinal cord compression in cancer patients: Review of diagnosis and treatment. *Current Oncology Reports*. 2008;10(1):78-85.
50. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *The Lancet Neurology*. 2008;7(5):459-66.

51. Gabriel K, Schiff D. Metastatic spinal cord compression by solid tumors. *Seminars in Neurology*. 2004;24(4):375-83.
52. Romero P, Manterola A, Martínez E, Villafranca E, Domínguez MA, Arias F. Compresión medular. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27(Supl.3):155-62.
53. Kaloostian PE, Yurter A, Etame AB, Vrionis FD, Sciubba DM, Gokaslan ZL. Palliative strategies for the management of primary and metastatic spinal tumors. *Cancer Control*. 2014;21(2):140-3.
54. Tancioni F, Navarra P, Lorenzetti MA, Pedrazzoli P, Masci G, Mancosu P, et al. Multimodal approach to the management of metastatic epidural spinal cord compression (MES-CC) due to solid tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010;78(5):1467-73.
55. Villegas AE, Guthrie TH. Intramedullary spinal cord metastasis in breast cancer: Clinical features, diagnosis, and therapeutic consideration. *Breast Journal*. 2004;10(6):532-5.
56. Jayakumar N, Ismail H, Athar S, Ashwood N. Perineural invasion in intramedullary spinal cord metastasis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2020;102(5):E94-6.
57. Scalia G, Costanzo R, Viola A, Bonosi L, Porzio M, Giovannini A, et al. Intramedullary Spinal Cord Metastases from Breast Cancer: A Systematic Review. *Anticancer Research*. 2023;43(2):523-35.
58. Aryan HE, Farin A, Nakaji P, Imbesi SG, Abshire BB. Intramedullary spinal cord metastasis of lung adenocarcinoma presenting as Brown-Sequard syndrome. *Surgical Neurology*. 2004;61(1):72-6.
59. Jaeckle KA. Neurologic manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopathies. *Seminars in Neurology*. 2010;30(3):254-62.
60. Briemberg HR, Amato AA. Neuromuscular complications of cancer. *Neurologic Clinics*. 2003;21(1):141-65.
61. Surov A, Hainz M, Holzhausen HJ, Arnold D, Katzer M, Schmidt J, et al. Skeletal muscle metastases: Primary tumours, prevalence, and radiological features. *European Radiology*. 2010;20(3):649-58.
62. García Molina E, Penas-Prado M. Neoplastic meningitis in solid tumours: updated review of diagnosis, prognosis, therapeutic management, and future directions. *Neurologia*. 2022;37(9):794-805.
63. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, de Azambuja E, Henriksson R, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Annals of Oncology*. 2017;28:iv84-99.
64. Sener U, Kumthekar P, Boire A. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of leptomeningeal disease. *Neurooncol Adv*. 2021 Nov 27;3(Supplement\_5):v86-95.
65. Graber JJ, Kesari S. *Leptomeningeal Metastases*. Vol. 19, *Current Treatment Options in Oncology*. Springer New York LLC; 2018.
66. Figura NB, Rizk VT, Armaghani AJ, Arrington JA, Etame AB, Han HS, et al. Breast leptomeningeal disease: a review of current practices and updates on management. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Sep;177(2):277-94.
67. Le Rhun E, Taillibert S, Zairi F, Kotecki N, Devos P, Mailliez A, et al. A retrospective case series of 103 consecutive patients with leptomeningeal metastasis and breast cancer. *J Neurooncol*. 2013 May;113(1):83-92.

68. Chamberlain M, Soffiotti R, Raizer J, Rudà R, Brandsma D, Boogerd W, et al. Leptomeningeal metastasis: a Response Assessment in Neuro-Oncology critical review of endpoints and response criteria of published randomized clinical trials. *Neuro Oncol.* 2014 Sep;16(9):1176-85.
69. García Molina E, Penas-Prado M. Neoplastic meningitis in solid tumours: updated review of diagnosis, prognosis, therapeutic management, and future directions. *Neurologia.* 2022;37(9):794-805.
70. Niwińska A, Rudnicka H, Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis: propensity of breast cancer subtypes for leptomeninges and the analysis of factors influencing survival. *Med Oncol.* 2013 Mar;30(1):408.
71. de Azevedo CRAS, Cruz MRS, Chinen LTD, Peres SV, Peterlevitz MA, de Azevedo Pereira AE, et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol.* 2011 Sep;104(2):565-72.
72. Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, Tomasello G, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Cancer.* 2017 Oct;84:141-8.
73. Boogerd W, Dorresteijn LD, van Der Sande JJ, de Gast GC, Bruning PF. Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy. *Neurology.* 2000 Jul 12;55(1):117-9.
74. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res.* 2011 Jul 15;17(14):4834-43.
75. Church DN, Modgil R, Guglani S, Bahl A, Hopkins K, Braybrooke JP, et al. Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2008 Jun;31(3):250-4.
76. Blaney SM, Cole DE, Godwin K, Sung C, Poplack DG, Balis FM. Intrathecal administration of topotecan in nonhuman primates. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1995;36(2):121-4.
77. Zagouri F, Sergentanis TN, Bartsch R, Berghoff AS, Chrysikos D, de Azambuja E, et al. Intrathecal administration of trastuzumab for the treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 May;139(1):13-22.
78. Tahir N, Ram A, Jain N, Vemireddy LP, Zahra F. Leptomeningeal Carcinomatosis in Epithelial Ovarian Cancer: A Diagnostic Challenge. *Cureus.* 2021 Apr 12;13(4):e14440.
79. Devkota B, Patel H. Meningeal carcinomatosis from cervical cancer: a case report and review of the literature. *Hosp Pract (1995).* 2010;38(3):117-21.
80. Miller E, Dy I, Herzog T. Leptomeningeal carcinomatosis from ovarian cancer. *Med Oncol.* 2012 Sep;29(3):2010-5.
81. Bayas A, Kondramashin A, Waheeds S, Swerdloff MA. Ovarian Adenocarcinoma With Leptomeningeal Metastases. *Cureus.* 2022 Aug 1;
82. Asensio N, Luis A, Costa I, Oliveira J, Vaz F. Meningeal Carcinomatosis and Uterine Carcinoma: Three Different Clinical Settings and Review of the Literature. *International Journal of Gynecologic Cancer [Internet].* 2009 Jan 1;19(1):168. Available from: <http://ijgc.bmj.com/content/19/1/168.abstract>

83. Yamauchi N, Sameshima H, Osato K, Fukushima K, Sato Y, Ikenoue T. Carcinomatous meningitis from adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Apr;36(2):444-7.
84. Beijers AJM, Jongen JLM, Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced neurotoxicity: The value of neuroprotective strategies. *Netherlands Journal of Medicine.* 2012;70(1):18-25.
85. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2009;63(5):761-7.
86. Rivera E, Cianfrocca M. Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2015;75(4):659-70.
87. Vezmar S, Becker A, Bode U, Jaehde U. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy.* 2003;49(1-2):92-104.
88. Verstappen CCP, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic Complications of Chemotherapy in Patients with Cancer. *Drugs.* 2003;63(15):1549-63.
89. Neurotoxicity F induced. *Fluorouracil-Induced Neurotoxicity.* 2000;34:5-8.
90. Naing A, Luong D, Extermann M. Methotrexate-induced status epilepticus. *American Journal of Hematology.* 2005;80(1):35-7.
91. Cavaliere R, Schiff D. Neurologic toxicities of cancer therapies. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2006;6(3):218-26.
92. Bates S, McKeever P, Masur H, Levens D, Macher A, Armstrong G, et al. Myelopathy following intrathecal chemotherapy in a patient with extensive burkitt's lymphoma and altered immune status. *The American Journal of Medicine.* 1985;78(4):697-702.
93. Cachia D, Kamiya-Matsuoka C, Pinnix CC, Chi L, Kantarjian HM, Cortes JE, et al. Myelopathy following intrathecal chemotherapy in adults: a single institution experience. *Journal of Neuro-Oncology.* 2015;122(2):391-8.
94. Rose D, Onochie C, Sahoo A, Ferree A, Anand P. Irreversible Cerebellar Ataxia Following Treatment with 5-Fluorouracil (2472). *Neurology.* 2021 Apr 13;96(15 Supplement):2472.
95. Riehl JL, Brown WJ. Acute cerebellar syndrome secondary to 5-fluorouracil therapy. *Neurology.* 1964 Oct 1;14(10):961 LP-961.
96. Perry JR, Warner E. Transient encephalopathy after Taxol infusion. *Neurology.* 1997;49(4):1189.
97. Velasco-González R, Coffeen U. Neurophysiopathological Aspects of Paclitaxel-induced Peripheral Neuropathy. *Neurotoxicity Research.* 2022;40(6):1673-89.
98. da Costa R, Passos GF, Quintão NLM, Fernandes ES, Maia JRLCB, Campos MM, et al. Taxane-induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives. *British Journal of Pharmacology.* 2020;177(14):3127-46.
99. Loprinzi CL, Maddocks-Christianson K, Wolf SL, Rao RD, Dyck PJB, Mantyh P, et al. The paclitaxel acute pain syndrome: Sensitization of nociceptors as the putative mechanism. *Cancer Journal.* 2007;13(6):399-403.
100. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: Prospective cohort study NCCCTG N08C1. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(11):1472-8.

101. Markman M. Toxicities of the platinum antineoplastic agents. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2003;2(6):597-607.
102. Steeghs N, De Jongh FE, Sillevs Smitt PAE, Van Den Bent MJ. Cisplatin-induced encephalopathy and seizures. *Anti-Cancer Drugs*. 2003;14(6):443-6.
103. Inbar M, Merimsky O, Wigler N CS. Cisplatin-related Lhermitte's sign. *Anticancer Drugs*. 1992;3(4):375-7.
104. Sanchez VA, Dinh PC, Rooker J, Monahan PO, Althouse SK, Fung C, et al. Prevalence and risk factors for ototoxicity after cisplatin-based chemotherapy. *Journal of Cancer Survivorship*. 2023;17(1):27-39.
105. Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, Beijnen JH, Simis YJW, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(6):918-24.
106. Prayuenyong P, Taylor JA, Pearson SE, Gomez R, Patel PM, Hall DA, et al. Vestibulotoxicity Associated With Platinum-Based Chemotherapy in Survivors of Cancer: A Scoping Review. *Frontiers in Oncology*. 2018;8(September).
107. Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2012;82(1):51-77.
108. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Rørth M, Krarup C. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: Prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain*. 2007;130(4):1076-88.
109. Brydøy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wentzel-Larsen T, Hauge ER, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(24):1682-95.
110. Li G zhou, Hu Y hui, Li D yi, Zhang Y, Guo H li, Li Y man, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy: A mini-review. *NeuroToxicology*. 2020;81:161-71.
111. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkuppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol*. 1993;15(1):23-7.
112. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*. 2011;377(9769):914-23.
113. Abbas O, Shamseddin A, Temraz S, Haydar A. Posterior reversible encephalopathy syndrome after bevacizumab therapy in a normotensive patient. *BMJ Case Reports*. 2013 Feb 21;2013:bcr2012007995.
114. Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Maley K, Ropert S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Targeted Oncology*. 2011;6(4):253-8.
115. Zukas AM, Schiff D. Neurological complications of new chemotherapy agents. *Neuro-Oncology*. 2018;20(1):24-36.
116. Hennequin C, Belkacémi Y, Bourgier C, Cowen D, Cutuli B, Fourquet A, et al. Radiotherapy of breast cancer. *Cancer Radiother*. 2022;26(1-2):221-30.
117. Schiff David, Arrillaga Isabel. *Cancer Neurology in Clinical Practice*. 3rd ed. Wen Patrick Y, editor. New York: Springer; 2018.

118. Madani O, Bompaire F, Mokhtari K, Sanson M, Ricard D. Acute demyelination secondary to radiation therapy in a patient with glioma. *Presse Med.* 2014 Oct;43(10 Pt 1):1139-43.
119. Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol.* 1998 Nov;245(11):695-708.
120. Uzal D, Ozyar E, Hayran M, Zorlu F, Atahan L, Yetkin S. Reduced incidence of the somnolence syndrome after prophylactic cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Radiother Oncol.* 1998 Jul;48(1):29-32.
121. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 1;38(10):1019-29.
122. Furuse M, Nonoguchi N, Yamada K, Shiga T, Combes JD, Ikeda N, et al. Radiological diagnosis of brain radiation necrosis after cranial irradiation for brain tumor: a systematic review. *Radiat Oncol.* 2019 Feb 6;14(1):28.
123. Simo Parra M, Velasco Fargas R. Complicaciones neurológicas de la radioterapia. In: *Máster en Neurología Clínica*. Editorial Médica Panamericana; 2021. p. 1-13.
124. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand.* 2009 Jan;119(1):1-16.
125. Rampling R, Symonds P. Radiation myelopathy. *Curr Opin Neurol.* 1998 Dec;11(6):627-32.
126. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Needle EMG in certain uncommon clinical contexts. *Muscle Nerve.* 2005 Mar;31(3):398-9.
127. Cross NE, Glantz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin.* 2003 Feb;21(1):249-77.
128. Stubblefield MD. Neuromuscular complications of radiation therapy. *Muscle Nerve.* 2017 Dec;56(6):1031-40.
129. Pentsova E, Liu A, Rosenblum M, O'Reilly E, Chen X, Hormigo A. Gemcitabine induced myositis in patients with pancreatic cancer: case reports and topic review. *J Neurooncol.* 2012 Jan;106(1):15-21.
130. Üçüncü Kefeli A, Aksu B. Docetaxel induces radiation recall myositis: A case report. *Exp Ther Med.* 2022 Aug;24(2):516.
131. Prabhakar N, Goyal U, Gonzalez VJ. Irinotecan-induced radiation-recall myositis in a patient with metastatic breast cancer: A case report. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(5):302-5.
132. Friedlander PA, Bansal R, Schwartz L, Wagman R, Posner J, Kemeny N. Gemcitabine-related radiation recall preferentially involves internal tissue and organs. *Cancer.* 2004 May 1;100(9):1793-9.
133. Burrell HA, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist.* 2010;15(11):1227-37.
134. Matta R, Chapple CR, Fisch M, Heidenreich A, Herschorn S, Kodama RT, et al. Pelvic Complications After Prostate Cancer Radiation Therapy and Their Management: An International Collaborative Narrative Review. *Eur Urol.* 2019 Mar;75(3):464-76.
135. Fields EC, McGuire WP, Lin L, Temkin SM. Radiation Treatment in Women with Ovarian Cancer: Past, Present, and Future. *Front Oncol.* 2017 Aug 21;7.

136. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. Vol. 75, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2004. p. 1135-40.
137. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JCG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Vol. 8, *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. NLM (Medline); 2021.
138. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, Corazza E, Marini A, Bernardini A, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol*. 24 de enero de 2020;267(1).
139. Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, Reñé R, Cartalat-Carel S, Delattre JY, et al. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. Vol. 82, *Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p. 216-23.
140. Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. Vol. 22, *Practical neurology*. NLM (Medline); 2022. p. 19-31.
141. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol*. marzo de 2010;67(3):330-5.
142. Martínez Hernández E, Graus Ribas F. 7.6 Síndromes neurológicos paraneoplásicos. En: *Máster en Neurología Clínica*. 2021. p. 1-11.
143. Fidahussain AA, Abid A, Paracha AA, Jeevan VE, Rueve J, Engelhardt M, et al. An Etiological Investigation of Paraneoplastic Cerebellar Degeneration in Ovarian Cancer Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 6 de noviembre de 2022;
144. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. julio de 2006;13(7):682-90.
145. Schiff David, Arrillaga Isabel. *Cancer Neurology in Clinical Practice*. 3.ª ed. Wen Patrick Y, editor. New York: Springer; 2018.
146. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. diciembre de 2008;7(12):1091-8.
147. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. febrero de 2014;13(2):167-77.
148. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol*. diciembre de 2012;25(6):795-801.
149. Tanyi JL, Marsh EB, Dalmau J, Chu CS. Reversible paraneoplastic encephalitis in three patients with ovarian neoplasms. *Acta Obstet Gynecol Scand*. mayo de 2012;91(5):630-4.
150. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. febrero de 2013;12(2):157-65.
151. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. enero de 2011;10(1):63-74.

152. Viau M, Renaud MC, Grégoire J, Sebastianelli A, Plante M. Paraneoplastic syndromes associated with gynecological cancers: A systematic review. Vol. 146, *Gynecologic Oncology*. Academic Press Inc.; 2017. p. 661-71.
153. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. julio de 2000;123(Pt 7):1481-94.
154. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol*. septiembre de 2001;50(3):339-48.
155. Murphy BL, Zalewski NL, Degnim AC, McKeon A, Flanagan EP, Pittock SJ, et al. Breast cancer-related paraneoplastic neurologic disease. *Breast Cancer Res Treat*. 7 de noviembre de 2018;167(3):771-8.
156. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2 de noviembre de 2019;69(6):438-51.
157. Hébert J, Riche B, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitis in France. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. noviembre de 2020;7(6).
158. Fanous I, Dillon P. Paraneoplastic neurological complications of breast cancer. Vol. 5, *Experimental Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd.; 2016.
159. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. enero de 2011;18(1):19-e3.
160. Armangue T, Titulaer MJ, Sabater L, Pardo-Moreno J, Gresa-Arribas N, Barbero-Bordallo N, et al. A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. *Ann Neurol*. marzo de 2014;75(3):435-41.
161. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol*. septiembre de 2001;50(3):339-48.
162. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanché JP, Magistris M, Absi L, Mosnier JF, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol*. febrero de 2001;49(2):214-21.
163. Carrillo P, Gorría T, Santana D, Sepúlveda M, Aldecoa I, Gonzalez-Farré B, et al. Aquaporin-4-Positive Triple-Negative Breast Cancer Presenting with Paraneoplastic Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Biomed Hub*. 31 de enero de 2022;7(1):11-6.
164. Ikeguchi R, Shimizu Y, Shimomura A, Suzuki M, Shimoji K, Motohashi T, et al. Paraneoplastic AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Associated With Teratoma: A Case Report and Literature Review. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 1 de julio de 2021;8(5).
165. Fukuda H, Tanaka A, Hirashima Y, Ito I. Lambert-eaton myasthenic syndrome associated with synchronous double cancer: A combination of small cell carcinoma of the cervix and breast carcinoma. *Internal Medicine*. 2018;57(16):2409-11.
166. Zaborowski MP, Spaczynski M, Nowak-Markwitz E, Michalak S. Paraneoplastic neurological syndromes associated with ovarian tumors. Vol. 141, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. Springer Verlag; 2015. p. 99-108.



## CAPÍTULO 11

# Trastornos neurológicos funcionales y mujer

### **Coordinadora:**

Mónica M. Kurtis Urra

### **Autoras:**

María Luisa Almarcha Menargues

Mónica M. Kurtis Urra





## 11.1 TRASTORNOS NEUROLÓGICOS FUNCIONALES Y MUJER

### 11.1.1 Definición de los TNF

Los trastornos neurológicos funcionales (TNF) son síndromes que producen manifestaciones clínicas variables e incluyen temblor, trastornos de la marcha, debilidad, mareo, crisis disociativas, alteraciones sensitivas y cognitivas. Son muy frecuentes, a menudo invalidantes, y alteran de forma importante la calidad de vida de los pacientes. Se definen por la presencia de síntomas neurológicos que muestran inconsistencia interna y son incongruentes con los patrones definidos de las enfermedades anatomopatológicas (Tabla 1)<sup>1</sup>.

**Tabla 1.** Criterios DMS-5 para diagnóstico de trastornos neurológicos funcionales

1. Uno o más síntomas de afectación motora o sensitiva
2. Hallazgos clínicos que evidencien incongruencia entre los síntomas y otra alteración médica o neurológica
3. El síntoma o déficit no se explica por otra causa médica o trastorno mental
4. El síntoma o déficit causa malestar psíquico, social o a nivel laboral con alteración de la funcionalidad global de la calidad de vida

### 11.1.2 Epidemiología: más frecuente en mujeres

La prevalencia de los TNF es alta, afectando a 50-100/100 000 habitantes<sup>2</sup>. En las consultas de neurología, las cifras son mucho mayores y hay estudios epidemiológicos antiguos que apuntan a que el 12 %<sup>3</sup>, 15 %<sup>4</sup> o incluso el 30 %<sup>5</sup> de los pacientes que acuden tienen un trastorno funcional. Tras la pandemia por COVID-19, hemos visto un incremento importante en la incidencia. Los TNF afectan más frecuentemente a mujeres, con ratios del 70 % en la mayoría de las investigaciones<sup>6,7</sup>, y una proporción de 2-3 mujeres por cada hombre afectado<sup>8</sup>. En edades de inicio tempranas y más tardías, la ratio entre mujeres y hombres se aproxima<sup>7</sup>.

El hecho de que los TNF sean mayoritariamente femeninos ha jugado un papel importante en cómo se han entendido a lo largo de la historia: desde la histeria definida por Hipócrates en el siglo V a. C., pasando por los exorcismos de «poseídas» de la Edad Media y la exposición de pacientes en las aulas del hospital Salpêtrière por el profesor Charcot, a la teoría de la conversión de Freud<sup>9</sup>.

### 11.1.3 Fisiopatología: visión biopsicosocial

Tras siglos de explicaciones simplistas y puramente psicológicas, y términos diagnósticos como «psicosomático», «psicógeno», «conversivo» o «no orgánico», en las últimas dos décadas se ha dado una verdadera explosión neurocientífica que ha cambiado radicalmente la visión de estos trastornos. Hoy se sabe que los TNF se producen por alteraciones de múltiples circuitos que implican el procesamiento de la atención, la interocepción, la sensación de «agencia» (la capacidad del individuo de sentirse dueño de sus movimientos), las emociones, el control motor y el habla<sup>2</sup>. En los pacientes afectados, existen cambios estructurales y funcionales en diferentes áreas cerebrales que incluyen la región prefrontal, el área motora suplementaria, el cuerpo calloso anterior y la unión temporo-parietal; así como una hiperconectividad entre regiones de procesamiento emocional como la amígdala, con la corteza sensoriomotora y áreas de control motor<sup>10</sup>. Seguir llamando a estos trastornos «no-orgánicos» va en contra de lo demostrado por la investigación neurocientífica más reciente. Según el modelo Bayesiano actual, el cerebro se entiende como un conjunto de circuitos neuronales que están continuamente prediciendo lo que va a ocurrir en el propio cuerpo y a su alrededor. Los TNF resultan de un *miss-match* entre la «creencia» de lo que viene (control de arriba abajo) y de la información sensitiva percibida (control de abajo arriba), modulada por la atención y las redes de relevancia y emocionales<sup>11</sup>. Este cambio de paradigma fisiopatológico ha cambiado radicalmente nuestra forma de abordar estos trastornos, desde el momento del diagnóstico hasta la hora de plantear un tratamiento.

### 11.1.4 Factores de vulnerabilidad de TNF con sesgo de género

Hoy reconocemos factores de origen biológico, físico, psicológico y social que aumentan el riesgo de desarrollar un TNF. Los factores predisponentes incluyen algunas mutaciones genéticas, la hiperlaxitud, las alteraciones y estresores psicológicos, y las enfermedades neurológicas. Se han descrito factores precipitantes que suelen ser físicos y que pueden estar relacionados con efectos secundarios farmacológicos, una lesión en una extremidad, un síncope o un vértigo; pero también pueden ser emocionales. El insomnio, la ansiedad y la depresión, el síndrome post-traumático, la fatiga, la cefalea y el dolor crónico son comorbilidades frecuentes en estos pacientes. Aunque muchos de estos factores son más frecuentes en la mujer, según se ha descrito para la migraña y la cefalea<sup>12</sup>, el dolor crónico<sup>13</sup>, la hiperlaxitud<sup>14,15</sup>, y la depresión o la ansiedad<sup>16,17</sup>. Aunque muchos pacientes no han padecido ningún trauma psíquico relevante y de hecho ya no forma parte de los criterios diagnósticos de TNF<sup>1</sup>; se ha descrito mayor adversidad en la infancia en los pacientes con TNF que en controles sanos. Una revisión

sistemática reciente muestra que el maltrato por negligencia es muy frecuente en la historia de estos pacientes<sup>17</sup>, y es bien sabido que las niñas sufren más inatención que los niños en muchos lugares del mundo. No se puede olvidar que el abuso sexual y físico puede jugar un papel en el desarrollo de estos trastornos<sup>18</sup> y en un su pronóstico<sup>19</sup>. El riesgo de que una mujer padezca una agresión física o sexual a lo largo de la vida es del 30 % según la OMS<sup>20</sup>.

Los números hablan por sí solos y explican parcialmente porque los TNF son más frecuentes en mujeres. La investigación debe continuar para identificar otros factores sociales y culturales (y por tanto potencialmente modificables) que puedan contribuir a este sesgo de selección.

### **11.1.5 Diagnóstico: basado en signos positivos**

El diagnóstico de los TNF se fundamenta en la presencia de síntomas y signos positivos de la historia clínica y la exploración neurológica, y por tanto no es diagnóstico de exclusión. Es de vital importancia hacer un diagnóstico precoz porque los TNF son potencialmente reversibles y el tiempo de evolución se relaciona con el pronóstico a largo plazo.

En la historia clínica se debe recoger la forma de inicio del trastorno, su evolución y los factores que mejoran o agravan el mismo. La variabilidad clínica es amplia y heterogénea: desde síntomas motores (ej. debilidad, parkinsonismo, temblor, tics, distonía, corea, trastornos de la marcha o de la postura) o síntomas sensitivos; a alteraciones cognitivas, de la visión, del lenguaje, del habla o de la prosodia y episodios paroxísticos (incluyendo crisis motoras con conciencia retenida o crisis disociativas). Es frecuente que un mismo paciente presente una combinación de fenotipos. El debut de la sintomatología suele ser agudo y con frecuencia se puede ligar en el tiempo (<3 meses) a un precipitante físico traumático (ej. vértigo, síncope, traumatismo) o emocional (ej. estrés laboral, pérdida de un ser querido). Puede progresar de forma rápida o presentar un patrón episódico con recurrencia de los síntomas.

La exploración clínica debe ser detallada, teniendo en cuenta los signos clínicos positivos que pueden apuntar a un origen funcional (**ver tabla 2**) y que serán diagnósticos<sup>21,22</sup>. En general, los TNF dependen del grado de atención, mejorando con la distracción (ej. durante la conversación o realización de tareas cognitivas) y empeorando con la atención focalizada en el síntoma, la fatiga excesiva o el esfuerzo. En general, se buscarán esos signos de inconsistencia intrínseca (ej. cambios del patrón clínico

**Tabla 2.** Signos positivos en los trastornos neurológicos funcionales

TNF	Signos positivos
<b>Debilidad</b>	
Signo de <i>Huffing and Puffing</i>	Sobreesfuerzo claro y desproporcionado
Signo de <i>Hoover</i>	Debilidad de la extensión de la cadera que se normaliza al explorar simultáneamente la flexión proximal de la cadera contralateral
Signo de abducción de la cadera	Debilidad para la abducción de la cadera que se normaliza al realizar la abducción contralateral contra resistencia
Otras	Claudicación sin pronación, debilidad para flexión plantar pero posibilidad caminar de puntillas o debilidad global afectando extensores y flexores
<b>Trastornos del movimiento</b>	
Temblores	Cambio de frecuencia o eje, «acoplamiento o <i>entrainment</i> » (frecuencia del temblor se acopla a frecuencia del movimiento voluntario realizado con otra extremidad y guiado por el explorador), desaparece con movimientos balísticos
Parkinsonismo	Excesiva lentitud sin hipocinesia, rigidez errática
Distonía	Fija desde inicio con resistencia/oposición al movimiento, otro signo de Babinski, hipercontracción del platismo con descenso de comisura labial
Alteración de la marcha	Retropulsión excesiva, marcha con claudicación de rodillas, arrastre del pie durante todo el recorrido del paso
Discinesias	Severas, con movimientos balísticos y topografía incongruente
Tics	Disminuyen con distracción y aumentan con atención, pueden responder a placebo, inicio abrupto y curso no fluctuante, bloquean acción voluntaria, no siguen distribución craneobraquial

Modificado de 21 y 22.

durante la distracción) e incongruencia con patrones de enfermedades anatomopatológicamente definidas (ej. la distonía fija o cambios de eje en un temblor), para hacer un diagnóstico en positivo<sup>23</sup>.

Es importante destacar que el solapamiento o la comorbilidad funcional es frecuente en las enfermedades neurológicas<sup>24-27</sup>, por lo que es importante descartar que no haya una entidad bien definida de base.

### **Pruebas complementarias**

- La realización de pruebas complementarias puede ser útil para descartar una enfermedad neurológica subyacente (ej. videoEEG para descartar crisis epilépticas o SPECT con IF para descartar un parkinsonismo).
- En algunos casos concretos, las pruebas neurofisiológicas pueden ser de utilidad para confirmar la inconsistencia intrínseca valorada durante la exploración clínica como en el temblor funcional<sup>28</sup> o en las mioclonías funcionales<sup>29</sup>.
- En la valoración neuropsicológica, puede ser útil la combinación de instrumentos que miden la relevancia clínica de la somatización y la percepción individual de las alteraciones corporales<sup>30</sup>.
- Se han desarrollado y validado varias escalas que miden los síntomas del TNF y su impacto sobre la calidad de vida y discapacidad. Pueden ser útiles para monitorizar la evolución del paciente<sup>31</sup>.

### **11.1.6 Tratamiento: abordaje interdisciplinar**

#### **Explicación del diagnóstico**

El primer paso del tratamiento será la adecuada explicación del diagnóstico y de cómo, a través de los signos y síntomas positivos objetivados en la exploración y en la anamnesis, se ha llegado al mismo. Se le explicará al paciente la clasificación sindrómica del trastorno (disonía, crisis, tics etc.) y posteriormente el diagnóstico diferencial barajado y los signos que han apuntado hacia un origen funcional. Puede ser útil recalcarle al paciente sus signos positivos e incluso mostrárselos mediante videofilmaciones<sup>32-34</sup>. Nuestra recomendación es remarcar la actual visión de los TNF, explicando su fisiopatología, los posibles factores desencadenantes (físicos y/o emocionales) y los factores de riesgo/perpetuantes reconocidos. Así mismo, se ha de recalcar la posibilidad de mejora o reversión de los síntomas, y proporcionar tanto el informe escrito de lo hablado durante la consulta como recursos de información adicional (ej.: [www.neurosintomas.org](http://www.neurosintomas.org); sociedad: [www.fndhope.org](http://www.fndhope.org)).

#### **Abordaje interdisciplinar**

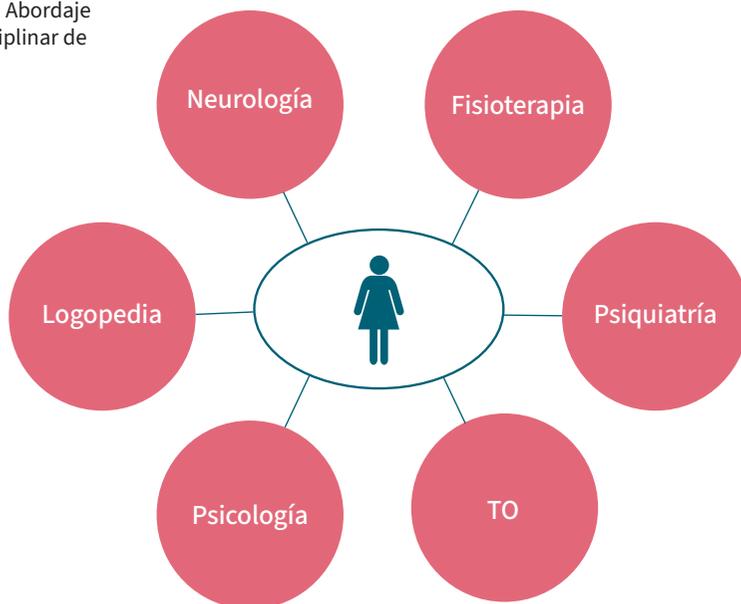
El abordaje terapéutico se basa en una visión integral del paciente y en la colaboración de un equipo interdisciplinar<sup>2,35,36</sup>. El papel del neurólogo será el de explicar el diagnón-

tico, planificar el abordaje terapéutico y coordinar el equipo (Figura 1). El tratamiento será individualizado según las necesidades del paciente y tiene como principal objetivo ganar en funcionalidad y bienestar, así como atenuar los síntomas funcionales. Se debe reevaluar de forma periódica para adaptarse a las necesidades cambiantes del paciente.

Es positivo que un psiquiatra con experiencia en estos trastornos valore al paciente para descartar el posible solapamiento del TNF con una enfermedad mental, detectar comorbilidades frecuentes como la ansiedad, la depresión, la fatiga crónica y el insomnio, e indagar en factores estresantes de su historia personal<sup>17</sup>. En la mayoría de los casos, el rol de psiquiatría será optimizar el tratamiento de las comorbilidades psiquiátricas, establecer el posible beneficio de la psicoterapia, así como reforzar el diagnóstico del TNF en positivo<sup>37</sup>.

En cuanto a la psicoterapia, el abordaje cognitivo conductual es el que dispone de mayor evidencia en cuanto a su beneficio en los TNF, sobre todo para los trastornos del movimiento, y trastornos paroxísticos<sup>38</sup>. Se basa en la identificación de creencias sobre enfermedad, los pensamientos negativos, o malinterpretaciones somáticas y de esta forma reconocer patrones de conducta beneficiosos o perjudiciales, con el objetivo de facilitar herramientas prácticas para prevenir o atenuar los síntomas en el día a día.

**Figura 1.** Abordaje interdisciplinar de TNF



En los trastornos del movimiento, el abordaje físico ha demostrado ser de gran valor terapéutico. Esta rehabilitación específica tendrá como objetivo educar al paciente, promover el autocuidado y realizar un reentrenamiento motor para mejorar la sintomatología. Las recomendaciones publicadas por la SEN<sup>36</sup>, y recomendaciones consensuadas por expertos pueden guiar la intervención por fisioterapia<sup>39</sup>, terapia ocupacional<sup>40</sup>, y logopedia<sup>41</sup> en estos pacientes.

En cuanto al tratamiento farmacológico, es primordial evitar la iatrogenia (muy frecuente en estos pacientes que no responden a «nada»). El tratamiento farmacológico del TNF no es recomendable (ej. antiparkinsonianos o antiepilépticos) y en mujeres en edad fértil, debe ser prioritario el suspender fármacos con potencial teratógeno. Algunos pacientes sí pueden beneficiarse de fármacos para las enfermedades comórbidas detectadas (ej.: migraña, depresión, dolor o insomnio).

### **Pronóstico**

Pese a los avances, sigue siendo relativamente pesimista y la remisión completa varía entre el 20-50 % de los pacientes según los estudios<sup>2</sup>. Esto nos debe concienciar de la gravedad de estos trastornos y la importancia de la formación en TNF. La comprensión y aceptación del diagnóstico, el menor tiempo de evolución, la motivación al cambio y el buen apoyo familiar son factores de buen pronóstico. Conforme el abordaje integral de los TNF sea una realidad universal, esperamos ver mejores cifras pronósticas.

#### **11.1.7 Discusión: los TNF como causa feminista**

Es una realidad que los TNF afectan mayoritariamente a la mujer y han sido históricamente olvidados por el sistema sanitario y la investigación neurocientífica. A pesar de su gran incidencia, «brillan por su ausencia» en los libros de medicina y en el currículum de la mayoría de las facultades de medicina y la formación de residentes. Se puede argumentar que los TNF son un reflejo de la discriminación por género que sufre la mujer en nuestro mundo actual, como ha publicado recientemente un grupo internacional de neurólogas clínicas y académicas que tratan a estos pacientes<sup>9</sup>.

Existe un sesgo de diagnóstico de TNF asociado al género. En la mujer, posiblemente por la narrativa histórica y estigma comparable a otros trastornos predominantemente femeninos, el riesgo es de sobrediagnóstico<sup>42</sup>. Por el contrario, el hombre sufre mayor demora en el diagnóstico de TNF a pesar de presentar síntomas similares<sup>43</sup>.

Los TNF son una causa feminista porque, a pesar de no ser imprescindible, un antecedente traumático aumenta la probabilidad de desarrollar un TNF. La incidencia de negligencia y de violencia o abuso sexual en la infancia, y a lo largo de la vida, son factores de riesgo ambientales asociados al sexo femenino<sup>20,44</sup>. Además, a día de hoy, persisten importantes diferencias socioeconómicas (acceso a educación, empleo y estatus social...) entre mujeres y hombres que provocan desigualdad de acceso al sistema sanitario, sobre todo en países con modelos privados. Finalmente, como en otras enfermedades más prevalentes en la mujer, destaca la falta de inversión y recursos a la hora de financiar la investigación y dotar a los sistemas sociosanitarios con personal cualificado y con tiempo suficiente para el adecuado abordaje de estos pacientes.

Al igual que la sociedad avanza hacia la paridad, como neurólogos y terapeutas implicados en el cuidado de estos pacientes, podemos contribuir a un abordaje de los TNF más igualitario. El pronóstico de los TNF mejorará conforme aumente la concienciación del sufrimiento que padecen nuestros pacientes, retiremos el estigma diagnóstico, invertamos esfuerzo en nuestra formación, y contribuyamos a la investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth edition. Arlington, Virginia: American Psychiatric Association; 2013.
2. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA, Mcwhirter L, Staab JP, Stone J. Review Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms. *Lancet* 2022;21:537-549.
3. Stone J, Carson A, Duncan R, Roberts R, Coleman R, Warlow C, et al. Which neurological diseases are most likely to be associated with “symptoms unexplained by organic disease.” *J Neurol* 2012;259:33-8.
4. Ahmad O, Ahmad KE. Functional neurological disorders in outpatient practice: An Australian cohort. *J Clin Neurosci* 2016;28:93-6.
5. Carson AJ, Ringbauer B, Stone J, McKenzie L, Warlow C, Sharpe M. Do medically unexplained symptoms matter? A prospective cohort study of 300 new referrals to neurology outpatient clinics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(2):207-10.
6. Goldstein LH, Robinson EJ, Reuber M, Chalder T, Callaghan H, Eastwood C, et al. Characteristics of 698 patients with dissociative seizures: A UK multicenter study. *Epilepsia* 2019;60(11):2182-93.
7. Lidstone SC, Costa-Parke M, Robinson EJ, Ercoli T, Stone J. Functional movement disorder gender, age and phenotype study: A systematic review and individual patient meta-analysis of 4905 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;609-16.
8. Carson A, Lehn A. *Epidemiology. Handb of Clinical Neurol*. 2016;139:47-60.
9. McLoughlin C, Hoeritzauer I, Cabreira V, Aybek S, Adams C, Alty J, et al. Functional neurological disorder is a feminist issue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;1-7.
10. Sasikumar S, Strafella AP. The neuroimaging evidence of brain abnormalities in functional movement disorders. *Brain*. 2021;144(8):2278-2283.
11. Edwards MJ, Adams RA, Brown H, Pareés I, Friston KJ. A Bayesian account of “hysteria”. *Brain* 2012;135:3495-512.
12. Rather MA, Cavanna AE. Nonepileptic attack disorder and functional movement disorder: A clinical continuum? *Epilepsy Behav* 2020;106.
13. Fillingim RB. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain* 2000 4(1):24-30.
14. Russek LN, Errico DM. Prevalence, injury rate and, symptom frequency in generalized joint laxity and joint hypermobility syndrome in a “healthy” college population. *Clin Rheumatol* 2016;35(4):1029-39.
15. Koreki A, Eccles J, Garfinkel S, Critchley H, Cope S, Agrawal N, et al. Hypermobility in patients with functional seizures: Toward a pathobiological understanding of complex conditions. *Epilepsy Behav* 2022;132.
16. Stone J, Warlow C, Sharpe M. The symptom of functional weakness: a controlled study of 107 patients. *Brain* 2010;133(Pt 5):1537-51.
17. Ludwig L, Pasma JA, Nicholson T, Aybek S, David AS, Tuck S, et al. Stressful life events and mal-treatment in conversion (functional neurological) disorder: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(4):307-20.

18. Morsy SK, Aybek S, Carson A, Nicholson TR, Stone J, Kamal AM, et al. The relationship between types of life events and the onset of functional neurological (conversion) disorder in adults: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2022;52(3):401-18.
19. Van der Feltz-Cornelis CM, Allen SF, Van Eck van der Sluijs JF. Childhood sexual abuse predicts treatment outcome in conversion disorder/functional neurological disorder. An observational longitudinal study. *Brain Behav* 2020;10(3).
20. Research SaRHa. Violence against women prevalence estimates 2018: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022256>
21. Espay AJ, Aybek S, Carson A, Edwards MJ, Goldstein LH, Hallett M, et al. Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1132-41.
22. Stone J. Functional neurological disorders: the neurological assessment as treatment. *Stone J Pr Neurol* 2016;16:7-17.
23. Espay AJ, Lang AE. Phenotype-Specific Diagnosis of Functional (Psychogenic) Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(6):32.
24. Wissel BD, Dwivedi AK, Gaston TE, Rodriguez-Porcel FJ, Aljaafari D, Hopp JL, et al. Which patients with epilepsy are at risk for psychogenic nonepileptic seizures (PNES)? A multicenter case-control study. *Epilepsy Behav* 2016;61:180-4.
25. Wissel BD, Dwivedi AK, Merola A, Chin D, Jacob C, Duker AP, et al. Functional neurological disorders in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:566-71.
26. Aybek S, Chan A. The borderland of multiple sclerosis and functional neurological disorder: A call for clinical research and vigilance. *Eur J Neurol* 2023;30(1):3-8.
27. Onofrj M, Bonanni L, Manzoli L, Thomas A. Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2010;74(20):1598-606.
28. Schwingenschuh P, Saifee TA, Katschnig-Winter P, Macerollo A, Koegl-Wallner M, Culea V, et al. Validation of "laboratory-supported" criteria for functional (psychogenic) tremor. *Mov Disord* 2016;31(4):555-62.
29. Erro R, Bhatia KP, Edwards MJ, Farmer SF, Cordivari C. Clinical diagnosis of propriospinal myoclonus is unreliable: an electrophysiologic study. *Mov Disord* 2013;28(13):1868-73.
30. Carrozzino D, Bech P, Patierno C, Onofrj M, Morberg BM, Thomas A, et al. Somatization in Parkinson's Disease: A systematic review. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2017;78:18-26.
31. Pick S, Anderson DG, Asadi-Pooya AA, Aybek S, Baslet G, Bloem BR, et al. Outcome measurement in functional neurological disorder: a systematic review and recommendations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(6):638-49.
32. Stone J, Edwards M. Trick or treat?: Showing patients with functional (psychogenic) motor symptoms their physical signs. *Neurology* 2012;79(3):282-4.
33. Stone J, Carson A, Hallett M. Explanation as treatment for functional neurologic disorders. In: Hallett M, Stone J, Carson A, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 1st ed. Elsevier B.V.; 2016. p. 543-53.
34. Kanaan RAAAA. Freud's hysteria and its legacy. Hallett M, Stone J, Carson A, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 1st ed. Elsevier B.V.; 2016. p. 37-44.

35. Lidstone SC, Macgillivray L, Lang AE. Integrated Therapy for Functional Movement Disorders: Time for a Change CLINICAL PRACTICE. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(2):169-74.
36. Parees I, Mir P. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del movimiento funcionales. 2021. Madrid: Ediciones SEN.
37. Bègue I, Nicholson TR, Kozłowska K, Lafrance WC, Levenson JL, Rapaport MH, et al. Psychiatry's modern role in functional neurological disorder: join the renaissance. *Psychol Med* 2021;51(12):1961-3.
38. Gutkin M, McLean L, Brown R, Kanaan RA. Systematic review of psychotherapy for adults with functional neurological disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;92(1):36-44.
39. Nielsen G, Stone J, Matthews A, Brown M, Sparkes C, Farmer R, et al. Physiotherapy for functional motor disorders: A consensus recommendation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(10):1113-9.
40. Nicholson C, Edwards MJ, Carson AJ, Gardiner P, Golder D, Hayward K, et al. Occupational therapy consensus recommendations for functional neurological disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(10):1037-45.
41. Baker J, Barnett C, Cavalli L, Dietrich M, Dixon L, Duffy JR, et al. Management of functional communication, swallowing, cough and related disorders: consensus recommendations for speech and language therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(10):1112-25.
42. Ballering A V., Muijres D, Uijen AA, Rosmalen JGM, olde Hartman TC. Sex differences in the trajectories to diagnosis of patients presenting with common somatic symptoms in primary care: an observational cohort study. *J Psychosom Res* 2021;149.
43. Morgante F, Edwards MJ, Espay AJ, Fasano A, Mir P, Martino D. Diagnostic agreement in patients with psychogenic movement disorders. *Mov Disord* 2012;27(4):548-52.
44. Asadi-Pooya AA, Myers L, Valente K, Restrepo AD, D'Alessio L, Sawchuk T, et al. Sex differences in demographic and clinical characteristics of psychogenic nonepileptic seizures: A retrospective multicenter international study. *Epilepsy Behav* 2019;97:154-7.



## CAPÍTULO 12

# Liderazgo, mujer y neurología

**Autora:**

María Jesús Lamas Diaz





## 12.1 UN MUNDO INCLUSIVO ES UN MUNDO MEJOR

*María Jesús Lamas Díaz*

Hoy es 8 de marzo, y esto ya orienta sobre el contenido de las siguientes líneas. Soy consciente y voluntariamente feminista desde que era niña. He nacido en el 66, eso significa que, como a muchas niñas de mi generación, las diferencias de género en la educación que recibí, en la exigencia de responsabilidades o en el reconocimiento a los méritos, pretendía marcarme un sitio en la sociedad con el que no estaba de acuerdo. No solo eso, lo consideraba injusto, y mi ingenuo sentido de la justicia me impedía la pasividad. Muchos años después, la posición de la mujer en la sociedad no es reconocible desde los ojos del siglo pasado. Esto ha sido posible gracias a la actitud de muchas mujeres con la misma conciencia, las que han movido el marco social, las que han educado a sus hijos como a sus hijas, las que han condicionado a sus compañeros, quienes, en su mayoría, tampoco habían desarrollado una sensibilidad hacia una situación injusta por la que ellos se veían beneficiados. Y ahora, cuando el feminismo se ha convertido en el «movimiento feminista», algunas y algunos seguimos sintiendo que queda mucho por avanzar.

Empecemos reconociendo que el tamaño de la brecha entre lo que ocurre y lo que es justo, oportuno y necesario que ocurra en la consideración de la mujer, es muy diferente según la situación geográfica y socioeconómica, y que nuestra posición de profesionales de cierto nivel en España es mucho más favorable que la de mujeres en la escala económica más baja. Si hablamos de brecha salarial, tal y como señala **ONU Mujeres**, las mujeres tradicionalmente han ocupado puestos peor retribuidos, de menor responsabilidad y con jornadas reducidas y, por tanto, su retribución media es inferior. Esto sería la brecha salarial no ajustada; si valoramos la ajustada, que valora la diferencia entre salarios medios brutos obtenidos en igualdad de condiciones (misma región geográfica, mismo puesto de trabajo, mismo rango de edad... se puede ajustar por muchas variables), la brecha se mantiene. Siendo la Unión Europea la región con menor brecha salarial, en 2021 la no ajustada todavía era del 12,7 % (datos de Eurostat), con importantes diferencias entre estados, donde España se acerca al 10 %. Es también interesante comprobar que la brecha en la UE se ensancha con la edad: la vida laboral parte de situaciones similares, y va aumentando la diferencia a medida que los y las trabajadoras tienen más edad. Esto obedece a muchos factores, pero uno de ellos es las interrupciones o parones en la carrera de la mujer. Sin duda, la maternidad es un condicionante. Desde mi personal punto de vista, un privilegio que nos ha regalado la naturaleza, y que se paga por diferentes vías.

Otro aspecto destacable es la diferencia según el sector laboral, mayor en el privado que en el público, (13,4 % frente a 8,4 % en nuestro país). ¿Y qué ocurre en el sector de la salud? Recomiendo consultar el informe de la OMS a tal efecto sobre brecha salarial en tiempos de COVID-19. En un entorno tan feminizado (67 % en general, y el 75,3 % en países de ingresos altos), la brecha bruta llegaría hasta el 24 %. Una parte de ella se explica porque las mujeres están sobrerrepresentadas en las categorías laborales inferiores, mientras los varones están sobrerrepresentados en las categorías más altas. Esto es algo que vemos en los hospitales: más proporción de mujeres entre técnicos de cuidados auxiliares de enfermería que entre médicos, más jefes de servicio varones que mujeres. Es inevitable preguntarse por qué. Según el citado informe de la OMS, solo una parte pequeña de la diferencia es explicable, en el sentido de justificable. El resto, estará fuertemente condicionado por la maternidad (también se analiza cómo afecta a mujeres madres frente a no madres, por tanto, se puede medir), por otros factores no detallados y por algo que es muy relevante: en la mayoría de las economías, los trabajadores de sectores muy feminizados ganan menos por término medio que los trabajadores de sectores no feminizados. Lo que es más trágico, la feminización de un sector frena los salarios. Así que aun haciendo los ajustes necesarios, estamos muy lejos de a igual valor de trabajo, igual retribución.

Me pregunto cuánto de esto se explica porque haya más varones en niveles directivos y a las riendas de las empresas o centros de poder. Y esto nos lleva a otro asunto bien manido: el techo de cristal. Podemos utilizar de nuevo las cifras de las estadísticas oficiales: aunque las mujeres representan casi la mitad de los trabajadores por cuenta ajena en la UE (46 %), están infrarrepresentadas entre los directivos (34 %), o solo un 35 % de primeras ministras y presidentas, pero también podemos mirar en nuestro entorno más próximo. Sorprende ver hospitales universitarios importantes, de referencia, con menos de cinco mujeres entre los jefes de servicio frente a más de cuarenta varones, y el mismo patrón se reproduce en presidencias de las sociedades científicas y de los colegios profesionales. A estas alturas de la historia, ya no podemos creernos que se trata de un efecto generacional, ya ha pasado suficiente tiempo desde que se ha igualado o superado el número de egresadas universitarias al de egresados. En España, el 54 % de las mujeres de entre 25 y 34 años tenía estudios superiores en 2020 en comparación con un 41 % de los hombres; mientras que a nivel internacional, la media de mujeres graduadas universitarias es del 52 % y del 39 % en hombres, según un **informe** de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE).

Dice el Foro Económico Mundial que a esta velocidad se tardará 132 años en equiparar laboralmente a hombres y mujeres. Una razón obvia es que en la selección de responsables de gestión o dirección se prima la confianza y conexión para hacer equipo, así que es fácil inclinarse por aquellas personas con las que se encuentra afinidad y así, los

cuadros directivos tradicionalmente masculinos tienden a rodearse de directivos hombres. Pero esto también va cambiando, solemos ver paridad en consejos de ministras y ministros, en cuadros directivos de hospitales, pero me temo que esto solo ocurre donde se seleccionan con cierto criterio político. ¿Podría pensarse que aquellos puestos a los que se accede por concurrencia competitiva son menos atractivos para las mujeres? En mi experiencia, algo de eso ocurre. Quizá por la naturaleza de los puestos; mayor responsabilidad supone mayor dedicación y disponibilidad, mayor exposición y riesgo. Muchas veces, el trabajo de la mujer en una pareja es un complemento de la economía familiar, y supedita su carrera profesional a la de su pareja. Quizá por falta de autoconfianza para postularse: esto lo he visto en mi vida hospitalaria, donde he tenido responsabilidad como tutora de residentes, como jefa de servicio y como jefa de grupo de investigación; pero también en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que ahora dirijo: cuando propongo a alguien que asuma un nuevo proyecto, es raro que no tenga que trabajar en convencer a la seleccionada de que es perfectamente capaz, mientras que esto es raro que me ocurra con un hombre.

Esta «autominusvaloración», fruto de los estereotipos de género, bien puede ser un freno en las carreras profesionales de las mujeres. No hay razones biológicas que expliquen actitudes tan diferentes, o no completamente. Como para todos los rasgos complejos, es el ambiente quien más determina. Si las niñas reciben mensajes directos —en mi generación— o indirectos y sutiles de la importancia de los cuidados a los demás por encima de cualquier otra cosa, de la bondad de la prudencia y discreción, si afeamos la ambición como un atributo despreciable, si rechazamos la competitividad frente a la colaboración, la autoridad frente a la empatía, sin pensar que un carácter equilibrado requiere de una mezcla de todos los atributos, y que para ello debemos educar desde la infancia, estaremos condicionando el tipo de mujer que serán después. Las líderes tienen condiciones innatas, pero también una crianza y crecimiento personal apto para desarrollar la sabia mezcla de muchas cualidades. Creo que esto está cambiando, en los colegios se anima a la participación en público, a la inclusión y la diversidad. Las mujeres más jóvenes me parecen más seguras de sí mismas, más conscientes de su poder que las de cierta edad. Esto es alentador, pero podemos hacer más. Las mujeres que tenemos cierta responsabilidad y visibilidad podemos ser catalizadoras de esta evolución, asumir nuestro papel de referentes, hablar de liderazgo, hacer una gestión de talento con perspectiva de género —por ejemplo, evaluando el desempeño y potencial de una persona haciendo una búsqueda activa de mujeres—. Los cuadros directivos en empresas o instituciones toman decisiones que nos afectan a todos, marcan el rumbo de nuestra sociedad. Las mujeres deben poder formar parte de las estructuras de mando no solo por justicia, sino también por el bien de la sociedad, para que el fruto de su trabajo represente a la totalidad de la ciudadanía, en género, edad o etnias. La diversidad es riqueza y progreso.

He puesto el foco en aquellos condicionantes que pueden ser modificados por las mujeres como un ejercicio de responsabilidad, y quizá como una manifestación de mi proceso vital: desde la asunción de que hay algo erróneo e injusto en el trato que la sociedad dispensa de forma diferenciada a mujeres por el hecho de serlo, a la identificación y ruptura de mis propias barreras mentales, y a la toma de conciencia de que mi propia actitud contribuirá a cambiar no solo mi posición sino la del resto de mujeres a las que pueda alcanzar. Pero esto no es suficiente, este cambio nos corresponde a todos: asegurar que la retribución es igual por valor de trabajo realizado, que los sectores feminizados no se deprecian; promover las ciencias, tecnología, ingenierías y matemáticas entre las niñas y jóvenes; favorecer la crianza y los cuidados compartidos entre hombre y mujer desde los entornos laborales, adoptar horarios racionales... Nadie niega que determinados puestos requieren una disponibilidad mayor, incluso absoluta, pero debemos combatir la idea de que el presencialismo y los horarios infinitos son la muestra de compromiso y desempeño que identifica a los mejores. Hace falta un diálogo social y políticas transversales que ayuden a hacer posible esa nueva realidad de la que no solo se benefician las mujeres. Según el último Índice ClosinGap 2023, la brecha de género en España nos cuesta 212,2 millones de euros, así que cerrarla equivaldría a un 17,6 % de incremento del PIB de 2021. No me cabe duda de que un mundo más inclusivo será un mundo mejor para todos y todas.



Con la colaboración de

