



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**Influencia de la Toma de Anticonceptivos Hormonales
Combinados Orales en el Debut y el Curso Clínico de la
Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente**

**Dña. Rocío Hernández Clares
2016**



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**INFLUENCIA DE LA TOMA DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES
COMBINADOS ORALES EN EL DEBUT Y EL CURSO CLÍNICO DE LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE**

D^a Rocío Hernández Clares

2016

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Directores de la Tesis:

- **Dr Francisco A. Martínez García.**
Profesor asociado de Neurología

- **Dra María Teresa Frutos Alegría**
Médico adjunto de Neurología.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

ABREVIATURAS

AHCO	Anticonceptivos hormonales combinados orales
AG	Acetato de glatirámero
APP	Proteína precursora de amiloide
AR	Artritis reumatoide
BHE	Barrera hematoencefálica
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
DIS	Diseminación en espacio
DIT	Diseminación en tiempo
EDSS	Escala de discapacidad de Kurtze
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EM	Esclerosis Múltiple
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMRR	Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente
EMSP	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
FSH	Hormona folículo estimulante
GD	Gadolinio
GnRH	Hormona estimulante de gonadotropinas
HHV6	Virus herpes humano 6
HLA	Complejo mayor de histocompatibilidad

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

IFN	Interferón
IL	Interleucina
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LH	Hormona luteinizante
MSSS	Multiple sclerosis severity scale
NABS	Anticuerpos neutralizantes
RM	Resonancia magnética
TAB	Tasa anualizada de brotes
VEB	Virus de Epstein Barr
VJC	Virus John Cunningham

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

*“ Las neuronas son células de formas delicadas y elegantes,
las misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas
quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental “*

Santiago Ramón y Cajal

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Agradecimientos

Desde estas líneas quiero expresar mi agradecimiento a todas las aquellas personas que de un modo u otro han estado a mi lado en este tiempo de duro trabajo y que con su apoyo, su trabajo o su tiempo han hecho posible la realización de esta tesis.

Durante el tiempo de realización de esta tesis han sido muchas las personas que en algún momento han escuchado quejas, alegrías o explicaciones rolleras sobre los anticonceptivos y la esclerosis múltiple, a todas ellas mi total agradecimiento.

Especialmente quisiera mostrar mi gratitud y mi cariño a tres personas, a la **Dra María Teresa Frutos Alegría** por dedicarme su tiempo, sus enseñanzas y dirigirme con paciencia en esta investigación, al **Dr Francisco Martínez García** por aceptar ayudarme en este arduo camino, y al **Dr José Meca Lallana**, por permitirme entrar en el apasionante mundo de la esclerosis múltiple, por su apoyo incondicional para que siga en él y por compartir nuestro trabajo cada día.

A mis compañeros del servicio de Neurología, los que están y los que han estado, a Ester Carreón y al resto del equipo de la Unidad de Esclerosis Múltiple, porque esta tesis es parte de ellos también. Al Dr Javier Martín por sus enseñanzas, y a la Dra Ana Morales por sus consejos, su apoyo y su paciencia.

A Judith Jiménez, Irene Villegas, Encarni Andreu, por los momentos tanto dentro como fuera del hospital, porque sin vuestra ayuda y vuestros consejos hubiera sido difícil concluir este y otros trabajos. A Rosa Sánchez, Marta Navarro, Patricia Santos, y a todos los residentes con los que comparto

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

cosas año a año, porque trabajar a vuestro lado activa la ilusión de la neurología.

A todas las amigas que con su apoyo, tiempo, conversaciones, planes, me han ayudado a concluir este trabajo.

Un especial agradecimiento a mis padres, porque este es sobre todo el fruto de su trabajo, por apoyarme siempre en todas las decisiones de mi vida y enseñarme a terminar lo empezado; a mis hermanas, Olga y Mariajo, por sus mensajes de ánimo y por dejarme robarles tiempo para esto y a Rocío, Jorge y Olga, por su alegría constante.

A Wilco y Lúa, por cederme el tiempo de sus paseos para continuar mi trabajo y estar a mi lado cada tarde.

Y por último mis agradecimiento más especial a Nacho, porque esta tesis ha salido de nuestro tiempo, por la paciencia, por entenderlo siempre y por confiar siempre en que llegaría al final.

RESUMEN:

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) que afecta de forma típica a personas jóvenes, alrededor de la tercera década de la vida, suponiendo la segunda causa de discapacidad neurológica a esa edad.

La paradoja de que las mujeres tengan un mayor riesgo de esclerosis múltiple pero que los hombres tengan una evolución peor de la enfermedad ha ayudado a descubrir un aspecto fascinante de la fisiopatología de la EM, aportándonos pistas para su conocimiento y para el desarrollo de opciones terapéuticas. Estas diferencias intersexuales así como la influencia en el curso de la enfermedad de las etapas de cambios hormonales como la menarquia, el embarazo y la menopausia, han llevado a determinar a las hormonas sexuales, principalmente a los estrógenos, como una de las principales responsables de esas diferencias.

Los anticonceptivos hormonales combinados orales (AHCO) son una fuente exógena de estrógenos ampliamente utilizada por mujeres durante su etapa reproductiva, edad en la que es más prevalente la esclerosis múltiple, lo cual nos permite estudiar la influencia de éstos en el riesgo, la edad de debut y el curso clínico de la enfermedad.

Hasta la fecha no ha sido demostrada la influencia de la toma de AHCO en el riesgo de desarrollar EM y sí hay evidencia de que podría retrasar la edad de debut, sin embargo no existen datos sobre el efecto de la toma de estos fármacos en el curso clínico de la EM a largo plazo.

En esta tesis se analiza la influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales, con progestágeno y estrógeno, en el curso clínico de la enfermedad en mujeres con diagnóstico de EM en brotes. Se

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

describe la enfermedad a largo plazo mediante la tasa anualizada de brotes (TAB), la escala de severidad de la EM (MSSS) y la puntuación en la escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS). Así mismo se investiga si la toma de anticonceptivos después del debut de la enfermedad puede predecir un mejor pronóstico a largo plazo, y si la toma previa podría influir en la edad de debut de la enfermedad.

Índice

I. INTRODUCCIÓN.....	17
1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ASPECTOS GENERALES:.....	17
Historia y epidemiología:.....	18
Etiología:.....	21
Patogenia:.....	25
Anatomía patológica:.....	28
Clínica:.....	32
Diagnóstico:.....	36
Criterios Diagnósticos:.....	38
Evaluación clínica:.....	40
Tratamiento:.....	43
2. HORMONAS SEXUALES Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	50
3. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES.....	57
3.1 Mecanismo de acción:.....	58
3.2 Tipos de anticonceptivos hormonales orales:.....	60
3.3. Beneficios no anticonceptivos de los anticonceptivos hormonales combinados orales:.....	61

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

4. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS ORALES Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE:.....	63
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	69
III. OBJETIVOS.....	73
IV. PACIENTES Y MÉTODOS.....	77
V. RESULTADOS.....	87
VI. DISCUSIÓN.....	115
VII. CONCLUSIONES.....	125
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	129
IX. INDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS.....	147
X. ANEXOS.....	155

Introducción

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

I. INTRODUCCIÓN

1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ASPECTOS GENERALES:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC) cuya anatomía patológica se caracteriza por la presencia de numerosas áreas de pérdida de mielina en el encéfalo y la médula espinal y que clínicamente se presenta con gran variedad de síntomas y signos neurológicos, que aparecen o bien en forma de exacerbaciones y remisiones o bien de forma progresiva. Se trata de una enfermedad autoinmune con una sintomatología muy variada: debilidad, pérdida de sensibilidad, pérdida de visión, desequilibrio etc. La repercusión funcional de las lesiones producidas por la desmielinización dependerá de la localización y extensión de éstas.

La EM se considera la enfermedad desmielinizante del SNC más frecuente y aunque inicialmente se pensaba que la aparición de placas de desmielinización afectaba sólo a la sustancia blanca (tanto a nivel medular como encefálico), estudios recientes han puesto de manifiesto que también afecta a la sustancia gris. Este daño de la sustancia gris parece ocurrir ya en fases tempranas de la enfermedad y tanto en formas en brotes como progresivas (1,2).

La edad de inicio de la enfermedad suele ocurrir entre la tercera y cuarta década de la vida, y aunque las causas de la enfermedad siguen siendo desconocidas hoy en día, se han propuesto diferentes factores de susceptibilidad, tanto ambientales como genéticos.

En los últimos veinte años han tenido lugar los cambios más importantes tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la enfermedad, con el

desarrollo de las técnicas de neuroimagen y el descubrimiento de nuevos fármacos cada vez más específicos y eficaces.

La EM es una enfermedad con una gran repercusión social en nuestro medio, ya que supone la causa más frecuente de discapacidad neurológica en gente joven después de los accidentes de tráfico.(3)

1.1. Historia y epidemiología:

En 1868 el neurólogo francés Jean M. Charcot describe por primera vez esta enfermedad a la que denomina “ esclerosis en placas”, basándose en el hallazgo de las zonas cicatriciales en la sustancia blanca cerebral cuando realizaba las autopsias en el hospital parisino de La Salpêtrière. (4,5)

En 1975 Kurtzke describió una distribución geográfica peculiar para la EM basándose en los estudios epidemiológicos que había hasta esa fecha; según aquellos datos la incidencia de EM aumenta conforme nos alejamos del ecuador en ambos hemisferios, para volver a disminuir más allá de 65 grados hacia el norte o hacia el sur. (6) Se consideran zonas de alta prevalencia aquellas que presentan, al menos, 30 casos por cada 100000 habitantes: la mayor parte del norte y centro de Europa, norte de Estados Unidos, sur de Canadá y el sur de Australia y de Nueva Zelanda. Zonas de mediana prevalencia son aquellas entre 5 y 30 casos por cada 100.000 habitantes: sur de Europa, sur de Estados Unidos, algunas partes del norte de África y del sur de África, oriente medio y la India. Las regiones con una prevalencia inferior a 5/100.000 habitantes se consideran de baja prevalencia e incluyen: Japón, China, Sudamérica y resto de América latina.

Sin embargo en los últimos años, con la repetición de estudios epidemiológicos ha variado esta visión general, y se ha visto que aunque, de forma global, el gradiente norte- sur se mantiene puede haber grandes

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

diferencias entre áreas geográficamente cercanas, como Sicilia (prevalencia de 53.3 casos por 100.000) y Malta (cifras de sólo 4.2 casos por 100.000) (7–9) o en áreas de la misma latitud aunque más alejadas como Gran Bretaña y Japón (85/100000 y 1.4/100000, respectivamente).

Esta distribución geográfica puede explicarse también por las diferencias raciales en la frecuencia de la enfermedad, siendo la raza blanca una población de alto riesgo mientras que en la raza negra y asiática la frecuencia es bastante menor.

Los estudios realizados en los últimos años en países como España e Italia colocan a la Europa mediterránea en una zona de riesgo elevado. (8,10)

En cuanto a los factores genéticos, los estudios familiares o poblacionales han demostrado la existencia de susceptibilidad genética de sufrir la enfermedad. Se han encontrado genes del sistema antígeno leucocitario humano (HLA) como marcadores genéticos de tal predisposición. A medida que nos aproximamos genéticamente entre familiares más directos el riesgo de padecer la enfermedad va en aumento. Mientras el riesgo de padecer la enfermedad en la población general es de 0.1-0.2% en los familiares de primer grado esta tasa aumenta al 3-5% y cuando ambos padres están afectados sube al 30%. La concordancia entre gemelos monocigóticos es del 40% y en gemelos dicigóticos del 3-5%.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

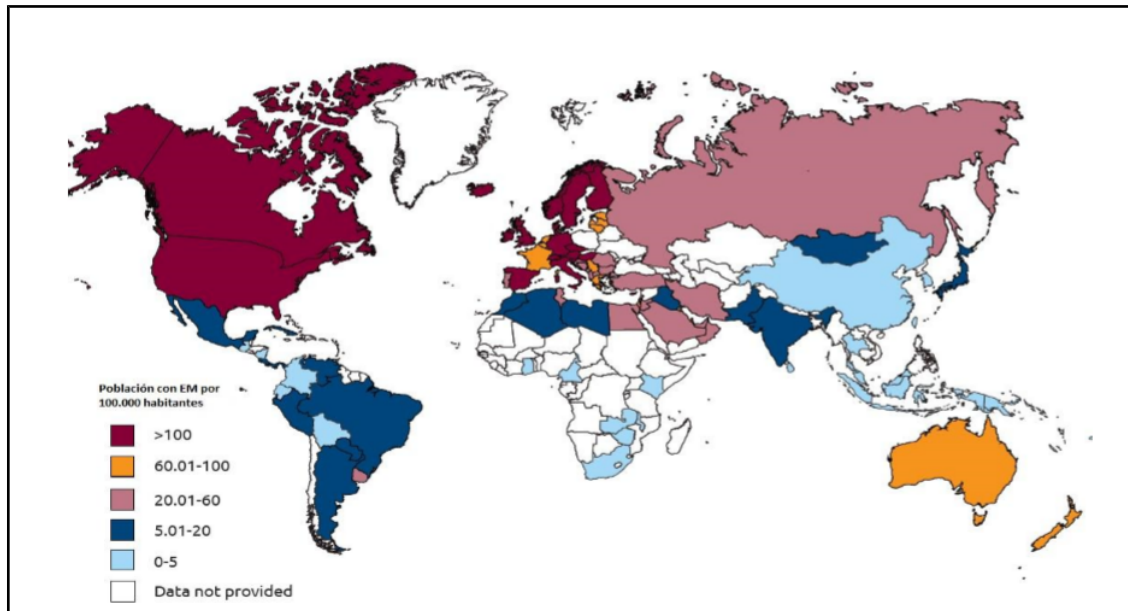


Figura 1: Distribución de la EM a nivel mundial. (Federación internacional de EM. 2013).

En definitiva, los diferentes estudios epidemiológicos nos permiten concluir una serie de afirmaciones importantes:

- La EM es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes en adultos jóvenes en los países desarrollados.
- La prevalencia de la enfermedad presenta un gradiente norte-sur.
- La edad de inicio más frecuente es en la juventud, entre los 20 y 30 años.
- Predomina en el sexo femenino con una proporción de 3:1, esta proporción cambia cuando hablamos de formas primarias progresivas.
- Entre las posibles causas se han descrito factores de susceptibilidad tanto ambientales como genéticos.

1.2. Etiología:

La etiología de la EM se desconoce en la actualidad, no obstante, las investigaciones clínicas, epidemiológicas y de laboratorio sugieren un mecanismo autoinmune desencadenado probablemente por un proceso infeccioso (por ejemplo un virus) en una persona genéticamente predispuesta. (11)

1.2.1 Factores genéticos:

Aunque la EM no se considere una enfermedad hereditaria sí que se ha demostrado susceptibilidad genética de padecer la enfermedad. Este hecho viene apoyado por diferentes hallazgos: (12)

- Los familiares de primer grado de un paciente con EM tienen un riesgo mayor de padecer la enfermedad, y este riesgo va disminuyendo conforme se aleja el grado de parentesco, hasta el 0,1% de la población general.
- La concordancia entre gemelos monocigotos es de un 40%.

Se ha asociado la EM con el complejo de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), un conjunto de genes en el cromosoma 6 que actúa como complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH- II). Se ha relacionado con algunos determinantes antigénicos como el DW2 y HLA DR2, particularmente con los haplotipos DRw5, Qw6 y Dw2.

Existen así mismo otros haplotipos que parecen proteger contra la enfermedad como el HLA- C554, HLA-DRB1.

1.2.2. Factores ambientales:

Los estudios de migración han puesto de manifiesto que la exposición al posible factor de riesgo ocurre a una edad temprana, fundamentalmente antes

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

de los 15 años, y a nivel macro-ambiental, sin influencia del ambiente familiar, ya que los individuos que migran antes de la adolescencia, adquieren el riesgo de padecer EM de la población a la que llegan, mientras que aquellos que migran pasada dicha edad, mantienen el riesgo de su área geográfica de origen.

Existen varios factores que se han señalado como los posibles responsables: los agentes infecciosos, el déficit de vitamina D y la exposición a la luz ultravioleta (UV) solar y el tabaco.(11,13)

- Infecciones:

Se ha estudiado la implicación de múltiples candidatos infecciosos en la etiología de la EM, los principales son el virus de Epstein Barr (VEB) el virus herpes humano tipo 6 (HHV-6) y la *Chlamydia pneumoniae*.(14,15)

La asociación más fuerte es entre la EM y el VEB. Existen multitud de evidencias de que el VEB podría desencadenar una respuesta autoinmune frente a diferentes estructuras de la mielina por medio de un mecanismo de mimetismo molecular. En numerosos trabajos epidemiológicos publicados se encuentra un mayor porcentaje de seropositivos al VEB en el grupo con EM que en el grupo control sano (aproximadamente el 83-99-99% respecto al 42-72-90%), un mayor riesgo de padecer EM en pacientes que han tenido mononucleosis o una infección sintomática por el VEB (odds ratio de 2.3 , Intervalo de confianza al 95% de 1.7-3) y por último, mayor riesgo de padecer EM en aquellos pacientes con títulos altos de anticuerpos anti-VEB frente a aquellos con títulos bajos. La relación podría ser causativa o que el virus actuara como desencadenante no específico de la cascada autoinmune. (11,13,14)

- Vitamina D:

Dos factores a los que se ha atribuido la explicación de la relación entre la geografía, en concreto la latitud, y la incidencia de EM son la vitamina D y la exposición a la luz solar. Parece ser que la vitamina D ejercería su acción a través de una modulación del sistema inmune y la regulación de diferentes interleucinas, como por ejemplo la inhibición de la IL-12.

Existen numerosos datos experimentales y epidemiológicos, avalados por diferentes estudios, que sugieren que altos niveles de vitamina D disminuyen el riesgo de EM. (11,13,16,17)

En un estudio prospectivo publicado en 2006 y realizado en más de 7 millones de militares de EEUU se encontró que aumentos de 50 nmol/l de 25-Hidroxivitamina D suponía un descenso en el riesgo de desarrollar EM, con una odds ratio de 0.59 (95% intervalo de confianza 0.36–0.97; $p < 0.02$). Sorprendentemente esta asociación solo se encontró para personas de raza blanca, y no para negros e hispanos. (18)

Existen también diferentes estudios experimentales en los que la vitamina D es capaz de inhibir el modelo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE). (19)

- Tabaco:

Otro factor ambiental relacionado con el desarrollo de EM es el tabaco. Un meta-análisis sobre la influencia del tabaquismo en el riesgo de desarrollar EM arroja una odds ratio de 1.36 (95% Intervalo de confianza 1.19–1.54). (20,21)

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

- Otros:

Muchos otros factores se han propuesto en algún momento como posiblemente relacionados con la patogenia o el riesgo de padecer EM. Entre ellos se han citado solventes orgánicos, estrés psicológico, tipos de dieta, alto nivel educativo, teoría de la “higiene”, orden de nacimiento en la familia, edad a la que se adquieren las primeras infecciones, nivel de estrógenos, otros agentes infecciosos como *Acinetobacter*, *Pseudomona aeruginosa* y otros, aunque ninguno de ellos con suficientes evidencias.(11,13,22)

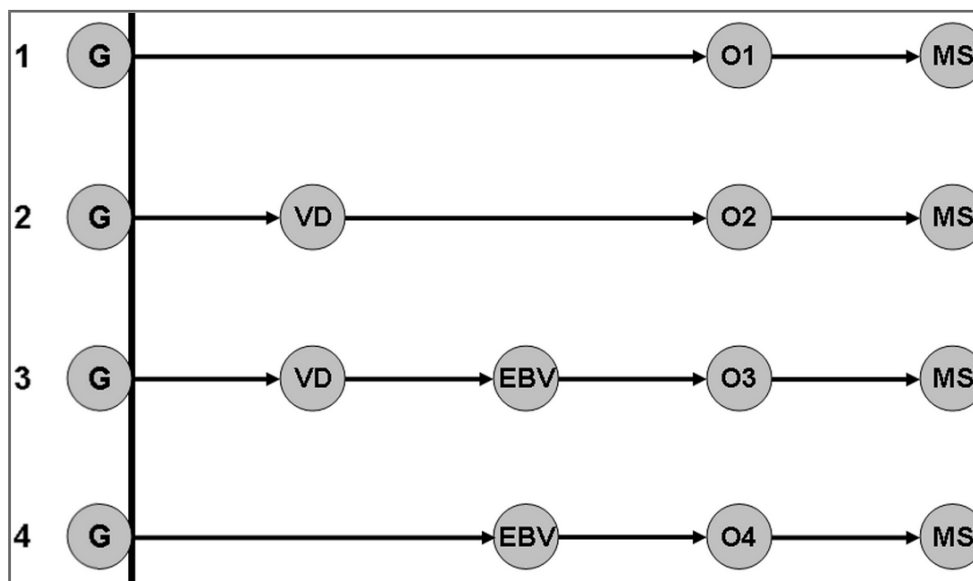


Figura 2. Posibles vías que pueden llevar al desarrollo de una EM. G: factores genéticos, VD: déficit de vitamina D, EBV: contagio por VEB, O1,2,3 y 4: factores ambientales no identificados, MS: esclerosis múltiple.(23)

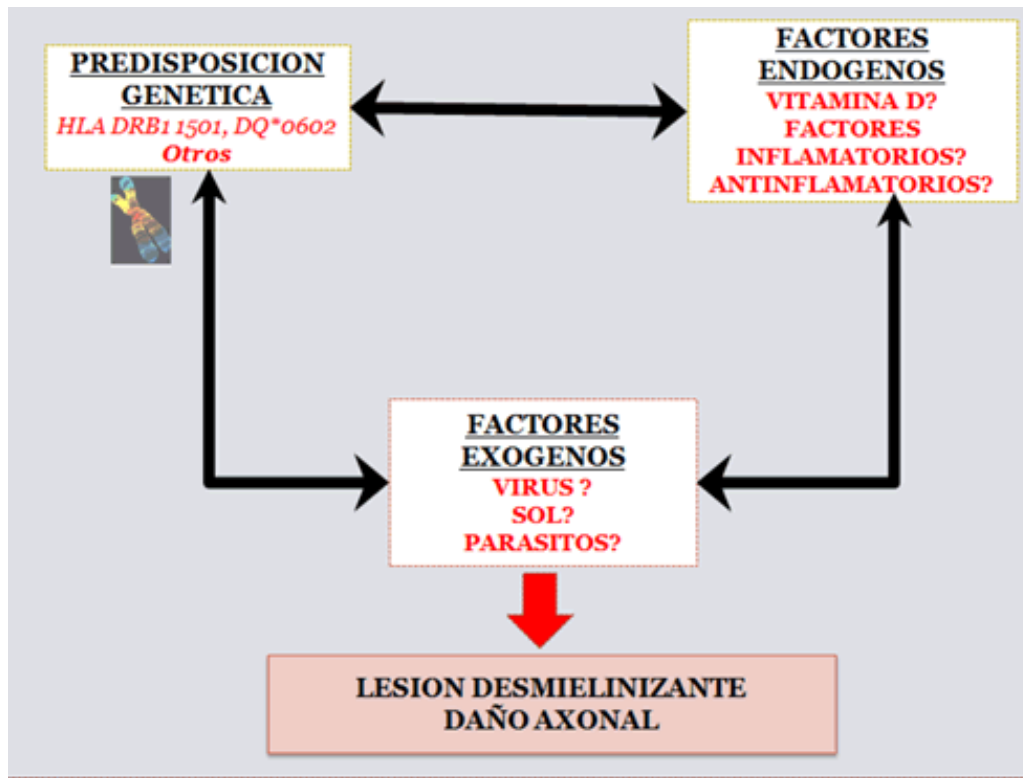


Figura 3. Esquema de una hipótesis sobre los factores genéticos y ambientales que determinan la etiología de la EM. Adaptada de Van Rensburg et al. 2009/2010. Multiple Sclerosis.(30)

1.3 Patogenia:

Se acepta que la EM posiblemente se inicia cuando un agente infeccioso o ambiental induce una respuesta inmune mediada por células T en un individuo genéticamente susceptible. Los linfocitos T periféricos activados por este agente expresan moléculas de adhesión en su superficie que al unirse a moléculas complementarias en el endotelio vascular les permiten atravesar la

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

barrera hematoencefálica (BHE), una vez penetran en el SNC estas células T CD4 específicas frente a antígenos de la mielina son las responsables de desencadenar la cascada inmunológica, liberando citocinas y activando los macrófagos. Estudios recientes también incluyen a los linfocitos CD8 en este proceso. (23)

El estímulo primario que desencadena la rotura de la barrera hematoencefálica se desconoce, los estudios sugieren un origen disimmune basado en los siguientes hallazgos:

- Las lesiones presentan un infiltrado celular perivascular, y son indistinguibles de las áreas de inflamación presentes en enfermedades autoinmunes ya conocidas como el modelo animal de encefalitis autoinmune experimental.
- Los fármacos que han demostrado eficacia en la EM son aquellos que suprimen o modulan la respuesta inmune.
- Los genes que se encuentran asociados con la EM son los genes del CMH tipo II, que tienen un papel importante en las respuestas autoinmunes.

La EM se ha considerado clásicamente una enfermedad inflamatoria y desmielinizante en la que se pensaba que el daño axonal aparecía únicamente en fases tardías de la enfermedad, sin embargo en los últimos años se ha demostrado daño axonal en las lesiones desmielinizantes desde el inicio, tanto en fase aguda como crónica e incluso de la sustancia blanca sana; es decir la pérdida axonal no está siempre directamente vinculada con la desmielinización y puede ocurrir desde el inicio de la enfermedad sin tener relación con el número de placas y se encuentra en la sustancia blanca aparentemente normal.(24–26) Este daño axonal se considera hoy en día un marcador de la gravedad y discapacidad de la enfermedad.(27)

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

Además de la desmielinización y la degeneración axonal existe un proceso de reparación o remielinización, que se ha demostrado que ocurre desde fases iniciales de la enfermedad, y que nunca llega a reestablecer una conducción nerviosa como la previa al desarrollo de la enfermedad.(28)

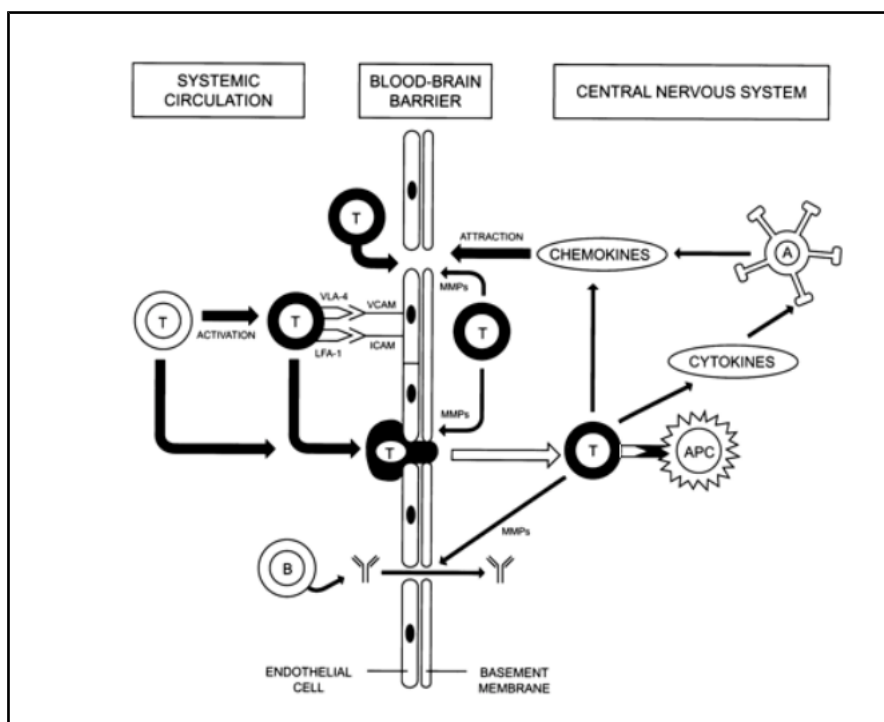


Figura 4.Esquema del inicio, entrada y posterior reclutamiento de células inmunes hacia el SNC

1.4 Anatomía patológica:

El hallazgo patológico más característico de la EM es la presencia de múltiples focos o placas de desmielinización, producidas en el contexto de una reacción inflamatoria protagonizada principalmente por macrófagos y linfocitos T, que se distribuyen a lo largo de todo el SNC con predilección por los nervios ópticos, el tronco del encéfalo, el cerebelo, la sustancia blanca periventricular y la médula espinal.

Puede distinguirse entre placas agudas o activas y crónicas o inactivas. La lesión aguda presenta bordes mal definidos, con un considerable infiltrado inflamatorio, preferentemente de linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, en los que aparecen restos de mielina en distintas fases de digestión. Se produce además pérdida de oligodendrocitos, con degradación de las vainas de mielina, degeneración axonal en grado variable y, posteriormente, proliferación de astrocitos. La lesión crónica es la lesión típica de la anatomía patológica macroscópica, en la que existe poca actividad inflamatoria, pero con una importante pérdida de vainas de mielina y de oligodendrocitos, mostrándose los axones desmielinizados, en ocasiones degenerados, con formación de redes de prolongaciones astrocitarias. Las localizaciones preferentes de estas lesiones son el nervio óptico, las regiones periventriculares, el tronco encefálico y la médula espinal. (23)

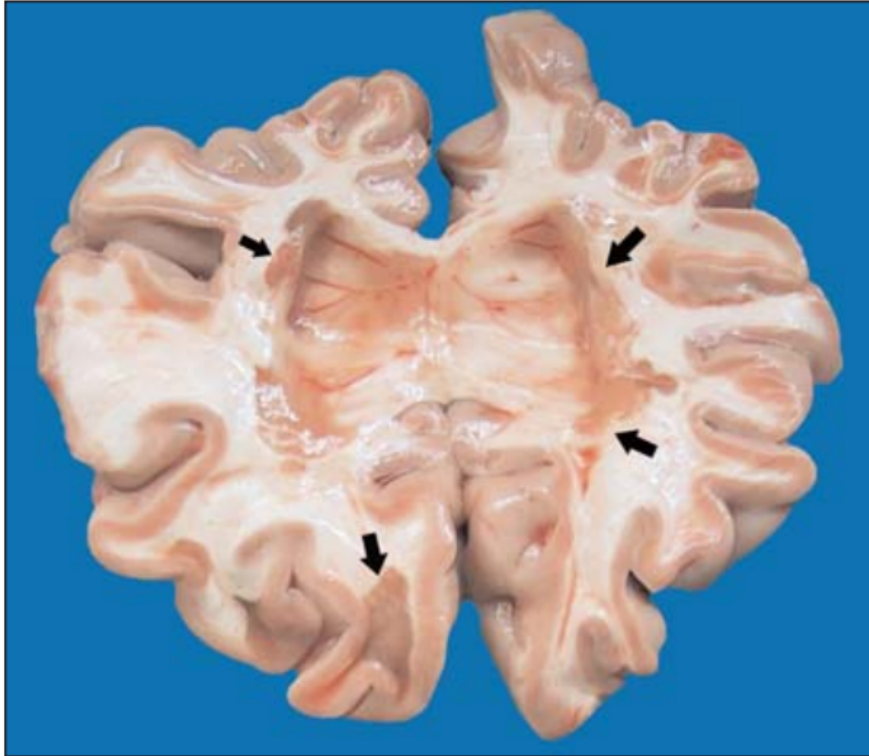


Figura 5. Visión macroscópica de placas de desmielinización periventricular y yuxtacortical en corte coronal de cerebro de cadáver.(Cuadernos de Medicina forense nº38.oct 2004)

Por otro lado, los estudios anatomopatológicos llevados a cabo en la última década, realizados casi exclusivamente sobre lesiones desmielinizantes activas, han mostrado la presencia de un patrón heterogéneo de desmielinización.(29) Esta heterogeneidad se ha encontrado entre lesiones de diferentes pacientes, mientras que las placas activas dentro del mismo paciente son bastante similares. Se habla, así, de cuatro patrones:

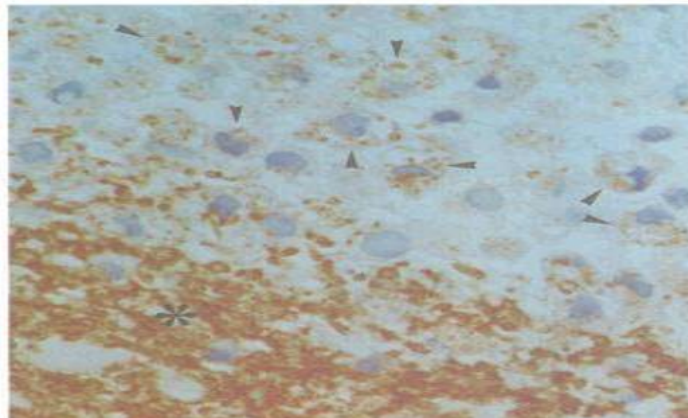
- I. Desmielinización asociada a macrófagos.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

II. Desmielinización asociada a macrófagos con depósito local de inmunoglobulinas y activación del complemento (desmielinización mediada por anticuerpos).

III. Desmielinización con alteración primaria de los procesos distales de los oligodendrocitos y apoptosis de los mismos (desmielinización asociada a oligodendropatía).

IV. Degeneración primaria de los oligodendrocitos en la sustancia blanca periplaca con destrucción secundaria de la mielina.



Fotomicrografías de una lesión desmielinizante activa de EM.
Tinción inmunohistoquímica de glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (marrón) y el núcleo con tinción de Hematoxilina (azul). Borde de una lesión activa de EM (asterisco). Los productos de degradación de la mielina están presentes en numerosos macrófagos (cabeza de flecha).

Figura 6. Visión microscópica de una lesión desmielinizante activa de EM.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

Aunque se considera la EM una enfermedad principalmente inflamatoria las descripciones iniciales llevadas a cabo por Charcot y Marburg describían ya la presencia de degeneración axonal en anatomía patológica de las lesiones de la enfermedad. (30)

La densidad axonal está disminuida en la mayoría de las placas de EM y se preconiza que dicha reducción tiene lugar en dos fases:

- Fase de daño axonal agudo: Puede ocurrir durante la desmielinización activa y, por tanto, puede observarse ya en estadios precoces de la enfermedad. Ferguson y col.(31) observaron, al estudiar la expresión de la proteína precursora de amiloide (APP) (marcador de daño axonal precoz), la presencia de un extenso daño axonal a lo largo de las placas agudas y en los márgenes de las placas crónicas activas. Los trabajos posteriores de Trapp y col.(25) volvieron a señalar esta asociación, al demostrar la presencia de transección axonal en las placas agudas y crónicas activas.
- Fase de daño axonal crónico: La afectación axonal en las placas crónicas inactivas de EM es menos marcada, pero igualmente evidente. El daño axonal se ha puesto en relación con la discapacidad irreversible desarrollada por los pacientes.(32)

Los estudios anatomopatológicos muestran de modo consistente la presencia de remielinización, y puede ocurrir precozmente e incluso de forma simultánea a la desmielinización.(28,33) Si en las placas crónicas la remielinización es incompleta y generalmente queda restringida al borde periplaca, en las placas agudas puede producirse una extensa remielinización que dé lugar a las denominadas “*shadow plaques*” (placas sombreadas), que no son más que placas muy bien delimitadas de mielina pálida y gliosis. En estas placas de remielinización completa las vainas de mielina son

uniformemente delgadas. La extensión de la remielinización parece depender de la mayor o menor capacidad para llevarla a cabo por parte de los oligodendrocitos o de sus células progenitoras presentes en las lesiones.(33)

1.5 Clínica:

La principal característica clínica de la EM es su variabilidad en cuanto a los síntomas y signos que podemos encontrar en la exploración neurológica, y que son la manifestación de las lesiones que aparecen en el SNC, principalmente en la región periventricular, nervio y quiasma óptico, tronco encefálico, pedúnculos cerebelosos y médula.

La EM se caracteriza por los denominados brotes, recaídas o exacerbaciones, definidos como la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica de duración superior a 24 horas o deterioro significativo de síntomas preexistentes que habían estado estabilizados o ausentes durante al menos 30 días tras excluir fiebre o enfermedad intercurrente. Se considera que se trata del mismo episodio los síntomas que ocurren dentro del mismo mes. Los brotes representan la actividad inflamatoria recurrente que ocurre en la sustancia blanca del sistema nervioso central, que afecta a la mielina, los oligodendrocitos y a los axones neuronales. En el 85 % de los pacientes la enfermedad se inicia con estas recaídas. Así mismo cuando el empeoramiento se debe a la exacerbación de síntomas residuales o aparición de nuevos en el contexto de fiebre o de un cuadro infeccioso hablamos de “pseudobrote”, estos suelen aparecer de forma estereotipada con una duración variable que va desde horas hasta tres o cuatro días, en función de los factores exógenos o endógenos desencadenantes; por el contrario, el brote suele ser de curso

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

subagudo y progresivo durante días y remite en unas dos a ocho semanas con o sin síntomas neurológicos residuales.

Clásicamente se han identificado cuatro subtipos definidos por el curso clínico de la enfermedad y que condicionan diferentes estrategias terapéuticas. Estos subtipos clásicos son:

- Remitente-recurrente (EMRR): se caracteriza por brotes que se repiten cada cierto tiempo y que a medida que aparecen van produciendo diferentes grados de síntomas residuales. Es la forma más común al inicio, si bien muchos pacientes evolucionan posteriormente a una forma secundariamente progresiva.
- Primariamente progresiva (EMPP): en estos pacientes los síntomas progresan desde el inicio de la enfermedad, con algún período ocasional de estabilidad y menor discapacidad. Presentan deterioro funcional progresivo desde el inicio, no presentando exacerbaciones. Esta forma suele tener una edad de presentación más tardía y una mayor discapacidad. Representa el 10% de los casos al inicio de la enfermedad.(34)
- Secundariamente progresiva (EMSP): la enfermedad se inicia en forma de brotes, como una remitente-recurrente, para después adoptar un curso progresivo. Es la responsable del mayor grado de discapacidad.
- Progresiva-recurrente (EMPR): estos pacientes presentan un curso progresivo con ocasionales exacerbaciones.

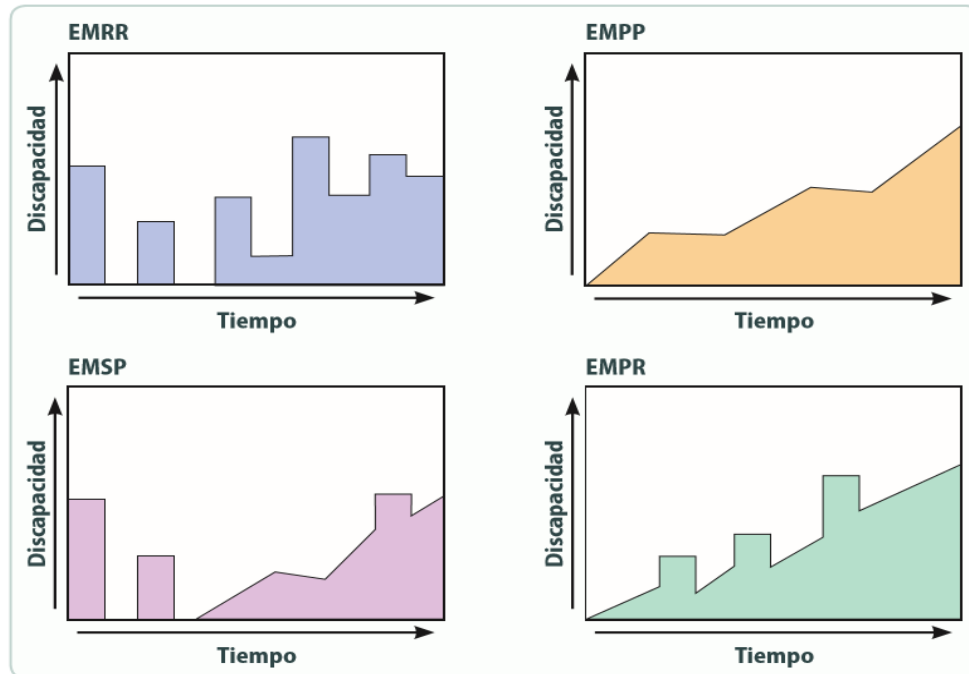
Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

En el año 2013 un comité formado por Lublin et al hicieron un cambio en la clasificación clásica de subtipos de EM redefiniéndola en los llamados fenotipos clínicos, basados principalmente en la presencia de actividad clínica y radiológica o progresión, estos cambios adquieren mucha importancia sobre todo de cara a la decisión de tratamiento, ya sea al principio o durante la enfermedad. (35)

Se describió el término de síndrome clínico aislado o CIS, definido como un primer episodio clínico sugestivo de desmielinizante sin poder ser diagnóstico de EM en ese momento por falta de diseminación en tiempo. Surgió además el término síndrome radiológico aislado (RIS), lesiones en RM de morfología y distribución típicas de EM en pacientes que no han tenido clínica en ningún momento, y aunque la ausencia de clínica le excluye de la clasificación de subtipos de la EM estos pacientes deberían ser vigilados por la posibilidad de desarrollar una EM en el futuro.

A la clasificación de EM recurrente o progresiva se le añade la evidencia de actividad clínica o en resonancia y de progresión de la discapacidad, que reflejan el proceso inflamatorio o neurodegenerativo en ese momento. Por tanto los subtipos de EM se clasifican en CIS, EMRR, EMSP y EMPP activas o no activas en función de la evidencia de progresión y actividad clínica o radiológica de la enfermedad. Desaparece así el subtipo clásico de EMRR, y un paciente con EMPP que tiene brotes o un aumento de lesiones en RM o lesiones captantes de Gadolinio se considera una EM primaria progresiva activa.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.



EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente - EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva - EMPR: Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente

Figura 7. Formas clínicas clásicas de EM. (Adaptada de dibujos en "Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis," Neurology, vol. 46, abril 1996).

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

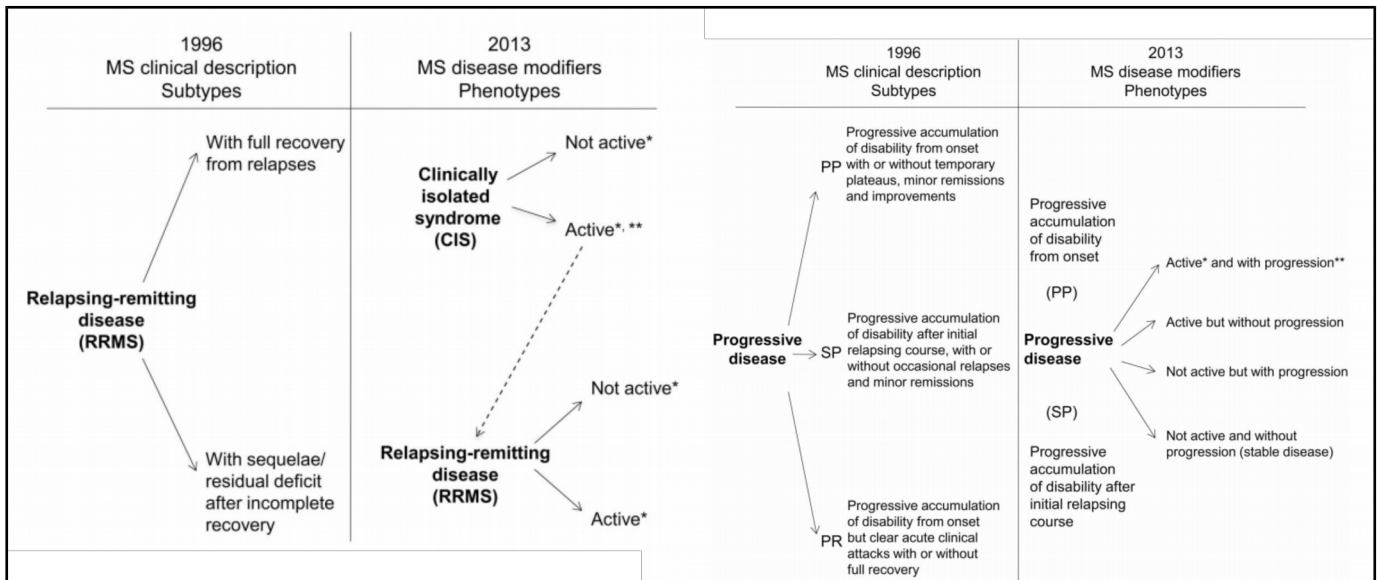


Figura 8. Clasificación de subtipos de EM de 1996 y clasificación de fenotipos de 2013. Extraído de Lublin et al (35)

1.6 Diagnóstico:

El diagnóstico de la EM es complejo y se basa principalmente en descartar posibles enfermedades que puedan ser las causantes de la clínica y la integración de:

1. Datos clínicos: existencia de brotes clínicos.

2. Métodos de investigación paraclínicos:

- Resonancia Magnética (RM): es el método de elección para el diagnóstico de la EM y puede adelantarlo al primer brote de la enfermedad. Los

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

hallazgos típicos son placas de desmielinización, hipointensas en T1 e hiperintensas en secuencias T2 y densidad protónica, de localización periventricular, yuxtacortical, troncoencefálica o medular. Las lesiones inflamatorias agudas captan contraste tras su administración endovenosa de forma típica, nodular o en anillo incompleto.

- Determinación de síntesis intratecal de inmunoglobulina G (Ig G) y de la presencia de bandas oligoclonales no presentes de forma simultánea en suero, lo que traduce la actividad inflamatoria en el LCR.

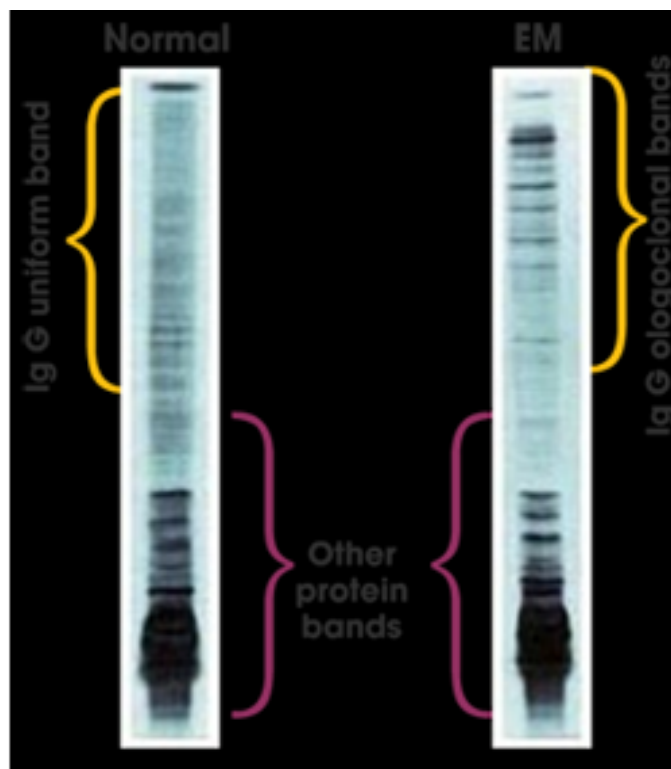


Figura 9. Bandas oligoclonales en paciente con EM.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

El diagnóstico clínico de la EM se realiza tomando en consideración la existencia de criterios clínicos de diseminación espacial (presencia de síntomas y signos que indiquen la existencia de al menos dos lesiones independientes en el sistema nervioso central) y de diseminación temporal (2 o más episodios de disfunción neurológica separados en el tiempo), siempre que los síntomas/signos no puedan ser explicados por otro proceso. Por tanto, el diagnóstico sólo puede hacerse tras haber descartado todas las enfermedades que puedan acompañarse de una clínica similar. En la actualidad, con la clínica y con la ayuda de los métodos de investigación paraclínicos, es posible descartar con bastante seguridad otras enfermedades y llegar a un diagnóstico cada vez más temprano de la EM en la mayoría de los casos.

1.7 Criterios Diagnósticos:

Los criterios diagnósticos primeramente utilizados se establecieron en el comité de Poser (criterios de Poser) y contemplan datos clínicos y paraclínicos permitiendo clasificar a los pacientes en cuatro grados de certeza diagnóstica, con un grado muy certero pero no precoz.(36)

Posteriormente a Poser se definieron criterios diagnósticos de Mc Donald (Mc Donald 2001 y 2005) basados en la diseminación en el espacio y el tiempo valorada mediante RM, y precisaban para el diagnóstico al menos de una segunda RM. Estos criterios permitían clasificar al paciente en EM, no EM y posible EM. (37)

En el año 2010 un grupo de expertos de EM aprueba una revisión de los criterios de Mc Donald, llamada Criterios de Mc Donald 2010 cuyo cambio más notable respecto a los criterios del 2005 es la posibilidad de hacer un diagnóstico más anticipado de EM con una sola imagen de RM, sin necesidad

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

de esperar a un segundo brote ni a una segunda resonancia para establecer el diagnóstico, lo que nos permite iniciar el tratamiento de forma precoz.(38)

Los elementos claves de los criterios Mc Donald 2010 son los siguientes:

1) El diagnóstico de EM sigue, por supuesto, basado en demostrar diseminación en espacio (DIS) y tiempo (DIT).

2) Se simplifica el uso de la RM, que vuelve a ser la prueba complementaria principal. Así, para demostrar DIS y DIT puede bastar con una sola RM realizada en cualquier momento.

3) Se simplifica también el procedimiento diagnóstico para las formas EMPP.

2010 Criterios de McDonald para el Diagnóstico de la EM
El diagnóstico de la EM requiere la eliminación de los diagnósticos más probables y diseminación demostrable de lesiones en tiempo y espacio.

Ataques Clínicos	Lesiones	Criterios adicionales para el diagnóstico
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones ○ Evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior.	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM.
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por ➢ ≥1 lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); ○ ➢ Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC
1	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por ➢ Lesiones asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; ○ ➢ Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; ○ ➢ Se espera un segundo ataque clínico
1	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por ➢ ≥1 lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); ○ ➢ Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC y Diseminación en tiempo demostrada por ➢ Lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; ○ ➢ Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; ○ ➢ Se espera un segundo ataque clínico
0 (progresión desde el comienzo)		Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) y por lo menos 2 de estos 3 criterios: ➢ Diseminación en espacio en el cerebro basada en ≥1 lesión T2 en las regiones periventricular, juxtacortical o infratentorial; ➢ Diseminación en espacio en la médula espinal basada en ≥2 lesiones T2; ○ ➢ LCR positivo

Abreviaciones: LCR – Líquido Cefalorraquídeo; RM- Resonancia Magnética; SNC- Sistema Nervioso Central

Figura 10.Criterios de McDonald 2010

1.8 Evaluación clínica:

La valoración clínica de la esclerosis múltiple requiere de una serie de herramientas o escalas que nos aporten información unificada sobre la actividad y la severidad de la enfermedad, estas escalas deben ser fiables y reproducibles y servirían para evaluar los siguientes aspectos de la enfermedad:

- La discapacidad funcional en cualquier punto de la enfermedad, medida por la escala de discapacidad de Kurtzke o EDSS. (**Anexo 1**)
- La actividad de la enfermedad manifestada por el número de brotes o recaídas que se mide mediante la tasa anualizada de brotes (TAB).
- La progresión de la enfermedad que traduce la acumulación de lesiones en el SNC y se mide mediante la progresión de la escala EDSS.
- La severidad de la enfermedad teniendo en cuenta el tiempo de evolución.

La escala más ampliamente utilizada en todo el mundo para la evaluación clínica y seguimiento de los pacientes con EM es la escala de discapacidad EDSS (Expanded Disability Status Scale) , diseñada por John Kurtzke en 1955 y revisada y ampliada en 1983. La EDSS permite valorar el deterioro neurológico o progresión de la discapacidad así como la limitación de actividad en la EM. Se basa en un sistema de puntuación de siete sistemas funcionales (piramidal, cerebeloso, troncoencefálico, sensitivo, control de esfínteres, visual y cerebral) que nos indica donde situar el grado de afectación del paciente en una escala de 20 grados de deterioro neurológico con un recorrido entre 0 y 10, siendo 0 la ausencia de signos y síntomas y 10 la muerte por EM. Los grados de 0 a 3,5 se diferencian en función de la puntuación en los

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

sistemas funcionales y a partir de 4 intervienen las alteraciones de la marcha.

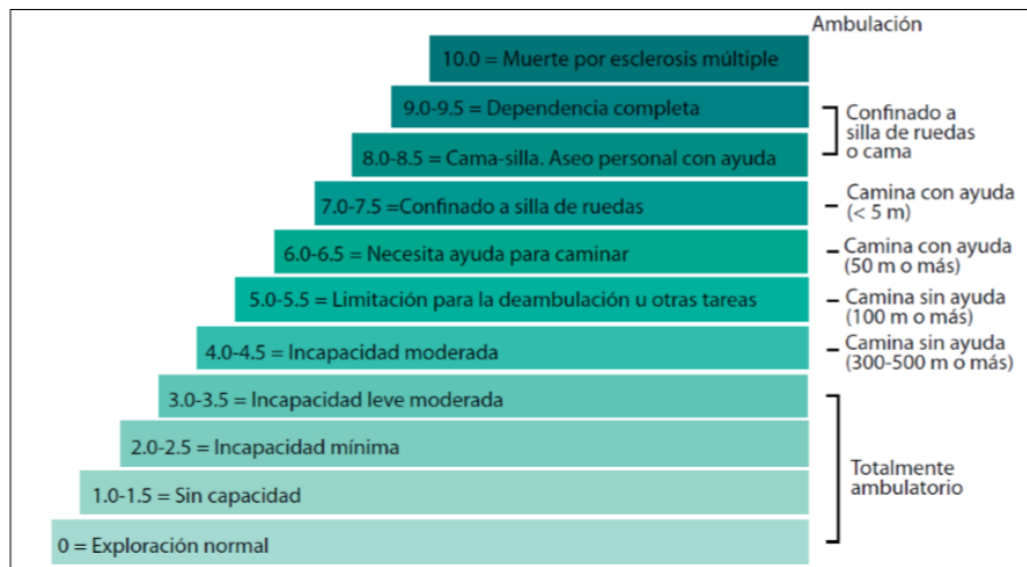


Figura 11: Escala de discapacidad de Kurtze

Tanto la EDSS como la tasa anualizada de brotes nos aportan información sobre el estado del paciente en un momento determinado o sobre la actividad de la enfermedad, sin embargo no tienen en cuenta un aspecto muy importante como el tiempo, definiendo como tiempo la duración de la EM, que es uno de los principales factores en la acumulación del daño en el SNC y de la discapacidad funcional. Para hacer frente a este déficit se introdujo en el año 2005 la Multiple Sclerosis Severity Scale (MSSS), un algoritmo en el que se relaciona la puntuación en la escala EDSS con el tiempo de evolución de la EM, y que aunque en principio se validó para definir la gravedad de la enfermedad en un grupo de pacientes,(39) posteriormente se demostró su utilidad tanto para predecir el riesgo de aumento de la discapacidad a lo largo

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

del tiempo en pacientes individuales, como para evaluar el efecto de un tratamiento en un paciente o en grupos de pacientes.(40)

Para la validación de esta escala se tomaron 9892 pacientes con EM de las bases de datos de 11 países (10 de Europa y uno de Australia) y se registraron los datos relacionados con la EDSS y la duración de la enfermedad en años. (39,40) Los valores más altos de MSSS corresponden a pacientes que alcanzan una discapacidad moderada en un corto periodo de tiempo o una discapacidad alta en mayor espacio de tiempo. (**Anexo 2**)

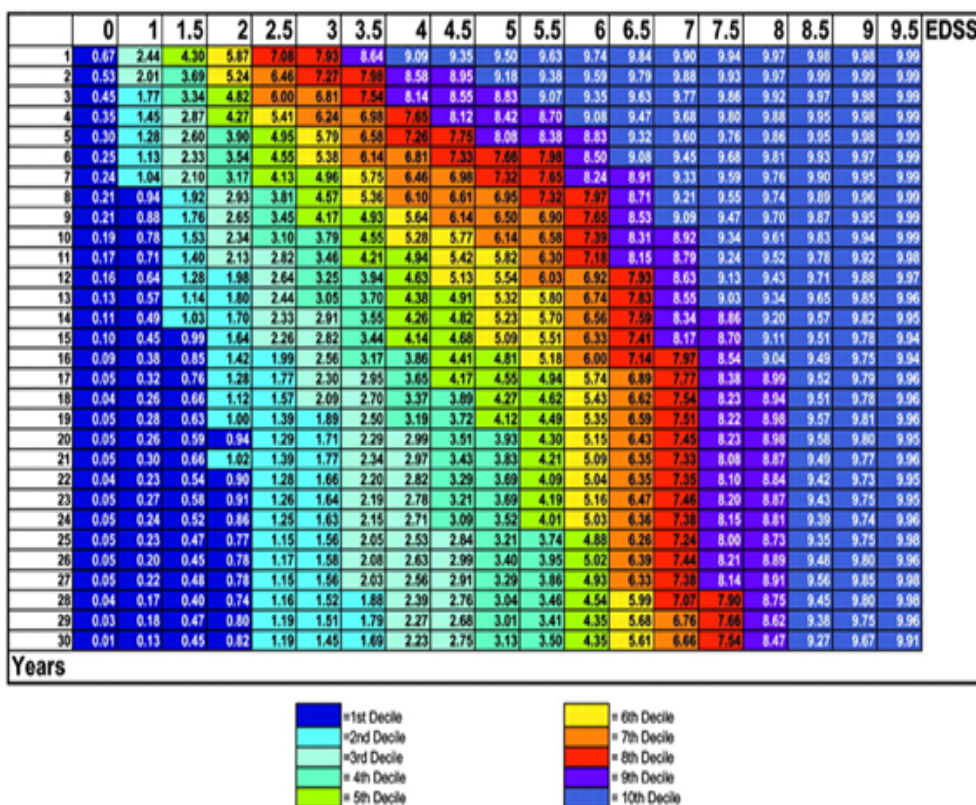


Figura 12: Escala de severidad de la EM. (38)

1.9 Tratamiento:

El abordaje terapéutico de la esclerosis múltiple incluye tres áreas diferenciadas, no excluyentes entre sí: tratamiento del brote, tratamiento modificador del curso de la enfermedad y tratamiento sintomático.(41)

El tratamiento del brote de la enfermedad incluye los corticoides, cuyo régimen recomendado es la metilprednisolona endovenosa, 1000mg de tres a cinco días, con o sin reducción oral posterior. En pacientes con déficits neurológicos graves y agudos con pobre respuesta a los corticoides está indicado el tratamiento con plasmaféresis. (42,43)

El tratamiento modificador del curso de la enfermedad tiene como objetivo principal disminuir la tasa de brotes, la progresión de la discapacidad a largo plazo y la reducción del acúmulo de lesiones en la RM. Diferentes ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento precoz puede prevenir la discapacidad neurológica a largo plazo y cuando se inicia en casos de síndrome clínico aislado (SCA) reducir la tasa de conversión a EM.

La decisión de instaurar un tratamiento para la EM se debe realizar teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad (factores pronósticos, riesgo de recaídas, riesgo de conversión a EM clínicamente definida, riesgo de progresión y relación riesgo-beneficio del propio tratamiento), y las características de cada paciente, por lo que se trata de un tratamiento individualizado. En el momento actual, teniendo en cuenta las evidencias científicas disponibles, pueden distinguirse varias líneas terapéuticas aunque cada vez existe más controversia sobre esta división y se aboga más por la individualización a la hora de iniciar un tratamiento, teniendo en cuenta la heterogeneidad clínica, radiológica y patogénica de los pacientes.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

Estas líneas terapéuticas serían cuatro. En la primera línea están los inmunomoduladores (interferón beta, acetato de Glatirámico, teriflunomida y dimetilfumarato), en segunda línea estarían natalizumab y fingolimod, en tercera línea el alemtuzumab y posteriormente el trasplante autólogo de médula ósea. La azatioprina, mitoxantrona y ciclofosfamida son tratamientos ampliamente utilizados en el pasado pero que en los últimos años han dado paso a otras terapias específicamente aprobadas para la enfermedad. En la actualidad existen también numerosos fármacos en desarrollo que se irán incorporando progresivamente al tratamiento de la EM.

Los primeros tratamientos aprobados para la EM fueron los inmunomoduladores, que incluían a los interferones y al acetato de glatirámico, a los que se han incorporado recientemente la teriflunomida y el dimetilfumarato. Todos ellos han demostrado una eficacia moderada en la reducción de la tasa de brotes, el aumento de carga lesional en RM, la progresión de la discapacidad y algunos de ellos en el retraso de la conversión de SCA en EM. Con cualquiera de ellos puede iniciarse el tratamiento y son intercambiables entre sí si se considera conveniente.

- **Interferones (IFN):** Son tres, el interferón beta 1 b subcutáneo, interferón beta 1 a subcutáneo y el interferón beta 1 a intramuscular. (44,45) Los interferones tienen como efectos secundarios más frecuentes las reacciones locales en el punto de inyección y los cuadros pseudogripales. Además se produce una elevación de enzimas hepáticas asintomática en la mayoría de los pacientes durante los seis primeros meses que en raros casos puede dar lugar a un trastorno hepático más grave; también podemos encontrarnos con leucopenia, trombopenia y anemia.

Todos los interferones son capaces de producir anticuerpos neutralizantes (Nabs), éstos reducen la biodisponibilidad del interferón, lo que

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

puede afectar a su eficacia clínica y radiológica. La tasa de aparición de Nabs varía según el tipo de IFN, la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento. Las guías de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) publicadas en 2005 recomiendan la determinación de Nabs a los 12 y 24 meses.(46) Además, recomiendan interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes con títulos altos mantenidos en un intervalo de seis meses.

- **Acetato de glatirámico (AG):** péptido de cuatro aminoácidos con estructura antigénica similar a la proteína básica de la mielina (PBM). Se administra por vía subcutánea una vez al día, y los efectos secundarios más frecuentes incluyen reacciones locales en el punto de inyección. Además puede producir una reacción inmediatamente postinyección consistente en dolor torácico, flushing, disnea y palpitaciones. No existen anticuerpos neutralizantes de AG.
- **Teriflunomida:** es un inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas con propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras. Se administra por vía oral 14mg una vez al día. Los principales efectos secundarios son: nasofaringitis, alopecia, náuseas, dolor de espalda o extremidades y artralgias. (47)
- **Dimetilfumarato (BG12):** un éster del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2. Aunque su mecanismo de acción no es del todo conocido, esta vía representaría un sistema de defensa celular ante estímulos potencialmente tóxicos, incluyendo el estrés inflamatorio y oxidativo. Se administra por vía oral 240 mg dos veces al día. Los efectos secundarios más frecuentes son la intolerancia gastrointestinal y la rubefacción.

Natalizumab y fingolimod forman parte de la segunda línea del tratamiento de la EMRR y están indicados tanto en caso de fallo de tratamientos de primera línea como en formas de inicio agresivo.

- **Natalizumab:** Es un antagonista de la α 4-integrina (VLA-4), molécula de adhesión que se expresa en la superficie de los leucocitos, que actúa inhibiendo la unión entre ésta y la molécula de adhesión vascular (VCAM-1) que se expresa en la superficie de las células endoteliales de la BHE. Esta inhibición interfiere con la migración de los linfocitos hacia el sistema nervioso central (SNC). Se administra en dosis de 300 mg endovenosa cada cuatro semanas. Entre los efectos secundarios asociados al natalizumab se encuentran la fatiga, reacciones alérgicas, ansiedad, faringitis, congestión sinusal y edema periférico. También se han observado elevaciones de enzimas hepáticas.

La eficacia y seguridad del natalizumab se ha medido en dos ensayos clínicos de clase III (AFFIRM y SENTINEL). Es el primer fármaco que, además de demostrar reducción de la tasa de brotes y de la actividad en RM, ha mostrado reducir significativamente la discapacidad de la enfermedad medida en EDSS y mejorar la calidad de vida de los pacientes. (48–50)

El tratamiento con natalizumab se asocia a riesgo de padecer una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una enfermedad neurológica causada por la reactivación del virus JC (VJC), que puede ser potencialmente mortal.

El riesgo de padecer una LMP en pacientes en tratamiento con Natalizumab se estratifica en función de si los pacientes han recibido previamente inmunosupresión, llevan más de dos años de tratamiento y tienen anticuerpos anti-VJC, con lo que dicho riesgo oscila entre $<1/10.000$, si no existe ningún factor de riesgo, y $1/128$, si existen los tres factores. (51) Por lo tanto la decisión de mantener el tratamiento con Natalizumab debe ser individualizada en aquellos con anticuerpos anti-VJC positivos. En pacientes negativos se recomienda una determinación nueva cada 3-6 meses.(46)

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

- **Fingolimod:** análogo de la esfingosina que actúa como agonista del receptor esfingosina- 1-fosfato, alterando la migración linfocitaria y provocando un secuestro de los linfocitos en los nódulos linfáticos. Se administra por vía oral en dosis de 0.5mg cada 24 horas.

Los efectos secundarios comunes del fingolimod incluyen bradicardias, principalmente en las 6 horas siguientes a la administración, incrementos de tensión arterial tras dos meses de terapia y linfopenias.

- **Alemtuzumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al antígeno específico de superficie CD52, el cual se expresa en la superficie de las células de sistema inmune, fundamentalmente en linfocitos B y T, causando una depleción rápida de los mismos, seguida de una repoblación lenta en los 6-12 meses siguientes, respectivamente. Debido a su perfil de seguridad está indicado en el tratamiento de adultos con EMRR que presentan enfermedad activa, definida por criterios clínicos y/o de neuroimagen y que hayan fracasado a tratamientos de primera línea y en los que el uso de fingolimod y natalizumab no sea posible por cuestiones clínicas o de seguridad. Se administra una vez al año durante cinco días el primer año y tres días el segundo año. Como reacciones adversas podemos encontrar las reacciones de la perfusión y complicaciones autoinmunes que pueden aparecer hasta cinco años después de la última dosis, por lo que requiere una vigilancia estrecha.(52)

En resumen en la actualidad disponemos de numerosos fármacos para el manejo de la EM por lo que al indicar un tratamiento se debe tener en cuenta la historia natural de la enfermedad (factores pronósticos, riesgo de recaídas, riesgo de conversión a EM clínicamente definida, riesgo de

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

progresión y relación riesgo-beneficio del propio tratamiento), y las características de cada paciente.

ALGORITMO DE ESCALADO TERAPÉUTICO

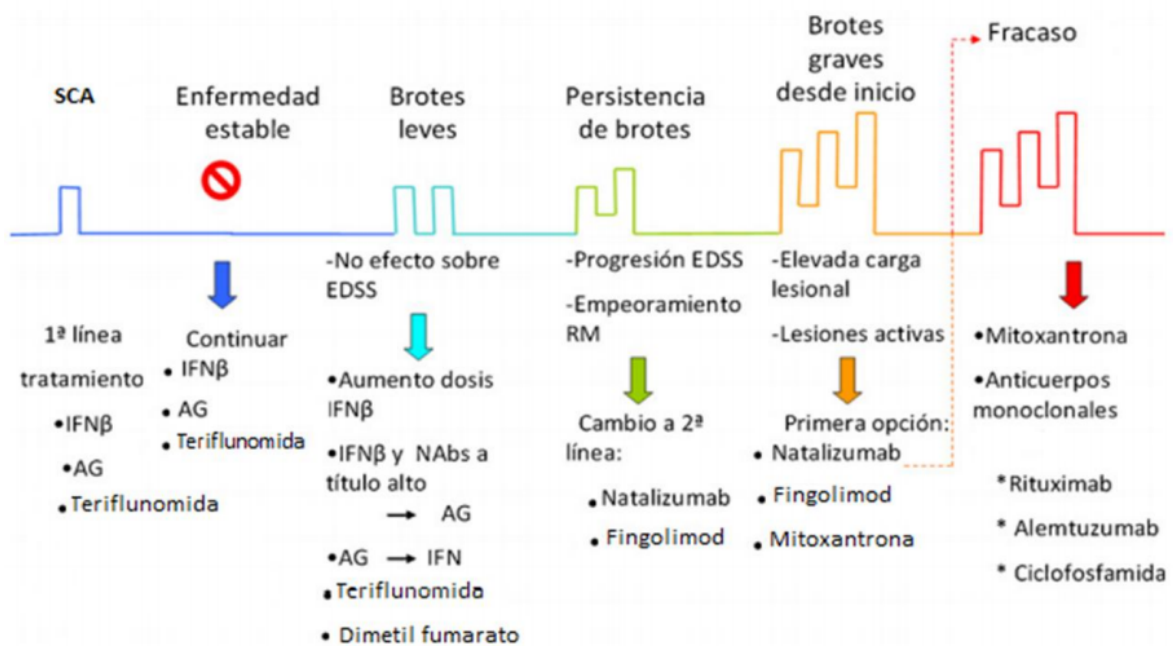


Figura 13: Algoritmo de escalado terapéutico en EM.(45)

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Tratamiento sintomático de la enfermedad:

Además del tratamiento específico del brote y de la enfermedad existe el de los síntomas secundarios a las lesiones del SNC. Estos síntomas se pueden clasificar en tres categorías: primarios, secundarios y terciarios.

- Los primarios incluyen déficits neurológicos derivados directamente de las lesiones del SNC (espasticidad, debilidad, ataxia, temblor, parestesias, etc).
- Los secundarios son las complicaciones de los anteriores (contracturas, infecciones urinarias, etc).
- Los terciarios son las consecuencias psicológicas, sociales y económicas derivadas de la enfermedad.

Cada uno de estos síntomas tiene un tratamiento específico que puede conseguir mejorar la calidad de vida de los pacientes y que requiere en numerosas ocasiones un equipo multidisciplinar.(53,54)

2. HORMONAS SEXUALES Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

En la esclerosis múltiple, como en otras enfermedades autoinmunes, se observan diferencias intersexuales tanto en la susceptibilidad de padecer la enfermedad, como en el debut y el curso clínico de ésta. (55,56)

La EM es más frecuente en mujeres, con una proporción descrita en estudios recientes de hasta 3:1 y la enfermedad afecta generalmente a mujeres durante sus años reproductivos. (57) El ser mujer se asocia a un mayor riesgo de desarrollar una esclerosis múltiple clínicamente definida después de un síndrome clínico aislado, incluida una neuritis óptica (58) y las mujeres tienen mayor número de lesiones inflamatorias en RM. (59) Los hombres, por otra parte tienen un pronóstico peor, con progresión de la discapacidad más rápida, mayor frecuencia de afectación cerebelosa, y mayor riesgo de formas primarias progresivas.(60) Existen también diferencias de género en cuanto a la afectación cognitiva, atrofia córtico- subcortical y número de lesiones hipointensas en secuencias T1 en RM que traducen mayor componente de degeneración axonal, y son más frecuentes en el sexo masculino. (61–63) Los hombres tienen más riesgo de desarrollar una degeneración axonal de la capa de fibras nerviosas de la retina después de una neuritis óptica que las mujeres (56) y finalmente, en estudios postmortem, se ha demostrado que los hombres tienen mayor pérdida de axones en la médula que las mujeres. (65)

Aunque se ha intentado buscar la justificación de ese dimorfismo sexual en la EM por las diferencias tanto genéticas como de la diferente exposición a factores ambientales y las diferencias estructurales del cerebro entre hombres y mujeres, la justificación más fuerte parte de la evidencia de la unión entre el sistema nervioso, endocrino e inmunitario y del hecho de que el sistema endocrino sea anatómica y fisiológicamente diferente entre sexos.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

En el proceso inmunológico de la EM encontramos un balance entre las células T helper tipo 1 (Th1), proinflamatorias, y las T helper tipo 2 (Th2) antiinflamatorias, los linfocitos Th1 desencadenan una respuesta inflamatoria produciendo interferon gamma (IFN γ), factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 2 (IL-2) mientras que la respuesta de los linfocitos Th2 produce IL-10, IL4, IL-5 e IL-6. La respuesta Th1 es la que predomina en las exacerbaciones de la EM y la Th2 lo hace durante las remisiones de la enfermedad.(58).

Los estrógenos tienen propiedades inmunomoduladoras, generalmente antiinflamatorias, promoviendo la respuesta Th2, y efectos neuroprotectores que podrían hacer al SNC más resistente a los daños secundarios a la inflamación, además se ha demostrado su efecto positivo sobre la conducción nerviosa a través de la modulación de los canales iónicos. Por tanto sabemos que los cambios en la concentración de estrógenos en sangre influyen modificando el balance Th1/Th2 con un aumento de la respuesta antiinflamatoria en situaciones de aumento de estrógenos, por lo que la actividad de la EM puede variar en función del momento del ciclo menstrual, del embarazo y de la menopausia, predominando la respuesta Th1 cuando los niveles estrogénicos disminuyen, como en la lactancia, después de la menopausia, premenstrualmente y en los primeros días de la menstruación.

Para entender este papel modulador de las hormonas sexuales en la EM se han investigado y analizado los cambios que se producen tanto en el riesgo de padecer la enfermedad como en la evolución clínica, y los parámetros inmunológicos, clínicos y radiológicos durante los periodos de fluctuación hormonal.

2.1 Cambios Hormonales específicos y su relación con el curso de la EM:

- Pubertad:

Las diferencias intersexuales en la EM comienzan después de la pubertad, con un aumento de la incidencia en mujeres después de los cambios hormonales que conllevan este paso a la adolescencia. Menos del 1% de los pacientes con EM debutan antes de los 10 años y en estos casos el ratio de sexos es 1:1. Una menarquia precoz y la obesidad en la edad infantil se han asociado a un debut más precoz de la EM, probablemente también en relación con el aumento de estrógenos. (67) Además la pubertad parece ser un periodo clave en la exposición a otros factores de riesgo relacionados con la EM como los niveles bajos de vitamina D o el virus de Epstein Barr. (68)

- Ciclo menstrual:

El ciclo menstrual es un estado hormonal que también refleja la integración entre el sistema nervioso y el endocrino. Estudios con mujeres con EMRR muestran una variación de los síntomas durante el ciclo menstrual, con un empeoramiento premenstrual coincidiendo con el nivel más bajo de estrógenos durante el ciclo. (69–71) Esta caída de estrógenos podría afectar a la conducción axonal en las áreas del SNC afectadas por la enfermedad, debido al efecto de estas hormonas en la modulación de los canales iónicos en la transmisión sináptica.

- Embarazo:

Estudios de seguimiento de mujeres con EM durante el embarazo han puesto de manifiesto una disminución de la tasa de brotes durante la gestación, con un aumento de éstos en el postparto inmediato.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

En el mayor estudio realizado sobre el efecto del embarazo en pacientes con EM (estudio PRIMIS) se siguió a 254 pacientes con EM durante todo el embarazo y hasta un año después del parto observando una disminución de la tasa de brotes de hasta un 80% en el tercer trimestre y un rebote de la enfermedad en el postparto con un aumento de un 40% en la tasa de brotes respecto a la tasa previa a la gestación. (72–74)

Un estudio de seguimiento a largo plazo en 200 mujeres mostró que las pacientes que tenían al menos un embarazo después del debut de la enfermedad alcanzaban una EDSS de 7 a los 18,6 años del debut frente a los 12,5 años en las mujeres que no habían tenido embarazos, lo que sugiere también un efecto protector del embarazo sobre la acumulación de la discapacidad a largo plazo. (75)

Basado en estas observaciones se hipotetizó si este efecto era debido a las concentraciones de estriol (el estrógeno más alto durante el embarazo) o de progesterona. Los estudios realizados posteriormente, en los que se estudió el efecto de estriol vía oral a dosis altas a mujeres con EM muestran una mejoría en las lesiones en RM captantes de GD en las pacientes que toman estriol, sin haberse podido demostrar efectos beneficiosos de la progesterona en otros estudios. (76,77)

En conclusión, existe una clara evidencia de que el embarazo tiene un potente efecto beneficioso a corto plazo sobre la inflamación y la tasa de brotes, y no existen suficientes datos en la actualidad sobre sus efectos a largo plazo en la discapacidad. Aunque algunos estudios sugieran que la gestación puede tener un papel beneficioso a largo plazo éstos deben ser interpretados de forma cautelosa ya que presentan muchos factores de confusión, y es más probable que las mujeres con afectación más leve por la EM decidan tener más

hijos que las mujeres con discapacidad más precoz lo que puede aportar cifras de discapacidad más altas en mujeres sin hijos.

- Lactancia:

Los estudios realizados sobre el efecto de la lactancia materna en el riesgo de recaída de la EM postparto sugieren un efecto protector en las pacientes que utilizan lactancia materna exclusiva, sin aclarar los mecanismos subyacentes, aunque podría influir una asociación entre la amenorrea prolongada de la lactancia y una disminución del TNF alfa. Es importante tener en cuenta en estos estudios el sesgo de la decisión de las madres con enfermedad más grave a renunciar a la lactancia materna para un inicio inmediato del tratamiento de la EM con lo que las pacientes que eligen lactancia materna podrían ser aquellas con enfermedad menos activa.(78)

- Menopausia:

No existen datos objetivos sobre el impacto de la menopausia ni del uso de la terapia hormonal sustitutiva en el curso de la EM. En los estudios observacionales de EM de aparición tardía en mujeres postmenopáusicas existen menos diferencias intersexuales en cuanto a actividad y a progresión de la discapacidad. Esta observación sugiere que los cambios perimenopáusicos, endocrinos, neurobiológicos o inmunológicos, llevan a las mujeres a tener un curso de la enfermedad similar a sus homólogos masculinos.(55,79)

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

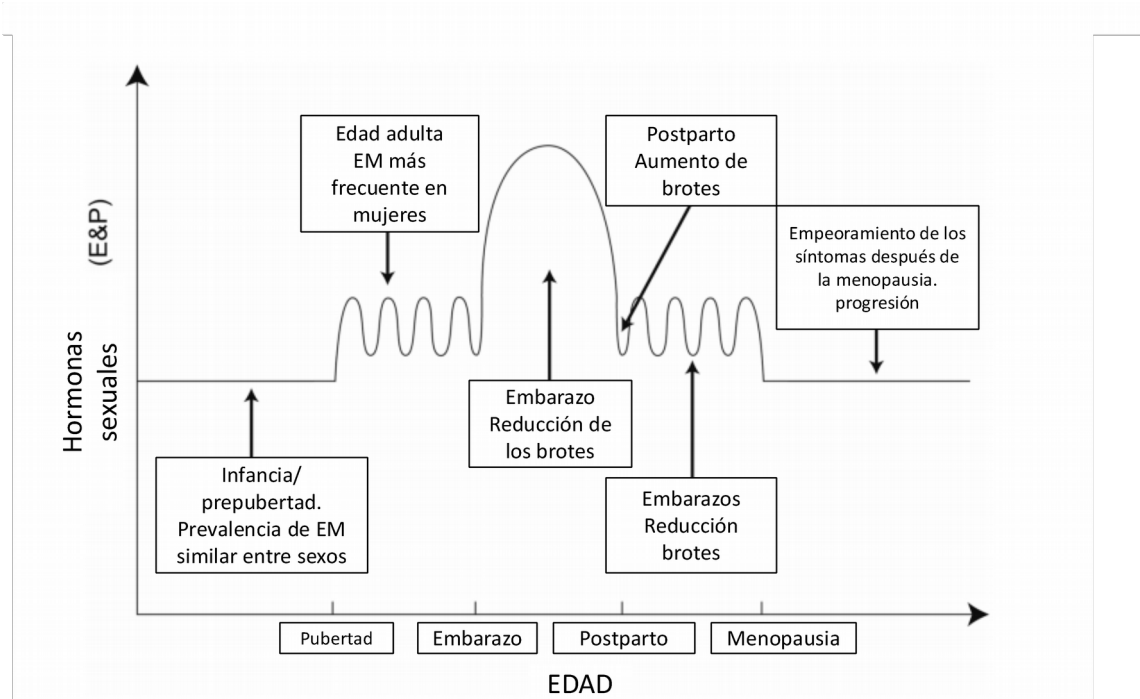


Figura 14. Influencia de los cambios hormonales femeninos en la EM

- Tratamientos de fertilidad:

Las pacientes con EM sometidas a un tratamiento de fertilidad con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas tienen un riesgo mayor tanto de brotes clínicos como radiológicos, dentro de los tres meses siguientes, probablemente debido a que los bajos niveles estrogénicos en estos casos promueven un ambiente proinflamatorio. (80)

- Hormonas sexuales en estudios experimentales:

En la encefalitis autoinmune experimental (EAE), el modelo animal de EM, la administración de 17 beta estradiol, un estrógeno natural, y de etinilestradiol, el estrógeno utilizado en los anticonceptivos hormonales, suprime el desarrollo de la enfermedad y reduce la severidad clínica si se administran una vez que han aparecido los síntomas. (81–84) Estos efectos podrían ser debidos a una reducción en los niveles de TNF alfa y otras citocinas, la inhibición de los genes de expresión del CMH-II y múltiples efectos sobre las células dendríticas. (84)

Además en la EAE niveles altos de estrógenos como el estriol, la hormona presente en el embarazo, pueden inducir un cambio en la respuesta inmune de proinflamatoria, Th1, a antiinflamatoria (Th2), reduciendo la desmielinización, la disfunción neuronal, y la severidad clínica de la enfermedad.

Un ensayo clínico fase II del año 2002 demostraba la eficacia en RM cerebral de 8 mg de estriol diarios en mujeres con EM durante los seis meses de duración del estudio. (76)

Posteriormente se han realizado dos ensayos fase II y III en los que se analiza la eficacia del tratamiento con un combinado de estrógenos y progestágeno añadido a un tratamiento modificador del curso de la enfermedad con un efecto en RM cerebral a favor del tratamiento combinado. (85)

3. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES

La anticoncepción hormonal utiliza la acción de las hormonas del sistema reproductivo, estrógenos y progestágenos, para impedir el embarazo. Es uno de los sistemas contraceptivos más eficaces, lo cual sumado a la ventaja de su reversibilidad explica su alta difusión en la población.

La utilización de hormonas como sistema anticonceptivo se fundamenta en la interferencia que producen en los mecanismos que conducen a una gestación, interfiriendo en la ovulación, el funcionalismo tubárico, la preparación del endometrio y las modificaciones producidas en el moco cervical. (86)

Durante el ciclo menstrual, los esteroides sexuales controlan la secreción de gonadotropinas por medio de sus acciones de “feed-back”, tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. El estradiol inhibe la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) a nivel hipofisario y la progesterona enlentece la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) durante la fase lútea. Cualquier alteración a este nivel produce una secreción inadecuada de gonadotropinas y por lo tanto la anovulación. (87)

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

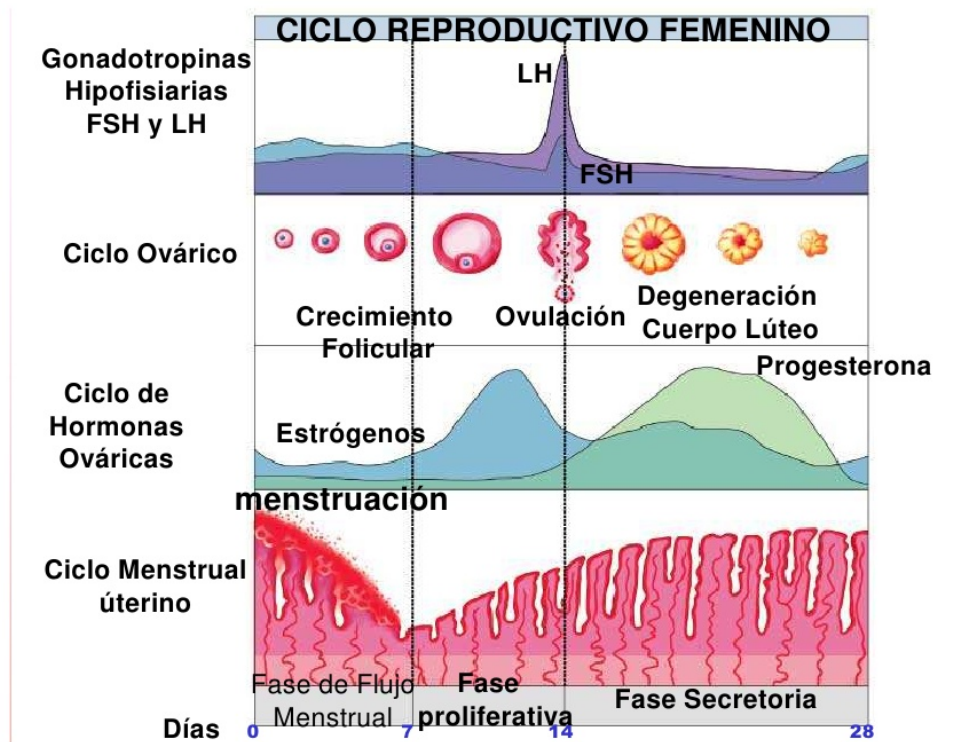


Figura 15:ciclo reproductivo femenino

Los anticonceptivos hormonales orales son una fuente exógena de esteroides sexuales que producen una retroalimentación negativa del hipotálamo inhibiendo la secreción de hormona estimulante de la liberación de gonadotropinas (GnRH), de modo que la hipófisis no secreta gonadotropinas a mitad del ciclo para estimular la ovulación. El endometrio se adelgaza y el moco cervical se hace más espeso e impenetrable para los espermatozoides. (88)

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Este mecanismo de acción de los anticonceptivos hormonales orales, variable en función de la composición del anticonceptivo, puede resumirse en los siguientes puntos: (88,89)

- Inhibición de la ovulación en el ovario con atrofia folicular, lo que conlleva una desaparición del pico de estrógeno periovulatorio y una disminución de la progesterona en la segunda fase del ciclo.

- Desaparición del pico de la hormona folículo estimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH) periovulatorio.

- Inhibición de la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) en el hipotálamo, que suele ser transitoria y revierte al suspender el tratamiento, aunque en un 10% de las pacientes esto puede persistir más tiempo y requerir tratamiento específico.

- Modificación de la contractilidad uterina y de la motilidad y secreción de las trompas, que disminuyen la posibilidad de fecundación.

- Alteración de la estructura endometrial, que produce su rápida transformación secretora y cambios regresivos a partir del decimocuarto día, adelgazando el endometrio. Esto dificulta la implantación.

- Alteración de la composición del moco cervical y del medio vaginal que dificulta la penetración y capacitación de los espermatozoides.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

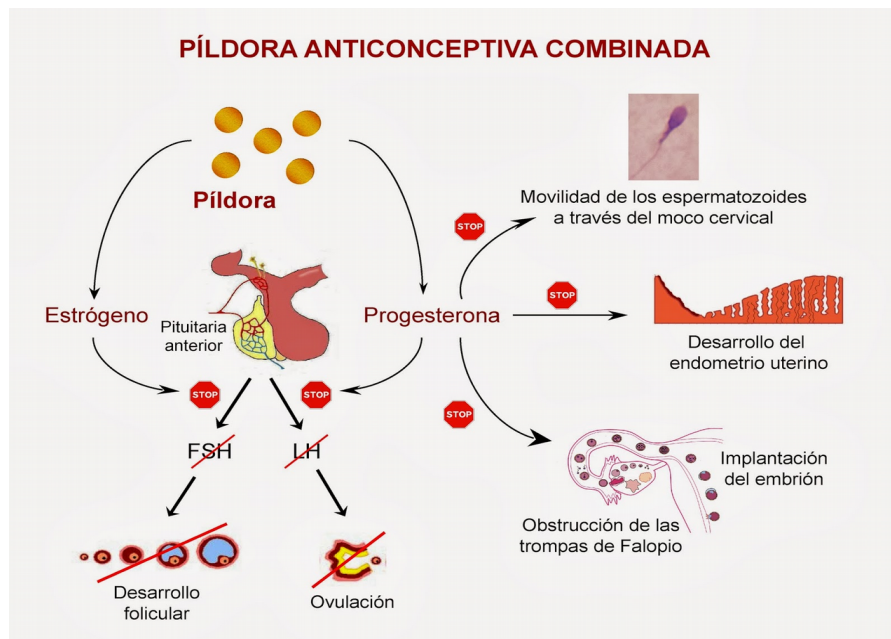


Figura 16: Mecanismo de acción de los anticonceptivos.

3.2 Tipos de anticonceptivos hormonales orales:

Si tenemos en cuenta su composición hormonal disponemos de dos grupos:
(90)

1. Anticonceptivos hormonales combinados, (AHCO) compuestos por etinilestradiol y un determinado gestágeno. Son los más ampliamente utilizados.(83) El estrógeno utilizado en la gran mayoría de preparados es el 17 alfa etinilestradiol; el gestágeno varía de unos compuestos a otros pudiendo ser un derivado de la progesterona (pregnanos) o de la

nortestosterona, que a su vez pueden ser de primera, segunda o tercera generación.

2. Anticonceptivos hormonales sólo de gestágeno: poco utilizados, pueden aplicarse en situaciones en la que los estrógenos estén contraindicados como la lactancia. NO ejercen efecto sobre el desarrollo folicular.

Los anticonceptivos orales combinados son, con diferencia, los de uso más extendido, y , dada su composición mixta, en los que se han basado los estudios que relacionan su uso con la incidencia o curso clínico de determinadas enfermedades ginecológicas y autoinmunes.

3.3. Beneficios no anticonceptivos de los anticonceptivos hormonales combinados orales:

Desde el inicio de la comercialización de los primeros anticonceptivos orales, en 1960, estos fármacos han experimentado un cambio constante con el objetivo de mejorar sobre todo su perfil de seguridad, y su utilización extendida en mujeres ha aportado a lo largo del tiempo una serie de conocimientos sobre los beneficios clínicos diferentes al contraceptivo, para el que habían sido diseñados inicialmente.(91–94)

- Alteraciones del sangrado menstrual: las menstruaciones abundantes pueden producir problemas médicos como la anemia y tener un importante impacto sobre la vida social de la mujer. Existen combinados de progestágeno y gestágeno recientes que tienen sólo cuatro ciclos de sangrado anual. (86)
- Dismenorrea.
- Síntomas de androgenización (acné, hirsutismo y alopecia): los AHCO producen una supresión de los andrógenos producidos por los ovarios además de aumentar el nivel de globulina transportadora de hormonas

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

sexuales, lo que disminuye los andrógenos biológicamente activos. Hay cuatro progestágenos, acetato de ciproterona, drospirenona, clormadinona y dienogest, que tienen una acción antiandrógeno independiente mediante el bloqueo de los receptores androgénicos. (95)

- Síndrome premenstrual y alteración disfórica premenstrual: los AHCO que contienen progestágenos con acción anti mineral corticoide han demostrado eficacia en el control de los síntomas premenstruales.(96)
- Patología ginecológica: quistes ováricos, endometriosis, hiperplasia endometrial, enfermedad inflamatoria pélvica y miomas: el tratamiento con una combinación de estrógeno y progestágeno ha demostrado ser una alternativa segura y eficaz en estas patologías. (91)
- Cáncer de ovario y de endometrio: la reducción del cáncer de ovario es uno de los beneficios de salud más importante de los AHCO, se piensa que este efecto es el resultado de la supresión de la ovulación y de los bajos niveles de LH y FSH lo que disminuye las lesiones del epitelio superficial del ovario. Los estudios describen este beneficio a partir de los seis meses de la toma de anticonceptivos, con una reducción del 80% del riesgo a partir de los diez años de la toma. A su vez las mujeres que toman AHCO al menos un año tienen una reducción del 50% del riesgo de neoplasias de endometrio en comparación con las no tomadoras. (84,88)
- Artritis reumatoide (AR): un estudio epidemiológico publicado apunta hacia una disminución de riesgo de desarrollar una AR en pacientes tomadoras de AHCO, sin que esto influya en la evolución de la enfermedad. (97)

4. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS ORALES Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE:

Los conocimientos sobre las diferencias intersexuales en el riesgo, debut y curso clínico de la EM sumados a la evidencia científica que apoya el papel de las hormonas sexuales en éstas han llevado a la investigación de como los anticonceptivos hormonales orales influyen en el riesgo, edad de debut y evolución de la enfermedad. Los AHCO son la fuente de estrógenos más frecuentemente utilizada por las mujeres durante sus años reproductivos, periodo en el que es más habitual el debut de la enfermedad.

Existen estudios epidemiológicos que analizan la influencia de la toma de anticonceptivos en el riesgo de EM y en la edad de debut, mientras que su repercusión en el curso a largo plazo de la enfermedad no ha sido ampliamente estudiada. (98)

4.1 Anticonceptivos orales y riesgo de EM:

Existen cuatro grandes estudios epidemiológicos prospectivos que analizan la asociación entre la toma de AHCO y el riesgo de desarrollar EM:

- Estudio de la asociación de planificación familiar de Oxford (Oxford FPA): un estudio prospectivo de una cohorte de 17.032 mujeres, 56% tomadoras de AHCO. (99)
- Estudio de anticoncepción oral del “Royal College of General Practitioners”: estudio prospectivo con una cohorte de 46.000 mujeres, 50% tomadoras de anticonceptivos. (100)
- Estudio de salud “Nurses’ Health Study” (NHS): cohorte de 121.700 enfermeras trabajadoras del Reino Unido. (101)

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

- “General Practice Research database”(GPRD) extraídos de las bases de datos de médicos generales británicos.

En estos estudios no se demostró una asociación entre la toma de AHCO y el riesgo de padecer EM aunque el estudio del GPRD sugiere que el uso de éstos podría producir un retraso en la edad de debut.

4.2 Anticonceptivos orales y edad de debut de la EM:

Estudios epidemiológicos publicados en los últimos años sobre cohortes europeas encuentran diferencias estadísticamente significativas en la edad de debut de la EM en mujeres que no toman anticonceptivos frente a las que los toman, con una menor edad en las no tomadoras (19 vs 26 años $p < 0,001$). (95)

4.3 Anticonceptivos orales y curso clínico de la EM:

Los estudios epidemiológicos describen una influencia distinta de la toma de AHCO en función de la forma de inicio de la enfermedad, con un aumento del riesgo de alcanzar una EDSS de 6 en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva frente a formas de inicio con brotes. No se ha podido aclarar el mecanismo por el cual la EM evoluciona antes en pacientes con formas de inicio progresivas que toman anticonceptivos, pero se sugiere que la toma de anticonceptivos suprime la producción de *activina*, un factor de crecimiento con propiedades neuroprotectoras, lo que adelantaría la degeneración axonal. (67)

En las formas recurrentes remitentes se ha asociado la toma de anticonceptivos a una evolución mejor de la enfermedad en pacientes previamente a iniciar tratamiento modificador de la enfermedad. (103)

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

4.4 Anticonceptivos orales y sintomatología de la EM:

Un estudio prospectivo analiza el efecto de la toma de AHCO en los síntomas de la EM encontrando empeoramiento de los síntomas de la enfermedad en los siete días de descanso del tratamiento. (104)

4.5 Eficacia de los anticonceptivos orales asociados a tratamientos modificadores del curso de la EM:

En un ensayo clínico publicado en el año 2015 se analiza la eficacia en parámetros de RM de añadir al tratamiento con interferón beta 1 a subcutáneo un anticonceptivo oral combinado (etinilestradiol y desogestrel) encontrando diferencias estadísticamente significativas en el grupo con dosis altas de estrógeno frente al grupo con interferón y placebo.(85)

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Hipótesis de trabajo

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las diferencias entre sexo femenino y masculino en la esclerosis múltiple abarcan desde la prevalencia de la enfermedad, el triple de frecuente en mujeres, hasta la edad de debut, el tipo de EM, los síntomas al inicio y el curso clínico. En general los hombres debutan a una edad más tardía, con mayor afectación medular y cerebelosa y mayor frecuencia de formas primariamente progresivas. Estas diferencias unidas a los cambios que sufre la actividad de la enfermedad en periodos de cambios hormonales femeninos, como el embarazo, han llevado a investigar como causa principal a las hormonas sexuales y a su estrecha unión con el sistema inmunológico.

Los anticonceptivos hormonales combinados orales de etinilestradiol y un progestágeno son uno de los métodos anticonceptivos más frecuentemente utilizados, y las mujeres los toman en la edad en la que más riesgo tienen de desarrollar una EM por lo que resulta relevante indagar su posible influencia en el riesgo, edad de inicio y curso de la enfermedad. Hasta la fecha numerosos estudios epidemiológicos nos han aportado datos sobre su repercusión en el riesgo de padecer la enfermedad y la edad de debut de ésta sin embargo su efecto en el curso clínico a largo plazo no ha sido esclarecido.

Si tenemos en cuenta los datos publicados es probable que las mujeres con EM que tomen AHCO después del primer síntoma de la enfermedad durante un periodo más o menos largo presenten una evolución más benigna, con una menor TAB y menor puntuación en escalas como la EDSS y la MSSS y que evolucionen más tardíamente a forma secundaria progresiva. Es por esto que se presenta este trabajo en el que se analiza a la población de pacientes mujeres con EMRR de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca , comparando las características del curso clínico de la enfermedad en las tomadoras de anticonceptivos combinados

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

orales frente a las que no los han tomado nunca o lo hicieron sólo previamente al debut de la enfermedad. Así mismo se estudia si la toma de AHCO en nuestra población influye en la edad de inicio de la EM.

Objetivos

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

III. OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Analizar el efecto de la toma de anticonceptivos combinados hormonales orales en el curso clínico de pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente con tratamiento modificador del curso la enfermedad. Para ello se estudiará su efecto sobre la tasa anualizada de brotes (TAB), la puntuación en la escala de discapacidad EDSS, la evolución a esclerosis múltiple secundaria progresiva y la puntuación en la escala de severidad de la EM (MSSS).

2 . OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Evaluar si la toma de anticonceptivos hormonales orales previa al desarrollo de la enfermedad influye en la edad de debut.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Pacientes y métodos

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

En este estudio se incluyeron las pacientes mujeres con diagnóstico de esclerosis múltiple en seguimiento en la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Virgen de la Arrixaca hasta Septiembre de 2014.

Todas las pacientes incluidas cumplían criterios de EM según Mc Donald 2010 y una forma de EM de inicio en brotes (EMRR) con al menos dos años de evolución y ningún criterio de exclusión. Todas estaban con tratamiento específico para la enfermedad desde el momento del diagnóstico.

1. Criterios clínicos de Inclusión:

- Sexo femenino.
- Diagnóstico de EM según criterios de Mc Donald 2010.
- Tiempo de evolución de la enfermedad de al menos dos años: tomando como inicio el primer brote de la enfermedad.
- Estar en el momento de la inclusión con tratamiento específico de la enfermedad al menos un año.

2. Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva.
- Imposibilidad para acceder a la historia obstétrica/ginecológica.
- Tiempo de evolución de la enfermedad menor a dos años.
- La utilización de anticonceptivos hormonales no orales, ya sea mediante anillo vaginal o dispositivo intrauterino.
- La utilización de anticonceptivos hormonales orales sólo de progestágeno.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

- Tratamiento con terapia hormonal sustitutiva en el momento del estudio o durante la historia de su enfermedad al menos un año.

3. Protocolo:

Se seleccionó a las mujeres de la base de datos de pacientes de la Unidad de EM en seguimiento hasta Septiembre de 2014.

Se excluyeron del estudio las formas de inicio progresivo, y las formas EMRR con menos de dos años de evolución de la enfermedad. Al resto se les realizó una primera entrevista personal durante su visita médica de revisión en la Unidad con el objetivo de recoger sus antecedentes obstétricos y ginecológicos, algunos de los cuales no constaban entre los recogidos en sus historias clínicas. Los datos demográficos y clínicos de la EM se obtuvieron de las mismas historias clínicas.

Tras la primera visita se eliminó del estudio a las pacientes que cumplían algún criterio de exclusión.

Al resto se les citó de nuevo con el neurólogo explorador ciego, siempre el mismo, para la cumplimentación de una EDSS. A las pacientes que habían recibido tratamiento con corticoides se esperaba al menos un mes desde la última dosis para realizar la exploración neurológica.

Se completó la recogida de datos durante cuatro meses (octubre de 2014 a Enero de 2015).

A continuación se detallan los datos demográficos, de la historia de la enfermedad y los antecedentes ginecológicos y obstétricos:

Datos demográficos y clínicos:

- Edad.
- Datos de la EM:

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

- Edad de debut de la esclerosis múltiple: edad en la que el paciente tiene el primer síntoma de la enfermedad. Se considera como primer síntoma de la enfermedad aquel que ha sido objetivado por un neurólogo o que, aún no siendo valorado por un médico, el neurólogo correspondiente lo haya catalogado como el primero de la enfermedad por sus características clínicas y temporales.
- Duración de la EM en años, desde el primer síntoma de la enfermedad hasta la fecha de la visita de recogida de datos.
- Tasa anualizada de brotes (TAB): definida como el número de brotes que ha tenido el paciente partido por los años de duración de la enfermedad.
- Puntuación en la escala de discapacidad de Kurtze (EDSS). Realizada en todas las pacientes por el mismo neurólogo, ciego a los antecedentes ginecológicos.
- Puntuación en la escala de severidad de la EM (MSSS): extraída de la tabla de Roxburg et al (39)
- Tratamiento modificador del curso de la enfermedad (TME): si o no.
- Forma de EM: EMRR/ EMSP. La EMSP se define como una EMRR seguida de una evolución progresiva de la discapacidad durante la cual además pueden aparecer brotes. Por lo tanto la EMSP es una forma progresiva de la EMRR, y siempre aparece posterior a ésta.

- **Datos ginecológicos y obstétricos:**

- Edad de la menarquía.
- Toma de anticonceptivos hormonales combinados orales (AHCO): definida como la toma de anticonceptivos orales de forma continuada durante al menos un año.
- Edad en la que empezó a tomar anticonceptivos.
- Formulación de AHCO.
- Duración total del uso de anticonceptivos: suma de los años totales de toma de AHCO.
- Uso de otros anticonceptivos hormonales o terapia hormonal sustitutiva.
- Embarazos llevados a término: Número y fecha.
- Edad del primer parto.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio retrospectivo exploratorio de corte transversal con dos visitas, la primera durante la cual se registraron los antecedentes ginecológicos y obstétricos, los datos demográficos y de la historia de la esclerosis múltiple, y una visita posterior para realizar una exploración neurológica por un explorador ciego a los antecedentes del paciente mediante la escala EDSS.

5. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de toda la muestra y se dividió a las pacientes en tres grupos en función de la toma o no AHCO y de la relación de la toma con el momento de debut de la enfermedad.

- No tomadoras (*nunca*): las pacientes que nunca han tomado anticonceptivos de ningún tipo.
- Pre-tomadoras (*pre*): aquellas pacientes que tomaron anticonceptivos orales durante al menos doce meses previamente al debut de la enfermedad y no los tomaron tras el diagnóstico.
- Post- tomadoras (*post*): aquellas pacientes que tomaron anticonceptivos hormonales orales al menos doce meses durante la enfermedad, con inicio previo o posterior al primer síntoma.

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se han empleado los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas se ha obtenido el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas los valores mínimo, máximo, media y desviación típica.

La comparación entre grupos para las variables cualitativas se ha efectuado mediante la prueba Chi-cuadrado.

Para la comparación de medias entre dos grupos se ha empleado el test de t-Student bajo el supuesto de normalidad comprobada con el test de Kolmogorov-Smirnov. La correlación entre variables se ha estudiado mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

El test ANOVA se ha empleado para el caso de más de dos grupos una vez comprobado el supuesto de homogeneidad con el test de Levene. En los casos en los que las diferencias han resultado significativas se ha realizado las

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

comparaciones dos a dos de Tukey para contrastar qué grupos de tratamiento son los responsables de las diferencias.

En caso de incumplimiento del supuesto de homogeneidad, se efectuó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. En los casos en los que las diferencias han resultado significativas se ha realizado las comparaciones dos a dos mediante el test no paramétrico U Mann-Whitney para contrastar qué grupos de tratamiento son los responsables de las diferencias.

El modelo de regresión múltiple se ha empleado para determinar qué variables (edad debut, edad menarquia, duración EM, tiempo de AHCO, maternidad y la toma de anticonceptivos durante la enfermedad) presentan un efecto significativo sobre las variables clínicas MSSS, EDSS y TAB. La metodología seguida en el análisis estadístico del modelo calculado ha sido: (1) Estimación puntual de los parámetros del modelo, (2) Significación individual de las variables y la constante del modelo, (3) Contraste de regresión (ANOVA) para estudiar la validez global del modelo y verificar que, de forma conjunta, las variables explicativas aportan información en la explicación de la variable de respuesta. Evaluación de la bondad de ajuste del modelo a través del coeficiente de determinación y (4) Verificación de las hipótesis del modelo a través del análisis de los residuos.

Posteriormente se definió el curso clínico de la EM según la puntuación en la escala MSSS, dicotomizando la escala para un punto de corte de 2,5, equivalente a una EDSS menor o igual a 3 a los 15 años de inicio de la EM, lo que se define como EM benigna, de forma que las menores de 2,5 se consideran formas benignas de la enfermedad y las que presentan MSSS mayor o igual a 2,5 formas más agresivas.

Se llevó a cabo el modelo de regresión logística para determinar el efecto que el uso de anticonceptivos durante la enfermedad y las variables

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

demográficas, ginecológicas y clínicas tienen en la predicción de un curso benigno de la enfermedad ($MSSS < 2,5$). La evaluación del ajuste del modelo se realizó mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < .05$.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Resultados

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

V. RESULTADOS

1. PACIENTES DEL ESTUDIO:

Se incluyeron en el screening del estudio todas las pacientes de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca con un diagnóstico inicial de EMRR y al menos dos años de evolución de la enfermedad. De las 221 pacientes reclutadas se excluyó a las tomadoras de terapia hormonal sustitutiva (6), a las usuarias de anticonceptivos hormonales no orales (16), y a aquellas en las que fue imposible obtener sus antecedentes ginecológicos/obstétricos (4) quedando 195 pacientes para nuestro análisis. Todas las pacientes del estudio llevaban tratamiento para la enfermedad en el momento del reclutamiento por lo que en ninguna paciente fue motivo de exclusión.

Con las 195 pacientes se hicieron tres grupos en función de la toma o no de anticonceptivos hormonales orales y de la relación de la toma con el debut de la EM. El grupo “*nunca*” incluye a las mujeres que nunca han tomado AHCO, el grupo “*pre*” a las que los tomaron únicamente antes del debut de la EM y el grupo “*post*” que tomó AHCO después del debut de la enfermedad, independientemente de que los iniciará antes o después de éste.

De las 195 mujeres con EMRR de inicio 19 pacientes han evolucionado a una EMSP mientras que 176 continúan con diagnóstico de EMRR.

Todas nuestras pacientes utilizaban anticonceptivos orales con una combinación de estrógeno (etinilestradiol) y un progestágeno, pero la formulación de todos los anticonceptivos fue imposible de obtener y en 22 pacientes no conseguimos saber el tipo de AHCO; no obstante todas las pacientes presentaban una pauta de anticonceptivos con días de descanso por lo que sabemos que, al menos, todas tomaban anticonceptivos orales

combinados de etinilestradiol más un progestágeno.

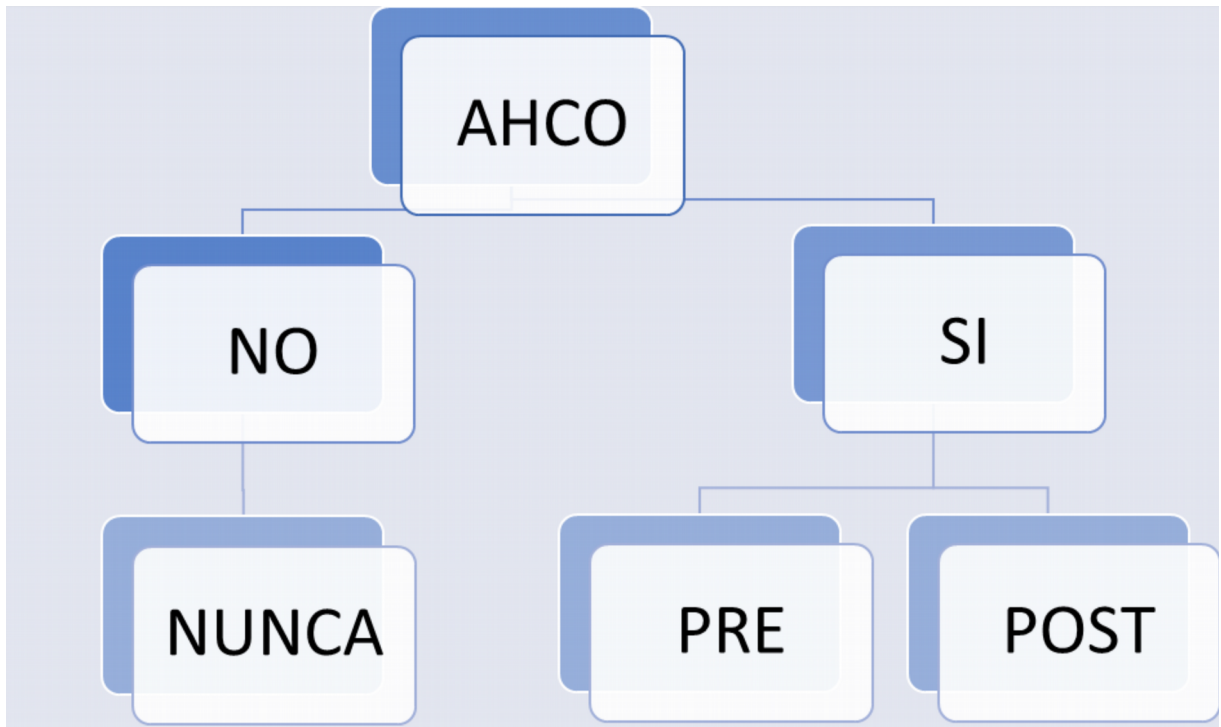


Figura 17.Distribución muestral

2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS PACIENTES DEL ESTUDIO:

2.1. Características demográficas y de la EM:

Las 195 pacientes tenían una edad media en el momento de inclusión de 39,3 (DT= 9,5 años).

En cuanto a las características de la enfermedad la edad media de debut fue de 27,9 años (DT=7,5) con una duración de la EM de 10,4 años (DT=5,9). La TAB media fue de 0,5 (DT=0,4) con una EDSS media de 2,0

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

(DT=1,4) y un valor en la escala MSSS de 2,5 (DT=1,9).

De las 195 mujeres con EMRR de inicio 19 pacientes (9,7%) habían evolucionado a una EMSP mientras que 176 (90,3%) continuaban con diagnóstico de EMRR.

El 100% de las pacientes estaba con tratamiento de la enfermedad en el momento del estudio.

2.2. Características obstétricas/ginecológicas:

La edad media de la menarquia fue de 12,2 (DT=1,5), 100 pacientes (51,3%) habían tomado AHCO durante al menos un año en algún momento de la vida con una edad media al inicio de 22,4 años (DT=5,2) y una duración del tiempo de toma de 7,7 años (DT= 6,1).

En cuanto a los antecedentes obstétricos un 54,4% de las mujeres había tenido al menos un embarazo a término con una media de hijos de 0,9 (DT=1).

En relación con el consumo de AHCO las pacientes fueron divididas en función de la toma o no de AHCO y de su relación con el debut de la enfermedad, obteniendo los tres grupos: *nunca*, *pre* y *post*. 95 pacientes (48,7%) no habían tomado nunca AHCO, 28 (14,4%) lo hicieron sólo antes del debut de la EM y 72 (36,9 %) los iniciaron o continuaron después del primer síntoma de EM. En la tabla 1 se muestran las características demográficas, ginecológicas y de la EM en los tres grupos.

De los 72 del grupo *post* 45 iniciaron los AHCO al menos un año antes del debut de la EM, por lo que en total 73 mujeres iniciaron la toma de AHCO antes del debut de la enfermedad.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

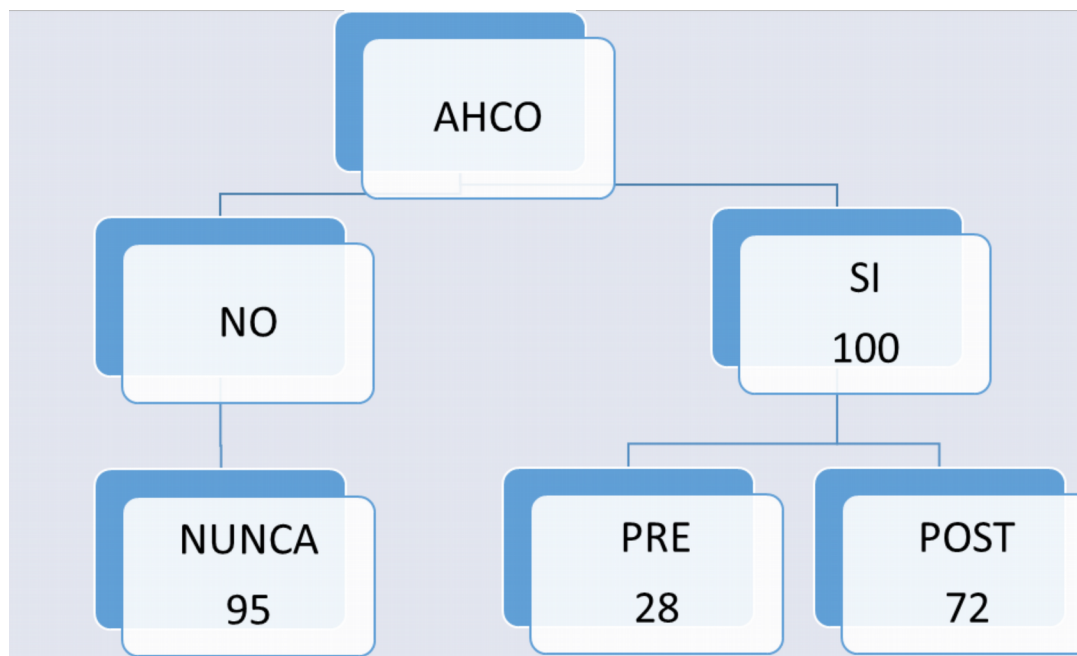


Figura 18. Distribución muestral en función de la toma de AHCO

Tabla 1. Características demográficas, de la EM y ginecológicas según toma de AHCO

	NUNCA (n=95)	PRE (n=28)	POST (n=72)
Edad	38,5 ± 5	42,6 ± 7,4	36,3 ± 6,4
Edad de debut	27,4 ± 7,8	35,6 ± 6,5	25,5 ± 5,3
Duración EM	10 (6-15)	6,5 (4-10)	10 (6- 15,5)
TAB	0,4 (0,3- 0,7)	0,5 (0,3-0,6)	0,4 (0,3-0,7)
EDSS	2,0 (1,5- 3,5)	2,0 (1,0-2,5)	1,5 (1,0-2,5)
MSSS	2,8 (1,3-4,1)	3,3 (1,1-4,7)	1,7 (0,6-2,5)
EMSP (%)	11,6% (11/95)	10,7% (3/28)	6,9% (5/72)
Edad menarquia	12 (11-13)	12 (11-14)	12 (11-13)
Madres	52,6% (50/95)	78,8% (22/28)	47,2% (34/72)
Edad de inicio AHCO		21 (18,5-25,0)	21 (19,0-25,0)
Tiempo AHCO		3 (2,0-6,5)	8,0 (4,0-12,0)

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y GINECOLÓGICAS SEGÚN LA TOMA DE AHCO.

Se realizó el análisis estadístico para la comparación de las distintas variables entre las pacientes. En la Tabla 2 se muestra el análisis descriptivo y la comparación de las variables demográficas y de la enfermedad en función de la toma de anticonceptivos.

- EDAD:

Se observa que la edad de las pacientes muestra diferencias significativas en función de los grupos de toma de anticonceptivos (ANOVA: $F(1,292)=8,35$; $p<0,001$) siendo la edad media de las pacientes que han tomado anticonceptivos antes de la enfermedad (42,9 años, $DT=7,4$) significativamente superior respecto a las pacientes que no han tomado nunca (38,5 años, $DT=7,9$; $p=0,013$) y respecto a las pacientes que los han tomado durante la enfermedad (36,3 años, $DT=6,4$; $p<0,001$). No se encontraron diferencias significativas entre las edades de las pacientes que nunca han tomado AHCO y las que los tomaron durante la enfermedad.

- EDAD DE DEBUT:

La edad de debut de la EM presenta diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes (ANOVA: $F(2,192)=22,82$; $p<0,001$). La edad media de debut en pacientes que tomaron anticonceptivos antes de la enfermedad fue de 35,6 años ($DT=6,5$), significativamente superior con respecto a los 27,4 años ($DT=7,8$) de las pacientes que nunca los han tomado ($p<0,001$) y a los 25,5 años ($DT=5,3$) de las pacientes que los han tomado durante la enfermedad ($p<0,001$). No se encontraron diferencias significativas en la edad de debut entre los pacientes que nunca han tomado AHCO y los que los han

tomado durante la EM.

- DURACIÓN DE LA EM:

La duración de la enfermedad mostró diferencias significativas en función de los grupos de toma de anticonceptivos (Kruskal-Wallis: $\chi^2(2)=9,36$; $p=0,009$), siendo la duración media de la enfermedad de las pacientes que han tomado anticonceptivos solamente antes de la enfermedad significativamente inferior respecto a las pacientes que nunca los han tomado ($U=827,5$; $z=-3,04$; $p=0,002$) y las que los han tomado durante de la enfermedad ($U=672,0$; $z=-2,59$; $p=0,010$).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos *nunca* y *post*.

- EDSS:

Se observaron diferencias significativas en la discapacidad medida por la escala EDSS en las pacientes en función de la toma de AHCO (Kruskal-Wallis: $\chi^2(2)=12,28$; $p=0,002$), siendo el nivel de EDSS de las pacientes que nunca los han tomado significativamente superior respecto a las pacientes que los han tomado durante la enfermedad ($U=2.378,0$; $z=-3,40$; $p=0,001$).

No se encontraron diferencias significativas entre las pacientes que tomaron AHCO antes o durante la enfermedad en los valores de EDSS.

- PUNTUACIÓN EN LA ESCALA DE SEVERIDAD DE LA EM (MSSS):

Se observaron también diferencias significativas en la puntuación en la escala de severidad de la EM (MSSS) en función de la toma de anticonceptivos (Kruskal-Wallis: $\chi^2(2)=15,44$; $p<0,001$). Las pacientes que han tomado AHCO durante la enfermedad presentaron un nivel de MSSS significativamente inferior con respecto a las pacientes que nunca los han tomado ($U=2.327,5$; $z=-$

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

3,53; $p < 0,001$) y respecto a las pacientes que los tomaron antes de la enfermedad ($p = 0,003$).

No se han encontrado diferencias significativas en los valores de la MSSS entre las pacientes que no tomaron AHCO y las que los tomaron sólo antes de la enfermedad.

- TASA ANUALIZADA DE BROTES (TAB):

En la TAB no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (Kruskal-Wallis: $\chi^2(2) = 0,63$; $p = 0,729$).

- EVOLUCIÓN A FORMA SECUNDARIA PROGRESIVA (EMSP):

Con respecto a la evolución a forma secundaria progresiva, la prueba Chi-cuadrado evidencia que no existe relación significativa con el uso de anticonceptivos tanto antes como durante la enfermedad ($\chi^2(2) = 1,04$; $p = 0,605$).

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Tabla 2. Análisis descriptivo y comparación de las variables demográficas y de la enfermedad en función de la toma de AHCO.

Variable	Nunca (A) (n=95)		Pre (B) (n=28)		Post (C) (n=72)		ANOVA	Comparaciones múltiples ⁺		
	Rango	Media (DT)	Rango	Media (DT)	Rango	Media (DT)	p-valor	p _{A,B}	p _{A,C}	p _{B,C}
Edad	18 - 55	38,5 (7,9)	28 - 54	42,9 (7,4)	23 - 52	36,3 (6,4)	<0,001	0,013	0,146	<0,001
Edad debut	15 - 49	27,4 (7,8)	23 - 46	35,6 (6,5)	13 - 38	25,5 (5,3)	<0,001	<0,001	0,163	<0,001
							Kruskal-Wallis	Comparaciones múltiples [‡]		
	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	p-valor	p _{A,B}	p _{A,C}	p _{B,C}
Duración EM	10,0	6,0 - 15,0	6,5	4,0 - 10,0	10,0	6,0 - 15,5	0,009	0,002	0,751	0,010
TAB	0,4	0,3 - 0,7	0,5	0,3 - 0,6	0,4	0,3 - 0,7	0,729			
EDSS	2,0	1,5 - 3,5	2,0	1,0 - 2,5	1,5	1,0 - 2,5	0,002	0,121	0,001	0,192
MSSS	2,8	1,3 - 4,1	3,3	1,1 - 4,7	1,7	0,6 - 2,5	<0,001	0,524	<0,001	0,003
							Chi-cuadrado			
							p-valor			
Dx actual							0,605			
EMRR	84 (88,4)		25 (89,3)		67 (93,1)					
EMSP	11 (11,6)		3 (10,7)		5 (6,9)					

DT: desviación típica. RI: rango intercuartílico. ⁺ Comparaciones múltiples Tukey. [‡] Prueba U de Mann-Whitney

- CARACTERÍSTICAS GINECOLÓGICAS Y OBSTÉTRICAS: EDAD DE LA MENARQUIA, NÚMERO DE HIJOS, EDAD DE INICIO Y TIEMPO DE AHCO.

En la Tabla 3 se muestra el análisis descriptivo y la comparación de las variables ginecológicas (edad de la menarquia, maternidad, número de hijos, edad de inicio de AHCO, tiempo de toma de AHCO) en función de los grupos según la toma de anticonceptivos.

Al realizar la prueba de Kruskal-Wallis no se observan diferencias significativas entre los grupos en la edad de la menarquia y el número de hijos, con el test U de Mann-Whitney no se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos que han tomado AHCO en número de hijos ni en la edad de inicio de toma de anticonceptivos.

Con respecto al tiempo que toman anticonceptivos, las pacientes que los toman durante la enfermedad lo hacen un tiempo significativamente superior, 8 años, respecto a los 3 años de las pacientes que los tomaron antes de la enfermedad ($U=471,0$; $z=-4,08$; $p<0,001$).

La prueba Chi-cuadrado evidencia que el porcentaje de pacientes que ha sido madre es significativamente superior en las que han tomado anticonceptivos solamente antes de la enfermedad (78,8%) con respecto a las que nunca los han tomado (52,6%) y las que los han tomado después del debut de la enfermedad (47,2%) ($\chi^2(2)=8,21$; $p=0,017$).

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Tabla 3. Análisis descriptivo y comparación de las variables ginecológicas en función de los grupos de toma de AHCO

Variable	Nunca (n=95)		Pre (n=28)		Post (n=72)		Kruskal-Wallis p-valor
	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	
Edad menarquia	12,0	11,0 - 13,0	12,0	11,0 - 13,0	12,0	11,0 - 13,0	0,983
Nº de hijos	2,0 (n=50)	1,0 - 2,0	1,0 (n=22)	1,0 - 2,0	1,5 (n=34)	1,0 - 2,0	0,391
							U de Mann-Whitney
							p-valor
Edad inicio AHCO			21,0	18,5 - 25,0	21,0	19,0 - 25,0	0,397
Tiempo AHCO			3,0	2,0 - 6,5	8,0	4,0 - 12,0	<0,001
							Chi-cuadrado
							p-valor
Maternidad n(%)							0,017
No		45 (47,4)a		6 (21,4)b		38 (52,8)a	
Si		50 (52,6)a		22 (78,8)b		34 (47,2)a	

RI: rango intercuartílico.

4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: EFECTO DE TOMAR AHCO DURANTE LA ENFERMEDAD Y DE LAS VARIABLES DE LA EM, DEMOGRÁFICAS Y GINECOLÓGICAS PARA LA PREDICCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS (EDSS, MSSS, TAB).

4.1 Factores que influyen en la EDSS:

Se realizan dos análisis de regresión múltiple para valorar el efecto de tomar anticonceptivos durante la enfermedad y de las variables demográficas, de la EM y ginecológicas en la EDSS. En la primera regresión se introduce el tomar AHCO durante la enfermedad frente a no haberlos tomado nunca, en la

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

segunda tomarlos durante la enfermedad frente a haberlos tomado antes ajustada además por el tiempo de toma de AHCO.

En la Tabla 4 se muestra el análisis de regresión múltiple para la EDSS. Las variables predictoras introducidas en el análisis han sido: edad debut, edad menarquia, duración de la EM, la maternidad (vs no haber sido madre) y la toma de anticonceptivos durante la enfermedad (vs no haberlos tomado nunca).

En relación con el efecto predictivo sobre la EDSS de cada una de las variables independientes se observa que las variables significativas son la toma de anticonceptivos durante la enfermedad y la duración de la EM. El hecho de tomar anticonceptivos durante la enfermedad tiene un efecto significativo e indirecto en la EDSS ($\beta=-0,65$; $p=0,002$) de forma que tomar anticonceptivos durante la enfermedad hace disminuir la EDSS en 0,65 puntos en promedio, con respecto a las pacientes que nunca los han tomado. La duración de EM presenta un efecto significativo y directo sobre la EDSS ($\beta=0,10$; $p<0,001$), por lo que por cada año que aumente la edad de debut de la enfermedad la EDSS aumenta 0,10 puntos en promedio.

En definitiva, tomar anticonceptivos durante la enfermedad se asocia a una reducción en la puntuación en la escala EDSS frente a no tomarlos nunca, mientras que una mayor duración de la enfermedad se asocia a un aumento de la EDSS.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Tabla 4. Efecto del uso de anticonceptivos durante de la enfermedad (vs nunca) y variables clínicas para la predicción de la EDSS.

Variable	B (ET)	Beta	IC _{95%} B	t	p-valor
Edad debut	0,02 (0,0)	0,11	-0,01 ; 0,06	1,407	0,161
Edad menarquia	0,04 (0,1)	0,04	-0,09 ; 0,17	0,597	0,551
Duración EM	0,10 (0,0)	0,43	0,06 ; 0,14	4,971	<0,001
Maternidad (Sí vs No)	-0,17 (0,1)	-0,16	-0,68 ; 0,03	-1,710	0,089
AHCO Post (vs. Nunca)	-0,65 (0,2)	-0,23	-1,05 ; -0,24	-3,153	0,002
Constante	0,37 (1,0)		-1,56 ; 2,29	0,377	0,707

ET: error típico. IC: intervalo confianza. Modelo: $F(5,161)=7,71$; $p<0,001$. $R^2=0,193$

En la Tabla 5 se muestra el segundo análisis de regresión múltiple para la EDSS, con las variables predictoras edad debut, edad menarquia, duración EM, maternidad (vs no haber sido madre) y la toma de anticonceptivos durante la enfermedad (vs haberlos tomado antes) y el tiempo de toma de AHCO.

En relación con el efecto predictivo sobre la EDSS de cada una de las variables independientes, se observa que las variables significativas son la toma de anticonceptivos durante la enfermedad y la duración de la EM. El hecho de tomar anticonceptivos durante la enfermedad tiene un efecto significativo e indirecto en la EDSS ($\beta=-0,61$; $p=0,001$) de forma que tomar anticonceptivos durante la enfermedad hace disminuir la EDSS en 0,61 unidades, en promedio, con respecto a las pacientes que los toman únicamente

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

antes. La duración de EM presenta un efecto significativo y directo sobre la EDSS ($\beta=0,11$; $p<0,001$), por lo que por cada año que aumente la edad de debut de la enfermedad la EDSS aumenta en 0,11 unidades, en promedio.

En definitiva, tomar anticonceptivos al menos un año durante la enfermedad se asocia a una disminución en la puntuación en la escala EDSS respecto a tomarlos únicamente antes y esto es independiente del tiempo de toma de AHCO, mientras que una mayor duración de la enfermedad aumenta el nivel de EDSS.

Tabla 5. Efecto del uso de AHCO durante la enfermedad (vs antes) y variables clínicas para la predicción de la EDSS.

Variable	β (ET)	Beta	IC _{95%} β	t	p-valor
Edad debut	0,02 (0,0)	0,09	-0,03 ; 0,06	0,665	0,508
Duración EM	0,11 (0,0)	0,53	0,06 ; 0,16	4,453	<0,001
Edad menarquia	0,05 (0,1)	0,06	-0,11 ; 0,21	0,593	0,554
Tiempo AHCO	-0,03 (0,0)	-0,09	-0,08 ; 0,03	-0,933	0,353
Maternidad (Sí vs No)	-0,22 (0,3)	-0,09	-0,77 ; 0,34	-0,774	0,441
AHCO Post (vs pre)	-0,61 (0,3)	-0,23	-1,23 ; -0,01	-1,990	0,049
Constante	0,32 (1,3)		-2,18 ; 2,82	0,257	0,798

ET: error típico. IC: intervalo confianza. Modelo: $F(6,92)=4,16$; $p=0,001$. $R^2=0,213$

4.2 Factores que influyen en la MSSS:

Se realizan dos análisis de regresión múltiple para valorar el efecto de las variables demográficas, de la EM y ginecológicas en la MSSS. En la primera regresión se introduce el tomar AHCO durante la enfermedad frente a no haberlos tomado nunca, en la segunda frente a haberlos tomado antes de la

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

enfermedad, incluyendo el factor de confusión tiempo de toma de AHCO.

En la Tabla 6 se muestra primer el análisis de regresión múltiple para la MSSS. Las variables predictoras introducidas en el análisis han sido: edad debut, edad menarquia, duración de la EM, la maternidad (vs no haber sido madre) y la toma de anticonceptivos durante la enfermedad (vs no haberlos tomado nunca).

En relación con el efecto predictivo de cada una de las variables independientes, se observa que la variable significativa es la toma de anticonceptivos durante la enfermedad. El hecho de tomar anticonceptivos durante la enfermedad tiene un efecto significativo e indirecto en la MSSS ($\beta = -0,96$; $p = 0,001$) de forma que tomar anticonceptivos durante la enfermedad hace disminuir la MSSS en 0,96 puntos, en promedio, con respecto a las pacientes que nunca los han tomado. El resto de variables no presentan efectos significativos sobre el nivel de MSSS.

Tabla 6. Efecto del uso de anticonceptivos después de la enfermedad (vs nunca) y variables clínicas para la predicción de la MSSS.

Variable	β (ET)	Beta	IC _{95%} β	t	p-valor
Edad debut	0,03 (0,0)	0,11	-0,02 ; 0,07	1,181	0,239
Edad menarquia	0,04 (0,1)	0,03	-0,14 ; 0,21	0,411	0,681
Duración EM	-0,03 (0,0)	-0,11	-0,09 ; 0,02	-1,206	0,230
Embarazo (Sí vs No)	-0,42 (0,3)	-0,11	-1,04 ; 0,30	-1,352	0,178
AHCO Post (vs nunca)	-0,96 (0,3)	-0,27	-1,50 ; 0,19	-3,544	0,001
Constante	-0,99 (1,3)		-1,54 ; 0,44	1,736	0,084

ET: error típico. IC: intervalo confianza. $R^2 = 0,123$ (12,3%)

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

En la Tabla 7 se muestra el segundo análisis de regresión múltiple para la MSSS. Las variables predictoras introducidas en el análisis han sido: edad debut, edad menarquia, duración EM, tiempo de AHCO, maternidad (vs no haber sido madre) y la toma de anticonceptivos durante la enfermedad (vs haberlos tomado antes). En relación con el efecto predictivo de cada una de las variables independientes, se observa que la variable significativa es la toma de anticonceptivos durante la enfermedad. El hecho de tomar anticonceptivos durante la enfermedad tiene un efecto significativo e indirecto en la MSSS ($\beta = -0,99$; $p = 0,044$) de forma que hace disminuir la MSSS en 0,99 puntos, en promedio, con respecto a las pacientes que los tomaron antes. El resto de variables no presentan efectos significativos sobre el nivel de MSSS.

En definitiva, tomar anticonceptivos durante la enfermedad disminuye el nivel de MSSS con respecto a tomarlos con anterioridad o a no tomarlos nunca y este efecto es independiente del tiempo de toma de AHCO.

Tabla 7. Efecto del uso de anticonceptivos durante la enfermedad (vs antes) y variables clínicas para la predicción de la MSSS.

Variable	β (ET)	Beta	IC _{95%} β	t	p-valor
Edad debut	0,03 (0,0)	0,13	-0,03 ; 0,10	0,991	0,324
Duración EM	-0,02 (0,0)	-0,07	-0,09 ; 0,05	-0,531	0,597
Edad menarquia	0,12 (0,1)	0,10	-0,11 ; 0,35	1,029	0,306
Tiempo AHCO	-0,01 (0,0)	-0,02	-0,09 ; 0,07	-0,222	0,825
Maternidad (Sí vs No)	-0,20 (0,4)	-0,06	-1,01 ; 0,61	-0,492	0,624
AHCO Post (vs pre)	-0,99 (0,5)	-0,26	-1,96 ; -0,03	-2,045	0,044
Constante	0,88 (1,8)		-2,77 ; 4,54	0,48	0,632

ET: error típico. IC: intervalo confianza. Modelo: $F(6,92) = 2,84$; $p = 0,014$. $R^2 = 0,156$

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

4.3 Factores que influyen en la tasa anualizada de brotes (TAB):

Se realizan dos análisis de regresión múltiple para valorar el efecto de las variables demográficas, de la EM y ginecológicas en la TAB. En la primera regresión se introduce el tomar AHCO durante la enfermedad frente a no haberlos tomado nunca, en la segunda frente a haberlos tomado antes de la enfermedad, incluyendo también el factor de confusión tiempo de toma de AHCO.

En la Tabla 8 se muestra el análisis de regresión múltiple para la TAB. En relación con el efecto predictivo de cada una de las variables independientes, se observa que la única variable significativa es la duración de la EM con un efecto indirecto ($\beta=-0,02$; $p=0,011$), de modo que a mayor duración de la EM menor tasa de brotes, por cada año que pase de la enfermedad disminuye la tasa de brotes 0,02 puntos en promedio.

Tabla 8. Efecto del uso de AHCO durante la enfermedad (vs nunca) y variables clínicas para la predicción de la TAB

Variable	β (ET)	Beta	IC _{95%} β	t	p-valor
Edad debut	-0,01 (0,0)	-0,12	-0,02 ; 0,00	-1,36	0,175
Edad menarquia	- 0,01 (0,2)	-0,00	-0,04 ; 0,04	-0,044	0,965
Duración EM	-0,02 (0,0)	-0,23	-0,03 ; -0,00	-2,586	0,011
Maternidad (Sí vs No)	-0,13 (0,1)	-0,15	-0,27 ; 0,01	-1,774	0,078
AHCO Post (vs nunca)	-0,09 (0,1)	-0,10	-0,21 ; 0,04	-1,360	0,176
Constante	0,99 (0,3)		0,40 ; 1,59	3,307	0,001

ET: error típico. IC: intervalo confianza. Modelo: $F(5,161)=3,82$; $p=0,003$. $R^2= 0,106$

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

En la tabla 9 se muestra el segundo análisis de regresión múltiple para la TAB. Las variables predictoras introducidas en el análisis han sido: edad de debut, edad menarquia, duración EM, tiempo de AHCO, maternidad (vs No) y la toma de anticonceptivos durante la enfermedad (vs pre). En relación con el efecto predictivo de cada una de las variables independientes, se observa que la única variable significativa es la duración de la EM con un efecto indirecto ($\beta=-0,014$; $p=0,036$), de modo que a mayor duración de la EM menor tasa de brotes, por cada año que pase de la enfermedad disminuye la tasa de brotes 0,01 puntos en promedio.

Tabla 9. Efecto del uso de AHCO durante la enfermedad (vs antes) y variables clínicas para la predicción de la TAB

Variable	β (ET)	Beta	IC _{95%} β	t	p-valor
Edad debut	-0,01 (0,0)	-0,04	-0,01 ; 0,10	-0,326	0,745
Duración EM	-0,01 (0,0)	-0,26	-0,03 ; 0,00	-2,127	0,036
Edad menarquia	-0,05 (0,3)	0,10	0,00 ; 0,10	1,712	0,090
Tiempo AHCO	-0,01 (0,0)	-0,08	-0,02 ; 0,01	-0,799	0,426
Embarazo (Sí vs No)	-0,09 (0,1)	-0,14	-0,24 ; 0,06	-1,231	0,222
AHCO Post (vs pre)	-0,02 (0,1)	-0,03	-0,02 ; 0,01	-0,230	0,819
Constante	0,15 (0,3)		-0,531 ; 0,834	0,44	0,660

4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON UN CURSO BENIGNO DE LA ENFERMEDAD:

Para analizar el efecto de tomar AHCO durante la EM en la predicción de un curso benigno de la enfermedad los valores de MSSS fueron dicotomizados utilizando un punto de corte de 2,5, de forma que las pacientes quedaban divididas en aquellas con formas relativamente más benignas de EM (MSSS < 2,5) y aquellas con formas más agresivas (MSSS \geq 2,5). Se definió curso benigno de la enfermedad como una MSSS < 2,5 por ser el equivalente a una EDSS menor de 3 a los 15 años de diagnóstico de la enfermedad.

Entre las pacientes con una MSSS menor de 2,5 había 108 (55,4%) pacientes del total.

En la Tabla 10 se muestra el análisis descriptivo y la comparación de las características de las pacientes con un curso benigno de la enfermedad (MSSS<2,5).

Entre las pacientes con MSSS menor de 2,5 tenemos 42 de las 95 del grupo *nunca*, 12 de las 28 del *pre* y 54 de las 72 del *post*, es decir el 75,0% del grupo *post* presentan un MSSS inferior a 2,5 siendo este porcentaje significativamente superior ($\chi^2(2)=17,79$; $p<0,001$) respecto al 44,2% del grupo *nunca* y respecto al 42,9% del *pre*.

Tanto la edad como la edad de debut presentaron diferencias significativas entre los grupos, de forma que en ambos casos en las pacientes que tomaban anticonceptivos antes de la enfermedad sus valores fueron significativamente superiores con respecto al resto siendo las edades de los grupos *nunca* y *post* similares. Los estadísticos de contraste fueron: edad (Kruskal-Wallis: $\chi^2(2)=6,50$; $p=0,039$) y edad de debut (Kruskal-Wallis: $\chi^2(2)=11,50$; $p=0,003$).

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

La duración de la enfermedad, la maternidad y la TAB no mostraron diferencias significativas en la formas benignas en función de los grupos de uso de AHCO: duración (Kruskal-Wallis: $\chi^2(2)=4,43$; $p=0,109$), TAB (Kruskal-Wallis: $\chi^2(2)=0,10$; $p=0,952$) y parto ($\chi^2(2)=1,04$; $p=0,595$).

Tabla 10. Comparación características pacientes con un curso benigno de la enfermedad (MSSS<2,5) por uso de AHCO.

Variable	Nunca (A) (n=42)		Pre (B) (n=12)		Post (C) (n=54)		Kruskal-Wallis p-valor	Comparaciones múltiples [‡]		
	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI		PA,B	PA,C	PB,C
Edad	38	35,0 - 43,0	42,5	36,0 - 46,0	36	31,0 - 40,0	0,039	0,322	0,061	0,030
Edad debut	25	21,0 - 31,0	32	29,0 - 36,5	25,5	23,0 - 29,0	0,003	0,008	0,662	<0,001
Duración EM	13	7,0 - 16,0	6,5	6,0 - 11,0	9,5	6,0 - 13,0	0,109			
TAB	0,4	0,2 - 0,5	0,33	0,2 - 0,5	0,35	0,2 - 0,5	0,952			
							Chi-cuadrado			
							p-valor			
Maternidad n(%)							0,595			
No	16 (38,1)		4 (33,3)		25 (46,3)					
Si	26 (61,9)		8 (66,7)		29 (53,7)					
% del total							<0,001			
< 2,5	44,2% (42/95)a		42,9% (12/28)a		75,0% (54/72)b					
≥ 2,5	55,8% (53/95)a		57,1% (16/28)a		25,0% (18/72)b					

RIC: rango intercuartílico. ‡ Prueba U de Mann-Whitney

5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE. EFECTO DE LA TOMA DE AHCO DURANTE LA EM Y VARIABLES CLÍNICAS PARA PREDECIR UN CURSO BENIGNO DE LA ENFERMEDAD:

Para estudiar el efecto del uso de anticonceptivos durante la enfermedad y del resto de variables clínicas, demográficas y ginecológicas (edad de debut, edad de la menarquia, duración de la EM, TAB, maternidad y tiempo de AHCO)

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

sobre el curso benigno de la enfermedad (MSSS<2,5) se realizaron dos modelos de regresión logística cuyos resultado se muestran en las Tablas 11 y 12.

En la Tabla 11 se presenta el resultado de la regresión logística para las pacientes que han tomado AHCO durante la enfermedad frente a las que no lo han tomado nunca.

El uso de anticonceptivos durante la enfermedad presenta un efecto significativo y directo ($\beta=1,35$; OR=3,63; $p<0,001$) sobre el curso benigno de la enfermedad por lo que tomar anticonceptivos durante la enfermedad aumenta la probabilidad de presentar un curso benigno de la enfermedad (MSSS<2,5) respecto a no tomarlos nunca.

Por otra parte, la edad de debut presenta un efecto indirecto y significativo ($\beta=-0,06$; OR=0,94; $p=0,045$) de forma que una mayor edad de debut disminuye la probabilidad de presentar un curso benigno de la enfermedad.

Respecto a la TAB, se observa un efecto significativo e indirecto ($\beta=-1,38$; OR=0,21; $p=0,013$) por tanto una mayor TAB disminuye la probabilidad de presentar un curso benigno de la enfermedad.

La duración de la enfermedad, la edad de menarquia y haber sido madre no presentan efectos significativos sobre el curso benigno de la enfermedad.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Tabla 11. Efecto del uso de anticonceptivos durante la enfermedad (vs. Nunca) y variables clínicas para la predicción de un curso benigno.

VARIABLES	B (ET)	Wald	OR	IC_{95%} OR	P
ACHO Post (vs. Nunca)	1,35 (0,4)	12,82	3,63	1,86 - 7,91	<0,001
Edad debut	-0,06 (0,0)	6,14	0,94	0,89 - 1,00	0,045
Duración EM	-0,04 (0,0)	0,57	0,97	0,90 - 1,03	0,299
TAB	-1,38 (0,6)	8,47	0,21	0,09 - 0,75	0,013
Edad menarquia	-0,06 (0,1)	1,19	0,89	0,76 - 1,18	0,609
Maternidad (Sí vs. No)	0,64 (0,4)	2,81	1,89	0,90 - 3,98	0,094
Constante	2,73 (1,7)	5,62	44,68		0,018

ET: error típico. OR: Odds ratio. IC: intervalo confianza. Modelo: $\chi^2(6)=33,43$; $p<0,001$.
R² Nagelkerke =0,244.

En la Tabla 12 se presenta el resultado de la regresión logística para las pacientes que han tomado AHCO durante la enfermedad frente a las que los tomaron antes de la misma, teniendo en cuenta el tiempo de toma de AHCO.

El uso de anticonceptivos durante la enfermedad presenta un efecto significativo y directo ($\beta=1,31$; OR=3,70; $p=0,049$) sobre el curso benigno de la enfermedad por lo que tomar anticonceptivos durante la enfermedad aumenta la probabilidad de presentar un curso benigno de la enfermedad (MSSS<2,5) respecto a tomarlos antes de la enfermedad.

Respecto a la TAB, se observa un efecto significativo e indirecto ($\beta=-1,66$; OR=0,19; $p=0,042$) por tanto una mayor TAB disminuye la probabilidad de presentar un curso benigno de la enfermedad.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

La edad de debut, la duración de la enfermedad, la edad de menarquia, el tiempo de AHCO y haber sido madre no presentan efectos significativos sobre el curso benigno de la enfermedad.

Tabla 12. Efecto del uso de anticonceptivos después de la enfermedad (vs. Pre) y variables clínicas para la predicción de un curso benigno.

Variables	β (ET)	Wald	OR	IC_{95%} OR	p-valor
AHCOPost (vs. Pre)	1,31 (0,7)	3,84	3,70	1,00 - 13,71	0,049
Edad debut	-0,08 (0,0)	2,92	0,92	0,84 - 1,01	0,087
Duración EM	-0,08 (0,1)	2,31	0,92	0,83 - 1,02	0,128
TAB	-1,66 (0,8)	4,15	0,19	0,04 - 0,94	0,042
Edad menarquia	-0,11 (0,2)	0,36	0,90	0,64 - 1,27	0,550
Tiempo AHCO	-0,03 (0,1)	0,30	0,97	0,86 - 1,09	0,586
Embarazo (Sí vs No)	0,71 (0,6)	1,31	2,03	0,61 - 6,78	0,252
Constante	4,78 (2,7)	3,25	119,42		0,071

ET: error típico. OR: Odds ratio. IC: intervalo confianza. Modelo: $\chi^2(7)=16,69$; $p<0,001$.
R² Nagelkerke =0,251.

6. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA TOMA DE AHCO EN LA EDAD DE DEBUT DE LA EM:

Para analizar si el hecho de tomar AHCO antes del primer síntoma de la EM influye en la edad de debut de ésta dividimos a las pacientes en dos grupos, por un lado a las pacientes que habían tomado AHCO antes de la EM (n=73) y por otro a las que no los habían tomado (n=122). En el gráfico 1 se muestra la distribución de las pacientes que sí los habían tomado en función de los años de duración de la toma.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

Para estudiar si la toma de anticonceptivos previamente al primer síntoma de la EM retrasa la edad de debut de la enfermedad se realiza una comparación de medias con la prueba t-Student entre los dos grupos de pacientes, las que han iniciado los AHCO antes de la EM (n=73) y las que no (n=122), obteniendo los siguientes resultados: las pacientes que han tomado AHCO antes del primer síntoma de la enfermedad presentan un retraso en la edad de debut, con una edad media de inicio de 30,5 años (DT=6,6) frente a los 26,3 años (DT=7,6) de las pacientes que no los han tomado (Gráfico 2). Esta diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($t(193)=-3,94$; $p<0,001$), con una diferencia entre ambos grupos de 4,2 años (ET=1,1) a favor de las pacientes que han tomado AHCO.

Gráfico 1. Distribución muestral en función del tiempo de toma de AHCO antes del debut de la EM.

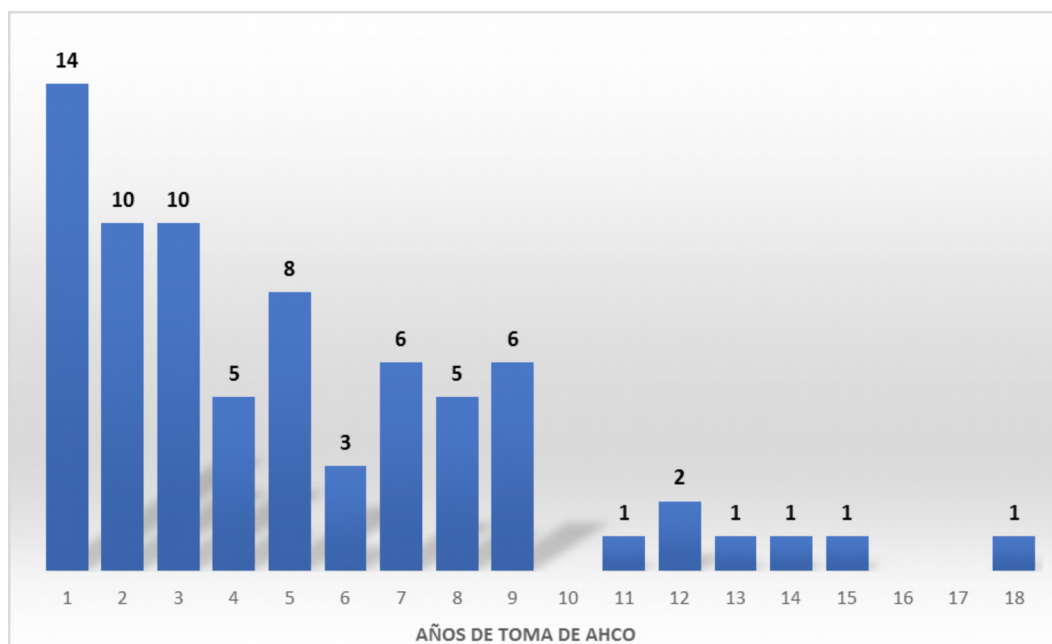
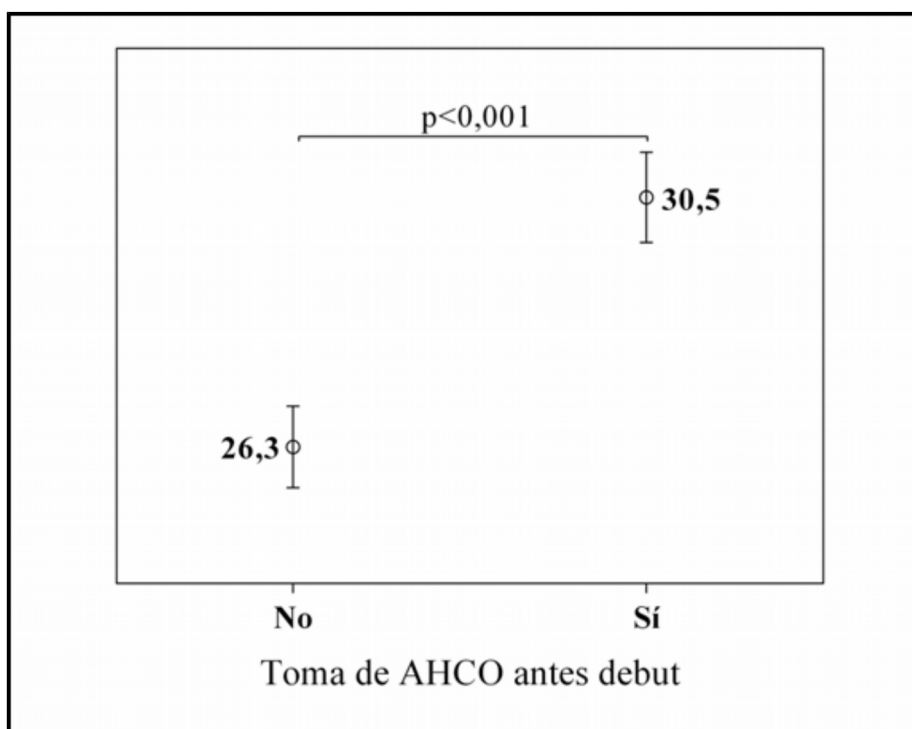


Gráfico 2. Edad de debut según toma de AHCO. Las barras representan la media \pm error típico.



Para estudiar la posible relación entre el tiempo de toma de AHCO y la edad de debut de la enfermedad se ha calculado el coeficiente de correlación de Pearson en los pacientes que han tomado AHCO antes del inicio de la enfermedad ($n=73$), el resultado evidencia que no existe una correlación significativa ($r=0,112$; $p=0,342$) entre la edad de debut y el tiempo de toma de AHCO previo al diagnóstico.

Posteriormente se dividió a las pacientes que habían tomado AHCO antes de la EM en dos grupos, con un punto de corte de tres años, el primero reunía a las pacientes que los habían tomado al menos tres años y el segundo

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

más de tres años, se decidió poner el punto de separación en tres años por quedar dos muestras iguales de pacientes, la comparación de medias con la prueba t-Student no evidencia diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($t(72)=0,30$; $p=0,766$), con una edad media de debut de las pacientes que tomaron AHCO hasta tres años de 30,7 años (DT=7,1) frente a los 30,3 años (DT=6,2) en las pacientes que los tomaron más de tres años.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Discusión

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

VI. DISCUSIÓN

La esclerosis múltiple presenta tanto en su incidencia como en su curso clínico unas diferencias intersexuales importantes que han sido la clave para el estudio de la influencia de las hormonas sexuales en la enfermedad. La EM es más frecuente en mujeres y sin embargo los hombres tienen un curso más agresivo con un mayor componente degenerativo, además dentro del propio sexo femenino la actividad clínica y radiológica es diferente según los diferentes periodos hormonales como puede ser la menarquia, los ciclos menstruales, el embarazo, la lactancia y la menopausia. Estos hallazgos han sido la base de investigaciones, epidemiológicas, experimentales y clínicas, del efecto de las hormonas sexuales, principalmente los estrógenos, en la enfermedad.(55,56,105) Estas observaciones añadidas al hecho de que la EM afecte característicamente a mujeres en edad fértil y al uso ampliamente extendido de anticonceptivos orales en la actualidad, nos facilita el estudio del efecto de las hormonas sexuales en la enfermedad en nuestra práctica clínica diaria utilizando esta fuente de hormonas exógena.

Hasta la fecha se han realizado algunos estudios acerca de este tema pero se han centrado principalmente en como los anticonceptivos hormonales influyen en el riesgo de contraer la enfermedad y sobre la edad de debut. Acerca de esto los pocos datos que se obtienen de los estudios epidemiológicos no han demostrado que la toma de AHCO aumente o disminuya el riesgo de padecer EM (101) aunque si apoyan un retraso leve de la edad de debut (102).

Los datos sobre si el consumo de AHCO modifica de algún modo el curso de la enfermedad fueron aportados por primera vez por Sena et al (103) analizaron la influencia de los AHCO en el curso clínico de la EM en una serie de pacientes sin tratamiento modificador del curso de la enfermedad con una

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

media de cinco años de evolución. Sus datos apuntaban hacia un efecto positivo, con una evolución más leve de la enfermedad, sin embargo se trataba de pacientes sin tratamiento específico y con un tiempo de evolución corto como para valorar la progresión de la discapacidad a largo plazo y la evolución a forma secundaria progresiva.

El diseño de este estudio, retrospectivo de corte transversal, está dirigido a evaluar si tomar anticonceptivos hormonales combinados orales durante la Esclerosis múltiple recurrente remitente repercute sobre su curso clínico; respecto al de Sena et al (103) tiene una muestra más grande de pacientes, todos en tratamiento para la EM desde el inicio y con una media de duración de la enfermedad de 10,5 años, lo que nos permite extender sus resultados a una población de pacientes tratados y con más larga evolución. En nuestra muestra la proporción de mujeres que han tomado anticonceptivos es de alrededor del 50%, proporción bastante superior a la de la población general, que según datos de la Sociedad Española de Contracepción es del 18%, esto se debe a que no medimos la toma de anticonceptivos en una fecha concreta en todas las pacientes a la vez sino que cada una la ha tomado en tiempos distintos. En el momento del corte de datos sólo un 16,4% estaba en tratamiento con AHCO. Respecto a la edad de inicio de AHCO en nuestra muestra es similar a la de la población general.(106)

En este estudio se valora la evolución a largo plazo de la EM desde el punto de vista de la clínica, definida por: la tasa anualizada de brotes, la progresión de la discapacidad medida por la escala EDSS, la severidad de la enfermedad y la evolución a forma secundaria progresiva. En línea con lo reportado previamente nuestros resultados sugieren que las pacientes que toman anticonceptivos al menos un año durante la enfermedad tienen un curso clínicamente más benigno, con una menor progresión de la discapacidad y una

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

menor puntuación en la escala MSSS y este efecto no depende de una reducción de la tasa de brotes, además se trata de una población con una duración más larga de la EM con lo cual el efecto beneficioso de los AHCO se puede extender a una EM de más larga evolución.

Las pacientes del estudio que toman AHCO al menos un año durante la enfermedad tienen una EDSS más baja que las que no los han tomado nunca y que las que los han tomado únicamente antes del debut y este efecto protector se mantiene independientemente de la duración de la enfermedad, la edad de debut, la maternidad y el tiempo de toma de AHCO. Estos resultados son similares a los reportados por Sena et al (103) sin embargo en su estudio no se tuvo en cuenta la diferencia en el tiempo de toma de AHCO entre los dos grupos y en nuestro estudio el efecto protector de los AHCO durante la enfermedad persiste aún si tenemos en cuenta que las pacientes que han tomado AHCO después de la EM lo han hecho por un tiempo mayor.

Ya que nuestra muestra de pacientes tiene una gran dispersión en cuanto a tiempo de evolución de la enfermedad se decidió utilizar la escala de severidad de la EM o MSSS como una forma ya demostrada de comparar la severidad de la enfermedad en grupos de pacientes y en pacientes individuales, (40) ya que asocia la discapacidad al tiempo que el paciente ha tardado en alcanzarla, esto nos ayuda a separar a las pacientes entre formas más o menos benignas de la enfermedad. En este estudio analizamos la MSSS en nuestras pacientes de dos maneras, la primera como variable cuantitativa continua según los valores extraídos de la tabla de Roxburgh (39) (*Anexo 3*) y la segunda mediante una variable dicotómica con un punto de corte de MSSS de 2,5, que es el equivalente a tener una EDSS de 3 a los 15 años de debut de la enfermedad, lo que puede considerarse una evolución mas benigna.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

Al analizar el efecto sobre la escala MSSS nuestros resultados evidencian un efecto beneficioso en la toma de anticonceptivos durante la enfermedad respecto a no tomarlos o haberlos suspendido previamente, con menores valores en la MSSS y mayor proporción de pacientes con MSSS menor de 2,5, este efecto protector es además independiente de la edad de debut, la duración de la enfermedad, la tasa de brotes, la maternidad y el tiempo de toma de anticonceptivos. Estos resultados, similares a los publicados previamente en una población de pacientes sin tratamiento, determinan que la toma de AHCO durante el curso de la enfermedad tiene un efecto beneficioso sobre la MSSS en pacientes con tratamiento para la EM. Por tanto, en nuestro estudio el hecho de tomar AHCO al menos un año durante la enfermedad es un factor de protección en cuanto a la severidad de la enfermedad.

Encontramos además que la probabilidad de tener un curso benigno de la enfermedad aumenta cuanto menor es la edad de debut y disminuye cuanto mayor es la TAB, por lo que el debut de la enfermedad a edades más tempranas es un factor de buen pronóstico, datos similares a los aportados por Confavreux, Vukusic y Bergamaschi, (12,107,108) y una mayor TAB un factor de riesgo para tener una EM más agresiva

Es conocido que un 50% de las pacientes con EMRR evolucionan entre los 12-15 años después del debut a una forma de curso progresivo,(12) en la que se observa un aumento de la discapacidad independiente de la aparición de brotes, el paso a esta forma progresiva de la enfermedad o EMSP es también una medida de eficacia de los distintos tratamientos para la enfermedad. En nuestra muestra no encontramos diferencias significativas en la proporción de EMSP en función de la toma de AHCO, pero no podemos asegurar que no exista un efecto, ya que la representación de formas secundarias progresivas es muy pequeña respecto al total y que la media de

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

duración de la EM de nuestras pacientes fue de 10,4 años, casi cinco años menos de lo que tardan en evolucionar a EMSP las pacientes en general.

En cuanto a la tasa de brotes (TAB) nuestros resultados no evidencian relación entre la toma de anticonceptivos y el número de brotes/año de la enfermedad, es decir, aunque las pacientes que toman anticonceptivos después del primer síntoma de la EM tengan un curso más benigno, con menor discapacidad a largo plazo, este efecto no se debe a una reducción de la tasa de brotes. Estos hallazgos, similares a los encontrados en estudios previos de Sena et al, (103) apoyan el hecho de que la frecuencia de brotes no influye directamente en la discapacidad sostenida y que los pacientes que tienen más brotes no son necesariamente los que tienen una mayor EDSS a largo plazo. La explicación podemos encontrarla en los dos principales componente patológicos de la enfermedad, el inflamatorio y la degeneración axonal, ambos están presentes en mayor o menor medida en todos los pacientes pero la tasa de brotes es la traducción clínica del componente inflamatorio y la progresión de la discapacidad del degenerativo, de forma que un número elevado de brotes no tiene porque traducirse en un aumento de la EDSS tras la resolución del mismo. (109)

A pesar de las últimas evidencias aportadas por D'hooghe et al. (67,80,110) sobre la repercusión positiva de la maternidad en la progresión de la EM a largo plazo, este estudio no pone de manifiesto un efecto de la maternidad en la progresión de la discapacidad y la severidad de la enfermedad, cuando lo ajustamos por la toma de anticonceptivos.

Por último en nuestras pacientes hemos encontrado un efecto de retraso en el debut de la enfermedad en las tomadoras de anticonceptivos, con una diferencia de unos cuatro años respecto a las no tomadoras, efecto similar al publicado por Holmqvist et al (102)y Alonso et al, (111)sin embargo, a diferencia

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

de los datos de Holmqvist no encontramos una correlación entre el número de años de toma de anticonceptivos y el número de años que se retrasa la enfermedad, posiblemente debido a una muestra mucho más pequeña de pacientes.

En conclusión nuestros resultados confirman que el uso de anticonceptivos combinados hormonales orales durante al menos un año en pacientes con EM en tratamiento tiene un efecto beneficioso sobre la enfermedad, con una menor EDSS y una menor severidad medida por la escala MSSS, y este efecto es independiente de la TAB; estos datos son similares a los publicados por Sena et al (103) aportando una serie de pacientes mayor, todas bajo tratamiento y con una duración de la enfermedad más larga. Además tomar anticonceptivos orales antes del primer síntoma de la EM tiene un efecto de retraso en la edad de debut de la enfermedad sin que podamos concluir que este retraso aumenta cuando aumentan los años de exposición a anticonceptivos. Aunque el mecanismo por el cual los anticonceptivos ejercen algún efecto sobre la enfermedad es desconocido si que existen evidencias de la fuerte relación del sistema endocrino con el inmunológico y la explicación de estos resultados podría estar en un efecto de las hormonas sobre los mecanismos de protección y reparación del daño cerebral, como ya se ha demostrado en estudios previos in vivo e in vitro tanto en modelos animales como humanos, en la que los estrógenos reducen la posibilidad de desarrollar una EAE en ratones y disminuyen la agresividad de la enfermedad una vez se haya iniciado (105), además el tratamiento con altas dosis de estrógenos en personas con EM ha demostrado una reducción de la actividad radiológica de la enfermedad. (76,81)

Ya que todas nuestras pacientes han tomado anticonceptivos combinados no podemos concluir si este efecto positivo es debido al

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

etinilestradiol, al progestágeno o a un sinergismo entre ellos, y aunque los estrógenos son los protagonistas en la literatura publicada hasta la fecha sobre el efecto de las hormonas sexuales en la EM, algunas publicaciones apuntan también a un papel beneficioso de la progesterona.

Este estudio tiene varias limitaciones, el diseño es retrospectivo, la muestra es pequeña y el tiempo medio de duración de la enfermedad en nuestras pacientes, aunque mayor que el de otras series, no es lo suficientemente largo como para poder concluir el impacto de los anticonceptivos sobre la evolución a formas progresivas de la enfermedad, además si bien todas nuestras pacientes tomaban anticonceptivos combinados orales no hemos tenido en cuenta en el análisis estadístico la formulación de los anticonceptivos y no se pueden extraer datos sobre el impacto de cualquiera de los componentes de forma aislada, por lo que sería interesante tener en cuenta la composición en el diseño de futuros estudios. Todas nuestras pacientes llevaban tratamiento para la enfermedad pero dada la amplia variedad de tratamientos que existen para la EM y la pequeña representación muestral que tendríamos de cada uno no se hizo análisis por subgrupos, existiendo la posibilidad de interacciones distintas entre los AHCO y los diferentes tratamientos, por lo que sería interesante realizar un estudio posterior en una serie de pacientes más amplia y teniendo en cuenta el tipo de tratamiento utilizado.

La maternidad, la lactancia y el uso de anticonceptivos son temas que se nos plantean de forma frecuente en la práctica clínica diaria en la revisión de pacientes con esclerosis múltiple, y hemos evolucionado desde las recomendaciones antiguas en contra del embarazo, de la lactancia y de la toma de AHCO hasta la evidencia científica actual con la que conocemos que la maternidad y la lactancia no tienen repercusión negativa en la enfermedad. Las

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

investigaciones más recientes orientan hacia un posible efecto beneficioso de los anticonceptivos hormonales, y aunque la evidencia científica no es lo suficientemente potente como para iniciarlos como parte del tratamiento de la esclerosis múltiple en todas las pacientes si que, por el momento, nos aporta una ayuda a la hora de hacer recomendaciones a pacientes sobre métodos anticonceptivos en nuestra práctica clínica, por lo que si una paciente con EM en edad fértil desea tomar medidas anticonceptivas y no tiene contraindicación para el tratamiento hormonal los anticonceptivos hormonales orales podrían ser una muy buena opción. Mientras tanto sería interesante plantear futuros estudios aleatorizados en los que se estudie el efecto de los AHCO en una serie más grande de pacientes con tratamiento para la enfermedad, en la que se tenga en cuenta tanto la fórmula de AHCO como los distintos tipos de tratamiento modificador del curso de la enfermedad y se evalúe además el impacto sobre las variables de resonancia magnética.

Conclusiones

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

VII. CONCLUSIONES:

1. La toma de AHCO en pacientes con EMRR durante al menos un año después del debut de la EM se asocia a una menor EDSS.
2. La toma de AHCO en pacientes con EMRR durante al menos un año después del debut de la EM se asocia a una menor severidad de la EM medida por la MSSS.
3. La toma de AHCO en pacientes con EMRR durante al menos un año después del debut de la EM aumenta la probabilidad de tener una EM benigna (MSSS < 2,5).
4. Tomar AHCO antes del primer síntoma de la EM durante al menos un año produce un retraso en la edad de debut de la enfermedad.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Bibliografía

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Ramió-Torrentà L, Miller DH, Thompson AJ. Grey and white matter atrophy in early clinical stages of primary progressive multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2004 May;22(1):353–9.
2. Inglesse M, Ge Y, Filippi M, Falini A, Grossman RI, Gonen O. Indirect evidence for early widespread gray matter involvement in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2004 Apr;21(4):1825–9.
3. Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell A. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil*. 2003 Dec 2;25(23):1291–303.
4. Gomes M da M, Engelhardt E. Jean-Martin Charcot, father of modern neurology: an homage 120 years after his death. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Oct;71(10):815–7.
5. Talley CL. The emergence of multiple sclerosis as a nosological category in France, 1838-1868. *J Hist Neurosci*. 2003 Sep;12(3):250–65.
6. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1975 Feb;51(2):137–57.
7. Dean G, Grimaldi G, Kelly R, Karhausen L. Multiple sclerosis in southern Europe. I: Prevalence in Sicily in 1975. *J Epidemiol Community Health*. 1979 Jun;33(2):107–10.
8. Granieri E, Casetta I, Tola MR. Epidemiology of multiple sclerosis in Italy and in southern Europe. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995;161:60–70.

9. Vassallo L, Elian M, Dean G. Multiple sclerosis in southern Europe. II: Prevalence in Malta in 1978. *J Epidemiol Community Health*. 1979 Jun;33(2):111–3.
10. Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, García-Merino A, de Sá J, de Pedro-Cuesta J. Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985-2009: the framework for monitoring. *BMC Neurol*. 2013;13:58.
11. Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol*. 2007 Jun;20(3):261–8.
12. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol*. 2007 Jun;20(3):269–74.
13. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A387–94.
14. Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2011 Dec;17(6):659–76.
15. Tsai JC, Gilden DH. Chlamydia pneumoniae and multiple sclerosis: no significant association. *Trends Microbiol*. 2001 Apr;9(4):152–4.
16. Correale J, Gaitán MI. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2015;132(199):46–55.

17. Góral A, Brola W, Kasprzyk M, Przybylski W. [The role of vitamin D in the pathogenesis and course of multiple sclerosis]. *Wiad Lek Wars Pol* 1960. 2015;68(1):60–6.
18. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2832–8.
19. Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, Hayes CE. IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2006 Nov 1;177(9):6030–7.
20. Ramagopalan SV, Lee JD, Yee IM, Guimond C, Traboulsee AL, Ebers GC, et al. Association of smoking with risk of multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol*. 2013 Jul;260(7):1778–81.
21. Hawkes CH. Are multiple sclerosis patients risk-takers? *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2005 Dec;98(12):895–911.
22. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 Mar;7(3):268–77.
23. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. *Esclerosis Múltiple*. McGraw-Hill; 2007.
24. De Stefano N, Narayanan S, Francis SJ, Smith S, Mortilla M, Tartaglia MC, et al. Diffuse axonal and tissue injury in patients with multiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability. *Arch Neurol*. 2002 Oct;59(10):1565–71.

25. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998 Jan 29;338(5):278–85.
26. Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G, Rudick RA, Trapp BD. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology*. 2001 Oct 9;57(7):1248–52.
27. Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci*. 2003 Feb 15;206(2):165–71.
28. Williams A. Remyelination in multiple sclerosis: what do we know and where are we going? *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5(1):49–59.
29. Lucchinetti CF, Brück W, Lassmann H. Chapter 7 Pathology and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. In: *Blue Books of Practical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2003 [cited 2015 Aug 29]. p. 93–113. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877341909700364>
30. Goetz CG. Chapter 15: Jean-Martin Charcot and the anatomo-clinical method of neurology. *Handb Clin Neurol*. 2010;95:203–12.
31. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain J Neurol*. 1997 Mar;120 (Pt 3):393–9.
32. Lee JY, Taghian K, Petratos S. Axonal degeneration in multiple sclerosis: can we predict and prevent permanent disability? *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:97.

33. Brück W, Kuhlmann T, Stadelmann C. Remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2003 Feb 15;206(2):181–5.
34. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2009 Dec 8;73(23):1996–2002.
35. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;83(3):86–278.
36. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 Mar;13(3):227–31.
37. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol.* 2005 Dec;58(6):840–6.
38. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb 1;69(2):292–302.
39. Roxburgh RHR, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: Using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1144–51.
40. Pachner AR, Steiner I. The multiple sclerosis severity score (MSSS) predicts disease severity over time. *J Neurol Sci.* 2009 Mar 15;278(1-2):66–70.

41. Prieto González JM. [Treatment of multiple sclerosis symptoms and exacerbations]. *Med Clínica*. 2014 Dec;143 Suppl 3:39–43.
42. Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, León-Hernández A, Genovés Aleixandre A, Cacho Pérez M, Martín-Fernández JJ. Plasma exchange for steroid-refractory relapses in multiple sclerosis: an observational, MRI pilot study. *Clin Ther*. 2013 Apr;35(4):474–85.
43. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology*. 1998 Aug;51(2):529–34.
44. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*. 2006 Mar 14;66(5):678–84.
45. Clerico M, Contessa G, Durelli L. Interferon-beta1a for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2007 Apr;7(4):535–42.
46. García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología*. 2010 Jul;25(6):378–90.
47. Bayas A, Mäurer M. Teriflunomide for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: patient preference and adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:265–74.
48. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and

- Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009 Mar;8(3):254–60.
49. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):899–910.
50. Voloshyna N, Havrdová E, Hutchinson M, Nehrych T, You X, Belachew S, et al. Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2015 Mar;22(3):570–7.
51. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2014 Dec;76(6):802–12.
52. Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med.* 2014 Apr;275(4):350–63.
53. de Sa JCC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011 May;4(3):139–68.
54. Frohman TC, Castro W, Shah A, Courtney A, Ortstadt J, Davis SL, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011 Mar;4(2):83–98.

55. Bove R, Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2014 Apr;20(5):520–6.
56. Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones: a role in the control of multiple sclerosis? *Expert Opin Pharmacother.* 2006 May;7(7):857–68.
57. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2008 Jul 8;71(2):129–35.
58. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol.* 2008 Jun;65(6):727–32.
59. Pozzilli C, Tomassini V, Marinelli F, Paolillo A, Gasperini C, Bastianello S. “Gender gap” in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2003 Jan;10(1):95–7.
60. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 2006 Mar;129(Pt 3):595–605.
61. Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012 Oct 23;79(17):1754–61.
62. Antulov R, Weinstock-Guttman B, Cox JL, Hussein S, Durfee J, Caiola C, et al. Gender-related differences in MS: a study of conventional and nonconventional MRI measures. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2009 Mar;15(3):345–54.

63. Pozzilli C, Falaschi P, Mainero C, Martocchia A, D'Urso R, Proietti A, et al. MRI in multiple sclerosis during the menstrual cycle: relationship with sex hormone patterns. *Neurology*. 1999 Aug 11;53(3):622–4.
64. Costello F, Hodge W, Pan YI, Burton JM, Freedman MS, Stys PK, et al. Sex-specific differences in retinal nerve fiber layer thinning after acute optic neuritis. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1866–72.
65. Ganter P, Prince C, Esiri MM. Spinal cord axonal loss in multiple sclerosis: a post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1999 Dec;25(6):459–67.
66. Correale J, Gilmore W, McMillan M, Li S, McCarthy K, Le T, et al. Patterns of cytokine secretion by autoreactive proteolipid protein-specific T cell clones during the course of multiple sclerosis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1995 Mar 15;154(6):2959–68.
67. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, D'Hooghe T, De Keyser J. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012 May;259(5):855–61.
68. Chitnis T. Role of puberty in multiple sclerosis risk and course. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2013 Nov;149(2):192–200.
69. Zorgdrager A, De Keyser J. The premenstrual period and exacerbations in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2002;48(4):204–6.
70. Zorgdrager A, De Keyser J. Premenstrual exacerbations of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Aug;65(2):279–80.

71. Zоргdrager A, De Keyser J. Menstrually related worsening of symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1997 Jul;149(1):95–7.
72. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinavis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain J Neurol.* 2004 Jun;127(Pt 6):1353–60.
73. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinavis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):285–91.
74. Cuello JP, Martínez Ginés ML, Martín Barriga ML, de Andrés C. Multiple sclerosis and pregnancy: a single-centre prospective comparative study. *Neurol Barc Spain.* 2015 Feb 26;
75. Verdru P, Theys P, D’Hooghe MB, Carton H. Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. *Clin Neurol Neurosurg.* 1994 Feb;96(1):38–41.
76. Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, Pfeiffer P, Bouvier S, Odesa S, et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol.* 2002 Oct;52(4):421–8.
77. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, Schumacher M, Baulieu EE, Cornu C, et al. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART’MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci.* 2009 Nov 15;286(1-2):114–8.

78. Langer-Gould A, Beaber BE. Effects of pregnancy and breastfeeding on the multiple sclerosis disease course. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2013 Nov;149(2):244–50.
79. Bove RM, Healy B, Augustine A, Musallam A, Gholipour T, Chitnis T. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2012 Oct;18(10):1472–9.
80. D'hooghe MB, D'Hooghe T, De Keyser J. Female gender and reproductive factors affecting risk, relapses and progression in multiple sclerosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2013;75(2):73–84.
81. Gold SM, Voskuhl RR. Estrogen treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009 Nov 15;286(1-2):99–103.
82. Haghmorad D, Amini AA, Mahmoudi MB, Rastin M, Hosseini M, Mahmoudi M. Pregnancy level of estrogen attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in both ovariectomized and pregnant C57BL/6 mice through expansion of Treg and Th2 cells. *J Neuroimmunol.* 2014 Dec 15;277(1-2):85–95.
83. Garay L, Gonzalez Deniselle MC, Gierman L, Lima A, Roig P, De Nicola AF. Pharmacotherapy with 17 β -estradiol and progesterone prevents development of mouse experimental autoimmune encephalomyelitis. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2010 Jan;1(1):43–51.
84. Subramanian S, Matejuk A, Zamora A, Vandembark AA, Offner H. Oral feeding with ethinyl estradiol suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice and inhibits the recruitment of inflammatory cells into the central nervous system. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2003 Feb 1;170(3):1548–55.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

85. Pozzilli C, De Giglio L, Barletta VT, Marinelli F, Angelis FD, Gallo V, et al. Oral contraceptives combined with interferon β in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015 Aug;2(4):e120.
86. Cardo Prats E, Fernández B, J V. Anticonceptivos orales. *Offarm*. 2004 Oct 1;23(09):81–6.
87. Dragoman MV. The combined oral contraceptive pill -- recent developments, risks and benefits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Aug;28(6):825–34.
88. Hall KS, Castaño PM, Stone PW, Westhoff C. Measuring oral contraceptive knowledge: a review of research findings and limitations. *Patient Educ Couns*. 2010 Dec;81(3):388–94.
89. Sondheimer SJ. Oral contraceptives: mechanism of action, dosing, safety, and efficacy. *Cutis*. 2008 Jan;81(1 Suppl):19–22.
90. Espinàs Boquet J. Guía de actuación en atención primaria. semFYC (2.^a edición). *Aten Primaria*. 2002 Jun 15;30(01):3–4.
91. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(1):41–7.
92. Caserta D, Ralli E, Matteucci E, Bordi G, Mallozzi M, Moscarini M. Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception. *Panminerva Med*. 2014 Sep;56(3):233–44.
93. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. 2015 Sep;21(5):640–51.

94. Williams JK. Noncontraceptive benefits of oral contraceptive use: an evidence-based approach. *Int J Fertil Womens Med.* 2000 Jun;45(3):241–7.
95. Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Feb 10;112(2):136–41.
96. Huber JC, Bentz E-K, Ott J, Tempfer CB. Non-contraceptive benefits of oral contraceptives. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Sep;9(13):2317–25.
97. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(11):1221–30.
98. Holmqvist P, Wallberg M, Hammar M, Landtblom A-M, Brynhildsen J. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to sex steroid exposure. *Maturitas.* 2006 May 20;54(2):149–53.
99. Vessey MP, Lawless M. The Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Clin Obstet Gynaecol.* 1984 Dec;11(3):743–57.
100. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Dec;105(12):1296–9.
101. Hernán MA, Hohol MJ, Olek MJ, Spiegelman D, Ascherio A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2000 Sep 26;55(6):848–54.

102. Holmqvist P, Hammar M, Landtblom A-M, Brynhildsen J. Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2835–7.
103. Sena A, Couderc R, Vasconcelos JC, Ferret-Sena V, Pedrosa R. Oral contraceptive use and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2012 Jun 15;317(1-2):47–51.
104. Holmqvist P, Hammar M, Landtblom A-M, Brynhildsen J. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to cyclical hormone changes. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept*. 2009 Oct;14(5):365–70.
105. Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones, brain damage and clinical course of Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009 Nov 15;286(1-2):35–9.
106. La encuesta de Anticoncepción SEC 2014 revela que casi el 16% de las mujeres mantiene relaciones sexuales sin protección [Internet]. [cited 2015 Oct 18]. Available from: <http://sec.es/la-encuesta-de-anticoncepcion-sec-2014-revela-que-casi-el-16-de-las-mujeres-mantiene-relaciones-sexuales-sin-proteccion/>
107. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:423–47.
108. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*. 1993 Feb 1;116(1):117–34.

109. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul 1;133(7):1914–29.
110. D’hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BMJ. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jan;81(1):38–41.
111. Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Ascherio A, Jick H, Hernán MA. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005 Sep;62(9):1362–5. 1. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Ramió-Torrentà L, Miller DH, Thompson AJ. Grey and white matter atrophy in early clinical stages of primary progressive multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2004 May;22(1):353–9.

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Índice de figuras, tablas y gráficos

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

IX. INDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS

Índice de figuras

Figura 1. Distribución de la EM a nivel mundial. (Federación internacional de EM. 2013).....	20
Figura 2. Posibles vías que pueden llevar al desarrollo de una EM. G: factores genéticos, VD: déficit de vitamina D, EBV: contagio por VEB, O1,2,3 y 4: factores ambientales no identificados, MS: esclerosis múltiple.(23).....	24
Figura 3. Esquema de una hipótesis sobre los factores genéticos y ambientales que determinan la etiología de la EM. Adaptada de Van Rensburg et al. 2009/2010. Multiple Sclerosis.(30).....	25
Figura 4. Esquema del inicio, entrada y posterior reclutamiento de células inmunes hacia el SNC.....	27
Figura 5. Visión macroscópica de placas de desmielinización periventricular y yuxtacortical en corte coronal de cerebro de cadáver.(Cuadernos de Medicina forense nº38.oct 2004).....	29
Figura 6. Visión microscópica de una lesión desmielinizante activa de EM.....	30
Figura 7. Formas clínicas clásicas de EM. (Adaptada de dibujos en “Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis,” Neurology, vol. 46, abril 1996).....	35
Figura 8. Clasificación de subtipos de EM de 1996 y clasificación de fenotipos de 2013. Extraído de Lublin et al (35).....	36
Figura 9. Bandas oligoclonales en paciente con EM.....	37
Figura 10. Criterios de McDonald 2010.....	39
Figura 11: Escala de discapacidad de Kurtze.....	41

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Figura 12. Escala de severidad de la EM. (38).....	42
Figura 13. Algoritmo de escalado terapéutico en EM.(45).....	48
Figura 14. Influencia de los cambios hormonales femeninos en la EM.....	55
Figura 15. Ciclo reproductivo femenino.....	58
Figura 16. Mecanismo de acción de los anticonceptivos.....	60
Figura 17. Distribución muestral.....	88
Figura 18. Distribución muestral.....	88
Figura 19. Distribución muestral en función de la toma de AHCO.....	90

Índice de tablas

Tabla 1. Características demográficas, de la EM y ginecológicas según toma de AHCO.....	90
Tabla 2. Análisis descriptivo y comparación de las variables demográficas y de la enfermedad en función de la toma de AHCO.....	94
Tabla 3. Análisis descriptivo y comparación de las variables ginecológicas en función de los grupos de toma de AHCO.....	96
Tabla 4. Efecto del uso de anticonceptivos durante de la enfermedad (vs nunca) y variables clínicas para la predicción de la EDSS.....	98
Tabla 5. Efecto del uso de AHCO durante la enfermedad (vs antes) y variables clínicas para la predicción de la EDSS.....	99
Tabla 6. Efecto del uso de anticonceptivos después de la enfermedad (vs nunca) y variables clínicas para la predicción de la MSSS.....	100
Tabla 7. Efecto del uso de anticonceptivos durante la enfermedad (vs antes) y variables clínicas para la predicción de la MSSS.....	101
Tabla 8. Efecto del uso de AHCO durante la enfermedad (vs nunca) y variables clínicas para la predicción de la TAB.....	102
Tabla 9. Efecto del uso de AHCO durante la enfermedad (vs antes) y variables clínicas para la predicción de la TAB.....	103
Tabla 10. Comparación características pacientes con un curso benigno de la enfermedad (MSSS<2,5) por uso de AHCO.....	105
Tabla 11. Efecto del uso de anticonceptivos durante la enfermedad (vs. Nunca) y variables clínicas para la predicción de un curso benigno.....	107

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Tabla 12.Efecto del uso de anticonceptivos después de la enfermedad (vs. Pre)
y variables clínicas para la predicción de un curso benigno..... 108

Índice de gráficos

Gráfico 1. Distribución muestral en función del tiempo de toma de AHCO antes del debut de la EM.....	109
Gráfico 2. Edad de debut según toma de AHCO. Las barras representan la media \pm error típico.....	110

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

Anexos

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

X. ANEXOS

ANEXO 1. ESCALA DE DISCAPACIDAD DE KURTZKE (EDSS)

0	Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
1	Ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.
1,5	Ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
2	Incapacidad mínima en un apartado de la FS
2,5	Incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
3	Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
3,5	Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
4	Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
4,5	Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
5	Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
5,5	Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
6	Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
6,5	Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
7	Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

	día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+.
7,5	Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
8	Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
8,5	Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
9	Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
9,5	Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
10	Muerte por esclerosis múltiple.

ANEXO 2: INFORMACIÓN DE HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS

- **Datos demográficos:**
 - Edad.
 - Datos de la enfermedad:
 - Edad de debut de la esclerosis múltiple.
 - Duración de la EM en años.
 - Tasa anualizada de brotes (TAB).
 - Puntuación en la escala de discapacidad de Kurtze (EDSS).
 - Puntuación en la escala de severidad de la EM (MSSS).
 - Tratamiento modificador del curso de la enfermedad: 0= no 1=si.

- **Datos obstétricos/ginecológicos:**
 - Edad de la menarquía: (años)
 - Toma de anticonceptivos orales (definida como la toma de anticonceptivos orales de forma continuada durante al menos un año): 0= no, 1= si.
 - Edad en la que empezó a tomar anticonceptivos: (años).
 - Duración total del uso de anticonceptivos: (años).
 - Embarazos a término: (Número).
 - Edad del primer parto.

Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

ANEXO 3: TABLA DE MSSS. ROXBURGH ET AL (38)

	0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	EDSS
1	0.87	2.44	4.30	5.87	7.68	7.63	8.64	9.09	9.35	9.50	9.63	9.74	9.84	9.90	9.94	9.97	9.98	9.98	9.98	9.99
2	0.53	2.01	3.69	5.24	6.46	7.27	7.80	8.50	8.95	9.18	9.38	9.59	9.79	9.88	9.93	9.97	9.99	9.99	9.99	9.99
3	0.45	1.77	3.34	4.82	6.00	6.81	7.54	8.14	8.55	8.83	9.07	9.35	9.63	9.77	9.86	9.92	9.97	9.98	9.98	9.99
4	0.35	1.45	2.87	4.27	5.41	6.24	6.99	7.65	8.12	8.42	8.70	9.00	9.47	9.60	9.68	9.80	9.85	9.88	9.90	9.99
5	0.30	1.28	2.60	3.90	4.95	5.79	6.59	7.26	7.75	8.08	8.38	8.83	9.32	9.40	9.76	9.86	9.95	9.98	9.98	9.99
6	0.25	1.13	2.33	3.54	4.55	5.36	6.14	6.81	7.33	7.66	7.96	8.50	9.08	9.45	9.68	9.81	9.83	9.93	9.97	9.99
7	0.24	1.04	2.10	3.17	4.13	4.96	5.75	6.46	6.98	7.32	7.65	8.24	8.91	9.33	9.59	9.76	9.80	9.85	9.89	9.99
8	0.21	0.94	1.92	2.93	3.81	4.57	5.36	6.10	6.61	6.95	7.32	7.97	8.71	9.21	9.55	9.74	9.80	9.86	9.90	9.99
9	0.21	0.88	1.76	2.65	3.45	4.17	4.93	5.64	6.14	6.50	6.90	7.55	8.33	9.09	9.47	9.70	9.87	9.85	9.99	9.99
10	0.19	0.78	1.53	2.34	3.10	3.79	4.55	5.28	5.77	6.14	6.58	7.39	8.31	8.92	9.34	9.61	9.83	9.83	9.94	9.99
11	0.17	0.71	1.40	2.13	2.82	3.46	4.21	4.94	5.42	5.82	6.30	7.13	8.15	8.79	9.24	9.52	9.78	9.82	9.88	9.98
12	0.16	0.64	1.28	1.98	2.64	3.25	3.94	4.63	5.13	5.54	6.03	6.92	7.93	8.63	9.13	9.43	9.71	9.88	9.97	9.98
13	0.13	0.57	1.14	1.80	2.44	3.05	3.70	4.38	4.91	5.32	5.80	6.74	7.83	8.55	9.03	9.34	9.65	9.85	9.96	9.96
14	0.11	0.49	1.03	1.70	2.33	2.91	3.55	4.26	4.82	5.23	5.70	6.66	7.79	8.34	8.86	9.20	9.57	9.82	9.95	9.95
15	0.10	0.45	0.99	1.64	2.26	2.82	3.44	4.14	4.68	5.09	5.51	6.33	7.41	8.17	8.70	9.11	9.51	9.78	9.94	9.94
16	0.09	0.38	0.85	1.42	1.99	2.56	3.17	3.86	4.41	4.81	5.18	6.00	7.14	7.97	8.54	9.04	9.49	9.75	9.94	9.94
17	0.05	0.32	0.76	1.28	1.77	2.30	2.95	3.65	4.17	4.55	4.94	5.74	6.89	7.71	8.38	8.99	9.52	9.79	9.96	9.96
18	0.04	0.26	0.66	1.12	1.57	2.09	2.70	3.37	3.89	4.27	4.62	5.43	6.62	7.54	8.23	8.94	9.51	9.78	9.96	9.96
19	0.05	0.28	0.63	1.00	1.39	1.88	2.50	3.19	3.72	4.12	4.49	5.35	6.59	7.51	8.22	8.98	9.57	9.81	9.96	9.96
20	0.05	0.26	0.59	0.94	1.29	1.71	2.29	2.99	3.51	3.93	4.30	5.15	6.43	7.45	8.23	8.98	9.58	9.80	9.95	9.95
21	0.05	0.30	0.66	1.02	1.39	1.77	2.34	2.97	3.43	3.83	4.21	5.09	6.35	7.33	8.08	8.87	9.40	9.77	9.96	9.96
22	0.04	0.23	0.54	0.90	1.28	1.66	2.20	2.82	3.29	3.69	4.09	5.04	6.35	7.35	8.10	8.84	9.42	9.73	9.95	9.95
23	0.05	0.27	0.58	0.91	1.26	1.64	2.19	2.78	3.21	3.69	4.19	5.16	6.47	7.46	8.20	8.87	9.43	9.75	9.95	9.95
24	0.05	0.24	0.52	0.86	1.25	1.63	2.15	2.71	3.09	3.52	4.01	5.03	6.36	7.38	8.15	8.81	9.39	9.74	9.96	9.96
25	0.05	0.23	0.47	0.77	1.15	1.56	2.05	2.53	2.94	3.21	3.74	4.86	6.26	7.24	8.00	8.73	9.35	9.75	9.98	9.98
26	0.05	0.20	0.45	0.78	1.17	1.58	2.08	2.63	2.99	3.40	3.95	5.02	6.39	7.44	8.21	8.89	9.48	9.80	9.98	9.98
27	0.05	0.22	0.48	0.78	1.15	1.56	2.03	2.56	2.91	3.29	3.86	4.93	6.33	7.38	8.14	8.91	9.56	9.85	9.98	9.98
28	0.04	0.17	0.40	0.74	1.16	1.52	1.88	2.39	2.76	3.04	3.46	4.54	5.93	7.07	7.86	8.75	9.45	9.80	9.98	9.98
29	0.03	0.18	0.47	0.80	1.19	1.51	1.79	2.27	2.68	3.01	3.41	4.35	5.68	6.76	7.68	8.62	9.38	9.75	9.96	9.96
30	0.01	0.13	0.45	0.82	1.19	1.45	1.69	2.23	2.75	3.13	3.50	4.35	5.61	6.66	7.54	8.47	9.27	9.67	9.97	9.97



**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**

**Influencia de la toma de anticonceptivos hormonales combinados orales en el debut
y el curso clínico de la esclerosis múltiple recurrente remitente.**
