

9. El efecto de la infección por el virus de Epstein-Barr, por citomegalovirus y por el virus de la varicela²⁵. La descripción del presente estudio ya ha sido realizada en el apartado número 2. Se calcularon las correlaciones de la EM con la enfermedad de la mononucleosis infecciosa (MI) y con las infecciones por citomegalovirus y por el virus de la varicela. Los resultados fueron de 0,69, de 0,05 y de 0,21 respectivamente.

10. La exposición a hidrocarburos derivados del petróleo y el impacto del nivel de educación²⁶. El estudio prospectivo se realizó en Noruega y estuvo formado por 436.382 trabajadores relacionados con la costa. En el grupo de los trabajadores más expuestos a hidrocarburos derivados del petróleo, el RR de EM fue de 0,52 (IC95%=0,23-1,16) en los encargados de la producción y de 0,90 (IC95%=0,45-1,81) en los

encar
traba
0,66)
escue
tercia
nivele



lad en los
C95%=0,27-
i cursado la
a educación
ían cursado

11. El tabaquismo como factor de riesgo²⁷. Este estudio ha sido descrito anteriormente en el apartado 2. La correlación entre la EM y el tabaquismo resultó ser de $r = -0,55$ $p = 0,04$.

Tabla 3. Principales variables de los estudios.

R	Autor	Métodos	Factor/es de riesgo evaluado/s	Resultados	Conclusiones
(16)	Montgomery et al.	<p>1°Se emparejó a cada paciente con EM con 10 personas sin EM según año de nacimiento, estado vital, sexo y región de residencia.</p> <p>2°Se identificaron los casos de conmoción cerebral y de rotura de huesos de las extremidades. Estos se agruparon según el momento en el que ocurrió el suceso; desde el nacimiento hasta los 10 años y desde los 11 años hasta los 20 años.</p> <p>3° Para asociar tanto la conmoción cerebral como la rotura con la EM, se utilizó la regresión logística condicional.</p>	<p>Conmoción cerebral durante:</p> <ul style="list-style-type: none"> -La infancia. -La adolescencia. <p>Rotura de huesos de las extremidades durante:</p> <ul style="list-style-type: none"> -La infancia. -La adolescencia. 	<p>OR conmoción cerebral.</p> <p><u>Nacimiento-10 años:</u></p> <p>-0,95 (IC95%=0,78-1,16 p=0,626) → 1 diagnóstico</p> <p>-0,85 (IC95%= 0,31-2,37 p=0,761) → más de 1 diagnóstico.</p> <p><u>11-20 años:</u></p> <p>-1,22 (IC95%=1,05-1,42 p=0,008) → 1 diagnóstico.</p> <p>-2,33 (IC95%=1,35-4,04 p=0,002) → más de 1 diagnóstico.</p> <p>OR extremidades rotas.</p> <p><u>Nacimiento-10 años:</u></p> <p>-1,18 (IC95%=0,94-1,47 p=0,152) → 1 diagnóstico</p> <p>-1,42 (0,42-4,75 p=0,570) → más de 1 diagnóstico.</p> <p><u>11-20 años:</u></p> <p>-1,02 (IC95%=0,87-1,20 p=0,799) → 1 diagnóstico.</p> <p>-0,83 (IC95%=0,49-1,41 p=0,495) → más de 1 diagnóstico.</p>	<p>El traumatismo craneal durante la adolescencia se asocia con un riesgo elevado de EM en el futuro, aumentando el riesgo si el traumatismo se repite. Por tanto, la conmoción cerebral durante la adolescencia actúa como un factor de riesgo.</p> <p>No se observaron asociaciones notables entre la EM y la conmoción cerebral durante la infancia, ni entre la EM y la rotura de huesos de extremidades.</p>

R	Autor	Métodos	Factor/es de riesgo evaluado/s	Resultados	Conclusiones
(17)	Dobrakowski et al.	<p>1° Se analizaron los datos demográficos y clínicos de los pacientes con EM (fecha de nacimiento, sexo, características de su enfermedad).</p> <p>2° Se compararon las fechas de nacimiento de los pacientes con las fechas de nacimiento de la población general polaca.</p> <p>3° Se analizaron los datos de insolación de cada mes de una forma individual, desde 1962 hasta 1986 (edad media del grupo de estudio).</p> <p>4° Para la estacionalidad se utilizó la prueba de Hewitt con la modificación de Rogerson para periodos de 3, 4 o 6 meses.</p>	Estacionalidad del nacimiento.	<p><u>Mensualidad:</u> OR (IC95%) p</p> <p>-Enero: 0,87 (0,72-1,06) 0,173.</p> <p>-Febrero: 1,09 (0,89-1,33) 0,446.</p> <p>-Marzo: 0,98 (0,81-1,18) 0,841.</p> <p>-Abril: 0,88 (0,73-1,06) 0,202</p> <p>-Mayo: 0,90 (0,75-1,09) 0,315.</p> <p>-Junio: 1,10 (0,90-1,34) 0,362.</p> <p>Julio: 0,95 (0,79-1,15) 0,663.</p> <p>-Agosto: 0,95 (0,78-1,15) 0,617.</p> <p>-Septiembre: 1,10 (0,89-1,35) 0,403.</p> <p>-Octubre: 1,06 (0,86-1,31) 0,597.</p> <p>-Noviembre: 1,08 (0,87-1,33) 0,517.</p> <p>-Diciembre: 1,20 (0,97-1,48) 0,113.</p> <p><u>Estacionalidad</u></p> <p>-Septiembre-Diciembre: P= 0,027.</p> <p><u>R 1er trimestre embarazo y mes de nacimiento</u></p> <p>0,254.</p>	No se observaron aumentos estadísticamente significativos del riesgo para ningún mes concreto. Pero al realizar la prueba de Hewitt, se confirmó una deficiencia de los nacimientos de EM durante el periodo de Septiembre a Diciembre. Tampoco se observan correlaciones entre el primer trimestre de embarazo y el mes de nacimiento. Por tanto, el nacimiento en el periodo estacional de Septiembre de Diciembre, actúa como un factor protector.

R	Autor	Métodos	Factor/es de riesgo evaluado/s	Resultados	Conclusiones
(18)	Nielsen et al.	<p>1°Se siguió a cada miembro desde que realizó la 1° entrevista hasta que se diagnosticó EM, murió, emigró, desapareció o hasta el 31 de Diciembre de 2011, lo que ocurriera primero. La EM se definió según los criterios de Allison, Poser y Mcdonald.</p> <p>2°Mediante la suma de rangos de Wilcoxon, se comparó la distribución en la edad de menarquía de las mujeres con y sin EM.</p> <p>3° Utilizando modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, se evaluaron las asociaciones entre la edad de la menarquía y el riesgo de EM.</p>	Edad de la menarquía.	<p>Edad de menarquía:</p> <p>-Mujeres con EM: 13,0</p> <p>-Mujeres sin EM:13,3</p> <p>RR por 1 año de aumento en la menarquía = 0,87 (IC95%:0,79-0,96)</p> <p>RR menos de 11 años= 1,55 (IC95%=0,67-3,58)</p> <p>RR 16 años o más= 0,52 (IC95%=0,24-1,14)</p>	<p>Hay una asociación inversa entre la edad de la menarquía y el riesgo de EM. Por tanto, se puede observar que la menarquía a una edad temprana (menor de 11 años) es un factor de riesgo de EM, mientras que a una edad tardía (16 años o más) actúa como un factor protector.</p>

R	Autor	Métodos	Factor/es de riesgo evaluado/s	Resultados	Conclusiones
(19)	Nielsen et al.	<p>1ºSe siguió la muestra desde el nacimiento hasta el diagnóstico de EM, la muerte, la emigración o hasta el 31 de Diciembre de 2011, lo que ocurriera primero. Los casos de EM fueron escogidos según los criterios de Allison, Poser y Mc Donald.</p> <p>2ºLa exposición a eventos estresantes se midió por indicadores objetivos de estrés grave; divorcio o muerte de los padres o muerte de un hermano.</p> <p>3º La asociación entre la incidencia de EM y el factor de riesgo, se evaluó mediante el análisis de regresión logarítmica lineal de Poisson.</p>	<p>Acontecimientos de la vida estresantes en la infancia (SFLE):</p> <p>Muerte de los padres.</p> <p>Muerte de un hermano.</p> <p>Divorcio de los padres.</p>	<p>Exposición a un evento estresante: RR= 1,11 (IC95%= 1,03-1,20).</p> <p>Exposición a más de un evento estresante: RR=1,17 (IC95%=0,90-1,49).</p> <p>Exposición a la muerte a los padres: RR=1,04 (IC95%=0,90-1,21)</p> <p>Exposición a la muerte de un hermano: RR=1,04 (IC95%=0,81-1,32)</p> <p>Exposición a un divorcio de los padres: RR= 1,13 (IC95%=1,04-1,23)</p>	<p>Hay una ligera asociación entre la exposición a un evento estresante antes de los 18 años y el riesgo de EM. Sin embargo, si se analizan independientemente los eventos, se observa un riesgo más alto en el caso del divorcio de los padres.</p> <p>Por tanto, el divorcio de los padres actúa como un factor de riesgo.</p>

R	Autor	Métodos	Factor/es de riesgo evaluado/s	Resultados	Conclusiones
(20)	Bechtold et al.	<p>1° Se identificaron los pacientes diabéticos que desarrollaron EM.</p> <p>2° Se compararon los datos de la prevalencia de EM alemana y centroeuropea con la de la población diabética.</p> <p>3° La relación de prevalencia estandarizada (relación entre número observado y esperado) se utilizó como una medida de riesgo relativo (RR).</p> <p>4° Se utilizaron modelos de regresión mixta lineal multivariable para evaluar los efectos de posibles factores de confusión.</p>	Diabetes mellitus tipo 1.	<p>Muestra observada con EM: RR= 4,79 (IC95%=2,01-11,39)</p> <p>Muestra esperada con EM: RR=3,35 (IC95%=1,56-7,21)</p> <p>De los 19 con EM, en 9 se registró la edad de inicio: -7 se diagnosticó primero diabetes y luego EM. -2 se diagnosticó primero EM y luego diabetes.</p>	En niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, el RR para la EM es mayor que en una población sana. Por tanto, es posible que la diabetes mellitus tipo 1 actúe como un factor de riesgo.

R	Autor	Métodos	Factor/es de riesgo evaluado/s	Resultados	Conclusiones
(21)	Nielsen et al.	<p>1º. A partir del identificador personal único del Sistema de Registro Civil, se localizó la muestra en el Registro de Nacimientos.</p> <p>2º Se siguió la muestra desde la fecha de nacimiento o desde el 1 de Enero de 1977 (lo que ocurriera más tarde) hasta la muerte, la emigración, el diagnóstico de EM o hasta el fin del estudio el 31 de Diciembre de 2007 (lo que ocurriera antes).</p> <p>3º Se utilizaron modelos de regresión lineal de Poisson para relacionar el modo de nacimiento con el riesgo posterior de EM.</p>	Nacimiento por cesárea.	<p>RR= 1,17 (IC95%=0,92-1,46) p=0,71</p> <p>Estratificación por sexo:</p> <p>Mujeres: RR= 1,08 (IC95%=0,80-1,42) p=0,86.</p> <p>Hombres: RR = 1,37 (IC95%=0,91-1,98) p=0,42.</p>	No se observa evidencia de ningún efecto de la cesárea sobre el riesgo posterior de EM, pues los resultados no son estadísticamente significativos. Por tanto, en este estudio no se ha demostrado que el nacimiento por cesárea actúe como un factor de riesgo.

R	Autor	Métodos	Factor/es de riesgo evaluado/s	Resultados	Conclusiones
(22)	Grytten et al.	<p>1ºMediante el número único de identificación, se localizaron los individuos con EM del registro y de los estudios.</p> <p>2ºEl lugar de nacimiento fue clasificado en función de los gradientes latitudinales, se establecieron 3 zonas; sur, centro y norte.</p> <p>3ºMediante la prueba de Chi cuadrado, se comparó la distribución del mes de nacimiento de la muestra con la de la población noruega.</p>	<p>Mes de nacimiento.</p> <p>Latitud del nacimiento.</p>	<p>Riesgo: $\frac{\text{Casos observados}}{\text{casos esperados}}$</p> <p>-Abril= 1,11 p=0,045.</p> <p>-Mayo=1,05 p=0,229.</p> <p>-Noviembre= 0,95 p=0,302.</p> <p>-Febrero=0,88 p=0,053.</p> <p>OR de nacimientos de EM en Abril y Mayo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sur: 1,05(0,98-1,24) - Centro:1,11(0,97-1,27) - Norte: 1,28(1,01-1,63) 	<p>Hay un mayor número de nacimientos de EM en primavera. Sin embargo, solamente los resultados en Abril son estadísticamente significativos. Además, el análisis latitudinal sugiere una asociación entre el mes de nacimiento de pacientes con EM y a latitud norte. Por tanto, el nacimiento en Abril actúa como un factor de riesgo y se observa un aumento del riesgo con la latitud.</p>

R	Autor	Métodos	Factor/es de riesgo evaluado/s	Resultados	Conclusiones
(23)	Harbo-Poulsen et al.	<p>1ºMediante el número de identificación único, se relacionaron los registros de suscriptores de telefonía móvil y el Registro Central de Población.</p> <p>2ºSe realizó el seguimiento, que finalizó con el diagnóstico de EM (según los criterios de Poser), con los 65 años de edad, con la muerte, con la emigración o el día 31 de Diciembre de 2004, lo que ocurriera primero. De los casos de EM se excluyeron los que tuvieron síntomas antes de los 18 años, antes de estar suscritos o antes de 1987.</p> <p>3ºSe utilizó el análisis de regresión lineal de Poisson para el análisis estadístico de los datos.</p>	Utilización de teléfonos móviles.	<p>Mujeres: RR =1,02 (IC95%= 0,83-1,24)</p> <p>Hombres: RR=1,11 (IC95%=0,98-1,26)</p> <p>Hombres y mujeres: RR=1,06 (IC95%=0,96-1,18)</p> <p>RR 1er año después de la suscripción=1,09 (IC95%=0,76-1,56)</p> <p>RR 7-9 años después de la suscripción=1,04 (IC95%=0,86-1,26)</p> <p>RR 13 años después de la suscripción= 1,26 (IC95%:0,65-2,43)</p>	No se encuentra un aumento general del riesgo de la enfermedad entre los titulares suscritos a un teléfono móvil. Por tanto, en este estudio no se ha demostrado que la utilización de teléfonos móviles actúe como un factor de riesgo.

R	Autor	Métodos:	Factor/es de riesgo evaluado/s.	Resultados	Conclusiones
(24)	Nielsen et al.	<p>1°Se siguió a la población, desde su 15° cumpleaños o desde el 1 de Abril de 1968 (lo que ocurriera más tarde) hasta el diagnóstico de EM, la emigración, la desaparición, la muerte o hasta el 1 de Enero de 2005 (lo que ocurriera antes). La información que se recopiló fue de tipo reproductiva y a cerca del diagnóstico de EM. Los casos de EM incluidos en el estudio, cumplieron con los criterios diagnósticos de Allison o Poser.</p> <p>2°Más tarde, se analizaron los resultados de hombres y mujeres por separado mediante el análisis de regresión lineal de Poisson.</p>	Maternidad y paternidad.	<p>Tener algún hijo:</p> <p>-RR mujeres =0,76 (IC95%=0,71-0,82)</p> <p>-RR hombres =0,89 (IC95%=0,80-0,98)</p> <p>Por hijo adicional:</p> <p>-RR mujeres=0,87 (IC95%=0,84-0,91)</p> <p>-RR hombres=0,89 (IC95%=0,84-0,94)</p> <p>Por el aumento de un año en la edad de maternidad/paternidad:</p> <p>-RR mujeres= 0,98 (IC95%=0,97-0,99)</p> <p>-RR hombres= 0,96 (IC95%=0,94-0,97)</p> <p>Se reduce 5 años la fecha de diagnóstico de EM:</p> <p>RR mujeres= 0,95 (IC95%=0,88-1,03)</p> <p>RR hombres= 1,08 (IC95%=0,98-1,20)</p>	<p>En las mujeres, el hecho de dar a luz a algún hijo actúa como un factor protector. Además, cuanto mayor es el número de hijos y la edad al tenerlos, menor es el riesgo de EM. No obstante, se encontraron resultados muy similares en los hombres, lo que anula la hipótesis de un efecto biológico del embarazo.</p>

R	Autor	Métodos	Factor/es de riesgo evaluado/s	Resultados	Conclusiones
(25)	Ramagopalan et al.	<p>1ºSe obtuvieron los casos de EM y su lugar de residencia.</p> <p>2ºSe encontraron los casos de mononucleosis infecciosa (MI), citomegalovirus y varicela.</p> <p>3ºSe obtuvieron los datos de la radiación ultravioleta (UVB) para la longitud de onda de 305 nm al mediodía a partir del satélite Nimbus 7.</p> <p>4ºLos datos se sometieron a un análisis de regresión de mínimos cuadrados.</p>	<p>MI (mononucleosis infecciosa)</p> <p>Infección por citomegalovirus y varicela.</p> <p>UVB (radiación ultravioleta).</p>	<p>Correlaciones de EM con:</p> <p>-MI= 0,69.</p> <p>-Citomegalovirus= 0,05</p> <p>-Varicela = 0,21</p> <p>-Promedio anual de UVB=-0,29</p> <p>-UVB verano= -0,17</p> <p>-UVB otoño= -0,47</p> <p>-UVB invierno=-0,39</p> <p>-UVB primavera= -0,48</p> <p>-Latitud= 0,46</p>	<p>Las correlaciones entre la EM y la infección por citomegalovirus o varicela, no son significativas. Mientras sí se observa una participación de la latitud, de la MI y de la radiación UV, observándose una relación inversa entre la radiación UV y la EM. Es decir, en el presente estudio se observa que la baja exposición a la radiación ultravioleta y la enfermedad de la mononucleosis infecciosa actúan como factores de riesgo de EM.</p>

R	Autor	Métodos	Factor/es de riesgo evaluado/s	Resultados	Conclusiones
(26)	Riise et al.	<p>1ºAl seleccionar la muestra, se escogieron al azar 6 trabajadores generales por cada trabajador petrolero, relacionados por sexo, edad y comunidad de residencia.</p> <p>2ºSe realizó el seguimiento de la población, localizando los casos de EM que aparecieron en la muestra hasta el 31 de Diciembre de 2007.</p> <p>3ºSe analizan los resultados mediante el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox.</p>	La exposición a petróleo crudo y el nivel de educación.	<p>RR de trabajadores más expuestos a hidrocarburos derivados del petróleo (p menor de 0,001):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Producción: 0,52 (IC95%=0,23-1,16) -Perforación=0,90 (IC95%=0,45-1,81) <p>RR en trabajadores con un título de posgrado comparados con aquellos con escuela primaria solamente= 0,43 (IC95%=0,27-0,66)</p> <p>RR en trabajadores con educación terciaria= 0,72 (IC95%=0,55-0,94).</p> <p>RR en trabajadores con educación intermedia= 0,88 (0,69-1,13)</p>	<p>En el presente estudio no se ha podido comprobar que trabajar en alta mar, con una alta exposición al petróleo crudo, actúe como un factor de riesgo de EM.</p> <p>Además, la presencia de un alto nivel educativo actúa como un factor protector.</p>

R	Autor	Métodos	Factor/es de riesgo evaluado/s	Resultados	Conclusiones
(27)	Handel et al.	<p>1°Se obtuvieron datos sobre la prevalencia de tabaquismo en la población a partir de 2003/2004.</p> <p>2°También se obtuvo información a cerca de la latitud, adoptando la latitud del centro administrativo de cada junta de salud del National Health Service.</p> <p>3°Se examinaron las correlaciones entre la prevalencia de EM, la latitud y el tabaquismo mediante el coeficiente de correlación de Pearson y mediante regresión lineal ponderada de mínimos cuadrados.</p>	Latitud terrestre alta y tabaquismo.	<p>Correlación entre EM y latitud:</p> <p>$r=0,76$ $p=0,001$</p> <p>$r(sw)=0,75$ $p=0,002$</p> <p>$r(pw)=0,71$ $p=0,004$</p> <p>Correlación entre EM y tabaquismo:</p> <p>$r= -0,55$ $p=0,04$</p> <p>$r(sw)=-0,49$ $p=0,08$</p> <p>$r(pw)=-0,25$ $p=0,39$</p>	<p>Existen correlaciones entre la latitud y la EM, lo que se puede interpretar como un aumento del riesgo de EM a medida que aumenta la latitud terrestre. Por tanto, se observa que las latitudes altas actúan como un factor de riesgo.</p> <p>Por otro lado, se observa que la prevalencia de tabaquismo es más baja cuando el riesgo de EM es más alto, por lo que habría que volver a examinar esta relación en un futuro.</p>

5. DISCUSIÓN.

Mediante la interpretación de los resultados anteriores, se han hallado factores de riesgo ambientales y factores protectores. Los factores de riesgo localizados son; la presencia de uno o más traumatismos craneales durante la adolescencia, la baja exposición a la radiación ultravioleta (hecho que se confirma con el aumento del riesgo de EM al nacer bien en latitudes altas o bien en Abril), la edad temprana de la menarquía (antes de los 11 años), el divorcio de los padres, la diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad de la mononucleosis infecciosa. Mientras que los factores protectores localizados son; la menarquía a una edad tardía, el nacimiento durante el periodo comprendido de Septiembre a Diciembre, el alto nivel educativo y el hecho de tener algún hijo.

Aunque no se conoce el mecanismo por el cual se origina la enfermedad^{19,22}, existen teorías a partir de las cuales se podrían explicar los resultados.

La inclusión de la conmoción cerebral como factor de riesgo, podría explicarse por la liberación de componentes del Sistema Nervioso Central al líquido cefalorraquídeo y, más tarde, a los ganglios linfáticos¹⁶. Esto podría provocar la activación del sistema inmunológico contra autoantígenos de mielina¹⁶.

Otro hallazgo que se puede explicar es el de la exposición disminuida a la radiación ultravioleta^{17,22,25,27}. La radiación ultravioleta participa en la síntesis de la vitamina D, un componente crucial en el desarrollo y en la maduración de los sistemas inmunológico y nervioso^{22,27}. Por tanto, si disminuye la exposición a la radiación solar, se podrían alterar los procesos mencionados^{22,27}. Si se altera el desarrollo del sistema inmune, se podrían aumentar las infecciones por el virus de Epstein-Barr, que también ha sido interpretado como un factor de riesgo²⁵. Mientras que si se interrumpe el desarrollo del sistema nervioso, se podría alterar el proceso de mielinización²².

Todavía no se ha confirmado una explicación oficial al hecho de que la menarquía temprana actúe como un factor de riesgo¹⁸. Existe una teoría que afirma que la menarquía y la inmunidad tienen variantes genéticas comunes, esto quiere decir que un mismo desorden genético provocaría una menarquía temprana y EM¹⁸. Otra teoría explica que la maduración del sistema nervioso central podría interrumpirse por una menarquía temprana¹⁸. Aunque también se dice que la exposición a factores de riesgo de la EM puede provocar un desequilibrio hormonal con una menarquía prematura¹⁸.

El hecho de que el riesgo de EM con el divorcio de los padres sea mayor que con la muerte de los padres o de algún hermano, puede deberse a que los tipos de estrés son distintos¹⁹. El estrés que se da en un hijo con el divorcio de los padres, es crónico, mientras que en los otros dos casos, es agudo¹⁹. Esta situación puede conducir a un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, a un aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias en el sistema nervioso central o a una disfunción del sistema inmunitario¹⁹. Existe otra posible explicación no biológica, que consiste en que los hijos con padres divorciados tienden a adoptar estilos de vida poco saludables, como es el tabaquismo o la obesidad, que podrían ser factores de riesgo de la EM¹⁹.

La diabetes mellitus tipo 1 y la EM son dos enfermedades autoinmunes producidas por la síntesis de autoanticuerpos contra las células β pancreáticas o contra el sistema nervioso central, respectivamente²⁰. Por tanto, podría interpretarse el hecho de que la diabetes no aumenta el riesgo de EM, sino que ambas enfermedades se originan por un mismo desencadenante que produce alteraciones en el sistema inmune²⁰.

No se ha encontrado una explicación ante el hecho de que la infección por el virus de Epstein-Barr actúe como un factor de riesgo²⁵.

La inclusión del bajo nivel educativo, como un factor de riesgo de la EM, podría explicarse por diferencias en los estilos de vida²⁶. Bien es cierto que las personas con un nivel educativo bajo, están sometidas con mayor frecuencia a estilos de vida que suponen factores de riesgo de EM, como fumar o llevar una mala alimentación²⁶.

El efecto protector de la maternidad podría explicarse por el mecanismo de tolerancia al feto que tiene lugar durante el embarazo²⁴. El sistema inmunológico se transforma y se hace más tolerante, por lo que hay una menor probabilidad de que se produzca inmunidad contra autoantígenos²⁴. Sin embargo, esta hipótesis puede no ser válida por el hecho de que se han encontrado resultados similares en los hombres que son padres²⁴. Por tanto, los resultados podrían ser debidos a que las personas con EM tienden a tener menos hijos voluntarios y las personas con estudios tienen un menor número de hijos y a una edad más tardía, de ahí los resultados obtenidos²⁴.

Pocos estudios previos han evaluado de manera conjunta el impacto de los principales factores de riesgo ambientales sobre la incidencia de la enfermedad. El presente estudio ha comprobado la intervención de numerosos factores de riesgo ambientales sobre el posterior desarrollo de EM.

Sin embargo, bien es cierto que el estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, nos centramos en estudios europeos, por lo que hemos podido no incluir algún factor relevante visto en otro ámbito. No obstante, hemos querido centrarnos en países cercanos a nuestro entorno. Asimismo, hemos incluido solo estudios de cohortes. La razón es que es el diseño observacional con mayor jerarquía de evidencia y por tanto, el que aporta resultados más sólidos.

Los resultados del presente estudio demuestran la participación de algunos factores de riesgo en la incidencia de EM. Muchos de ellos son factores de riesgo comunes en otras enfermedades. Por tanto, estos hallazgos podrían ser utilizados para emprender campañas que eduquen sobre la repercusión de los estilos de vida, que fomenten las actividades al aire libre (luz solar) o que disminuyan, en la medida de lo posible, el estrés infantil.

6. CONCLUSIONES.

En definitiva, la presente revisión sistemática demuestra la contribución de diversos factores de riesgo ambientales sobre la incidencia de EM en Europa, como son la conmoción cerebral durante la adolescencia, la baja exposición a la radiación ultravioleta, la menarquía temprana, el divorcio de los padres, la diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad de la mononucleosis infecciosa. La maternidad y la paternidad, el nacimiento de Septiembre a Diciembre y el alto nivel educativo, actúan como factores protectores.

Esperamos que el presente estudio sirva para concienciar sobre la importancia de la educación a la población y para aumentar los hábitos de vida saludables.



7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1 Flores-Alvarado LJ, Gabriel-Ortiz G, Pacheco-Moisés FP, Bitzer-Quintero OK. Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. *Invest Clin.* 2015; 56(2):201-14.
- 2 Castro-Costa D, Sá MJ, Calheiros JM. Social support network and quality of life in multiple sclerosis patients. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2017; 75(5):267-71.
- 3 Fernández O, Calleja-Hernández MA, Meca-Lallana J, Oreja-Guevara C, Polanco A, Pérez-Alcántara F. Estimate of the cost of multiple sclerosis in Spain by literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2017; 17(4):321-33.
- 4 Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2016; 34(4):919-39.
- 5 Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.* 2014; 72(3-4):132-41.
6. Mendibe-Bilbao M, Boyero-Durán S, Bárcena-Llona J, Rodríguez-Antigüedad A. Multiple sclerosis: Pregnancy and women's health issues. *Neurología.* 2016; 4853 (16):30101-3.
7. Ramagopalan SV, Valdar W, Criscuoli M, DeLuca GC, Dymment DA, Orton SM et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Eur J Neurol.* 2009; 16(3): 342-7.
8. Maghzi AH, Etemadifar M, Heshmat-Chahdarijani K, Nonahan S, Minagar A, Moradi V. Cesarean delivery may increase the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012; 18(4): 468-71.
9. Splitzer C, Bouchain M, Winkler LY, Wingerfeld K, Gold SM, Grabe HJ, et al. Childhood trauma in multiple sclerosis: a case-control study. *Psychosom Med.* 2012; 74(3): 312-8.
10. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler.* 2012; 18(9): 1334-6.
11. Schüz J, Waldemar G, Olsen JH, Johansen C. Risks for central nervous system diseases among mobile phone subscribers: a Danish retrospective cohort study. *PLoS One.* 2009; 4(2): e4389.
12. Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol.* 2006; 63(7): 1001-4.
13. Amaducci L, Arfaioli C, Inzitari D, Marchi M. Multiple sclerosis among shoe and leather workers: an epidemiological survey in Florence. *Acta Neurol Scand.* 1982; 65(2): 94-103.
14. Ascherio A, Munger KL, Lünemann JD. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8(11): 602-12.
15. Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morisset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canadá. *Int J Epidemiol.* 1998; 27(5):845-52.
16. Montgomery S, Hiyoshi A, Burkill S, Alfredsson L, Bahmanyar S, Olsson T. Concussion in adolescence and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2017; 82(4): 554-61.

17. DobraKowski P, Bogocz M, Cholewa K, Rajchel M, Kapica-Topczewska K, Wawrzyniak S, et al. Month of birth and level of insolation as risk factors for multiple sclerosis in Poland. *PLoS One*. 2017;12(4): e0175156.
18. Nielsen NM, Harpsøe M, Simonsen J, Stenager E, Magyari M, Koch-Henriksen N, et al. Age at Menarche and Risk of Multiple Sclerosis: A Prospective Cohort Study Based on the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol*. 2017;185(8):712-9.
19. Nielsen NM, Pedersen BV, Stenager E, Koch-Henriksen N, Frisch M. Stressful life-events in childhood and risk of multiple sclerosis: a Danish nationwide cohort study. *Mult Scler*. 2014; 20(12):1609-15.
20. Bechtold S, Blaschek A, Raile K, Dost A, Freiberg C, Askenas M et al. Higher relative risk for multiple sclerosis in a pediatric and adolescent diabetic population: analysis from DPV database. *Diabetes Care*. 2014; 37(1):96-101.
21. Nielsen NM, Bager P, Stenager E, Pedersen BV, Koch-Henriksen N, Hjalgrim H, et al. Cesarean section and offspring's risk of multiple sclerosis: a Danish nationwide cohort study. *Mult Scler*. 2013; 19(11):1473-7.
22. Grytten N, Torkildsen Ø, Aarseth JH, Benjaminsen E, Celsius EG, Dahl OP, et al. Month of birth as a latitude-dependent risk factor for multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler*. 2013;19(8):1028-34.
23. Harbo-Poulsen A, Stenager E, Johansen C, Bentzen J, Friis S, Schüz J. Mobile Phones and multiple sclerosis: a nationwide cohort study in Denmark. *PLoS One*. 2012;7(4):e34453.
24. Nielsen NM, Jørgensen KT, Stenager E, Jensen A, Pedersen BV, Hjalgrim H, et al. Reproductive history and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2011; 22(4):546-52.
25. Ramagopalan SV, Handel AE, Giovannoni G, Rutherford-Siegel S, Ebers GC, Chaplin G. Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England. *Neurology*. 2011; 76(16):1410-4.
26. Riise T, Kirkeleit J, Aarseth JH, Farbu E, Midgard R, Mygland Å et al. Risk of MS is not associated with exposure to crude oil, but increases with low level of education. *Mult Scler*. 2011;17(7):780-7.
27. Handel AE, Jarvis L, McLaughlin R, Fries A, Ebers GC, Ramagopalan SV. The epidemiology of multiple sclerosis in Scotland: inferences from hospital admissions. *PLoS One*. 2011;6(1):e14606.