



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES IMPLICADOS EN LA INCIDENCIA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EUROPA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2017

Autor: María Inmaculada Yunta Vargas

Modalidad: Revisión sistemática.

Tutor/es: Blanca Juana Lumbreras Lacarra

ÍNDICE

	PÁGINAS
1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.	3
2. INTRODUCCIÓN.	5
3. MÉTODOS.	9
4. RESULTADOS	12
5. DISCUSIÓN.	36
6. CONCLUSIONES.	39
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	40

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.

• INTRODUCCIÓN.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central que limita el movimiento de una forma progresiva. Existen estudios que confirman un aumento de la incidencia con la exposición a determinados factores de riesgo ambientales. El objetivo del presente estudio es doble; por un lado se pretenden recoger los factores de riesgo que aumentan la incidencia y por otro lado, se quiere observar su mayor o menor impacto sobre el posterior desarrollo de EM.

• MÉTODOS.

Se realizó una revisión sistemática cuya búsqueda fue llevada a cabo en la base de datos MEDLINE, a través del buscador Pubmed. Se buscaron los estudios de cohortes originales existentes sobre el impacto de los factores de riesgo ambientales en el posterior desarrollo de EM, realizados en humanos y cuyo periodo de publicación estuviera comprendido entre el 1 de Enero de 2008 y el 31 de Diciembre de 2017.

• RESULTADOS.

Se obtuvieron 265 resultados en la búsqueda, de los cuales finalmente se incluyeron 12.

• CONCLUSIONES.

Se confirma que la exposición a algún traumatismo craneal durante la adolescencia, la menarquía a una edad temprana, el divorcio de los padres, la diabetes mellitus tipo 1, la baja exposición a la radiación ultravioleta y la enfermedad de la mononucleosis infecciosa, actúan como factores de riesgo. Mientras que la menarquía a una edad tardía, la maternidad y la paternidad, el alto nivel educativo y el hecho de nacer entre Septiembre y Diciembre, actúan como factores protectores.

• PALABRAS CLAVE.

Esclerosis Múltiple, incidencia, factores de riesgo, Europa.

ABSTRACT AND KEYWORDS

- **INTRODUCTION.**

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system that limits movement in a progressive way. There are studies that confirm an increase in the incidence due to exposure to certain environmental risk factors. The objective of the present study is twofold; on the one hand it is intended to collect the risk factors that increase the incidence and on the other hand, it is wanted to observe its greater or lesser impact on the subsequent development of MS.

- **METHODS.**

It was done a systematic review by searching the MEDLINE database through the Pubmed search engine. We searched for existing original cohort studies on the impact of environmental risk factors on the subsequent development of MS, carried out in humans and whose publication period was between January 1, 2008 and December 31, 2017.

- **RESULTS.**

265 results were obtained in the search, and 12 of them were finally included.

- **CONCLUSIONS.**

It is confirmed that the exposure to a cranial trauma during adolescence, menarche at an early age, divorce of parents, diabetes mellitus type 1, low exposure to ultraviolet radiation and the disease of infectious mononucleosis, act as risk factors of MS. Nevertheless the menarche at a late age, motherhood and fatherhood, the high educational level and the fact of being born between September and December, act as protective factors.

- **KEYWORDS.**

Multiple sclerosis, incidence, risk factors, Europe.

2. INTRODUCCIÓN.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que afecta al sistema nervioso central y también es la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes¹. Se caracteriza por la presencia de lesiones en la vaina de mielina de las fibras nerviosas, lo que se traduce en la dificultad de transmitir los mensajes entre el cerebro y los músculos¹. En consecuencia, se producen alteraciones a dos niveles; por un lado disminuye progresivamente el movimiento, y por otro lado, se producen síntomas sensitivos o motores¹. Las características de estos síntomas dependen del lugar de destrucción de la mielina, un ejemplo de ellos es la alteración en el equilibrio y en la visión típicas de un paciente con EM¹. Desde la perspectiva del paciente, se produce un deterioro a tres niveles; físico, psicológico y social, lo que conlleva a una pérdida significativa de la calidad de vida, a diversos síntomas depresivos y a un elevado coste, ya sea al propio enfermo o al sistema sanitario^{2,3}. Múltiples estudios han revelado variaciones epidemiológicas con respecto a la geografía y la etnia⁴. Así pues, la prevalencia de EM en Japón es de 2 personas por cada 100.000 habitantes, mientras que en toda Europa es de aproximadamente 83 por cada 100.000 habitantes, con cifras más altas en el norte, donde se alcanzan las 100 personas enfermas por cada 100.000 habitantes^{4,5}. En Europa, la relación de prevalencia es más frecuente en mujeres que en hombres, además, la tasa de incidencia media anual es de 4,3 personas por cada 100.000 habitantes aproximadamente⁵.

Aunque la etiología de la EM se desconoce, los estudios epidemiológicos demuestran que existe una fuerte implicación de los factores de riesgo genéticos y ambientales^{1,5}. Los componentes genéticos explican que la frecuencia de la enfermedad sea distinta en múltiples etnias que conviven en un mismo lugar, así como que el riesgo en familiares de primer grado sea mayor que en la población general⁵. Sin embargo, los factores de riesgo ambientales han sido estudiados más frecuentemente, pues estos sí que se pueden evitar. Este es el caso de la baja exposición a la luz solar, que hace que disminuya la reacción fotosensible de la piel para sintetizar la Vitamina D¹. Una deficiencia de Vitamina D provoca desórdenes inmunológicos, es por ello que el hemisferio norte se observa un mayor riesgo de EM en las personas nacidas en Mayo y un riesgo menor en las nacidas en Noviembre^{1,5}. Debido a esta misma razón, la incidencia de EM aumenta a medida que la distancia respecto al ecuador es mayor^{1,5}. No obstante, existen países en los que la latitud es alta y la incidencia es baja¹. Un ejemplo es Japón, donde se consumen cantidades grandes de pescado y bajas de productos cárnicos, cereales y productos lácteos^{1,5}. Por tanto, se puede interpretar que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados (omega 3 y 6) actúa como un factor protector, mientras que el consumo de grasas saturadas actuaría como un factor de riesgo^{1,5}. Además, se ha observado un fuerte impacto de algunos factores de riesgo reproductivos^{6,7}. Por un lado, en los grupos en los que aparece EM, hay una mayor proporción de mujeres sin hijos (en comparación con aquellos en los que esta no aparece)⁶. Por otro lado, se sugiere una asociación inversa entre la edad de aparición de la menarquía y el riesgo de la enfermedad, pues a medida que disminuye la edad de menarquía, el riesgo aumenta⁷. En muchas ocasiones, el factor de riesgo de EM se da en las primeras etapas de la vida, como es el caso del nacimiento por cesárea, del estrés emocional infantil o de la obesidad durante la adolescencia^{8,9,10}. En otras, el factor de riesgo es independiente del momento de exposición, este es el caso de la utilización de teléfonos móviles (que aumenta el riesgo de enfermedades del sistema nervioso central), de la infección por el virus de Epstein-Barr, del tabaquismo, de la diabetes mellitus tipo 1 o de la exposición a disolventes orgánicos^{5,11,12,13}.

Existen estudios que pretenden demostrar el impacto de algunos factores de riesgo ambientales sobre el posterior desarrollo de EM. Se estudió la importancia de la Vitamina D en un estudio formado por población militar¹⁴. La muestra era de 257 casos y 514 controles, cada caso estaba relacionado con dos controles según edad, sexo y raza ¹⁴. El resultado fue que en los blancos no hispanos, el riesgo de desarrollar la enfermedad era un 62% menor en los individuos con los quintiles más altos de calciferol, en comparación con aquellos con los quintiles más bajos ¹⁴. Para estudiar la relación entre fumar cigarrillos y el riesgo de EM, se realizó un estudio longitudinal en dos cohortes formadas por enfermeras¹⁴. La OR (Odds ratio) para las fumadoras actuales fue de 1,6 y para las fumadoras anteriores fue de 1,2¹⁴. Es decir, se observó un aumento del riesgo con el consumo de tabaco, que sigue siendo elevado aun llevando un tiempo sin fumar¹⁴. Se realizó otro estudio con personal militar para determinar el efecto de la infección por el Virus de Epstein-Barr¹⁴. En individuos infectados por el virus, el RR (Riesgo Relativo) fue 36 veces mayor en aquellos que presentaron anticuerpos IgG anti-virus en cantidades mayores o iguales a 320, en comparación con aquellos que tuvieron cantidades menores de 20¹⁴. Es decir, el riesgo en personas positivas aumentó a medida que la exposición al virus era mayor¹⁴. Otro estudio de 1571 casos y 3371 controles, expuso que la población que sobrepasó los 27 kilogramos por metro cuadrado a los 20 años, tuvo un riesgo dos veces mayor de desarrollar EM en comparación con la población de peso normal a esa edad¹⁰. También se observó el impacto de la dieta mediante un estudio formado por 197 casos y 202 controles ¹⁵. Los principales resultados fueron; una OR de 0,82 al ingerir jugos de frutas, de 0,62 por el consumo de cereales y de 1,24 por el consumo de carne de cerdo¹⁵. Los resultados dan a entender que existe un efecto protector de los componentes vegetales y un mayor riesgo por el consumo de alimentos de origen animal¹⁵.

La citada enfermedad limita progresivamente el movimiento, lo que deriva en graves consecuencias a nivel laboral, social, familiar, económico y anímico². Para hacer frente a todos estos problemas, existen múltiples terapias farmacológicas que retrasan el curso natural de la enfermedad y numerosas técnicas de rehabilitación física para posponer, en la medida de lo posible, la pérdida de la capacidad motora². No obstante, no existe un tratamiento curativo de la EM, ya que se trata de una enfermedad crónica que tiende a evolucionar con el tiempo². Por tanto, es necesario actuar antes de que se desarrolle la enfermedad para poder reducir las cifras de incidencia. Esto se consigue modificando los hábitos de las poblaciones, en definitiva, disminuyendo los factores de riesgo ambientales. Los estudios realizados que se encuentran centrados en factores de riesgo ambientales, han evaluado de manera independiente el impacto que genera cada uno. Sin embargo, hasta mi conocimiento no se ha estudiado de manera conjunta la participación de los distintos factores de riesgo ambientales en la incidencia de EM en Europa. El presente trabajo es una revisión sistemática centrada en estudios de cohortes. Su finalidad principal es la de recoger los factores de riesgo ambientales implicados en la incidencia de EM a nivel europeo, relacionándolos entre sí con el objetivo de observar aquellos que participan en mayor y en menor medida en la enfermedad. La presente revisión sistemática podría abrir las puertas a futuras intervenciones preventivas destinadas a disminuir las cifras cada vez más elevadas de EM en Europa.

3. MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Se llevó a cabo una revisión sistemática de los estudios de cohortes originales existentes acerca del impacto de los factores de riesgo ambientales sobre la incidencia de EM.

Para su revisión, se siguieron las pautas indicadas en las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematics Reviews and Meta-analyses*).

Estrategia de búsqueda.

La búsqueda de los estudios originales se realizó a través de la base de datos MEDLINE mediante el buscador PubMed, utilizando como palabras clave los términos indicados en la tabla 1.

Tabla 1. Palabras clave.

DeCS (Descriptores de Ciencias de la Salud)	MeSH (Medical Subject Heading)
Esclerosis Múltiple	Multiple Sclerosis
Esclerosis Múltiple progresiva crónica	Multiple Sclerosis, Chronic Progressive
Factores de riesgo	Risk Factors
Europa	Europe

Estos términos fueron combinados con el operador booleano "AND". La ecuación que se utilizó para realizar la búsqueda en MEDLINE fue la siguiente: (europe AND ("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh]).

Selección de los estudios.

Se incluyeron los estudios realizados sobre humanos, cuya fecha de publicación en Pubmed estaba comprendida entre el 1 de Enero de 2008 y el 31 de Diciembre de 2017. Debido a que la EM ha sido una enfermedad muy poco conocida y su investigación está en pleno auge actualmente, se consideraron desfasados los artículos publicados con anterioridad a dicho periodo. Para obtener desde un inicio estos artículos, se aplicaron dos filtros en la base de datos.

A continuación, fueron incluidos aquellos que evaluaban el impacto de factores de riesgo ambientales sobre la EM. Posteriormente, se incluyeron los que estudiaban el efecto de estos factores sobre la incidencia de EM, es decir, sobre su inicio. Más tarde, se incluyeron los que eran originales y seguidamente, los que habían sido realizados en un país europeo. De estos estudios, fueron incluidos aquellos que estaban traducidos a inglés o castellano y los estudios de cohortes, dado que son los que presentan mayor evidencia científica.

No se buscaron los estudios realizados sobre animales o publicados en un periodo no comprendido entre el 1 de Enero de 2008 y el 31 de Diciembre de 2017.

Atendiendo a los requisitos explicados, se excluyeron los estudios que no evaluaban el impacto de factores de riesgo ambientales sobre la enfermedad o que comprobaban el impacto de factores de riesgo genéticos sobre ella, aquellos que estudiaban el efecto de dichos factores de riesgo ambientales pero no sobre la incidencia de EM, los estudios no originales (en particular las revisiones sistemáticas y bibliográficas), los realizados en un país no europeo, los que no estaban traducidos ni en inglés ni en castellano, los que eran de casos y controles y los que cumplieron con los criterios de inclusión pero eran estudios ecológicos.

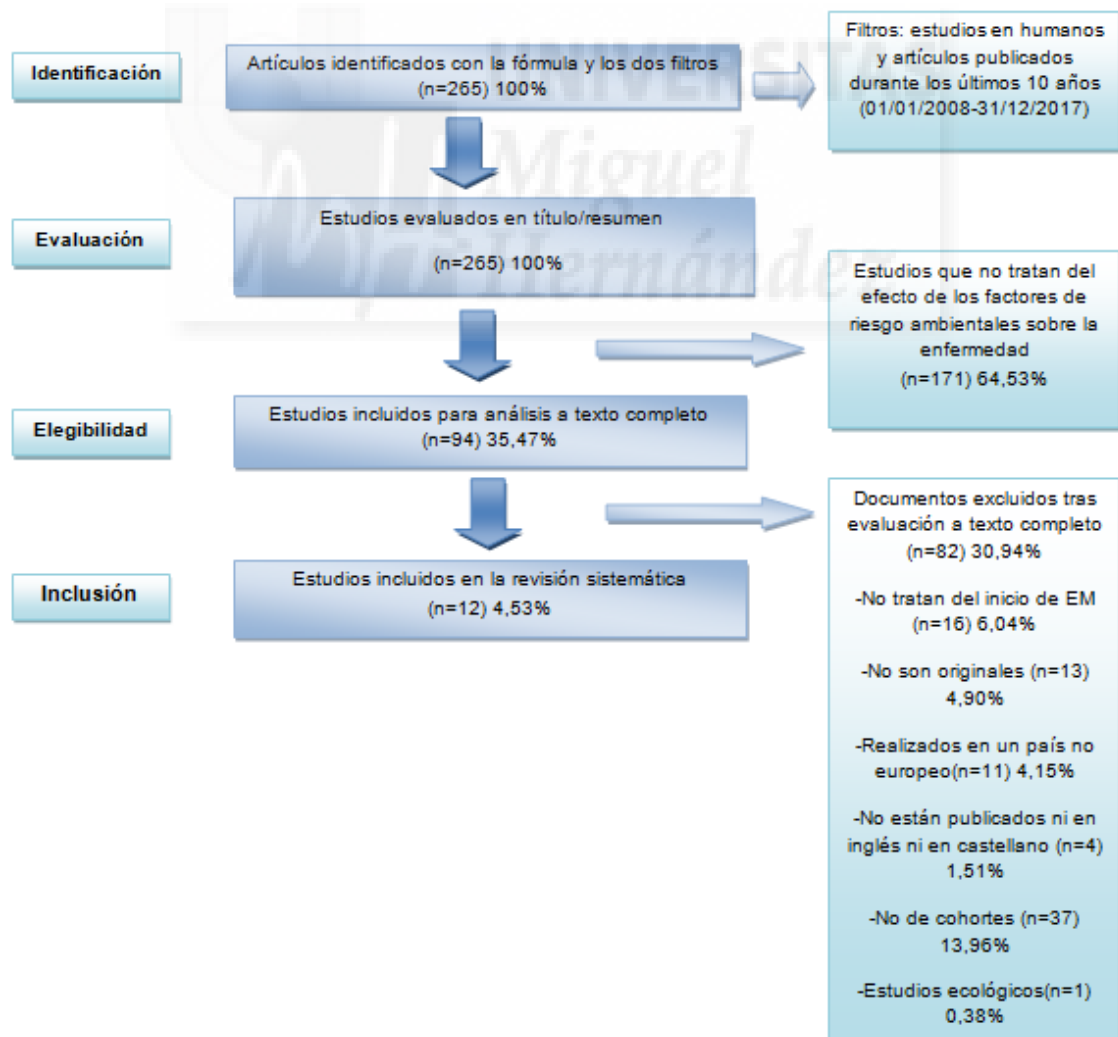
Dada la rigurosidad de los criterios mencionados, únicamente fueron incluidos 12 estudios, los cuales se analizaron a texto completo. Para evaluarlos de una forma más simple, se esquematizaron las ideas principales en dos tablas (tablas 2 y 3). Las características principales fueron incluidas en una tabla (tabla 2) y los métodos, el factor de riesgo evaluado, los resultados y las conclusiones, se esquematizaron en otra tabla (tabla 3). Las características principales que se extrajeron fueron; el primer autor, el año de publicación, el país sobre el que se realizó el estudio, su objetivo, las características de la población, el tamaño muestral y las fuentes de obtención de la población y de los datos.



4. RESULTADOS

Aplicando la fórmula y los filtros mencionados en Pubmed, se obtuvieron 265 estudios, los cuales fueron evaluados a partir del título y del resumen. Se excluyó el 64,53% de los estudios (171 artículos) por no tratar del impacto de los factores de riesgo ambientales sobre la EM. Por lo tanto, se analizó a texto completo el 35,47% (94 artículos). De estos, el 30,94% (82 artículos) fue excluido, por lo que finalmente se incluyó el 4,53% de los artículos iniciales. Es decir, del total de estudios analizados, solamente 12 cumplieron con los criterios de inclusión. Todo el procedimiento explicado puede observarse con más detalle en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión.



Descripción de los estudios incluidos.

Las características principales de los estudios finalmente seleccionados, se encuentran esquematizadas en la Tabla 2. El intervalo de tiempo de publicación en Pubmed comprende desde Enero del año 2011 hasta Octubre del año 2017. La mayor parte de los estudios se publicaron en el año 2011 (33,33%) y la mayoría de ellos fueron llevados a cabo en Dinamarca (41,67%).

El tamaño poblacional fue variado, siendo el estudio con mayor población de 2,14 millones de mujeres y de 2,24 millones de hombres y el de menor población de 2.574 personas. Es necesario mencionar que en uno de los estudios no se ha podido incluir el número poblacional, pues no constaba en el mismo artículo.



Tabla 2. Características principales de los estudios experimentales incluidos.

R	Autor Año de publicación. País.	Objetivo	Población	Tamaño muestral	Fuentes de obtención de la población.	Fuentes de obtención de los datos.
(16)	Montgomery et al. 2017. Suecia.	Evaluar el impacto de la conmoción cerebral sobre el riesgo de EM.	Pacientes nacidos desde 1964 con EM registrada hasta 2012. Cada paciente fue emparejado con 10 personas sin EM.	7.292 personas con EM. 72.920 personas sin EM. Población total: 80.212 .	Registro: -Sueco nacional de pacientes. -De pacientes hospitalizados.	Registro hospitalario de conmoción cerebral y de rotura de huesos de las extremidades.
(17)	Dobrakowski et al. 2017. Polonia.	Determinar la distribución de la frecuencia del mes de nacimiento de individuos con EM.	Hombres y mujeres con EM, según los criterios de Poser y McDonald, que vivían en Polonia.	1.758 mujeres 816 hombres Población total: 2.574 , de los cuales: -1.638 en el norte. -936 en el sur.	Registros de las unidades de EM en: -Sur de Polonia (Zabrze y Rzeszów). - Norte de Polonia (Bydgoszcz, Szczecin y Białystok).	Instituto de Meteorología y Gestión de Agua de Polonia.

R	Autor. Año de publicación. País.	Objetivo	Población	Tamaño muestral	Fuentes de obtención de la población	Fuentes de obtención de los datos
(18)	Nielsen et al. 2017. Dinamarca.	Estudiar una posible asociación entre la edad de la menarquía y el riesgo de EM.	Mujeres que estuvieron embarazadas en un periodo comprendido entre 1996 y 2002.	77.330.	Cohorte Nacional Danesa de Nacimientos.	4 entrevistas telefónicas. Registros de: -EM en Dinamarca. -Salud escolar en Copenhague. Sistema de Registro Civil Danés.
(19)	Nielsen et al. 2014. Dinamarca.	Estudiar la asociación entre la exposición a eventos estresantes antes de los 18 años y el riesgo de EM.	Daneses nacidos entre 1968 y 2011 con padres conocidos.	2.973.993	Sistema de Registro Civil de Dinamarca.	Sistema de Registro Civil de Dinamarca. Registro Danés de EM.

R	Autor. Año de publicación. País.	Objetivo	Población	Tamaño muestral	Fuentes de obtención de la población	Fuentes de obtención de los datos
(20)	Bechtold et al. 2014. Alemania y Austria.	Evaluar la prevalencia de EM en una población diabética.	Niños y adolescentes menores de 21 años con diabetes de tipo 1.	56.653.	248 centros de diabetes de Alemania (n=235) y Austria (n=13).	Encuesta multicéntrica de Diabetes Patienten Verlaufsdocumentation (DPV). Diagnóstico escrito de EM. Datos publicados de la prevalencia de EM alemana y centroeuropea.
(21)	Nielsen et al. 2013. Dinamarca.	Estudiar la asociación entre el nacimiento por cesárea y el posterior riesgo de desarrollar EM.	Personas nacidas en Dinamarca entre el 01/01/1973 y el 31/12/2005 con padres nacidos en Dinamarca.	1.727.747	Sistema de Registro Civil Danés.	Registro Danés: -Médico de Nacimientos. -De EM.

R	Autor. Año de publicación. País.	Objetivo	Población	Tamaño muestral	Fuentes de obtención de la población	Fuentes de obtención de los datos
(22)	Grytten et al. 2013. Noruega.	Averiguar si el mes de nacimiento está asociado con el riesgo de EM e investigar la posible relación entre el efecto del mes de nacimiento y la latitud.	Pacientes con EM nacidos en Noruega entre 1930 y 1979 y diagnosticados según los criterios de Poser y McDonald.	5.452.	Registro Noruego de EM Estudios de prevalencia de los condados noruegos: Vest Agder, Oslo, Hordaland, Nord-Trøndelag, Møre, Romsdal22, Nordland, y Troms y Finnmark.	Registro de Población Noruega (Statistics Norway)
(23)	Harbo-Poulsen et al. 2012. Dinamarca.	Examinar el impacto a largo plazo del uso de teléfonos móviles sobre el riesgo de EM.	Residentes daneses sin EM y suscritos a telefonía móvil desde 1982 hasta 1995. Mayores de edad antes del 01/01/1996 y con la suscripción antes de los 65 años.	405.971.	Registros de suscripciones de teléfonos móviles en Dinamarca (red de operadores daneses).	Registros Daneses de: -EM. -Central de Población.

R	Autor. Año de publicación. País.	Objetivo	Población	Tamaño muestral	Fuentes de obtención de la población	Fuentes de obtención de los datos
(24)	Nielsen et al. 2011. Dinamarca.	Evaluar la asociación entre el historial reproductivo y el riesgo de EM.	Hombres y mujeres daneses nacidos entre 1935 y 1989 y vivos en 1968 o después.	2,14 millones de mujeres y 2,24 millones de hombres.	Sistema Danés de Registro Civil.	Sistema de Registro Civil Registros Daneses de: -Altas del hospital. -Públicos o privados de fertilidad. -EM.
(25)	Ramagopalan et al. 2011. Inglaterra.	Evaluar la forma en la que las prevalencias de EM y de Mononucleosis infecciosa (MI) se relacionan con la exposición a la radiación ultravioleta (UVB).	Personas con EM admitidas en los hospitales del Servicio Nacional de Salud en Inglaterra desde 01/04/1998 hasta 31/03/2005.		Sistema Nacional de Estadísticas de Episodios Hospitalarios. Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades.	Administración Nacional de Aeronáutica y del Espacio (NASA) de Estados Unidos.

R	Autor. Año de publicación. País.	Objetivo	Población	Tamaño muestral	Fuentes de obtención de la población	Fuentes de obtención de los datos
(26)	Riise et al. 2011. Noruega	Investigar el impacto que tiene la exposición al petróleo crudo sobre el desarrollo de EM y comprobar el efecto del nivel educativo sobre el riesgo de EM.	Trabajadores registrados entre 1981 y 2003 y cuyo trabajo está relacionado con la costa o se realiza en la plataforma continental de Noruega.	-Trabajadores de alta mar= 27.900. -Población referente=365.805. -Trabajadores del petróleo en tierra= 42.657. -Población total= 436.382 .	Registro de Empleados de Noruega.	Registros Noruegos de: -EM. -Educación. Archivos de alta de departamentos neurológicos.
(27)	Handel et al. 2011. Escocia.	Examinar la epidemiología de la EM en Escocia.	Pacientes con EM registrados en 14 Juntas Estratégicas de Salud de Escocia entre 1997 y 2009.	11.094	Estadísticas de ingresos hospitalarios contruidos a partir del Scottish Morbidity Records.	Atlas del Tabaquismo en Escocia.

Abreviatura:

R: número de referencia del estudio incluido.

Análisis de los factores de riesgo analizados.

Los resultados de cada estudio, así como los métodos, los factores de riesgo y las conclusiones, se encuentran explicados en la Tabla 3.

1. Impacto de la conmoción cerebral o de la rotura de extremidades¹⁶. Se evaluó el impacto de este factor de riesgo en Suecia, mediante un estudio retrospectivo formado por una población total de 80.212 personas con EM y sin ella. Los resultados obtenidos se dividieron en dos grupos, dependiendo de la edad en que ocurrió el suceso. En los individuos que presentaron alguna conmoción cerebral durante el periodo comprendido entre el nacimiento y los diez años, no se observaron resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, si la conmoción cerebral tuvo lugar en el periodo comprendido entre los 11 y los 20 años, la OR (Odds ratio) de presentar EM fue de 1,22 (IC95%=1,05-1,42 p=0,008) para una única conmoción y de 2,33 (IC95%=1,35-4,04 p=0,002) para más de una. En el mismo estudio se evaluó el impacto de la rotura de alguna extremidad de la misma forma que anteriormente, dividiendo también dos grupos según intervalos de edad, pero no se encontraron resultados significativos en ninguno de los dos periodos evaluados.
2. Efecto del mes de nacimiento, de la latitud y de la exposición a la Vitamina D^{17,22,25,27}. La asociación entre el mes de nacimiento y el posterior desarrollo de EM está evaluada en dos de los estudios incluidos, ambos retrospectivos^{17, 22}. El primero se realizó en Polonia, con una población total de 2.574 personas con EM¹⁷. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre nacer en el periodo comprendido de Septiembre a Diciembre y el riesgo de desarrollar EM (p=0,027). Sin embargo, ni se encontraron asociaciones significativas con los meses independientes ni se observaron correlaciones entre el primer trimestre de embarazo y el mes de nacimiento (R=0,254). El segundo estudio evaluó el impacto del mes de nacimiento y de la latitud

sobre el riesgo de la enfermedad²². Se realizó en Noruega, incluyendo un total de 5.452 pacientes con EM. En los resultados se observó un riesgo del 11% mayor para los nacidos en Abril (1,11 $p=0,045$) y una asociación entre vivir en el Norte de Noruega y el riesgo de EM (OR= 1,28(1,01-1,63)). Otro estudio retrospectivo realizado en Inglaterra evaluó las correlaciones de la EM con la radiación ultravioleta y con la latitud²⁵. La correlación con el promedio anual de radiación ultravioleta fue de -0,29 (-0,17 en verano, -0,47 en otoño, -0,39 en invierno y -0,48 en primavera) y con la latitud fue de 0,46. En Escocia también se estudió la relación entre la latitud y la enfermedad, en un estudio retrospectivo formado por 11.094 pacientes con EM²⁷. En los resultados se observó una correlación de $r=0,76$ ($p=0,001$).

3. Edad de la menarquía como factor de riesgo¹⁸. El estudio se realizó en Dinamarca, sobre una población formada por 77.330 mujeres embarazadas que fueron seguidas durante casi 12 años. Se observó que el riesgo relativo (RR) de tener EM era de 1,55 (IC95%= 0,67-3,58) en las mujeres que habían tenido la menarquía antes de los 11 años, mientras que en aquellas que tuvieron la menarquía a partir de los 16 años fue de 0,52 (IC95%=0,24-1,14).
4. Impacto de los acontecimientos estresantes¹⁹. El estudio prospectivo se realizó en Dinamarca, en una población formada por 2.973.993 habitantes sin EM. Se observó que en los individuos expuestos a un evento estresante antes de los 18 años, el RR de desarrollar EM fue de 1,11 (IC95%= 1,03-1,20). Se midió el riesgo con la exposición a la muerte de los padres, de algún hermano o al divorcio de los padres. Los resultados fueron mayores en el último caso, con un RR de 1,13 (IC95%=1,04-1,23).

5. Efecto de la diabetes mellitus tipo 1²⁰. En Alemania y Austria se siguió durante más de 17 años a una población formada por 56.653 individuos menores de 21 años con diabetes mellitus tipo 1. El RR de EM que se esperaba en estos pacientes era de 3,35 (IC95%=1,56-7,21), sin embargo se observó un RR de 4,79 (IC95%=2,01-11,39).
6. Impacto del nacimiento por cesárea²¹. Se evaluó en un estudio prospectivo formado por una población de 1.727.747 personas nacidas en Dinamarca. El RR de tener EM en las personas que nacieron por cesárea fue de 1,17 (IC95%=0,92-1,46 p=0,71).
7. La utilización de los teléfonos móviles como factor de riesgo²³. El estudio prospectivo se realizó en Dinamarca, en una población formada por 405.971 personas suscritas a telefonía móvil. El resultado general del RR de EM en esta población fue de 1,06 (IC95%=0,96-1,18). Se calculó el RR después del primer año de suscripción, que fue de 1,09 (IC95%=0,76-1,56), y se comparó con el riesgo después de 7-9 y 13 años de suscripción. En el primer caso el resultado fue de 1,04 (IC95%=0,86-1,26) y en el segundo fue de 1,26 (IC95%:0,65-2,43).
8. El impacto de la maternidad y de la paternidad²⁴. En Dinamarca se realizó un estudio prospectivo formado por 2,14 millones de mujeres y 2,24 millones de hombres. Se observó que, en la población que tenía algún hijo, el RR de tener EM era de 0,76 (IC95%=0,71-0,82) en las mujeres y de 0,89 (IC95%=0,80-0,98) en los hombres. El RR por hijo adicional era de 0,87 (IC95%=0,84-0,91) en las mujeres y de 0,89 (IC95%=0,84-0,94) en los hombres. También se calculó el RR por el aumento de un año en la maternidad, que resultó ser de 0,98 (IC95%=0,97-0,99) en mujeres y de 0,96 (IC95%=0,94-0,97) en hombres.

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 encargados de la perforación. El RR de la enfermedad en los trabajadores que tenían un título de posgrado fue de 0,43 (IC95%=0,27-0,66), en comparación con aquellos que solamente habían cursado la escuela primaria. Mientras que en los que habían cursado la educación terciaria fue de 0,72 (IC95%=0,55-0,94) y en los que habían cursado niveles de educación intermedia fue de 0,88 (0,69-1,13).
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>1ºSe emparejó a cada paciente con EM con 10 personas sin EM según año de nacimiento, estado vital, sexo y región de residencia.</p> <p>2ºSe 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>3º 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>1º Se siguió a cada miembro desde que realizó la 1ª 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>2º 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>3º 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>1º Al seleccionar la muestra, se escogieron al azar 6 trabajadores generales por cada trabajador petrolero, relacionados por sexo, edad y comunidad de residencia.</p> <p>2º Se 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>3º Se 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, Canada. *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.