



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
“Dr. Dacio Crespo”

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico 2014-2015

Trabajo Fin de Grado

**Factores de riesgo en el inicio y desarrollo
de la Esclerosis Múltiple.**

(Revisión Bibliográfica)

Alumno: Irene Antolín Lobo

Tutor: D^a Isabel M^a Adán Mena

Julio, 2015

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN	2
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS.....	12
MATERIALES Y MÉTODOS	13
RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA	15
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA.....	35

RESUMEN

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica, de etiología desconocida, caracterizada por el ataque del propio sistema inmunitario al Sistema Nervioso Central. Esta revisión bibliográfica descriptiva, se centra en el estudio de diferentes variables que actúan como factores de riesgo influyentes en el inicio y desarrollo de la enfermedad. Se decidió realizar esta investigación, por ser la Esclerosis Múltiple una de las principales causas de discapacidad neurológica y física entre los adultos jóvenes, con un incremento evidente de la incidencia a nivel mundial, lo que está provocando un fuerte impacto a nivel socioeconómico. Por ello, el objetivo principal del estudio es detectar, a través de investigaciones actualizadas, aquellas variables que juegan un importante papel en el inicio y desarrollo de la Esclerosis Múltiple, con el fin de poder llevar a cabo una adecuada labor de prevención.

Se han consultado las bases de datos PubFacts, PubMed y la Biblioteca Virtual de la Salud, recopilando un conjunto de 39 artículos. También fueron consultados otros soportes de información, como libros, revistas y algunas páginas web de asociaciones específicas de Esclerosis Múltiple. Todos los artículos seleccionados, se habían publicado o habían sido revisados en la última década, eliminando aquellos sin evidencia científica o que trataban de la Encefalomiелitis Autoinmune Experimental en los animales. En los resultados, se observa que los factores de riesgo más determinantes, que juegan un importante papel en la enfermedad, son: ciertas regiones del genoma humano, el sexo femenino, las variaciones de los niveles de hormonas sexuales, el tabaquismo y vivir en zonas de elevada latitud, con poca exposición al sol, provocando un déficit de vitamina D en su población. Se concluye que a pesar de las evidencias halladas, se precisa continuar con las investigaciones.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, factores de riesgo, genética, vitamina D, tabaquismo, hormonas sexuales.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica que afecta al cerebro y a la médula espinal, que forman el sistema nervioso central (SNC). No es una patología mental, no es contagiosa y no es prevenible¹. Lo característico de esta enfermedad es la aparición de múltiples lesiones focales en áreas delimitadas de sustancia blanca, denominadas placas, en cuyo interior existe pérdida de mielina e incluso daño axonal². Constituye la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes y la segunda causa de discapacidad física en toda la población, después de los accidentes de tráfico. Los primeros síntomas se desarrollan en el mayor número de casos entre los 20 y los 40 años de edad, aunque el diagnóstico puede llegar años más tarde debido a su heterogénea sintomatología. En muy pocas ocasiones, la enfermedad aparece antes de los 10 y después de los 50 años³.

HISTORIA

Aunque el caso más antiguo conocido de una persona con posibles síntomas de EM, data del siglo XIV en Holanda, las primeras descripciones anatómicas sobre esta enfermedad no se realizaron hasta mediados del siglo XIX. En primer lugar, por Cruveilhier en el año 1835, profesor de anatomía patológica de la Universidad de París, y poco más tarde, por Craswell, patólogo británico, en 1838. Ambos realizaron estudios post-mortem y crearon unos atlas donde representaban zonas del SNC con lesiones. Pero no fue hasta el año 1868, cuando Jean-Martin Charcot realizó la descripción anatomo-clínica de lo que él llamó "*la sclérose en plaquet*", traducido al castellano como esclerosis en placas. Estas placas que él definía, son zonas donde se han producido procesos de desmielinización. Fue el primero en definir como criterio diagnóstico la triada de síntomas formada por nistagmo, temblor intencional y problemas en el lenguaje, al poco tiempo este fue abandonado por ser demasiado restrictivo. Todavía hay literatura, sobre todo francesa, que habla de EM como esclerosis en placas^{3, 4}.

REPASO ANATÓMICO

Al hablar de EM fijaremos la atención en la sustancia blanca del SNC, debido a que es la zona donde aparecen las lesiones características de esta enfermedad. La sustancia blanca está formada principalmente por prolongaciones neuronales: dendritas y axones, estos últimos son la parte de la neurona que integra y transmite toda la información recibida a través de las dendritas y procesada en los cuerpos neuronales. Estas prolongaciones axónicas se encuentran en su mayoría recubiertas de vainas de mielina, sustancia responsable de la coloración blanquecina de esta área. La mielina en el SNC está formada por el enrollamiento y compactación de la membrana plasmática de las células conocidas como oligodendrocitos sobre las fibras nerviosas. Esta sustancia al tener una estructura multilaminar segmentada y una composición lipídica facilita la transmisión y sobre todo, aumenta la velocidad de la conducción de los impulsos eléctricos en los axones de las neuronas. En el sistema nervioso periférico (SNP), los axones neuronales también están provistos de mielina, pero a diferencia del SNC, está formada por unas células denominadas de Schwann, por lo que la enfermedad no tiene ningún efecto sobre esta^{5, 6}.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La causa de esta enfermedad es desconocida, pero la hipótesis más aceptada es el resultado de la conjunción de una cierta predisposición genética y un factor ambiental desconocido, que cuando se dan en el mismo sujeto, producen una serie de alteraciones en la respuesta del sistema inmunitario. Actualmente, se están llevando a cabo numerosos estudios sobre los factores de riesgo que pueden desencadenar el inicio de la enfermedad^{1, 7}.

Aunque no se conozca cual es realmente la etiología de la EM, se sabe con certeza que se trata de una enfermedad autoinmune. Las enfermedades autoinmunes inician una respuesta inmunológica sobre elementos que constituyen el propio organismo, los cuales, por razones desconocidas, son detectados como antígenos extraños. La propuesta más aceptada es que un antígeno desconocido, probablemente de origen externo, actúa mimetizando proteínas de la mielina presente en los axones de las neuronas del SNC. Este antígeno se presentaría

sobre la superficie de los macrófagos, que junto a moléculas tipo 2 del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), estimularían la producción de linfocitos T helper o facilitadores. Es necesario para la patogenia de la enfermedad la presencia de linfocitos T anómalos, que reaccionen a autoantígenos. La barrera hematoencefálica (BHE) es una densa capa de células estrechamente unidas que recubre los capilares del SNC, para poder atravesarla es necesaria la producción de una serie de moléculas que incrementen la adhesión leucocitaria al endotelio. Una vez en el interior del SNC, se desencadenaría un ataque hacia las células nerviosas y específicamente, la destrucción de las vainas de mielina que las recubren.

La pérdida de mielina provoca un entecimiento o bloqueo de la conducción nerviosa y aumenta la sensibilidad de las fibras nerviosas a los cambios de temperatura, pero sobre todo al calor. La recuperación de las funciones neuronales se debe, en primer lugar, a la resolución de la inflamación y posteriormente, al proceso de remielinización, que no necesariamente mejora la función, ya que, en ocasiones, esta mielina presenta una composición anómala. En resumen, la fisiopatología de esta enfermedad se caracteriza por inflamación perivenosa, desmielinización, daño axonal, gliosis (proliferación astrocitaria en regiones lesionadas que deja una cicatriz) y remielinización^{3, 6, 8}.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

El curso de la EM es muy variable, este hecho dificulta la elección adecuada de tratamientos que mejoren su evolución. Para entender la diferencia entre los tipos de enfermedad que existen, es necesario aclarar una serie de conceptos.

- El brote, también denominado recaída, exacerbación o episodio, hace referencia a la aparición de signos y síntomas de disfunción neurológica, de duración superior a 24 horas, o al agravamiento significativo de síntomas preexistentes que se habían estabilizado o permanecido ausentes durante al menos 30 días.
- La remisión o periodo interbrote, se caracteriza por la mejoría o desaparición de un brote, durante al menos un mes.

- La progresión se define como deterioro neurológico continuo de duración superior a 6 meses y que no tiene relación con ningún brote⁹.

Se distinguen actualmente cuatro variedades de EM, según su curso clínico y evolución:

1. EM recurrente-remitente (EMRR): se caracteriza por episodios o brotes de duración variable (de días a semanas), más o menos reversibles en cuanto a la disfunción neurológica, que se repiten a lo largo del curso de la enfermedad y que según va pasando el tiempo van dejando secuelas más o menos reversibles. La frecuencia con la que se dan los brotes varía y es impredecible. Es el tipo de EM más frecuente (80-85%) y el más conocido.
2. EM secundaria progresiva (EMSP): aparece en ocasiones, tras 10-15 años del inicio de EMRR. Las recaídas se vuelven infrecuentes y suelen ser remplazadas por un progreso gradual de disfunción neurológica. Entre el 25-50% de las personas que comienzan con EMRR, progresan a EMSP.
3. EM primaria progresiva (EMPP): cómo el nombre indica, desde el inicio la enfermedad presenta un curso gradualmente progresivo, produciendo mayor grado de discapacidad neurológica. Las personas que la padecen (10-20%) no experimentan brotes.
4. EM progresiva recurrente (EMPR): es un subtipo de la EMPP, ya que la enfermedad se presenta gradualmente y en raras ocasiones existen exacerbaciones que destacan sobre la progresión lenta. Solo el 5% de la población afectada por EM, sigue este curso clínico.
5. EM benigna (EMB): forma de EM sobre la que existe bastante controversia ya que se inicia con uno o dos brotes con remisión completa. Se caracteriza porque las personas que la padecen preservan su capacidad funcional en el sistema neurológico 10-15 años después de la aparición de la enfermedad. En ocasiones, tras estos años deriva hacia la forma secundaria progresiva. Muchos autores la consideran una variante de la EMRR.

En general, el paciente promedio sufre en torno a dos exacerbaciones cada tres años. Los pacientes que desarrollan EMRR, tienen una mayor probabilidad por año de sufrir nuevos brotes^{2, 10, 11}.

SÍNTOMAS

En la EM existe una gran diversidad de síntomas, lo que hace muy complicado su diagnóstico precoz. Los síntomas pueden variar en cuanto a intensidad (de leves a severos), en cuanto a duración (pueden aparecer durante días, semanas o meses e ir seguidos de periodos de reducción o ausencia de los mismos) y pueden aparecer combinados de distintas formas, según el área del sistema nervioso afectado. Las lesiones no suelen producirse al azar, siendo más numerosas alrededor de los ventrículos cerebrales, por ello los síntomas más frecuentes son los motores, los visuales y los sensitivos. Al inicio de la enfermedad, habitualmente se dan síntomas leves que desaparecen sin necesidad de ningún tipo de tratamiento, con el tiempo tienden a ser más numerosos y de mayor intensidad. Hay que tener claro que, en esta enfermedad, no todos los síntomas afectan a todos los pacientes y que no hay dos personas que tengan exactamente la misma sintomatología¹, los más frecuentes son:

- Trastornos motores: espasticidad, debilidad muscular, problemas de deambulación, clonus, parapesia o hemiparesia y fatiga.
- Trastornos visuales: uno de los síntomas más frecuentes es la neuritis óptica, que puede llegar a provocar un súbito deterioro visual. Otros síntomas visuales son: diplopía, visión borrosa, distorsión del color verde y rojo, y pérdida de visión (en etapas muy avanzadas de la enfermedad).
- Trastornos sensitivos: pérdida de sensibilidad, dolor (neuralgia del trigémino), parestesias o sensaciones anormales y transitorias, tales como sensación de hormigueo, entumecimiento y ardor, en brazos y piernas.
- Síndrome cerebeloso: temblor, dismetría, nistagmo, disartria y ataxia en marcha.
- Trastornos psíquicos: principalmente trastornos emocionales, que pueden ser manifestaciones primarias del deterioro progresivo y una amenaza de exacerbaciones. El 10% de los pacientes padece depresión maniaca o paranoia, se piensa que debido a una eliminación de mielina en el tallo del encéfalo; y el 5% presenta euforia y desesperación (síndrome risa-llanto).
- Trastornos esfinterianos: estreñimiento o incontinencia fecal, micciones frecuentes o urgentes e incontinencia urinaria.

- Trastornos sexuales: problemas de erección en hombres y problemas de lubricación vaginal y anorgasmia en mujeres^{2, 12}.

En un 60% los pacientes con EM, el calor, ya sea generado por temperaturas exteriores al cuerpo o por el ejercicio, la fiebre y el estrés, puede desencadenar o empeorar los brotes. Esto se debe a que las fibras nerviosas desprovistas de mielina son mucho más sensibles a este factor. Con la eliminación del calor, el reposo y la desaparición del factor estresante, muchas veces se consigue una remisión temporal de los síntomas¹.

DIAGNÓSTICO

Esta enfermedad solo puede ser diagnosticada con total fiabilidad mediante una autopsia post-mortem o una biopsia, aunque existen criterios no invasivos para diagnosticarla con aceptable certeza². Actualmente, la EM tiene un diagnóstico fundamentalmente clínico, ya que no existe ninguna exploración complementaria cuyo resultado sea definitivo, en resumen, este se da cuando se confirma la diseminación de las lesiones características de la enfermedad en el tiempo y en el espacio, y se excluyen otras posibles etiologías. Para ello, se requiere integrar información de la historia clínica, una exploración neurológica exhaustiva y ciertas pruebas complementarias. Varios autores han creado una serie de criterios para diagnosticar la EM, como por ejemplo Schumacher en 1965 o Poser en 1983¹³. Actualmente, los más utilizados son los criterios diagnósticos de McDonald, formulados el año 2001, pero revisados posteriormente en 2010, ya que incluyen características clínicas, paraclínicas e imágenes por resonancia magnética. Según algunos estudios, estos criterios constan con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 87%¹⁴.

Las pruebas complementarias más utilizadas para el diagnóstico de la EM son: la resonancia magnética nuclear (RMN), que, con una sensibilidad de en torno al 100% para detectar las placas de desmielinización, es la prueba idónea para demostrar la diseminación temporo-espacial de estas; el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR), centrado en la determinación de bandas oligoclonales (BOC) de IgG e IgM, que parecen tener un valor predictivo en la aparición de brote; y los

potenciales evocados, que miden la velocidad de respuesta del cerebro a diferentes estímulos (los más utilizados son los auditivos, los visuales y los somatosensoriales)^{2, 11, 15}.

TRATAMIENTO

La EM es una enfermedad que a día de hoy no tiene cura, pero afortunadamente en los últimos años se han descubierto numerosos tratamientos enfocados a prevenir la discapacidad, reducir la frecuencia, la gravedad y duración de las recaídas, mejorar los síntomas y restablecer la funcionalidad. El tratamiento ideal es el que proporciona todas estas ventajas con el mínimo de efectos secundarios. El tratamiento principal se divide en 3 grupos:

- 1) Terapia modificadora de la enfermedad: estos tratamientos tienen carácter preventivo, reducen la frecuencia e intensidad de los brotes, previenen la aparición de nuevas lesiones en la RMN cerebral y pueden retrasar y reducir las discapacidades adquiridas.
 - a) Inmunomoduladores, que han demostrado en numerosos estudios una reducción del 30% en la tasa de brotes de pacientes con EMRR. Entre ellos se encuentran: el interferón beta-1a, el interferón beta-1b y el acetato de glatirámico, anteriormente conocido como copolímero I. Otros tratamientos inmunomoduladores muy utilizados a día de hoy, por ser más baratos, pero que han demostrado no tener tanta eficacia son: fingolimod, dimetilfumarato, natalizumab y alemtuzumab.
 - b) Inmunosupresores: denominados así porque producen una supresión global de la inmunidad del organismo. Al suprimir la respuesta inmune, aumenta el riesgo de padecer infecciones oportunistas. Los más utilizados son: azatioprina, ciclofosfamida, mitoxantrona y teriflunomida⁸.
- 2) Tratamiento de brotes o exacerbaciones: estos tratamientos reducen la duración y la severidad de los ataques, basándose en la administración de glucocorticoides endovenosos. Los más utilizados, en la actualidad, son la metilprednisolona por vía intravenosa y la prednisolona por vía oral. Si no hay respuesta al tratamiento con diferentes tipos de corticoides, existen otras alternativas como la plasmaféresis².

3) Tratamiento sintomático: se utilizan exclusivamente para reducir la sintomatología asociada a la enfermedad (Tabla 1).

Síntomas	Tratamientos
Temblor	Propranolol, primidona, clonazepam, isoniazida.
Fatiga	Amantadina, permolina, antidepresores, aminopiridina.
Espasticidad	Diazepam, baclofeno, gabapentina, clonazepam, tizanidina. Inyecciones de toxina botulínica en los músculos afectos o cirugía.
Neuritis óptica	Metilprednisolona, esteroides orales.
Dolor	Amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, baclofeno, topiramato.
Disfunción eréctil	Sildemafil, vardenafilo, tanafilo, apomorfina.
Disfunción vesical	Imipramida, oxibutinín, desmopresina.
Depresión	Fluoxetina, sertralina, venlafaxina.

Tabla 1.- Fármacos utilizados para el manejo de los principales síntomas de la EM.

En la actualidad, se están llevando a cabo numerosos estudios con células madre y trasplantes de médula ósea. Como novedad sobre las investigaciones que se están realizando, el fármaco experimental denominado anti-lingo-1 se encuentra en fase 3 con resultados prometedores, ya que parece restaurar la mielina eliminada por el curso de la enfermedad y con ello recuperar las funciones neurológicas ya perdidas¹⁶.

PRONÓSTICO

No es posible establecer un pronóstico particular a una persona que padece EM, pero sí se ha demostrado que existen una serie de factores clínicos influyentes. Son los llamados factores pronósticos clínicos favorables: el sexo femenino, el comienzo de la enfermedad a una edad temprana (por debajo de los 40 años), los síntomas iniciales predominantemente visuales y sensitivos, los intervalos interbrote

largos, la baja frecuencia de brotes los dos primeros años y tener una escala expandida de discapacidad (EDSS) baja a los 2-5 años. Respecto a las pruebas complementarias diagnósticas, la ausencia o bajo número de BOC en el LCR es un indicador de pronóstico favorable a largo plazo, en cambio la presencia de solo tres lesiones o placas en sustancia blanca es un indicador negativo. La forma de EMRR tiene mejor pronóstico que la forma primaria progresiva, lo que se debe, dependiendo del curso clínico de ambas, a que la segunda no responde a tratamientos modificadores de la enfermedad^{1, 2, 3, 4}.

EPIDEMIOLOGÍA

La EM es la enfermedad crónica de carácter neurológico más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica. Los estudios de prevalencia han permitido apreciar una distribución irregular de esta patología en el mundo. La mayor frecuencia se da entre los 40 y 60 grados de latitud norte, sucediendo un fenómeno similar en el hemisferio sur. En 1975, el Dr. Kurtzke, conocido por sus investigaciones sobre la EM, clasificó las regiones del mundo según la prevalencia de esta enfermedad basándose en los artículos publicados hasta la fecha:

- Alta prevalencia (más de 30 casos por 100.000 habitantes): la mayor parte del norte y centro de Europa, norte de Estados Unidos, sur de Canadá y el sur de Australia y Nueva Zelanda.
- Prevalencia intermedia (de 5 a 30 casos por 100.000 habitantes): sur de Europa, sur de Estados Unidos, algunas partes del norte y sur de África, Oriente Medio y la India.
- Baja prevalencia (menos de 5 casos por 100.000 habitantes): Japón, China, Sudamérica y resto de América Latina¹⁷.

Los estudios más recientes demuestran que existe un gradiente de latitud, pero que no es tan pronunciado como marcó Kurtzke⁷. Según el "Atlas de la EM", estudio más amplio a nivel mundial de la epidemiología de la EM, publicado en 2008 y revisado en 2013, se estima que el número de personas con EM en todo el mundo ha aumentado a 2,3 millones, y que las mujeres tienen el doble de probabilidades de tener EM que los hombres (en algunos países las mujeres llegan a ser incluso 3

veces más propensas)¹⁸. En Europa, la cifra ha superado ya los 400.000 casos, y en España, Fernández O. afirmó que en los últimos 15 años, la prevalencia ha pasado a ser de 50 a 120 por cada 100.000 habitantes, aumentando la cifra de personas que presentan esta enfermedad, aproximadamente, de 30.000 a 45.000^{19, 20}.

Generalmente, en la población, la probabilidad de adquirir EM es inferior al 0,1%. Sin embargo, se ha demostrado que aunque la enfermedad no se hereda con un patrón mendeliano, el 15% de pacientes tienen un familiar afecto. En el caso de gemelos idénticos, la probabilidad aumenta hasta un 30%².

JUSTIFICACIÓN

La EM constituye una de las principales causas de discapacidad tanto neurológica como física en adultos jóvenes a nivel mundial, además, es la causa más frecuente de enfermedad por alteración de la mielina en el SNC. El 50% de los pacientes es incapaz de caminar a los 15 años del diagnóstico y el 80% a los 30 años¹.

La incidencia y prevalencia de EM está aumentando a nivel mundial, hace un tiempo, existía controversia sobre si este incremento de casos se debía a la mejora de la calidad de la asistencia sanitaria, al diagnóstico precoz y eficiente de la enfermedad y a la existencia de mayor información sobre esta, pero tras ser analizadas todas estas variables se ha comprobado que el aumento de la prevalencia es real. España es una zona de riesgo creciente, ya que cada año se diagnostican alrededor de 1.800 casos nuevos²¹.

Los costes económicos, sociales y médicos asociados a la enfermedad son notables. Según datos del Ministerio de Sanidad, en España, tan solo el coste del tratamiento de la enfermedad se sitúa anualmente en unos 1.200 millones de euros, con un coste medio por paciente de entre 15.000 y 60.000, dependiendo de la gravedad del cuadro. Estos datos son similares a los del resto de Europa²².

Además, la expectativa de vida tras el diagnóstico es de 35 años; globalmente, produce una reducción aproximada de edad de unos 9 años en varones y hasta 14

años en mujeres. La muerte no se atribuye al proceso clínico de la enfermedad, sino a las complicaciones que se adquieren en su desarrollo⁸.

Actualmente, no se conoce cuál es la causa exacta de la enfermedad, pero se afirma que es multifactorial por lo que es importante estudiar los factores de riesgo que pueden desencadenar la enfermedad o empeorar el desarrollo de esta, ya que su conocimiento y modificación permitirían una reducción notable de aspectos como la incidencia de la enfermedad o los costes del tratamiento e incluso mejoraría la expectativa de vida de los pacientes con EM. Hoy en día, se están llevando a cabo infinidad de estudios sobre este tema debido a su relevancia.

Desde el punto de vista de la enfermería, el conocimiento de los factores de riesgo de la EM y su capacidad de modificación, tiene gran importancia, ya que a través de actividades de promoción de la salud y la educación sanitaria, se podrían llevar a cabo programas de prevención minimizando el impacto de la enfermedad y la discapacidad ocasionada.

OBJETIVOS

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica descriptiva es recopilar información sobre investigaciones recientes acerca de los factores de riesgo influyentes en el inicio y desarrollo de la EM.

Secundariamente y de forma más específica, se ha querido dar a conocer la enfermedad a aquellos profesionales sanitarios o personal interesado de un modo concreto y actual, incidiendo en los factores de riesgo. Asimismo, se pretende detectar, a través de estudios recientes, qué factores de riesgo de todos los que se están barajando son los más determinantes, si existe la capacidad de prevenirlos y de qué manera.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo es una revisión bibliográfica descriptiva cuyo propósito es informar al lector de los resultados obtenidos en recientes investigaciones sobre los factores de riesgo determinantes en el inicio y desarrollo de la EM; para ello se han utilizado diferentes tipos de materiales, como artículos, libros, bibliotecas virtuales y páginas de Internet. Los pasos que se han seguido en este proceso se describen a continuación.

En primer lugar, se definió la pregunta a la que se quiso responder con el desarrollo del trabajo. Para la formulación de esta nos ayudamos del formato “PICO” de Sackett (Tabla 2).

REGLA PICO	
Paciente	Personas con EM.
Intervención	Investigación sobre presencia de factores de riesgo.
Comparación	No presencia de los factores de riesgo.
Outcome (resultado)	Inicio y desarrollo de la EM.

Tabla 2. – Formulación de la pregunta PICO.

La pregunta formulada fue: ¿Cuáles son los factores de riesgo y cómo influyen en el inicio y desarrollo de la EM?

En segundo lugar, se realizó una búsqueda de los descriptores más adecuados (Tabla 3) para obtener los resultados deseados en DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MESH (Medical Subject Headings). Una vez obtenidos, se procedió a la realizar la búsqueda de los documentos necesarios para realizar la revisión bibliográfica, la cual duró los meses de mayo y junio de 2015.

Para dirigir los motores de búsqueda se utilizaron los descriptores junto a los booleanos de intersección “AND”, de unión “OR” y de exclusión “NOT”, activando filtros para mostrar artículos de reciente publicación, que se hubieran realizado en los últimos 5 años. No se acotaron los resultados por idioma, ni por tipo de estudio, pero sí se limitó la búsqueda para acceder a artículos de texto completo gratuito. Se

excluyeron todos los resultados obtenidos sobre la encefalomiелitis alérgica experimental, modelo animal para la EM.

TESAUROS	
ESPAÑOL	INGLÉS
Esclerosis Múltiple	<i>Multiple Sclerosis</i>
Encefalomiелitis Autoinmune Experimental	<i>Encephalomyelitis Autoimmune Experimental</i>
Epidemiología	<i>Epidemiology</i>
Factores de riesgo	<i>Risk Factors</i>
Genética	<i>Genetics</i>
Medio ambiente	<i>Environment</i>
Género	<i>Gender</i>
Sexo	<i>Sex</i>
Mujeres	<i>Women</i>
Hormonas	<i>Hormones</i>
Antígenos HLA	<i>HLA antigens</i>
Radiación solar	<i>Solar radiation</i>
Latitud	<i>Latitude</i>
Vitamina D	<i>Vitamin D</i>
Obesidad	<i>Obesity</i>
Dieta	<i>Diet</i>
Fumar	<i>Smoking</i>
Tabaco	<i>Tobacco</i>
Herpesvirus humano 4 (virus Epstein-Barr)	<i>Herpesvirus 4, humans</i>
Antígenos de grupos sanguíneos	<i>Blood groups antigens</i>
Estilo de vida	<i>Lifestyle</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>

Tabla 3. – Tesauros en los idiomas español e inglés.

Las bases de datos bibliográficas consultadas fueron: Biblioteca Virtual en Salud, BVS (Tabla 4), PubFacts (Tabla 5) y PubMed (Tabla 6). En el proceso de selección, primero se desecharon aquellos artículos cuyo título no guardaba relación con los objetivos establecidos para el trabajo. Después se continuó con la lectura de los resúmenes, seleccionado aquellos con la información pertinente para responder a la pregunta planteada. Una vez obtenidos los artículos definitivos para la realización de la revisión bibliográfica, se llevó a cabo una lectura crítica de todos ellos, con el fin de evaluar la evidencia aportada. También, se consultaron diversos libros, revistas y páginas de Internet de asociaciones especializadas en el tema.

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

A continuación, se muestran los resultados obtenidos mediante la búsqueda realizada en las bases de datos de bibliografía citadas anteriormente, mediante tablas que recogen las palabras utilizadas para encontrar los diferentes artículos, indicando los resultados totales (Nº TOTAL), cuáles de ellos han sido seleccionados (Nº SELECCIÓN) y cuál es su referencia bibliográfica (Nº REF.) en este trabajo.

BASE DE DATOS: BVS (Medline+Cochrane+IBECs+LILACS+SciELO)			
BÚSQUEDA	Nº TOTAL	Nº SELECCIÓN	Nº REF.
Multiple Sclerosis	63.777		
Multiple Sclerosis AND genetics.	8.249		
Multiple Sclerosis AND genetics. Filtro: texto completo, años 2010-2015.	2.531		
Multiple Sclerosis AND genetics (HLA). Filtro: texto completo, años 2010-2015.	246	2	31 33
Multiple Sclerosis AND genetics (HLA-DRB1). Filtro: texto completo, años 2010-2015.	146	1	32
Multiple Sclerosis AND (solar radiation and vitamin D). Filtro: texto completo, años 2010-2015.	18	2	37 41
Multiple Sclerosis AND month of birth.	48	2	44 45
Multiple Sclerosis AND smoking. Filtro: texto completo disponible.	201		
Multiple Sclerosis AND smoking. Filtro: texto completo, años 2010-2015.	164	1	50
Multiple Sclerosis AND antigens blood groups. Filtro: texto completo disponible.	44	1	58
Multiple Sclerosis AND Helicobacter pylori	33	1	63

Tabla 4. – Resultados búsqueda en BVS.

BASE DE DATOS: <i>PubFacts</i>			
BÚSQUEDA	Nº TOTAL	Nº SELECCIÓN	Nº REF.
Multiple Sclerosis	65.746		
Risk factors of Multiple Sclerosis	3.184		
Distribution of Multiple Sclerosis	2.510		
Global distribution of Multiple Sclerosis	42	1	18
Genetics in Multiple Sclerosis	9.256		
Importance of HLA in Multiple Sclerosis	96	1	27
Multiple Sclerosis and Epstein-Barr Virus	552		
Types of Multiple Sclerosis and Epstein-Barr Virus	14	1	52
Multiple Sclerosis and vitamin A	53		
Role of vitamin A in Multiple Sclerosis	19	1	59

Tabla 5. – Resultados de la búsqueda en PubFacts.

BASE DE DATOS: <i>PuBMed</i>			
BÚSQUEDA	Nº TOTAL	Nº SELECCIÓN	Nº REF.
Multiple Sclerosis.	65.766		
Multiple Sclerosis AND genetics.	9.256		
Multiple Sclerosis AND (genetics OR HLA antigens).	928	3	23 26
Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.			28
Multiple Sclerosis AND (genetics NOT HLA antigens).	819	2	29 30
Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.			
Multiple Sclerosis AND (gender OR sex OR women).	360	2	34 35
Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.			
Multiple Sclerosis AND (women OR hormones).	207	1	36
Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.			

BASE DE DATOS: PubMed (Continuación)			
BÚSQUEDA	Nº TOTAL	Nº SELECCIÓN	Nº REF.
Multiple Sclerosis AND vitamin D. Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.	98		
(Multiple Sclerosis NOT Encephalomyelitis Autoimmune Experimental) AND vitamin D. Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.	87	3	38 39 40
Multiple Sclerosis AND (vitamin D and solar radiation OR latitude). Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.	16	2	42 43
Multiple Sclerosis AND (smoking OR tobacco). Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.	52	5	46 47 48 49 61
Multiple Sclerosis AND herpesvirus 4, humans. Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.	43	2	51 53
Multiple Sclerosis AND (diet OR obesity). Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.	51	2	54 55
Multiple Sclerosis AND environmental risk factors. Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.	83	2	57 60
Multiple Sclerosis AND life style. Filtros: fecha de publicación 5 años, texto completo gratuito y seres humanos.	13	1	62

Tabla 6. – Resultados búsqueda en PubMed.

En las bases de datos bibliográficas, se seleccionaron un total de 39 artículos:

- 12 revisiones bibliográficas, correspondientes a las referencias nº: 23, 31, 33, 34, 36, 37, 39, 43, 50, 51, 57 y 59.
- 11 estudios de cohortes prospectivos, correspondientes a las referencias nº: 18, 26, 27, 28, 35, 40, 44, 47, 48, 49 y 54.
- 10 estudios de casos y controles, correspondientes a las referencias nº: 32, 41, 46, 52, 55, 58, 60, 61, 62 y 63.
- 2 estudios de asociación, correspondientes a las referencias nº: 29 y 30.
- 2 meta-análisis, correspondientes a las referencias nº: 42 y 53.
- 1 estudio transversal retrospectivo, correspondiente a la referencia nº: 45.
- 1 ensayo clínico, correspondiente a la referencia nº: 38.

Además, se utilizaron otras 8 fuentes de información, acotadas a los últimos 10 años: la página web de la Organización Mundial de la Salud (referencia nº 24), 2 libros (referencias nº: 1 y 56) y 5 revistas relacionadas con la EM (referencias nº: 2, 3, 6, 19 y 25).

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Siempre se ha hablado de una cierta predisposición genética a padecer EM, actualmente, se confirma que esta no es suficiente para padecerla a pesar de jugar un papel importante. Existen factores ambientales que van a condicionar no solo la aparición de la enfermedad, sino también su pronóstico y su evolución. En definitiva, el riesgo de padecer EM que posee una determinada persona, resulta de la interacción de factores genéticos propios y factores ambientales²³.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad²⁴. Es importante resaltar que todos estos factores son asociados, es decir, que ningún factor ha resultado ser el causante de la enfermedad por sí solo, por ello el objetivo actual de numerosas investigaciones es estudiar la asociación de factores de riesgo que se conoce que juegan un papel determinante en el desarrollo de la enfermedad²³.

GENÉTICA

La EM no es una enfermedad hereditaria monogénica, es decir, no se transmite de padres a hijos mediante un gen conocido. Sin embargo, sí que se está observando una cierta predisposición familiar. Tras múltiples estudios del genoma humano, se ha llegado a la conclusión de que la susceptibilidad de padecer esta enfermedad está determinada por la asociación de genes múltiples, y no por un gen único. La probabilidad de adquirir EM en la población general es inferior al 0'1%, pero si se tiene un familiar de primer grado la probabilidad aumenta hasta un 3%²⁵.

En marzo de 2011, en nombre de la Red de Enfermedades Desmielinizantes Pediátrica Canadiense, varios investigadores realizaron un estudio prospectivo con 266 niños que presentaban Síndrome de Desmielinización Adquirida y 196 niños sanos. Ya desde 1970, se conoce la influencia en el desarrollo de la enfermedad de un grupo de genes en el cromosoma 6, conocido como CMH, encargado de la producción de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y principalmente del grupo HLA-DRB1. Durante un seguimiento medio de 3 años, se concluyó que los niños que

albergaban el alelo HLA-DRB1*15, fueron más propensos a desarrollar EM, y principalmente los niños con ascendencia europea²⁶.

En 2012, el departamento de Neurología de la Academia de Medicina de la Universidad Lituana de Ciencias de la Salud, realizó un estudio prospectivo de 120 pacientes con EM. El objetivo del estudio fue investigar la influencia de los alelos HLA-DRB1 en las características clínicas y la discapacidad de los pacientes con esta patología. Los resultados concluyeron que el alelo HLA-DRB1*15 tenía una relación significativa con la aparición de los primeros síntomas a una edad más temprana y que el alelo HLA-DRB1*08 era más frecuente en los pacientes con EMRR, aunque se asociaba a una menor tasa de recaída, un menor grado de discapacidad y un índice de IgG más bajo, que los pacientes que presentaban el alelo HLA-DRB1*15²⁷.

Este mismo año se completó un estudio sobre la importancia del HLA, en el departamento de Neurociencia Clínica del Instituto Karolinska en Suecia, que contó con 1.784 pacientes de EM y 1.660 controles sanos, los cuales fueron genotipados para HLA-A, HLA-B, HLA-C Y HLA-DRB1. Al igual que en el estudio anterior, el alelo HLA-DRB1*15, confirma multiplicar el riesgo de padecer EM a los individuos que lo portan, pero también concluye un efecto protector en el alelo HLA-A*02²⁸.

En junio de 2013, se publicaron dos estudios relevantes, el primero se llevó a cabo en Berlín, Alemania, por el Consorcio Internacional de Genética en la Esclerosis Múltiple. En este participaron, tras el control de calidad, 8.499 casos de EM, 8.765 controles sin relación (pero todos ellos con ascendencia europea), y 958 tríos del Reino Unido. El objetivo era evidenciar la asociación de riesgo de 5 loci genéticos (MAMBA, CXCR5, SOX6, RPS6KB1 Y ZBTB46). Se concluyó con evidencia, que estos loci se asocian a la susceptibilidad de desarrollar EM²⁹. El segundo estudio, realizado en Italia por varias entidades como el Multiple Sclerosis Centre, llevó a cabo un genotipado de 1.115 pacientes italianos para HLA-DRB1*15 y HLA-A*02, el objetivo fue averiguar la influencia de estos alelos en la producción de BOC en LCR, resultando estar aumentada en los pacientes que poseían el primer alelo³⁰.

En el Manual de Neurología Clínica, editado por el Departamento de Neurología de la Universidad de California en San Francisco, publicado el año 2014, se resume que el alelo de riesgo primario para desarrollar EM es HLA-DRB1*15, aunque existen otros alelos influyentes en la susceptibilidad a esta enfermedad. También cita que los estudios de asociación del genoma estiman que puedan existir cerca de 200 genes implicados en el desarrollo de EM y que la mayoría de los genes identificados influyen en las funciones inmunológicas del individuo³¹.

En conclusión, actualmente se conoce que la genética juega un papel importante como factor de riesgo en la EM, pero todavía no se conoce que regiones exactamente son las causantes. Hay evidencia de que los genes influyentes en los procesos inmunes determinan este riesgo, sobre todo los pertenecientes al CMH, como el alelo HLA-DRB1*15, sin embargo están aumentando los estudios de genes influyentes fuera de este complejo.

SEXO

El hecho de que la EM afecta más al sexo femenino que al masculino, se lleva evidenciando desde hace años, pero en las últimas décadas, los estudios epidemiológicos reportan que esta diferencia de género ha aumentado considerablemente. Fernández O. publicó un libro en 2012, en el cuál afirmaba que la razón de prevalencia de la enfermedad ha aumentado de 2,3 a 3'5 mujeres por hombre afectado en la población mundial, lo que indica un aumento de la incidencia entre el género femenino, sin afectar al masculino. Descubrir las causas de este hecho es una de las áreas de investigación sobre la EM más activas en la actualidad¹.

Como se mencionó en el apartado anterior, en el desarrollo de la EM interviene un factor genético, los estudios realizados hasta ahora no han encontrado diferencias genéticas claras entre ambos géneros. Se piensa que la diferencia reside en la manera de expresar los diferentes genes involucrados en la enfermedad. Un estudio realizado el año 2012 por el departamento de Neurología de la Academia Cal-Medi de la Universidad Lituana de Ciencias de la Salud, investigaba en una muestra de 120 casos de EM y 120 controles sanos sin relación, la influencia de la

genética en la EM. Se observó que las mujeres con esta enfermedad presentaba más frecuentemente el alelo HLA-DRB1*15 en su genoma, que los hombres³².

Sin embargo en el mismo año, un artículo de revisión realizado por Goodin D., director del Centro de Esclerosis Múltiple de la Universidad de California, exponía que los hombres son genéticamente más propensos a ser susceptibles a la enfermedad que las mujeres, aunque las mujeres susceptibles tienen más del doble de probabilidades de desarrollar realmente EM, en comparación a los hombres susceptibles. Finalmente, resume que esto se debe a que las mujeres son más sensibles a los factores ambientales implicados en la patogénesis de la enfermedad³³.

En julio de 2013, los autores Harbo H.F., Oro R. y Tintoré M., publicaron una revisión centrada en todos los aspectos influyentes en la EM que generaban más susceptibilidad en el sexo femenino, que en el masculino. Los primeros factores abarcados fueron los ambientales, concluyendo que una baja exposición solar o niveles bajos de vitamina D repercuten más negativamente en mujeres que en hombres. Otro de los aspectos que trataban era la diferencia en el sistema inmune según el sexo, resultando poseer mayor susceptibilidad las mujeres para desarrollar procesos autoinmunes, esto se debe a que presentan una mayor respuesta inmunológica ante varios estímulos o antígenos propios. Por último, hablaban de la influencia positiva de niveles altos de hormonas sexuales, así durante el embarazo, debido a esta subida, no se producen recaídas, pero tras el parto y al producirse una bajada de estas, la tasa de brotes se eleva de nuevo sin repercutir en el curso clínico de la enfermedad³⁴.

Se ha demostrado que el sexo no solo influye en el inicio de la enfermedad, sino que también determina el curso clínico y el índice de recaídas. En diciembre de 2013, fue realizado un estudio por el departamento de Medicina de la Universidad de Melbourne, Australia, cuyo objetivo fue evaluar las diferencias de sexo en el desarrollo de la enfermedad. La cohorte de estudio fueron 11.570 pacientes con EMRR y 881 pacientes con EMPP. Entre los pacientes con EMRR, se observó que esta forma se daba mayormente en mujeres, y que la frecuencia de recaída fue un

17,7% superior que en los hombres, sin embargo el número de hombres con EMPP era superior al de mujeres³⁵.

En junio de 2015, Airas L. publicó un artículo de revisión en la revista *Acta Neurológica Scandinavica*, que habla de los cambios hormonales e inmunológicos relacionados con el género en la EM. Estudios científicos han evidenciado la influencia de las hormonas sexuales (estrógenos, progestágenos y testosterona) en la respuesta inmune, es por ello que la sospecha del aumento de los niveles de estas como factor protector durante el embarazo cada vez está tomando más relevancia. Actualmente, se están llevando a cabo tratamientos con dosis altas de estrógenos, reportando ciertos beneficios, pero a la vez algunos riesgos³⁶.

En conclusión, existe una evidencia clara de que la EM afecta más a mujeres que a hombres, no sólo en el inicio de la enfermedad, sino también en su curso clínico. Sin embargo, actualmente, se desconoce el porqué de esta diferencia. Las investigaciones actuales resumen que este hecho se debe a diferentes causas, principalmente, anteponen el papel que ejercen ciertas hormonas femeninas en el desarrollo de la enfermedad, respaldado por el bajo índice de recaídas durante el embarazo, situación en la cual se encuentran más elevadas estas hormonas. En un segundo plano, se encuentra la genética y ciertos factores ambientales a los cuales parecen ser más susceptibles las mujeres.

VITAMINA D

La vitamina D es conocida por su papel fundamental en el metabolismo del calcio, así como en la formación y estructura de los huesos. Actualmente, se conoce que además, posee importante relevancia a nivel inmunológico, actuando como inmunomodulador. Se está viendo que cada vez más población carece de niveles adecuados de esta vitamina y que a su vez, está aumentando considerablemente la incidencia de ciertas enfermedades, hecho por el cual muchos investigadores están realizando grandes esfuerzos para correlacionar estos dos sucesos. En la EM, la hipovitaminosis D como factor de riesgo tendría una gran importancia, debido a que su corrección podría ayudar a prevenir y tratar la EM. Se ha comprobado que niveles bajos de vitamina D están relacionados con un aumento del riesgo de padecer EM,

pero todavía no se ha evidenciado que la administración de suplementos mejore su evolución³⁷.

En 2012, el departamento de Neurología de la Universidad de Turku en Finlandia, publicó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 66 pacientes con EM. En el grupo que se administraba vitamina D, los pacientes mostraron menos lesiones nuevas y una mejora de las ya presentes en la RMN. La conclusión del estudio fue que agregar suplementos de vitamina D3 al tratamiento de interferón produciría una reducción de la actividad propia de la enfermedad en la RMN³⁸.

Un artículo de revisión publicado en 2013 en la revista “Neurología Argentina”, recoge los resultados de cinco estudios que investigaban la suplementación vitamínica en la EM. Cuatro de cinco no evidenciaban un efecto beneficioso, sin embargo la heterogeneidad de las dosis administradas y las variables de los grupos de muestreo, sugieren la realización de estudios más amplios con un mayor seguimiento. Esta revisión también habla del riesgo que conlleva suplementar la dieta con elevadas unidades de vitamina D, derivando a una hipervitaminosis que aumenta los niveles de calcio en sangre, produciendo graves complicaciones³⁹.

En diciembre de 2014, el departamento de Neurología del Hospital de Nîmes en Francia, realizó un estudio de cohortes prospectivo que incluía 181 pacientes con EM que no habían recibido ninguna suplementación de vitamina D. Se comparó el nivel de discapacidad (mediante la escala EDSS) con los niveles en plasma de esta vitamina. El resultado fue que los pacientes con menores niveles de vitamina D, tenían una puntuación más alta. Las personas con EMRR tenían niveles más elevados y por ello menos discapacidad. Este estudio sugiere la administración de suplementos vitamínicos como medida para influir en el curso clínico de la enfermedad⁴⁰.

En conclusión, se conoce que los niveles bajos de vitamina D aumentan el riesgo de padecer EM, sin embargo, no hay evidencias reales de que la ingesta de suplementos sea eficaz en la mejora del desarrollo de la enfermedad, salvo que los pacientes tengan un déficit y sea necesario corregirlo.

LATITUD Y EXPOSICIÓN AL SOL

Ya en 1975, cuando el Dr. Kurtzke publicó un estudio de prevalencia a nivel mundial, en el cual diferenciaba zonas de bajo, medio y alto riesgo, se pudo observar que según se alejaba del ecuador aumentaba la prevalencia de EM. Hoy en día se conoce que las personas que viven en latitudes más altas poseen mayor riesgo de desarrollar EM¹⁸.

Como curiosidad, ya que no existe evidencia científica sobre ello, hay artículos que mencionan que el lugar de residencia sólo influye hasta la edad de 15 años, es decir, si una persona vive en una zona de bajo riesgo (cerca del ecuador) y se traslada a una de alto riesgo (latitudes más altas), antes de los 15 años, tiende a adoptar el riesgo de la nueva zona. En cambio, si el traslado se realiza después de esta edad, el individuo conserva el riesgo del lugar de origen⁶. En el año 2010, se llevó a cabo un estudio de casos y controles emparejados por el Instituto de Neurología de Limoges en Francia, en el que reclutaron 551 sujetos de Cuba, Martinica y Sicilia durante un periodo de 1 año. El objetivo era confirmar el papel protector de la exposición solar en niños menores de 15 años para la EM. Los casos de mayor exposición al sol en la infancia se asociaron con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad⁴¹.

En 2011, se publicó un meta-análisis realizado por Simpson S., Blizzard L., Otahal P., Van der Mei I. y Taylor B., que constituye la revisión más completa de prevalencia de EM hasta la fecha. Estos autores incluyeron 650 estimaciones de prevalencia de 321 estudios revisados por pares. Como resultado se confirmó la asociación positiva y estadísticamente significativa entre la prevalencia de EM y la latitud a nivel mundial. También mencionaron que existen excepciones en ciertas regiones, que probablemente resulten de variaciones genéticas y diferencias en hábitos socioculturales⁴².

Al verse que en latitudes altas el riesgo de adquirir EM es superior, se relacionó directamente este riesgo con la radiación ultravioleta, dando por hecho que la exposición al sol repercute inversamente en la susceptibilidad de padecer EM. Por ello, en lugares más soleados de latitudes más bajas, existe un menor riesgo. En un

artículo de revisión, completado el año 2012, por Schawalfenberg G., se explica por qué la exposición solar guarda relación con el riesgo de desarrollar EM. La principal fuente de obtención de vitamina D es a través de la producción del propio organismo y para sintetizar esta vitamina es necesario recibir radiación ultravioleta procedente del sol. Por lo tanto, si una persona no recibe radiación solar, producirá menos vitamina D, aumentando así el riesgo de padecer la enfermedad. También menciona que países que no poseen tanta exposición al sol, como son los situados en latitudes más elevadas, deben tener especial precaución con los niveles de esta vitamina, siendo una solución el consumo de pescados grasos, debido a su riqueza en ella⁴³.

En conclusión, está comprobado que el riesgo de desarrollar EM aumenta al situarse en latitudes más elevadas, la hipótesis más aceptada en la actualidad, es que las personas residentes en estas zonas, reciben menos radiación ultravioleta y por ello sintetizan menos vitamina D.

MES DE NACIMIENTO

Se piensa que el mes de nacimiento es un factor de riesgo posible para desarrollar EM, señalando, la mayoría de las revisiones, que los nacidos en primavera, entre los meses de abril y mayo, poseen mayor riesgo³. Pero no todos los estudios confirman esta hipótesis, como por ejemplo un estudio realizado en el año 2010, por el Centro Nacional de Epidemiología y Salud de la Población de la Universidad Nacional de Australia, que en una muestra de 1.524 pacientes con EM, concluye que el mes de nacimiento no guarda una relación directa con la susceptibilidad de contraer la enfermedad⁴⁴.

Más recientemente incluyendo la importancia de la vitamina D, un estudio retrospectivo transversal realizado por varios profesionales del Hospital São Lucas en Brasil, el año 2013, sí que relacionó la temporada de nacimiento con la EM. En una muestra de 2.257 pacientes con EM clínicamente definida, se pudo objetivar que efectivamente el número de casos aumentaba en primavera y disminuía en otoño. Se piensa que estos resultados están relacionados con los niveles de vitamina D que posee la madre durante el embarazo, ya que si el niño nace en primavera, esta ha tenido menos exposición al sol durante su periodo gestacional⁴⁵.

En conclusión, a pesar de no existir suficiente evidencia se apoya el hecho de que una menor exposición al sol de una mujer gestante y por ello unos niveles bajos de vitamina D, puedan aumentar las probabilidades en el niño de desarrollar EM en un futuro.

TABACO

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo más establecidos para la EM. Las personas que fuman de 20 a 40 cigarrillos por día tienen duplicado el riesgo de desarrollar la enfermedad comparado a los no fumadores, además no sólo influye en el inicio, sino que este hábito también empeora la progresión. Se ha descubierto que el humo del tabaco activa ciertos componentes inmunológicos que pueden estar relacionados directamente con la fisiopatología de la enfermedad, también tiene efectos antiestrogénicos (en la actualidad se cree que niveles altos de estrógenos protegen al individuo de sufrir nuevos brotes)⁶.

En el 2013, Hedström AK., Hillert E., Olsson T. y Alfredsson L. publicaron un estudio de casos y controles en la población sueca. Para ello, se recogieron 7.883 casos de EM y 9.264 controles sanos, el objetivo del estudio fue investigar si el inicio, la duración, la intensidad y la dosis acumulada de fumar influían directamente en la aparición de la enfermedad. Los resultados fueron que existía una asociación dosis-respuesta clara entre la dosis acumulada de fumar y el riesgo de EM. Si una persona deja de fumar el riesgo comienza a descender progresivamente, se observó que tras 10 años del abandono del hábito de fumar, el riesgo se iguala al de las personas no fumadoras. De las variables de estudio, la que resultó tener menos relevancia fue la edad en la que se había comenzado a fumar⁴⁶.

Se piensa, aun existiendo cierta controversia, que los pacientes que fuman tienen peor evolución y mayor número de lesiones en RMN, al igual que un incremento de la atrofia cerebral. Para ver la influencia del tabaco en el curso clínico de la enfermedad exponemos dos estudios. El primero es un estudio de cohortes en el Reino Unido, realizado por la división académica de Neurología Clínica de la Universidad de Nottingham en 2013, la conclusión en una muestra de 895 personas con EM, fue que los fumadores que presentaban la enfermedad acumulaban más

discapacidad en un periodo de tiempo más corto y sufrían una enfermedad más grave que los que nunca habían fumado⁴⁷. El segundo estudio realizado en el año 2014 por el departamento de neurología de la Facultad de Medicina de Estambul, Turquía, comprobó en 72 pacientes que los grandes fumadores presentaban mayor deterioro cognitivo que los no fumadores⁴⁸.

Otro aspecto asociado al consumo de tabaco, es el aumento de la mortalidad en pacientes con EM. Mediante un estudio de cohortes realizado también por la división académica de Neurociencia Clínica de la Universidad de Nottingham, publicado en el 2014, se quiso objetivar el impacto del consumo de tabaco sobre el riesgo de muerte prematura y su contribución al exceso de mortalidad en personas con esta patología. Para ello, se estudiaron 1.032 pacientes con diferentes hábitos de fumar durante un periodo de 10 años. El resultado del estudio confirmó las hipótesis formuladas, efectivamente el consumo de tabaco juega un papel importante en el exceso de mortalidad de pacientes con EM, aumentando hasta 3 veces el riesgo de muerte inherente a la enfermedad⁴⁹.

Por último, en febrero de 2015, el Hospital Universitario de Donostia, España, realizó una revisión para recopilar la evidencia actual sobre el papel de fumar en la EM. En esta, se reafirmaban todos los aspectos descritos anteriormente sobre el tabaco, añadiendo que fumar es un factor de riesgo independiente a otras variables. Muchos de los factores estudiados en otros apartados parecen tener influencia si la exposición tiene lugar en un periodo de la vida determinado o se presentan asociados a otras variables, el tabaco incrementa el riesgo al margen de la edad o características del individuo⁵⁰.

En conclusión, todo el mundo conoce los efectos perjudiciales que tiene el tabaco en las personas, pero aún existían dudas de cómo afectaba a los pacientes de EM. Hoy en día, se sabe que un descenso del consumo afectará favorablemente al curso clínico de su enfermedad y que probablemente una reducción a nivel global del tabaquismo disminuiría la incidencia de EM.

VIRUS

La hipótesis infecciosa es muy antigua y ha despertado mucho interés a lo largo de la historia, esta fue propuesta por primera vez por Marie P. en 1884. La teoría más aceptada en la actualidad, es compleja, se cree que un virus afectaría a un sujeto genéticamente susceptible en edades tempranas de la vida provocando una alteración en el sistema inmunitario, posteriormente, permanecería en estado de latencia y años más tarde, se produciría un suceso que reactivaría el virus desencadenando de nuevo una respuesta inmunitaria anómala. Se han estudiado numerosos virus, pero en los últimos 20 años se ha observado la estrecha relación entre el Virus Epstein-Barr (VEB) y la EM⁵¹.

Varias investigaciones han encontrado mayor prevalencia de anticuerpos anti-VEB en pacientes con EM en comparación con personas sin la enfermedad. Las moléculas de este virus son muy similares a las moléculas que forman la mielina, por ello se cree que nuestro organismo tras un suceso desencadenante, intenta atacar al virus creando anticuerpos que por error atacan al propio organismo. Un estudio realizado el año 2013 entre la población iraní por el departamento de Neurología de la Universidad de Ciencias Médicas de Zahedan, Irán, demostró en 78 casos y 123 controles, que la reactivación del VEB era más frecuente entre los diferentes subtipos de EM que en la población sana, por lo que el virus tiene efectos perjudiciales en la reactivación de nuevos brotes de EM⁵².

En una revisión sistemática y meta-análisis de la asociación sero-epidemiológica entre el VEB y la EM, realizado el 2013, por los servicios de Salud de Investigación de la Universidad de Aberdeen, Reino Unido, los resultados apoyaron los hallazgos descritos anteriormente, mencionando que la contribución del VEB a la causa de la EM todavía no se ha establecido por completo, pero que la relación está claramente presente. Además, informa de que todavía no hay resultados concluyentes sobre que una vacunación prematura contra este virus, pudiera prevenir la aparición de la enfermedad⁵³.

En conclusión, parece ser que los virus y sobre todo el VEB, juegan un papel importante en la etiología de la enfermedad, pero la variabilidad genética de cada individuo influye notablemente en este factor.

DIETA

La dieta en los pacientes con EM debe ser variada y equilibrada, como en el resto de personas, así se resume un artículo publicado en 2014 en la revista *Muévete*. En este, Mendibe M., neuróloga responsable de la Unidad de EM del Hospital Universitario de Cruces, habla de la importancia de la dieta en toda la población en general, pero a su vez indica el beneficio que reporta ciertas restricciones en esta para los pacientes con EM. En primer lugar, habla de la importancia de la reducción de sodio en la dieta, evidenciada por varias investigaciones. La forma más común de sodio es el cloruro sódico, lo que llamamos sal en la cocina. El sodio es conocido por influir en la presión arterial y el volumen sanguíneo, pero también es necesario para que los músculos y nervios funcionen apropiadamente. La OMS recomienda el consumo de menos de 2g al día de sal¹⁴. En el 2014 se llevó a cabo un estudio observacional realizado por Farez M.F., Fiol M.P., Gaitán M.I., Quintana F.J. y Correale J., cuyo objetivo fue observar durante dos años el efecto de la ingesta de sodio en la actividad de la EM. En una muestra de 52 pacientes, se encontró una correlación positiva entre las tasas de exacerbación y el consumo de sal, por lo que se concluyó que una mayor ingesta de sodio está asociada a una mayor actividad clínica y radiológica de la EM⁵⁴.

También se recomienda desde la infancia reducir el consumo de grasas saturadas, para prevenir la obesidad. Varios estudios indican que si se padece obesidad infantil hay más probabilidades de desarrollar EM, debido a una mayor susceptibilidad hacia los factores de riesgo en esta etapa de la vida¹⁹. Un estudio de casos y controles, publicado en 2014, por numerosos departamentos de universidades en Suecia, Alemania, Canadá, Italia y Noruega dice que el exceso de tejido adiposo puede alterar el metabolismo de la vitamina D y modular la función del sistema inmunológico, promoviendo la autoinmunidad. El resultado del estudio concluyó que la obesidad desde la infancia hasta la edad adulta es un factor

probable de riesgo en la EM, cuyo efecto es más fuerte en unas regiones que en otras⁵⁵.

En España, se ha editado un libro llamado “Alimentación sana para la esclerosis múltiple”, en el que se recogen los últimos conocimientos de la enfermedad y se explica al detalle la importancia de la alimentación⁵⁶.

OTROS

Además de los factores de riesgo explicados anteriormente, existen otros mencionados en ciertas revisiones que por tener menos peso en la susceptibilidad de desarrollar EM o por falta de evidencia científica se han recopilado en este apartado, como curiosidad.

Uno de los factores investigados pero con cierta controversia, es el origen étnico, parece ser que los afroamericanos tienen menor riesgo que las personas de raza blanca, sin embargo otros estudios indican que las personas de raza negra sintetizan peor la vitamina D, por lo que aumenta la susceptibilidad de desarrollar EM. Se ha hablado de poblaciones con mayor y menor riesgo, pero se ha demostrado, sin saber la causa directa, que las poblaciones de indios, gitanos y bantúes permanecen exentas de la enfermedad^{2, 57}.

En 2011, la Facultad de Ciencias Médicas en colaboración con el Centro de Inmunología Molecular y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, Cuba, realizó un estudio asociando la variable del grupo sanguíneo a una muestra de 70 personas con EM y 180 sanas. Los resultados mostraron que el antígeno RhD tenía una frecuencia similar en casos y controles, mientras que el grupo sanguíneo A se presentó como factor de riesgo para la EM. En cambio, entre los controles se constató un predominio del grupo sanguíneo O⁵⁸.

Otra variable muy estudiada es el papel que ejercen diferentes vitaminas, ya hemos hablado de la vitamina D, pero también se ha investigado sobre la vitamina A y B₁₂.

La vitamina A según el trabajo realizado en 2014 por el departamento de Neurología de la Universidad Metropolitana de Santos, Brasil, actúa en sinergia con la vitamina D e influye en la homeostasis inmunológica. Este estudio concluye que la vitamina A podría tener efectos beneficiosos en la enfermedad, pero que en la actualidad no hay ninguna indicación clara de la suplementación de vitamina A como tratamiento para la enfermedad⁵⁹. En cambio, un estudio longitudinal prospectivo, realizado en los Países Bajos por Runia T.F., Hop W.C., de Rijke Y.B., y Hintzen R.Q., en una muestra de 73 pacientes con EMRR, publicado en 2014, no encontró evidencias de un papel de la vitamina A en el curso de la EMRR⁶⁰.

La vitamina B₁₂ juega un papel en la síntesis y en la integridad de la mielina. Una revisión realizada por Gaby A., en 2013, recopila datos de diferentes estudios sobre este tema. El principal hallazgo ha sido la comprobación de niveles bajos de vitamina B₁₂ en suero o LCR, en pacientes con EM, por lo que se asociaron algunos casos de esta enfermedad con anomalías de la utilización o absorción de la vitamina B₁₂. Otros estudios mencionados, tratan la utilización de inyecciones intramusculares de vitamina B₁₂ como posible tratamiento de la EM, sin obtener resultados concluyentes⁵⁷.

Como demostración de la cantidad de variables que se están investigando como factores de riesgo, este estudio de casos y controles realizado en Noruega en 2014, por Gustavsen M.W., Page C.M., Moen S.M., Bjolgerud A., Berg-Hansen P. y Harbo H.F. sobre la influencia de la exposición ambiental en 756 pacientes con EM y 1.090 controles sanos, ha incluido entre sus variables de estudio la convivencia con mascotas durante la infancia, resultando ser la exposición a gatos durante la infancia un efecto protector de la EM. Este estudio también mencionaba una prevalencia mayor de enfermedad entre la población urbana, en comparación a la rural, sugiriendo el estudio de la contaminación como factor de riesgo⁶¹.

El alcohol, por el contrario, según el estudio publicado en 2014 por Hedström A.K., Hillert J., Olsson T. y Alfredsson L., se ha considerado un factor protector para la aparición de la enfermedad, presentando una asociación inversa dependiente de la dosis. Además el consumo de alcohol atenuó el efecto de fumar como factor de riesgo⁶².

En Australia, entre diferentes departamentos de neurología e inmunología se realizó, en enero de 2015, un estudio con 550 pacientes de EM asociados a 229 controles, para determinar la asociación del *Helicobacter pylori* con esta enfermedad. Los resultados indicaron que esta bacteria podría ser un factor de protección frente a la EM, pero prácticamente exclusivo de las mujeres. Es necesario continuar la investigación sobre la relación del sexo de las personas con EM, y el *Helicobacter pylori*⁶³.

En resumen, se ha comprobado debido a la cantidad de investigaciones realizadas, que la EM está influenciada por muchas variables. Por desgracia todavía no se han obtenidos resultados concluyentes, pero cada vez aumentan más las sospechas sobre ciertas variables como factores de riesgo, por lo que es necesario proseguir con la investigación.

CONCLUSIONES

La EM es una enfermedad autoinmune crónica, con un curso clínico variable e impredecible, cuya etiología sigue siendo desconocida. El estudio de los factores de riesgo es la línea más prometedora de investigación para reducir la tasa de incidencia de la EM y el impacto socioeconómico de la enfermedad. Además el conocimiento de estos, permitiría realizar medidas de prevención en la población e incluso crear nuevos tratamientos para disminuir, mejorar o enlentecer la evolución de la EM.

Tras la revisión bibliográfica realizada sobre las investigaciones recientes acerca de los factores de riesgo influyentes en la EM, se concluye que la gran mayoría guarda una estrecha relación con la inmunidad. Por desgracia, aunque se consiguiera prevenir todos los factores de riesgo, el componente genético de cada individuo juega un papel importante, y este, a día de hoy, es imposible de modificar. Dentro del genoma humano, el alelo HLA-DRB1*15, situado en el cromosoma 6, dentro de la región perteneciente al CMH, ha sido el que más evidencia ha obtenido sobre su papel a la hora de aumentar la susceptibilidad de desarrollar EM. A pesar de esto, actualmente se conoce que la predisposición genética no es suficiente para desarrollar la enfermedad y que existen factores ambientales que además de

condicionar la aparición de la enfermedad, van a influir en su pronóstico y evolución. Existe una evidencia clara de que la EM afecta más a mujeres que a hombres y que esto se debe principalmente a la influencia de ciertas hormonas sexuales. Tras numerosos estudios, se ha comprobado que los estrógenos influyen en la respuesta inmune y que su aumento repercute favorablemente en la enfermedad.

Otro de los factores que más importancia ha obtenido a través de la investigación, es la vitamina D y su función inmunomoduladora. La fuente principal de esta vitamina es la exposición al sol, por lo que la población de los países situados en latitudes más elevadas, con menos exposición al sol y como consecuencia con déficits de vitamina D, presenta un riesgo aumentado de padecer EM. Las mujeres que durante su periodo de gestación reciben poca exposición solar, tienen hijos con más probabilidad de desarrollar EM.

El tabaco, también es considerado un factor de riesgo independiente para la EM, con una asociación clara dosis-respuesta; al igual que la infección por el virus Epstein-Barr, la obesidad infantil y un consumo excesivo de sal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández O, Fernández V, Guerrero M. Todo lo que usted siempre quiso saber acerca de la esclerosis múltiple y no se atrevió a preguntar. 2ª ed. Madrid: Línea de Comunicación; 2012.
2. Navarro Vidal B, Gómez González del Tánago P, González Sicilia C, Panadero Carlavilla FJ. Esclerosis Múltiple. Panorama Actual Med (Madrid). 2012; 36(350): 21-6.
3. Domínguez Moreno R, Morales Esponda M, Rossiere Echazarreta NL, Olan Triano R, Gutiérrez Morales JL. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex (México D.F.). 2012; 55(5): 26-35.
4. Porras Bentancourt M, Núñez Orozco L, Plascencia Álvarez NI, Quiñones Aguilar S, Sauri Suárez S. Esclerosis múltiple. Rev Mex Neuroci (México D.F.). 2007; 8(1): 57-66.
5. Glosing JA, Harris PF, Humpherson JR, Whitmore I, Willan PLT. Anatomía Humana. 2ª ed. Barcelona: McGraw-Hill/Interamericana; 1998.
6. Torrades Oliva S. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. Offarm (Barcelona). 2004; 23(11): 86-90.
7. Ruíz García D, Solar Salaverri LA. Esclerosis múltiple: Revisión bibliográfica. Rev Cubana Med Gen Integr [revista en Internet]. 2006 [acceso 3 de mayo de 2015]; 22(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252006000200011&lng=es.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Esclerosis múltiple. Madrid: CGCOF; 2015. Serie de informes técnicos: 96.
9. De Andrés C. Interés de los brotes en la esclerosis múltiple: Fisiopatología y tratamiento. Rev Neurol (Madrid). 2003; 36(11): 1058-64.
10. Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. Ann Indian Acad Neurol (Mumbai). 2009; 1(11): 11-7.

11. Carretero Ares JL, Bowakin Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam (Madrid)*. 2001; 11: 516-29.
12. Bermejo Velasco PE, Blasco Quílez MR, Sánchez López AJ, García Merino A. Manifestaciones clínicas, historia natural, pronóstico y complicaciones de la esclerosis múltiple. *Medicine (Barcelona)*. 2011; 10(75): 5079-86.
13. Gafson A, Giovannoni G, Hawkes CH. The diagnosis criteria for multiple sclerosis: from Charcot to McDonald. *Rev Esp Escler Mul (London)*. 2012; 1(1): 9-14.
14. Mc Donald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol (New York)*. 2001; 50: 121-7.
15. García Merino A, Blasco Quílez MR, Bermejo Velasco PE, Sánchez López AJ. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicine (Barcelona)*. 2011; 10(75): 5094-100.
16. Zhang Y, Zhang YP, Pepinsky B, Huang G, Shields LB, Mi S et al, Inhibition of LINGO-1 promotes functional recovery after experimental spinal cord demyelination. *Exp Neurol (Orlando)*. 2015; 266: 68-73.
17. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand (Copenhaguen)*. 1975; 51: 110-36.
18. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology (Minneapolis)*. 2014; 83(11): 1022-4.
19. Val D. Vitamina D, sodio y esclerosis múltiple. *Muévete (Madrid)*. 2014; 26: 16-9.
20. Bártulos Iglesias, M, Marzo Sola ME, Estrella Ruiz LA, Bravo Anguiano Y. Estudio epidemiológico de esclerosis múltiple en La Rioja. *Neurología (Barcelona)*. 2014; 14: 124-8.

21. Hernández Ramos FJ, Romero Raquera JM, Izquierdo Ayuso G. ¿Está aumentando la incidencia de la esclerosis múltiple a nivel mundial? *Rev Esp Escler Mul (Madrid)*. 2011; 3(19): 5-16.
22. Casado V, Arbizu T. La farmaeconomía y la Esclerosis Múltiple: situación en España. *Rev Esp Escler Mul (Madrid)*. 2008; 1(8): 5-16.
23. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest (New Haven)*. 2012; 122(4): 1180-8.
24. Organización Mundial de la salud. [sede Web] Ginebra: OMS; 2015 [acceso día de mes de año]. Disponible en: <http://www.who.int/es>.
25. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Esperanza en la investigación: esclerosis múltiple. Maryland: NINDS; 2002.
26. Disanto G, Magalhaes S, Handel AE, Morrison KM, Sadovnik AD, Ebers GC et al. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination. *Neurology (Minneapolis)*. 2011; 76(9): 781-6.
27. Balnyte R, Rastenyte D, Vaitkus A, Mickeviciene D, Skrodeniene E, Vitkanskiene A. The importance of HLA-DRB1 gene allele to clinical features and disability in patients with multiple sclerosis in Lithuania. *BMC Neurol (London)*. 2013; 13: 77-9.
28. Link J, Kockum I, Lorentzen AR, Lie BA, Celius EG, Westerlind H et al. Importance of humans leukocyte antigen (HLA) class I and II alleles on the risk of multiple sclerosis. *PLoS ONE [revista en Internet]* 2012 [acceso 17 de mayo de 2015]; 7(5). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0036779>.
29. Lill CM, Schjeide BM, Graetz C, Ban M, Alcina A, Ortiz MA et al. MAMBA, CXCR5, SOX5, RPS6KB1 and ZBTB46 are genetic risk loci for multiple sclerosis. *Brain (Oxford)*. 2013; 136(6): 1778-82.

30. Leone MA, Barizzone N, Esposito F, Lucenti A, Harbo HF, Goris A et al. Association of genetic markers with CSF oligoclonal bands in multiple sclerosis patients. PLoS ONE [revista en Internet]. 2013 [acceso 17 de mayo de 2015]; 8(6). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064408>.
31. Cree BA. Multiple sclerosis genetics. Handb Clin Neurol (Amsterdam). 2014; 122: 193-209.
32. Balnyte R, Rastenyte D, Mickeviciene D, Vaitkus A, Skrodeniene E, Vitkauskiene A. frequency of HLA-DRB1 genes alleles in patient with multiple sclerosis in a Lithuanian poblation. Medicina (Kaunas). 2012; 48(1): 9-14.
33. Goodin DS. The genetic and environmental bases of complex human-disease: extending the utility of twin-studies. PLoS ONE [revista en Internet]. 2012 [acceso 23 de mayo de 2015]; 7(12). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047875>.
34. Harbo HF, Oro R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord (London). 2013; 6(4): 237-48.
35. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G et al. Sex and determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. Brain (Oxford), 2013; 136(12): 3609-17.
36. Airas L. Hormonales y cambios inmunológicos relacionados con el género en la esclerosis múltiple. Acta Neurol Scand (Copenhaguen). 2015; 132: 62-70.
37. Schwalfenberg GK. Solar radiation and vitamin D: mitigating environmental factors in autoimmune disease. J Environ Public Health (New York). 2012; 2012: 574-83.
38. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Färkkilä M et al. A randomized, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry (London). 2012; 83(5): 565-71.

39. Talavera Hernández C, Flores-Aldana M, Marcías-Morales N, Hernández Girón JC. Vitamina D y Esclerosis Múltiple: evidencia científica. *Neurología Argentina* (Buenos Aires). 2013; 5(4): 250-8.
40. Thouvenot E, Orsini M, Daures JP, Camu W. Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* (Oxford). 2015; 22(3): 564-9.
41. Dalmay F, Bhalla D, Nicoletti A, Cabrera-Gómez JA, Cabre P, Ruiz F et al. Multiple sclerosis and solar exposure before the age of 15 years: case-control study in Cuba, Martinique and Sicily. *Mult Scler* (Hampshire). 2010; 16(8): 899-908.
42. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal O, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (London). 2011; 82(10): 1132-41.
43. Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K, Jand Y, Kokhaei P. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis. *Immunol Invest* (London). 2011; 40(6): 627-39.
44. Staples J, Ponsonby AL, Lim L. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ* (London). 2010; 340: 1640-4.
45. Becker J, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Ferreira ML, Melo A, Diniz de Gama P et al. Season of birth as a risk factor for multiple sclerosis in Brazil. *J Neurol Sci* (Amsterdam). 2013; 329: 6-10.
46. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol* (Dordrecht). 2013; 28(11): 867-74.
47. Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bilbani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain* (Oxford). 2013; 136: 2298-304.

48. Özcam ME, İnce B, Bingöl A, Ertürk S, Altinöz MA, Karadeli HH et al. Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat (Auckland)*. 2014; 10: 1715-9.
49. Manouchehrinia A, Weston M, Tench CR, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and excess mortality in multiple sclerosis: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry (London)*. 2014; 85(10): 1091-5.
50. Arruti M, Castillo-Triviño T, Eqües N, Olascoaga J. El tabaquismo y la esclerosis múltiple. *Rev Neurol (Barcelona)*. 2015; 60(4): 169-78.
51. Tselis A. Epstein-Barr virus cause of multiple sclerosis. *Curr Opin Rheumatol (Philadelphia)*. 2012; 24(4): 424-8.
52. Ramroodi N, Niazi AA, Sanadgol N, Ganjali Z, Sarabandi V. Evaluation of reactive Epstein-Barr virus (EBV) in Iranian patient with different subtypes of multiple sclerosis (MS). *Braz J Infect Dis (El Salvador)*. 2013; 17(2): 156-63.
53. Almohmeed YH, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS ONE [revista en Internet]*. 2013 [acceso 29 de mayo de 2015]; 8(4). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0061110>.
54. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry (London)*. 2015; 86(1): 26-31.
55. Wesnes K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmoy T et al. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: the Env IMS study. *Mult Scler (Hampshire)*. 2015; 21(4): 388-95.
56. Olascoaga J, Castillo-Triviño T. Alimentación sana para la esclerosis múltiple. San Sebastián: Augusto Ediciones; 2013.
57. Gaby A. Multiple Sclerosis. *Glob Adv Med Health (Portland)*. 2013; 2(1): 50-6.

58. Pérez-Ruiz L, Ramos-Cedeño AM, Bobillo-López H, Fernández-Águila JD. Grupos sanguíneos ABO, RhD y esclerosis múltiple. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en Internet]. 2011 [acceso 3 de mayo de 2015]; 27(2): 244-51. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000200008&lng=es.
59. Fragoso YD, Stoney PN, McCaffery PJ. The evidence for a beneficial role of vitamin A in multiple sclerosis. *CNS Drugs (Auckland)*. 2014; 28(4): 291-9.
60. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Hintzen RQ. Vitamin A is not associated with exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord (Amsterdam)*. 2014; 3(1): 34-9.
61. Gustavsen MW, Page CM, Moen SM, Bjolgerud A, Berg-Hansen P, Nygaars GO et al. Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in Norwegian case-control study. *BMC Neurol (London)*. 2014; 14: 196-200.
62. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol (Chicago)*. 2014; 71(3): 300-5.
63. Pedrini MJ, Seewann A, Bennet KA, Wood AJ, James I, Burton J. Helicobacter pylori infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females. *J Neurol Neurosurg Psychiatry (London)*. 2015; 86(6): 603-7.