UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA
Facultad de Ciencias de la Salud
Grado en Biotecnología
Trabajo Fin de Grado
Curso 2025-2026

¿Existe relación entre el "virus del beso" y la esclerosis múltiple?

Revisión de la evidencia científica actual sobre el virus de Epstein–Barr y su impacto en el desarrollo de EM

Autor

Antonio Galán March

Tutor

Dr. Borja Mercado Casares

Valencia, 2026

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradezco a la universidad por haberme permitido cursar esta magnífica carrera, tan importante para nuestra sociedad. También agradezco a cada profesor, a mis compañeros y a todas las personas que he conocido en este trayecto que comenzó en 2022. De cada uno de vosotros me llevo algo valioso.

Asimismo, quiero dar las gracias a todo mi círculo cercano, por su apoyo incondicional en los momentos más importantes y por comprender mis épocas de "cuarentena" cuando llegaban los exámenes y parecía desaparecer de la faz de la Tierra.

Y, de manera muy especial, quiero agradecérselo a mis padres. Sin su esfuerzo, sus valores y la educación que me han dado, nada de esto habría sido posible. Las palabras de mi padre (disciplina y constancia) cuánta razón tenían, y me las llevo conmigo allá donde vaya. A mi madre, por llevarme cada día a la estación de tren cuando aún no tenía el carnet para poder ir a clase, y por haberme cuidado siempre. Gracias también por sentiros orgullosos de mí al estudiar esta carrera y ahora al graduarme. El sacrificio de todos ha valido la pena.

También quiero agradecérselo a ese niño de Albalat de la Ribera que siempre sintió curiosidad por la biología y por el cuerpo humano. Realmente, también debería estar muy orgulloso. Desde pequeño he sido creativo: me encantaba pintar y dibujar. Y la biotecnología, al ser un campo tan amplio, me ha permitido explotar esa creatividad en cada trabajo, en cada examen e incluso en el club que creamos, Bioverse, una de las experiencias más grandes que me llevo y que espero que pueda seguir creciendo durante muchos años.

Finalmente, no sé si la palabra correcta es agradecer, pero este Trabajo de Fin de Grado tampoco habría sido posible sin una experiencia difícil: el año pasado, durante los exámenes de mayo, tuve mononucleosis y afronté aquella época de estudio y exámenes con fiebre alta. Fue una experiencia que me marcó profundamente, ya que los síntomas se me complicaron. Aun así, todo salió bien. Y, como en la biotecnología hay que ser curioso, investigué sobre el virus y la enfermedad. A continuación, presento uno de los temas que más me llamó la atención.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN **1**
2. OBJETIVOS **3**
2.1. Objetivo principal 3
2.2. Objetivos primarios 3
2.3. Objetivos secundarios 4
3. METODOLOGÍA **4**
3.1. Tipo de estudio 4
3.2. Formulación de la pregunta de investigación (PICO/PECO) 4
3.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica 5
3.4. Criterios de elegibilidad 6
3.5. Proceso de selección de estudios (PRISMA) 6
3.6. Extracción de datos 8
3.7. Evaluación de calidad metodológica 9
3.8. Herramientas de IA y recursos digitales utilizados 9
4. RESULTADOS **10**
4.1. Selección y características generales de los estudios incluidos 10
4.1.1. Tipos de estudio. 11
4.1.2. Años de publicación. 12
4.1.3. Bases de datos de procedencia. 13
4.1.4. Distribución geográfica 13
4.2. Resultados epidemiológicos: asociación entre EBV y riesgo de EM 14
4.2.1 Fuerza de la asociación en grandes estudios poblacionales 14
4.2.2 Temporalidad: la infección por EBV precede al desarrollo de EM 15
4.2.3 Influencia de la edad de infección y de la mononucleosis infecciosa 15
4.3. Resultados inmunológicos y moleculares 16
4.3.1 Mimetismo molecular 16
4.3.2 Reprogramación y presentación antigénica 17
4.3.3 Escape inmunitario y persistencia viral 17
4.3.4 Variabilidad genética viral y susceptibilidad 18
4.4. Factores moduladores y cofactores de riesgo 18
4.4.1. Tabaquismo 19
4.4.2.Obesidad 19
4.4.3.Vitamina D, Radiación UV y Latitud 20
4.4.4. Sexo 20
4.5. Resultados terapéuticos y preventivos 21
5. DISCUSIÓN **22**
5.1. Interpretación global de la evidencia y análisis de causalidad 22
5.2. Hipótesis y mecanismos biológicos explicativos 24
5.2.1. Infección tardía y maduración inmunitaria 24
5.2.2. Persistencia viral y reservorio en células B 24
5.2.3. Autoinmunidad inducida por EBV 25
5.2.4. Fallo de vigilancia inmunitaria 26

5.2.5. Modelo multifactorial o “tormenta perfecta” 26
5.3. Implicaciones clínicas, terapéuticas y preventivas 27
5.4. Limitaciones, discrepancias y líneas futuras 28
6. CONCLUSIONES 30
7. BIBLIOGRAFÍA 31
8. ANEXOS 34

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Estructura general del virus Epstein–Barr 1

Figura 2. Flujograma del proceso PRISMA **6**

Figura 3. Resumen visual de los resultados. 10

Figura 4. Distribución geográfica de los estudios incluidos 13

Tabla 1. Número de registros según los operadores booleanos 35

Tabla 2. Filtros aplicados en el pre-screening. 35

Tabla 3. Eje 1. Clasificación metodológica de los estudios incluidos 36

Tabla 4. Eje 2: Clasificación temática de los estudios incluidos 37

Tabla 5. Distribución temporal de los estudios incluidos **38**

Tabla 6. Distribución de los estudios según la base de datos de procedencia **39**

Tabla 7. Procedencia geográfica de los estudios seleccionados **40**

Tabla 8. Resumen de los artículos incluidos en la revisión sistemática **41**

Tabla 9. Aplicación de los criterios de Bradford Hill a la relación EBV-EM **44**

LISTADO DE SIGLAS Y SÍMBOLOS

25-OH D: 25-hidroxivitamina D
ANO2: Anoctamina-2
ARMSS: Age-Related Multiple Sclerosis Severity Score
BHE: Barrera hematoencefálica
CASP: Critical Appraisal Skills Programme
CD4+: Subpoblación de linfocitos T CD4+
CD8+: Subpoblación de linfocitos T CD8+
CD20: Cluster of Differentiation 20
CRYAB: Alfa-B cristalina (αB-crystallin)
EBNA: Epstein–Barr Nuclear Antigen
EBV: Virus de Epstein–Barr (Epstein–Barr Virus)
EDSS: Expanded Disability Status Scale
EM: Esclerosis múltiple
EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva
EMPR: Esclerosis múltiple progresiva recurrente
EMRR: Esclerosis múltiple remitente-recurrente
EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva
GlialCAM: Glial Cell Adhesion Molecule
HLA: Human Leukocyte Antigen
HR: Hazard Ratio
IA: Inteligencia artificial
IC95%: Intervalo de confianza del 95%
IFN-γ: Interferón gamma
IM: Mononucleosis infecciosa
LCR: Líquido cefalorraquídeo
LMP2A: Latent Membrane Protein 2A
MBP: Proteína básica de la mielina (Myelin Basic Protein)
MeSH: Medical Subject Headings
MOBP: Proteína básica de oligodendrocitos asociada a mielina
MOG: Glicoproteína de oligodendrocitos de la mielina
NK: Natural Killer
ODS: Objetivos de Desarrollo Sostenible
OR: Odds Ratio
PD-1: Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1: Programmed Death-Ligand 1
PECO: Population, Exposure, Comparison, Outcome
PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome
PLP: Proteína proteolipídica (Proteolipid Protein)
PMC: PubMed Central
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
SIR: Standardized Incidence Ratio
SNC: Sistema nervioso central
TAL-H: Transaldolasa-H
TME: Terapias modificadoras de la enfermedad
TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa
VCA: Viral Capsid Antigen

RESUMEN

El virus Epstein-Barr (EBV) o también conocido como el "virus del beso" está muy extendido ya que la mayoría de la población mundial ha sido infectada alguna vez con este. Varias investigaciones han respaldado que EBV pueda estar implicado en el desarrollo de la esclerosis múltiple (EM), la cual es una enfermedad inflamatoria, autoinmune y neurodegenerativa que afecta principalmente al SNC. Por este motivo, el objetivo de este TFG es analizar sistemáticamente la evidencia científica disponible sobre la relación entre la infección por el EBV y la EM, y también evaluar si este virus puede considerarse un factor necesario o de riesgo importante en el origen de la enfermedad autoinmune.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura basada por la metodología PRISMA para llevarlo a cabo y la búsqueda bibliográfica contó con el apoyo de herramientas de IA y bases de datos convencionales (PubMed, PubMed Central, Google Scholar y ScienceDirect). Se utilizaron combinaciones de palabras clave y de forma uniforme para simplificar la búsqueda. En total quedaron 20 estudios después del proceso de identificación, selección y evaluación de elegibilidad.

Los resultados muestran una fuerte asociación epidemiológica entre la infección por este virus y un mayor riesgo de desarrollar EM. El estudio longitudinal de Bjornevik et al. (2022) es crucial ya que se pudo marcar un punto de inflexión en este campo de investigación donde se observó un aumento muy significativo del riesgo después de la seroconversión al virus. Además, la mononucleosis infecciosa y la infección primaria tardía se asociaron con una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad. Los datos sobre los mecanismos involucrados sugieren la participación del mimetismo molecular, la persistencia viral en los linfocitos B, las alteraciones en la respuesta inmunitaria y la activación de procesos inflamatorios que pueden promover la autoinmunidad.

Todas estas evidencias aclaran cada vez más la relación EBV-EM, pero hay que tener en cuenta que se trata de una enfermedad multifactorial en la que factores como la genética del huésped, el tabaquismo, la obesidad, la procedencia geográfica, los niveles de vitamina D y el sexo, entre otros, pueden estar relacionados y junto con el EBV contribuir al desarrollo de la EM. Aun así, se necesitan más estudios para aclarar los vacíos científicos existentes y favorecer el desarrollo de estrategias efectivas de prevención y tratamiento, incluyendo vacunas y terapias dirigidas.

ABSTRACT

The Epstein-Barr virus (EBV), also known as the “kissing virus”, is very common as most of the world’s population has been infected with it at some point. Several studies have supported the idea that EBV may be involved in the development of multiple sclerosis (EM), which is an inflammatory, autoimmune and neurodegenerative disease that mainly affects the central nervous system (SNC). For this reason, the aim of this TFG is to systematically analyse the available scientific evidence on the relationship between EBV infection and EM and also to assess whether this virus can be considered a necessary factor or an important risk factor in the origin of this autoimmune disease.

A systematic literature review was carried out based on the PRISMA methodology. The bibliographic search was supported by AI tools and conventional databases including PubMed, PubMed Central, Google Scholar and ScienceDirect. Combinations of keywords were used in a consistent way to simplify the search. In total, 20 studies remained after the process of identification, selection and eligibility assessment.

The results show a strong epidemiological association between infection with this virus and a higher risk of developing EM. The longitudinal study by Bjornevik et al. (2022) is crucial, as it marked a turning point in this research field showing a very significant increase in risk after seroconversion to the virus. In addition, infectious mononucleosis and late primary infection were associated with a higher probability of developing the disease. The data on the mechanisms involved suggest the participation of molecular mimicry, viral persistence in B lymphocytes, changes in the immune response and the activation of inflammatory processes that may promote autoimmunity.

All this evidence makes the EBV-MS relationship increasingly clear. However, it must be taken into account that MS is a multifactorial disease in which factors such as host genetics, smoking, obesity, geographical origin, vitamin D levels and sex, among others, may also be involved and together with EBV contribute to the development of EM. Even so, further studies are needed to clarify the existing scientific gaps and support the development of effective prevention and treatment strategies, including vaccines and targeted therapies.

PALABRAS CLAVE

Epstein-Barr virus, esclerosis múltiple, mimetismo molecular, mononucleosis infecciosa, autoinmunidad, linfocitos B de memoria, PRISMA, multifactorial

1. INTRODUCCIÓN

El virus de **Epstein-Barr** (EBV) o también denominado *herpesvirus* humano tipo 4 (perteneciente a la familia *Herpesviridae)* es un virus de ADN bicatenario, característica que lo incluye en el Grupo I de la clasificación de Baltimore. Presenta una envoltura externa de morfología esférica y una cápside icosaédrica (Figura 1). Constituye uno de los virus más comunes a nivel mundial ya que se estima que ha infectado a más del 90% de la población adulta. Se transmite a través de la saliva y por eso a la infección en adolescentes/adultos jóvenes se le llama “virus del beso". Aunque realmente esta no es la única causa ya que se puede contagiar a través de transfusiones de sangre, trasplantes o contacto cercano prolongado (Lupo et al., 2023).

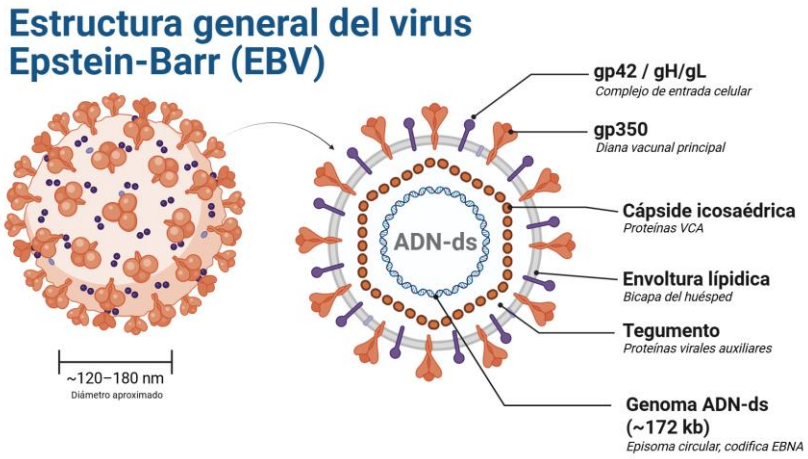


Figura 1. Estructura general del virus Epstein–Barr (EBV) y principales componentes estructurales. Elaboración propia.

El “virus del beso” no es lo mismo que la “enfermedad del beso” debido a que esta última corresponde a la **mononucleosis infecciosa** (IM), la cual es una manifestación clínica estrechamente relacionada con este contexto ya que ambos términos se suelen utilizar de forma coloquial para referirse respectivamente al EBV y a la principal enfermedad que puede desencadenar. Cuando esta infección se tiene en la infancia suele presentarse de forma asintomática o con síntomas leves pero si esta ocurre durante la adolescencia o la edad adulta entre el 25% y el 79% de los individuos que se infectan por primera vez desarrollan el cuadro clínico de IM. Esto se debe porque el sistema inmunitario de los jóvenes adultos reacciona de forma más agresiva y "sobreactivada" al virus (Lupo et al., 2023).

La IM se manifiesta con síntomas como fiebre, fatiga extrema (que suele durar entre 2 y 6 semanas (Lupo et al., 2023) aunque en ciertos casos el sentimiento de fatiga puede prolongarse varios meses), ganglios linfáticos inflamados (linfadenopatía), bazo inflamado (esplenomegalia), hígado inflamado (hepatomegalia) y dolor de garganta causado por una faringitis severa y amigdalitis (Wahbeh & Sabatino, 2025; Behrens et al., 2024). En estos casos las amígdalas suelen presentar una inflamación marcada y exudados (Rostgaard et al., 2023). Los síntomas no aparecen de forma inmediata sino que suelen desarrollarse entre 30 y 50 días después de la transmisión del virus a través de la saliva (Lupo et al., 2023; Wahbeh & Sabatino, 2025).

El virus no desaparece completamente del cuerpo una vez pasada la enfermedad porque permanece en ciertos tipos de células del sistema inmunitario (como los linfocitos B de memoria) durante toda la vida de la persona, lo que ha motivado el estudio de la posible implicación del virus en el desarrollo de determinadas enfermedades autoinmunes y algunos tipos de cáncer.

De entre todas las enfermedades que pueden estar asociadas a este virus se ha contemplado el desarrollo de **esclerosis múltiple**, ya que esta enfermedad crónica e inflamatoria afecta al sistema nervioso central (SNC) y se caracteriza por un proceso autoinmune en el que el sistema inmunitario ataca la mielina (la capa protectora que recubre y aísla los axones de las neuronas), las cuales son esenciales para la transmisión rápida y eficiente de los impulsos nerviosos. La infiltración de células inmunes desencadena la liberación de citoquinas proinflamatorias y anticuerpos que dañan y pueden destruir la vaina de mielina y como consecuencia los axones quedan desprotegidos y vulnerables a un proceso degenerativo directo que interrumpe progresivamente la comunicación eléctrica entre neuronas y puede conducir a una discapacidad neurológica irreversible (Alrashoudi, 2024).

Esto lleva a problemas de todo tipo ya que las lesiones (placas) pueden aparecer en cualquier parte de la materia blanca o gris del cerebro y la médula espinal. Entre los síntomas se incluyen alteraciones visuales (siendo frecuente el debut con neuritis óptica que provoca pérdida de visión o dolor al mover el ojo), debilidad muscular (problemas de coordinación o de la marcha y trastornos del equilibrio), alteraciones sensitivas como puede ser la parestesia (con sensación de hormigueo o entumecimiento en las extremidades), fatiga (uno de los síntomas más frecuentes y discapacitantes, junto con trastornos del sueño y dolor crónico) y deterioro cognitivo presente en el 43 % y el 65 % de los pacientes que afecta especialmente a la función ejecutiva y puede acompañarse de síntomas depresivos y cambios de comportamiento (Alrashoudi, 2024).

La EM presenta diferentes formas clínicas y su evolución varía entre pacientes. La forma más frecuente es la Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR), se presenta aproximadamente el 85 % de los casos y caracterizada por brotes seguidos de períodos de recuperación. La mayoría de estos pacientes a los años puede evolucionar hacia la Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP) que está marcada por un deterioro neurológico progresivo. Otro tipo es la Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP) afecta cerca del 10 % de los pacientes y provoca un empeoramiento continuo desde el inicio, mientras que la Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente (EMPR) es la forma menos frecuente (Alrashoudi, 2024; Sattarnezhad et al., 2025). Para poder valorar todas estas discapacidades y la progresión se utilizan escalas como la EDSS la cual está basada en la evaluación neurológica de funciones como la marcha, la visión y la coordinación, y la ARMSS que permite estimar la velocidad de progresión de la enfermedad según la edad del paciente (Hvalkof et al., 2025).

Esta enfermedad es una de las principales causas de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. Aunque los tratamientos actuales han mejorado la calidad y esperanza de vida pero la enfermedad sigue siendo incurable y de evolución impredecible con un importante impacto clínico y social (Sattarnezhad et al., 2025). Desde que Jean-Martin Charcot la describió en 1868 como *sclérose en plaques* se ha considerado una enfermedad autoinmune que el origen no está completamente definido con carácter multifactorial, ya que es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Las infecciones virales han adquirido una gran relevancia estos últimos años (especialmente el EBV) al que han estado expuestas la mayoría de las personas con EM. Aunque, durante años ha sido difícil determinar si existía una relación causal real entre ambos procesos por la elevada prevalencia mundial del virus (Bjornevik et al., 2022) pero en las últimas décadas y especialmente en años recientes muchos estudios de gran escala han reforzado la

asociación EBV-EM, reavivando el interés científico por esta hipótesis. Entre los principales mecanismos propuestos para explicar esta relación destacan el mimetismo molecular entre proteínas virales y componentes del SNC, que son capaces de desencadenar respuestas autoinmunes (Lupo et al., 2023), y la activación anómala de linfocitos B infectados por el virus (Wang et al., 2026). No obstante, todavía persisten dudas sobre cuál es su papel exacto en el desarrollo de la enfermedad.

La relación entre el virus-enfermedad constituye actualmente un área de gran interés en la investigación biotecnológica porque la esclerosis múltiple sigue siendo una enfermedad sin cura y entender cómo el EBV influye en esta enfermedad podría ayudar a encontrar nuevas formas de prevenirla y tratarla, lo que influiría de gran manera al desarrollo de vacunas contra el virus o tratamientos que eliminen las células infectadas.

El presente Trabajo de Fin de Grado trabaja especialmente dentro del Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (Salud y bienestar) el cual tiene como propósito garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos ya que es una de las principales causas de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y carece actualmente de cura definitiva por lo que comprender sus posibles factores etiológicos. También, está relacionada con el ODS 9 (Industria, innovación e infraestructura) por ayudar a la investigación biotecnológica y la innovación científica orientada al desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas, terapias dirigidas o incluso vacunas y podría vincularse complementariamente con el ODS 10 (Reducción de las desigualdades) ya que la discapacidad asociada a la EM genera tanto impacto social como laboral y económico lo que avanzar en su comprensión podría contribuir a reducir desigualdades en salud podría mejorar la equidad en el acceso a tratamientos eficaces.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Analizar de manera sistemática la evidencia científica disponible sobre la relación entre la infección por EBV y la esclerosis múltiple con el fin de poder evaluar la existencia de una posible relación causal, las implicaciones clínicas y su posible prevención.

2.2. Objetivos primarios

1. Analizar los mecanismos moleculares e inmunológicos implicados.

2. Identificar características clínicas, epidemiológicas o inmunológicas comunes en los pacientes en los pacientes con esclerosis múltiple que también han tenido el EBV.

3. Evaluar las implicaciones terapéuticas y estrategias preventivas derivadas de la conexión entre el virus y la EM.

2.3. Objetivos secundarios

Organizar las limitaciones y discrepancias existentes en la investigación científica y analizarlas, teniendo en cuenta las diferencias en los métodos de detección del virus en el tejido nervioso y la interpretación de los estudios epidemiológicos con el fin de poder identificar posibles sesgos, errores y lagunas del conocimiento actual. Además, de determinar las líneas de investigación

futuras necesarias para aclarar la relación identificando los estudios adicionales requeridos (como ensayos clínicos, investigaciones sobre vacunas y análisis mecanísticos) que permitan confirmar una posible relación causal o negarla.

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de estudio

Siguiendo las pautas que el método **PRISMA** (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) establece, este TFG se ha elaborado como una revisión sistemática de la literatura. Este método es un estándar metodológico esencial en la investigación clínica contemporánea para asegurar la transparencia y el rigor (Bartusik-Aebisher et al., 2026) y también se eligió para examinar y determinar de manera rigurosa la evidencia científica disponible sobre el vínculo complejo entre la infección por EBV y la esclerosis múltiple. Se integraron aportaciones procedentes tanto del ámbito inmunológico como epidemiológico para valorar la posible implicación del virus en el desarrollo de la enfermedad.

Al permitir la integración de resultados de diferentes investigaciones, las revisiones sistemáticas deben disminuir los sesgos en la elección de literatura y poder asegurar que el análisis se pueda reproducir ya que esta metodología PRISMA se utiliza como la estructura básica para explicar el procedimiento de la identificación y evaluación de los artículos incluidos en este estudio, desde la búsqueda inicial en bases de datos hasta la síntesis final de los resultados (Bartusik-Aebisher et al., 2026). Este diseño de revisión nos permite una evaluación crítica y multidisciplinar basada en el estado actual del saber científico teniendo en cuenta que la principal meta es analizar si existe una relación causa-efecto entre el virus y la enfermedad autoinmune.

3.2. Formulación de la pregunta de investigación (PICO/PECO)

Se empleó el modelo PECO el cual es una adaptación del modelo PICO para estudios de exposición que se utiliza de forma común en revisiones sistemáticas de tipo etiológico para poder organizar la pregunta de investigación y guiar la estrategia de búsqueda bibliográfica. Los componentes se establecieron de la siguiente forma:

- P (Población): personas que no han sido diagnosticadas anteriormente con EM
- E (Exposición): infección por EBV
- C (Comparación): personas que no están infectadas o que presentan un patrón de exposición distinto (contagio temprano frente a contagio tardío).
- O (Resultado): Desarrollo y evolución de EM

La pregunta de investigación siguiente se formuló con base en esta estructura: En personas sin diagnóstico previo de esclerosis múltiple, ¿la infección por EBV, en comparación con la ausencia de infección o con diferentes patrones de exposición, constituye un factor necesario o un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad?

3.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó empleando PubMed como la base de datos biotecnológica principal. Esta fue utilizada porque contiene la mayor parte de los datos obtenidos gracias a su extensa cobertura en literatura científica revisada por pares en las áreas de neurociencia, inmunología y epidemiología. Se utilizaron también otras bases de datos como Google Scholar, PubMed Central (PMC) y ScienceDirect para extender la búsqueda y garantizar un rango más amplio de estudios significativos y se emplearon otras fuentes adicionales que fusionan la búsqueda bibliográfica con herramientas de inteligencia artificial (IA) no convencionales (Consensus).

La información obtenida permitió asegurar una búsqueda exhaustiva ya que se integran artículos verificados en bases de datos, artículos altamente citados y revisiones recientes relevantes para el objetivo del estudio. La estrategia de búsqueda se basó en el uso de palabras clave relacionadas con el objeto de estudio combinadas mediante operadores booleanos. Los principales términos empleados fueron:

1. Epstein–Barr virus AND multiple sclerosis
2. Epstein–Barr virus AND multiple sclerosis AND antibodies AND biomarkers
3. Epstein–Barr virus AND multiple sclerosis AND molecular mimicry AND immune mechanisms

Después de utilizar las búsquedas con operadores booleanos se notó que en comparación con la segunda y tercera estrategias de búsqueda, la primera combinación de términos fue la que logró obtener más artículos pertinentes para la revisión. Esto se debió sobre todo a la inclusión de términos más generales y a su mayor amplitud conceptual. La indexación en varias bases de datos mejoró con esto y por tanto hubo una búsqueda más sensible que abarcaba estudios específicos como revisiones extensas que trataban el vínculo entre las variables de interés, tal como se presenta en la Tabla 1 de los Anexos. Además, no se emplearon descriptores MeSH de forma sistemática porque se utilizaron palabras clave generales y operadores booleanos para mantener una búsqueda homogénea entre las distintas bases de datos (sobre todo porque hay algunas que no usan este tipo de sistemas de indexación).

La selección de estas cinco bases de datos está intencionadamente pensada por sus particulares características que abarcan una amplia gama de aspectos y permitirán realizar una revisión más exhaustiva. Por ejemplo, Google Scholar (consta de una búsqueda académica amplia) y ScienceDirect (artículos clínicos y mecanísticos beneficiosos para la revisión). Además, se utilizó Consensus, una herramienta basada en inteligencia artificial bastante útil en las etapas iniciales para obtener una visión general rápida y orientar el enfoque de búsqueda pero por su carácter emergente y menor capacidad de filtrado metodológico los artículos finalmente incluidos fueron de bases de datos científicas convencionales.

3.4. Criterios de elegibilidad

Para esta revisión, se han seleccionado estudios que cumplen requisitos como el tipo de artículo ya que solo se aceptaron los revisados por expertos como estudios originales y revisiones que son relevantes para el tema que se está estudiando, y se priorizaron estudios realizados en población humana (por el carácter clínico y epidemiológico de EBV y EM). No obstante, también se consideraron estudios *in vitro* o en modelos animales que puedan aportar información relevante para la comprensión de los mecanismos implicados o terapias futuras. También se incluyeron estudios

que analizaran la relación EBV-EM desde diferentes enfoques (epidemiológico, inmunológico, molecular o neuropatológico) y que aportaran información para evaluar una posible relación causal incluyendo análisis de riesgo, temporalidad, mecanismos biológicos o modelos fisiopatológicos de la enfermedad. Los artículos seleccionados deben estar escritos en inglés, ya que es el idioma más común en la literatura científica internacional y se priorizaron estudios recientes de la última década (sobre todo desde el 2022).

Por otra parte, en esta fase de elegibilidad se descartaron los estudios que no satisfacían los parámetros establecidos para el análisis. Se eliminaron artículos de revisión o resúmenes narrativos que no contenían datos primarios, tenían un enfoque divulgativo o redundante y no incluían resultados originales de forma directa. Se dio preferencia a los estudios que fueran relevantes desde un punto de vista empírico. Además, se eliminaron investigaciones que no mostraban el estado actual del saber científico al estar obsoletas, priorizando así los trabajos más recientes. También se descartaron los estudios que no se vinculan directamente con la relación virus-EM o IM-EM y aquellos enfocados en otras enfermedades. Por último, se descartaron estudios redundantes o con información solapada, priorizando aquellos con mayor calidad metodológica y una aportación más completa y relevante para el objetivo del estudio.

3.5. Proceso de selección de estudios (PRISMA)

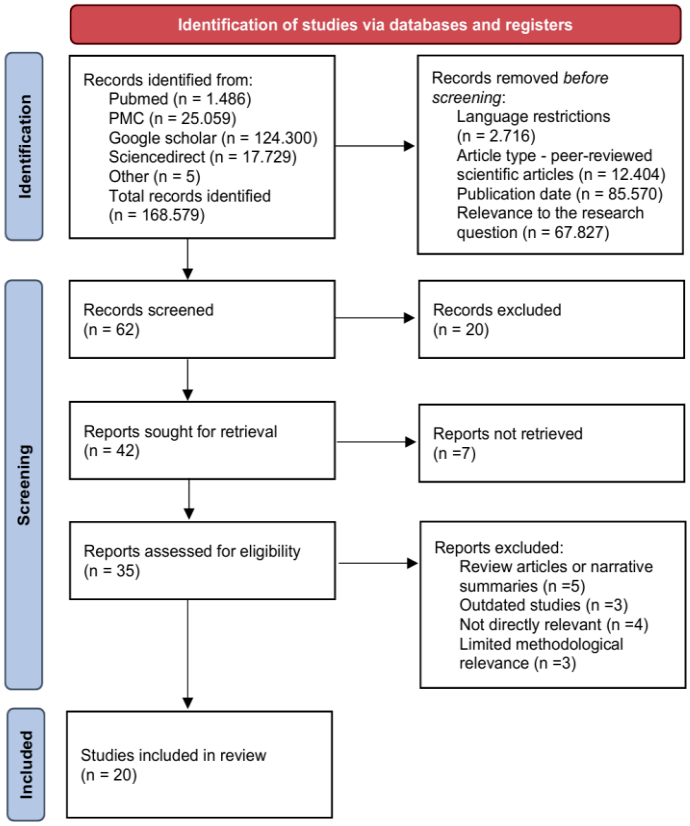


Figura 2. Flujograma del proceso de búsqueda y selección bibliográfica basado en PRISMA. Elaboración propia.

Basándonos en la metodología PRISMA, el proceso de selección de los estudios que serían revisados se realizó siguiendo un orden secuencial y estructurado. Se llevó a cabo con este propósito

una búsqueda preliminar en las bases de datos escogidas la cual fue seguida por la eliminación inicial de duplicados y el filtrado por título y resumen. Luego se evaluaron los estudios potencialmente relevantes en su totalidad hasta que finalmente se incluyeron los artículos analizados. Este procedimiento se ilustra en el diagrama y seguidamente se explica cada una de sus etapas de forma minuciosa (Figura 2).

En la primera fase llamada *Identification*, se realizó una búsqueda preliminar mediante Consensus, una herramienta asistida por IA, seguida de una búsqueda más exhaustiva utilizando operadores booleanos en bases de datos convencionales lo que permitió identificar 168.579 artículos, a partir de los cuales se llevaron a cabo sucesivos procesos de filtrado.

Después de tener esta base se pasó al *pre-screening* o primer filtro el cual consiste en una depuración inicial de los resultados obtenidos tras la búsqueda en las distintas bases de datos con el objetivo de reducir el número de artículos antes del cribado detallado. Esto se lleva a cabo directamente en cada base de datos mediante el uso de sus filtros disponibles como se muestra en la Tabla 2 de los Anexos.

Primeramente, se realizó una revisión básica de idioma y accesibilidad (*language restrictions*), excluyendo aquellos trabajos que no cumplían con los criterios establecidos o que es lo mismo todos los artículos en idiomas distintos del inglés. Cabe destacar que la base de datos PMC no disponía de esta función de filtrado. Mediante este proceso se eliminaron un total de *n = 2.716* artículos, aunque se trata de una cifra elevada es la menor en comparación con otros filtros aplicados, lo cual se explica porque la mayoría de los artículos científicos actuales se publican en inglés.

Posteriormente, se aplicó el filtro de tipo de artículo (*article type: peer-reviewed scientific articles*), con el objetivo de excluir aquellos documentos que no correspondieran a estudios experimentales, revisiones o ensayos clínicos, garantizando así una mayor fiabilidad de la bibliografía. Los resultados sin este filtrado incluirían una proporción significativa de fuentes menos rigurosas. Cabe señalar que en plataformas como Google Scholar esta función no opera de forma equivalente al resto de bases de datos lo que dificulta la eliminación adecuada de este tipo de documentos y provoca una mayor heterogeneidad en los resultados. Mediante este proceso se eliminaron un total de *n = 12.404*.

El paso más importante consistió en establecer un intervalo temporal, ya que permite evitar la inclusión de información desactualizada o poco relevante en la actualidad. Para ello, en el filtro de *publication date* se definió un rango de 10 años (2015–2026) excluyendo estudios anteriores. Además, se dio prioridad a los artículos publicados a partir de 2020. Mediante este filtrado se logró eliminar una gran cantidad de registros innecesarios (*n = 85.570*).

Finalmente, en la fase de *relevance to the research question*, se procedió a la eliminación de los artículos no pertinentes para el tema de estudio. Este proceso incluyó la identificación y eliminación de duplicados con la herramienta Mendeley. Asimismo, se descartaron aquellos estudios cuyo contenido no guardaba relación con la pregunta de investigación. En total, se eliminaron *n = 67.827* registros, obteniéndose finalmente un conjunto de artículos más manejable (*n = 62*).

En el **segundo filtrado** o ***Screening***, que es el cribado sistemático de los artículos mediante la revisión del título y el *abstract*, con el objetivo de evaluar de forma más precisa su relevancia respecto a la pregunta de investigación. En esta fase se aplican criterios de inclusión y exclusión

más específicos, lo que permite descartar aquellos estudios que aunque al principio parecían pertinentes y luego se confirmó que no cumplen con los requisitos necesarios.

Durante esta etapa, se implementaron diversas directrices con el fin de evaluar con mayor precisión la importancia de los estudios seleccionados. Primero, se examinó el resumen (abstract) para verificar que el contenido realmente trata sobre el asunto de investigación. Se usaron los criterios de inclusión, eligiendo aquellos artículos que satisfacían requisitos vinculados a la intervención de interés, al tipo de estudio o a la población. Igualmente, se valoró la importancia temática, dejando fuera aquellos trabajos que abordaban el tema solo de forma tangencial. Además, se realizó una verificación del diseño metodológico, eliminando investigaciones con métodos que no eran apropiados para los propósitos del trabajo. Finalmente, se confirmaron aspectos como el idioma y el periodo temporal de publicación, excluyendo aquellos artículos que no se ajustaban a los criterios establecidos.

Tras la aplicación de estas pautas, se excluyeron 20 artículos, reduciendo el número de estudios a un total de *n = 42* para su evaluación posterior. De estos, se eliminaron además 7 registros correspondientes a *reports not retrieved*, estudios que superaron el cribado inicial (título y resumen) y parecían relevantes, pero cuyo texto completo no pudo ser consultado por falta de acceso, indisponibilidad del PDF o problemas con el enlace. Finalmente, la muestra quedó reducida a *n = 35* artículos para el último paso del análisis.

Por último, el tercer filtro llamado **elegibilidad** consiste en el paso más crucial donde se revisa el texto completo de los artículos previamente seleccionados, con el objetivo de aplicar de forma definitiva los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

En esta última fase se realizó una lectura completa de los artículos seleccionados, se revisó en detalle su contenido con el fin de confirmar su pertinencia/calidad y se aplicaron de forma definitiva los criterios de inclusión y exclusión, donde se fue verificando que cada estudio cumplía todos los requisitos establecidos en el protocolo y se realizó un análisis de la calidad metodológica en el que se examinaron factores como el diseño del estudio, la validez de los resultados y el tamaño de la muestra o la calidad de la revisión. Con todo este proceso se quedó una bibliografía para la revisión sistemática de 20 artículos.

Es importante destacar que el artículo de Bartusik-Aebisher et al. (2026) no se incluyó dentro del PRISMA ya que no se aborda la relación EBV-EM en el artículo. Pero sí se incorporó en la bibliografía porque fue utilizado como referencia metodológica para la organización y estructuración de la revisión sistemática como modelo para la aplicación de criterios, la descripción del proceso de búsqueda bibliográfica, la selección de estudios y la organización de la información científica.

3.6. Extracción de datos

Tras la selección final de los 20 artículos definitivos se procedió a la extracción de datos con el objetivo de organizar de forma más clara y estructurada la información obtenida de cada estudio y facilitar posteriormente el análisis comparativo entre ellos. Se recopilaron distintos parámetros relevantes como el título del estudio, autor, año de publicación, base de datos, país de procedencia, diseño metodológico, tamaño muestral, tipo de población, objetivos, limitaciones, principales hallazgos y dependiendo del tipo de artículo si hay biomarcadores estudiados, mecanismos analizados, resultados epidemiológicos y implicaciones terapéuticas. Con esto se pudo clasificar los artículos según diferentes enfoques temáticos y metodológicos pudiendo favorecer la presentar

datos cruciales en los resultados y una interpretación más completa y ordenada de la evidencia científica actualmente disponible para la discusión. Todo esto sirvió también para poder organizar la información en las tablas de los Anexos (Tabla 3, 4, 5, 6, 7 y 8).

Como ejemplo del procedimiento, el estudio encontrado en Pubmed *Longitudinal analysis reveals high prevalence of EBV associated with MS* de Bjornevik et al. (2022) se clasificó como un estudio epidemiológico longitudinal realizado en Estados Unidos basado en una cohorte militar de más de 10 millones de individuos donde su principal objetivo fue analizar si la infección por EBV precedía al desarrollo de esclerosis múltiple de forma masiva y contundente. Sus hallazgos más relevantes, destacó un aumento del riesgo de EM de 32 veces tras la infección por EBV.

3.7. Evaluación de calidad metodológica

Se contó con la evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios incluidos para garantizar la confiabilidad de las pruebas examinadas y se fueron considerando elementos como el diseño del estudio, la cantidad de muestras, la claridad y la rigurosidad en términos metodológicos, además de la validez de los resultados alcanzados. También se tuvo en cuenta las limitaciones que se describen en cada trabajo y las posibles fuentes de sesgo.

En cuanto a las herramientas de evaluación tenemos varias (PEDro, Newcastle-Ottawa y CASP). No se empleó la escala PEDro ya que está diseñada para ensayos clínicos aleatorizados y su aplicación no resultaba adecuada. Se optó por el uso de CASP (Critical Appraisal Skills Programme) el cual ha hecho posible que se pudiera llevar a cabo un análisis sistemático de forma uniforme de los artículos, teniendo en cuenta factores esenciales como la validez interna, la pertinencia de los resultados y la aplicabilidad clínica de las conclusiones. Esta herramienta es particularmente apropiada en revisiones sistemáticas con diversidad de métodos porque permite una evaluación crítica estructurada sin ceñirse estrictamente a un solo tipo de diseño de investigación (Critical Appraisal Skills Programme [CASP], 2024)**.**

3.8. Herramientas de IA y recursos digitales utilizados

En la elaboración de este trabajo de final de grado se han utilizado herramientas de IA como apoyo en distintas fases del proceso. Se usó la extensión Consensus de ChatGPT para realizar una búsqueda preliminar de carácter meramente informativo, con el objetivo de orientar el inicio del trabajo y facilitar posteriormente la búsqueda en bases de datos convencionales. ChatGPT (v5.5) se utilizó como apoyo en la organización inicial de los apartados y la estructura del trabajo, en la corrección gramatical, en la reformulación de frases y en la resolución de dudas conceptuales. Dado que estas herramientas no son completamente fiables también se recurrió a Claude (Opus 4.7) para contrastar y validar información previamente revisada. No obstante, su uso ha sido exclusivamente orientativo ya que el contenido final, la revisión crítica y la elaboración del trabajo corresponden íntegramente al estudiante y estas herramientas fueron únicamente un complemento.

Además, se utilizaron otras herramientas no centradas específicamente en IA como Mendeley, que permitió detectar y eliminar duplicados y gestionar de forma más eficiente el conjunto de artículos científicos recopilados. También se empleó Zotero como herramienta puente para transferir a Mendeley archivos con listados de artículos en formato (*.ris*). Por otro lado, BioRender se utilizó para la elaboración y el diseño visual de figuras científicas (Figuras 1 y 3). Finalmente, Datawrapper sirvió para representar gráficamente la distribución geográfica de los estudios incluidos en la revisión mediante un mapamundi (Figura 4).

4. RESULTADOS

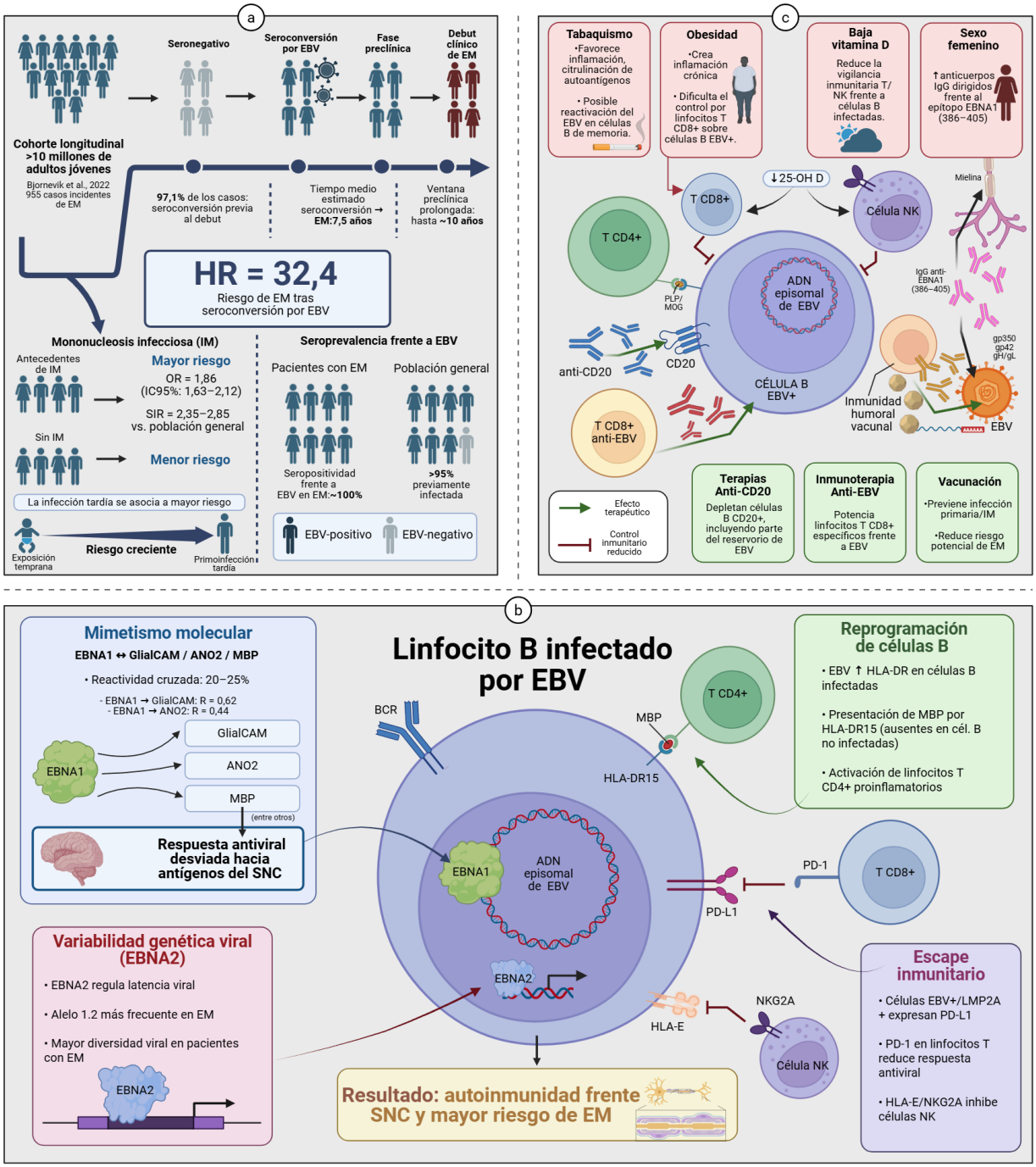


Figura 3. Resumen visual de los principales resultados de la revisión sistemática: *(3A)* muestra los resultados epidemiológicos como la cohorte longitudinal de Bjornevik et al. (2022), el impacto de los antecedentes de IM, el riesgo creciente asociado a la primoinfección tardía y la seroprevalencia frente al EBV en pacientes con EM y en la población general. *(3B)* ilustra los cuatro mecanismos inmunológicos y moleculares identificados en torno al linfocito B infectado por EBV: el mimetismo molecular, la variabilidad genética viral (EBNA2), la reprogramación y presentación antigénica y el escape inmunitario, que inducen a la autoinmunidad frente al SNC. *(3C)* recoge el efecto modulador de factores como el tabaquismo, la obesidad, la deficiencia de vitamina D y el sexo femenino sobre el riesgo de EM, así como las principales estrategias terapéuticas y preventivas identificadas: terapias anti-CD20, inmunoterapia anti-EBV y vacunación. Elaboración propia.

4.1. Selección y características generales de los estudios incluidos

Tras la aplicación de la metodología mencionada, se seleccionaron finalmente 20 artículos candidatos para la elaboración de esta revisión, en la Tabla 8 de los Anexos se sintetiza toda la información relevante. De estos papers, aproximadamente el 75% se obtuvo en la primera estrategia de búsqueda: *"Epstein–Barr virus AND multiple sclerosis"*. Esto se debe a que se trata de la búsqueda más general y amplia lo que permite recuperar un mayor volumen de publicaciones potencialmente relevantes. Por otro lado, únicamente el 5% de los artículos procedió de la segunda búsqueda: *"Epstein–Barr virus AND multiple sclerosis AND antibodies AND biomarkers"*, aunque los biomarcadores constituyen un aspecto importante dentro del estudio de la enfermedad, en esta revisión se priorizaron otras líneas de análisis y gran parte de esta información ya quedaba cubierta por los artículos identificados en la primera búsqueda. Finalmente, el 20% restante se obtuvo mediante la tercera estrategia: *"Epstein–Barr virus AND multiple sclerosis AND molecular mimicry AND immune mechanisms"*. Esta búsqueda adquirió especial relevancia debido a la naturaleza autoinmune de la enfermedad y por tanto los mecanismos inmunológicos representan aspectos clave para comprender su fisiopatología.

Además, en relación con la primera búsqueda *("Epstein–Barr virus AND multiple sclerosis")*, al ser la que mayor número de artículos aportó y en la que más se profundizó, se observó variabilidad según la base de datos consultada y la terminología utilizada. El empleo de distintas variantes y abreviaturas, como *"EBV AND multiple sclerosis"*, *"Epstein–Barr virus AND MS" o "EBV AND MS"*, permitió recuperar un número adicional de publicaciones y ampliar así la cobertura de la búsqueda bibliográfica. Por este motivo, las cifras presentadas deben interpretarse como estimaciones aproximadas del número de artículos recuperados ya que el uso de abreviaturas y términos alternativos influye de forma directa en los resultados.

4.1.1. Tipo de estudio

La clasificación de los estudios se realizó en dos dimensiones complementarias, según su diseño metodológico o su enfoque temático, con el fin de reflejar tanto la naturaleza del método que se emplea como el área científica principal abordada por cada investigación.

a) EJE 1: Diseño metodológico

Este primer eje clasifica los artículos según su diseño metodológico y el tipo de estrategia científica utilizada para obtener la evidencia. Dado que los estudios analizan la relación EBV-EM desde enfoques diferentes, esta organización permite ordenar mejor la información, valorar la calidad de la evidencia e interpretar los resultados de forma más estructurada. Algunas investigaciones fueron incluidas en más de una categoría al presentar características metodológicas mixtas. Todo esto se recoge en la Tabla 3 de los Anexos.

La clasificación metodológica de los estudios incluidos mostró una clara diversidad de enfoques. Los estudios de cohortes y longitudinales representaron el 15% del total (n = 3) y se basaron en poblaciones humanas reales seguidas en el tiempo, lo que resulta especialmente útil para analizar riesgo, incidencia y temporalidad. Los estudios de casos-control constituyeron el 25% (n = 5) y también se desarrollaron en personas comparando pacientes con EM y sujetos sanos o grupos control, lo que permitió identificar asociaciones relevantes entre exposición y enfermedad. Las revisiones sistemáticas supusieron el 5% (n = 1) y este artículo consistió en una inmunoterapia,

mientras que las revisiones narrativas fueron el grupo más numeroso, con un 35% (n = 7), aportando una síntesis interpretativa y actualizada del conocimiento disponible. Por otra parte, los estudios experimentales representaron el 15% (n = 3) y no se realizaron sobre poblaciones humanas directas, sino en modelos controlados como el estudio de Lanz et al. (2022) que utilizaron ratones, Thomas et al. (2024) que trabajaron con células humanas *in vitro* y Marti et al. (2024) donde realizaron ensayos de activación de células B. Finalmente, los estudios *post-mortem* o de laboratorio también correspondieron al 15% (n = 3) y se centraron en el análisis técnico de tejido humano, muestras biológicas o técnicas avanzadas de laboratorio e incluyeron estudios de inmunohistoquímica, inmunopeptidómica y secuenciación celular.

b) EJE 2: Enfoque científico

El segundo eje se creó para clasificar los estudios según el enfoque científico principal de cada trabajo, es decir, según qué aspecto concreto analizaban dentro de la relación entre el EBV y la EM. La división en los apartados epidemiológico, inmunológico, molecular, neuropatológico, terapéutico y biomarcadores permite ordenar mejor la evidencia y mostrar que se trata de un problema complejo que requiere abordarse desde distintas áreas científicas complementarias, como se recoge en la Tabla 4 de los Anexos. Algunos estudios se incluyeron en varias categorías.

Los estudios incluidos se abordaron desde varias perspectivas complementarias. A nivel epidemiológico (n = 5; 25%), la evidencia poblacional mostró una asociación consistente y destacó la relevancia de factores como la edad de infección, la IM y determinadas variables ambientales o geográficas. Desde el punto de vista inmunológico (n = 5; 25%) y molecular (n = 5; 25%) diversos trabajos propusieron mecanismos capaces de explicar esta relación como las alteraciones en la respuesta inmune, persistencia del virus en linfocitos B y fenómenos de mimetismo molecular que podrían favorecer procesos autoinmunes.

Por otro lado, los estudios neuropatológicos (n = 4; 20%) aportaron datos sobre inflamación, daño tisular y posible presencia viral en estructuras del SNC y se reforzó la plausibilidad biológica de la asociación observada. Además, los trabajos centrados en biomarcadores (n = 4; 20%) identificaron indicadores medibles de daño neuronal o actividad inmunológica, que son útiles para apoyar los hallazgos clínicos y experimentales. Finalmente, el enfoque terapéutico (n = 4; 20%) explicó que comprender el papel del EBV podría abrir nuevas estrategias de prevención y tratamiento, incluyendo terapias dirigidas frente a células B, inmunoterapia específica y futuras vacunas.

4.1.2. Años de publicación.

El interés por la posible relación entre EBV y la esclerosis múltiple no es reciente. Desde finales del siglo XX ya existían indicios que sugerían una asociación entre ambos procesos, aunque durante años predominó el escepticismo científico debido a la alta prevalencia del virus en la población general y a la dificultad para demostrar una relación causal directa (Bjornevik et al., 2022; Wahbeh y Sabatino, 2025). Aun así, durante la década de 2010 continuaron publicándose investigaciones epidemiológicas, inmunológicas y moleculares que mantuvieron abierto este campo de estudio.

Con la publicación del estudio de Bjornevik et al. (2022), se observó un punto de inflexión ya que pudo aportar una de las evidencias epidemiológicas más sólidas hasta la fecha gracias a una cohorte de gran tamaño. También, ese mismo año el trabajo de Lanz et al. (2022) reforzó la

plausibilidad biológica de esta asociación al describir mecanismos de mimetismo molecular. A partir de entonces la producción científica aumentó de forma clara haciendo que se impulsen nuevas líneas de investigación y consolidando este tema dentro del ámbito biotecnológico.

En la presente revisión, los artículos publicados antes de 2022 representaron el 25% del total mientras que los trabajos aparecidos desde 2022 hasta la actualidad supusieron el 75%. Además, una parte especialmente relevante de la bibliografía se concentra entre 2024 y 2026 lo que pone de manifiesto la actualidad del tema y el rápido avance del conocimiento estos últimos años, de acuerdo con la información sintetizada en la Tabla 5 de los anexos

4.1.3. Bases de datos de procedencia.

Como se resume en la Tabla 6 de los Anexos, PubMed fue la base de datos que más estudios aportó con 10 artículos (50%) debido a su relevancia internacional en literatura biotecnológica revisada por pares. Google Scholar proporcionó 4 artículos (20%) y destacó por su amplia cobertura académica permitiendo localizar estudios complementarios que no siempre aparecen en bases de datos más restrictivas. Por otra parte, ScienceDirect y PMC aportaron 3 artículos cada una (15%). ScienceDirect facilitó el acceso a revistas especializadas en biología, neurociencia y ciencias experimentales y PMC dejó consultar artículos completos de forma íntegra. Esta combinación de bases de datos permitió obtener una muestra bibliográfica diversa, sólida y representativa para la revisión.

4.1.4. Distribución geográfica

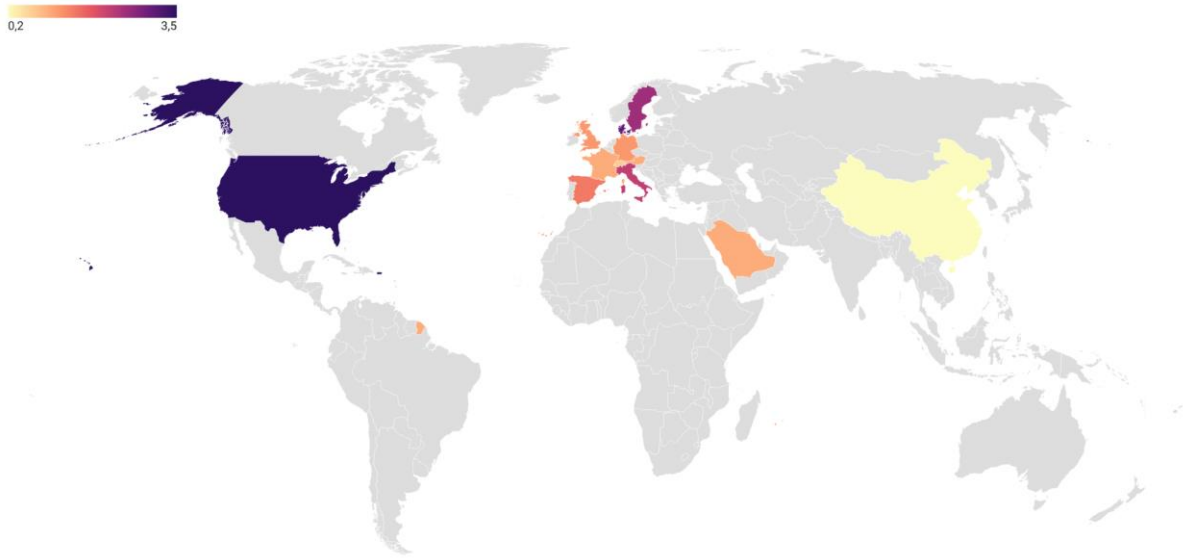


Figura 4. Distribución geográfica de los estudios incluidos en la revisión. Elaboración propia.

En cuanto a la distribución geográfica, esta se consideró principalmente en aquellos diseños donde la procedencia de la población estudiada resulta metodológicamente relevante como los estudios de cohortes, longitudinales y casos-control ya que permiten analizar asociaciones en contextos demográficos concretos. Destacaron investigaciones desarrolladas en Estados Unidos y Dinamarca, además de otros entornos europeos. Aunque también se tuvieron en cuenta revisiones debido al creciente interés científico sobre este campo especialmente en regiones con elevada

prevalencia de la enfermedad y amplia actividad investigadora en este campo, como se recoge en la Tabla 7 de los Anexos.

En la actualidad, la mayor incidencia descrita de EM se concentra principalmente en Europa, Norteamérica y Oceanía, sobre todo en regiones de latitud elevada y con predominio histórico de población de ascendencia europea. Dentro de Europa destacan países del norte y oeste como Reino Unido, Irlanda, Noruega, Suecia, Dinamarca, Finlandia y Alemania. En Norteamérica destacan Canadá (uno de los países con tasas más elevadas del mundo) y el norte de Estados Unidos, mientras que en Oceanía destacan Australia y Nueva Zelanda.

La distribución geográfica de los estudios incluidos muestra que Estados Unidos y Dinamarca fueron los países con mayor representación, con 3 estudios cada uno (15%), seguidos de Suecia e Italia con 2 estudios cada uno (10%). Por su parte, España, Francia, Reino Unido, Austria y Arabia Saudita aportaron 1 estudio cada uno (5%). Además, se incluyeron investigaciones de carácter multicéntrico, binacional o internacional (5% cada una) lo que refleja una creciente colaboración científica entre distintos países y centros de investigación. Esta distribución confirma que la evidencia analizada procede principalmente de áreas donde la enfermedad presenta una elevada carga epidemiológica, especialmente el norte de Europa y América del Norte. Los estudios incluidos evidencian una muestra reciente, metodológicamente diversa y geográficamente representativa. Además, de la presencia de investigaciones desarrolladas en regiones con alta prevalencia de EM, junto con el predominio de publicaciones recientes y diseños de alta calidad (Figura 4).

4.2. Resultados epidemiológicos: asociación entre EBV y riesgo de EM

4.2.1 Fuerza de la asociación en grandes estudios poblacionales

El trabajo más contundente en este sentido es el de Bjornevik et al. (2022) en el que se hizo una cohorte longitudinal de más de 10 millones de adultos jóvenes del ejército de Estados Unidos durante 20 años (1993–2013), tal como se muestra en la Figura 3A. En esta población se identificaron 955 casos incidentes de EM y el análisis mostró que el riesgo de desarrollar la enfermedad aumentaba 32,4 veces tras la infección por EBV (HR = 32,4; IC95%: 4,3–245,3; $p < 0,001$). Se trata de una magnitud de efecto excepcionalmente elevada para un factor ambiental, muy superior a la descrita para otros factores de riesgo conocidos en EM. Además, la solidez de esta asociación se mantuvo al analizar las muestras séricas seriadas disponibles ya que incluso al limitarlo a la muestra más cercana al debut clínico la estimación del riesgo continuó siendo elevada (HR = 26,5; IC95%: 3,7–191,6; $p = 0,001$).

Otros estudios poblacionales respaldan esta asociación, aunque con estimaciones de riesgo más moderadas que las observadas por Bjornevik et al. (2022). Un ejemplo relevante es la cohorte nacional danesa analizada por Rostgaard et al. (2023) basada en registros sanitarios de 2.576.011 personas nacidas en Dinamarca entre las que se identificaron 4.442 casos de EM. En este estudio se observó que haber padecido mononucleosis infecciosa considerada la forma sintomática de la primoinfección por el EBV y se relacionaba con un mayor riesgo de desarrollarla en etapas posteriores de la vida. Esta asociación se expresó mediante valores de SIR comprendidos entre 2,35 y 2,85, lo que indica que las personas con antecedente de IM presentaban entre dos y casi tres veces más casos de EM de los esperados en comparación con la población general. El trabajo de Johansson et al. (2025), basado en una amplia cohorte de más de 9.000 participantes observó que los individuos con antecedentes de IM presentaban un incremento del riesgo de desarrollar EM cercano al doble (OR = 1,86; IC95%: 1,63–2,12).

Esta asociación se ha observado en diferentes estudios, poblaciones y metodologías, lo que refuerza la posibilidad de una relación causal. Lupo et al. (2023) señalaron que más del 95% de la población adulta mundial presenta infección previa por EBV y que la IM aparece en el 25–79% de los adolescentes y adultos jóvenes con primoinfección especialmente cuando esta ocurre de forma tardía. De forma similar, otros artículos como Guan et al. (2019) observaron una seropositividad frente al EBV prácticamente universal en pacientes con EM (cercana al 100%) así como una asociación positiva entre IM y EM en la mayoría de los estudios analizados (Figura 3A).

4.2.2 Temporalidad: la infección por EBV precede al desarrollo de EM

Uno de los criterios epidemiológicos más importantes para valorar una posible relación causal entre un factor de riesgo y una enfermedad es la temporalidad: demostrar que la exposición ocurre antes que la aparición del proceso patológico.

El estudio más sólido en este sentido como es el de Bjornevik et al. (2022). Entre los sujetos inicialmente seronegativos para EBV que posteriormente desarrollaron EM, 34 de 35 (97,1%) presentaron seroconversión durante el seguimiento, frente a solo 57% de los controles. Además, únicamente 1 de 801 casos (0,12%) permaneció sin evidencia detectable de infección por EBV en la última muestra disponible antes del inicio clínico. Estos datos muestran que la infección viral antecede al diagnóstico en prácticamente todos los casos analizados.

La secuencia temporal también queda reflejada en los intervalos observados entre infección y enfermedad. La mediana de tiempo entre la primera muestra positiva para EBV y el debut clínico de la EM fue de 5 años mientras que el tiempo medio estimado desde la seroconversión hasta la aparición de síntomas fue de 7,5 años. Asimismo, la mediana desde la primera extracción sanguínea hasta el inicio clínico alcanzó 10 años lo que evidencia una fase preclínica prolongada y perfectamente compatible con un proceso que es patológico y gradual.

4.2.3 Influencia de la edad de infección y de la mononucleosis infecciosa

El estudio más representativo en este apartado es el de Rostgaard et al. (2023) donde utilizaron la estructura familiar como marcador indirecto de la edad de exposición a EBV. Partían de que la convivencia estrecha entre hermanos facilita el contagio precoz durante la infancia. Los resultados mostraron un efecto protector claro de los hermanos cercanos en edad. Tener un hermano 0–2 años menor se asoció con una reducción del riesgo de EM del 20% (HR = 0,80), mientras que disponer de un hermano 0–2 años mayor redujo el riesgo en un 9% (HR = 0,91).

La importancia de la edad de infección también se refleja en los datos de IM, ya que haberla padecido se asoció con un aumento posterior del riesgo de EM en todos los grupos analizados (SIR = 2,51 entre los 0–2 años, SIR = 2,85 entre los 3–11 años y SIR = 2,35 a partir de los 12 años). Aunque no se observa una progresión lineal con la edad, los resultados indican que la infección primaria sintomática se relaciona de forma consistente con una mayor incidencia futura de EM. Además, el patrón de riesgo observado para la mononucleosis y EM en función de la estructura familiar fue estadísticamente similar (p = 0,19) lo que refuerza la existencia de un mecanismo epidemiológico compartido. Este hallazgo sugiere que una vía para tener EM podría depender al menos en una proporción relevante de casos de una infección primaria más tardía por EBV (Figura 3A).

4.3. Resultados inmunológicos y moleculares

4.3.1 Mimetismo molecular

Uno de los puntos clave de todo este estudio es el mimetismo molecular (Figura 3B) el cual es un proceso donde las respuestas inmunitarias que se generan inicialmente frente a antígenos virales terminan reconociendo proteínas propias del SNC. Como se menciona en la Figura 1, el episoma circular codifica el principal antígeno viral implicado llamado EBNA1, especialmente su región C-terminal (identificada de forma repetida en los fragmentos AA380–450, AA381–410, AA386–405 y AA380–641) donde se concentró la mayor parte de la reactividad asociada a la enfermedad.

Entre las dianas del SNC, la proteína con evidencia más consistente fue GlialCAM aunque también Thomas et al. (2024) detectaron respuestas frente a ANO2, CRYAB, MOG, MBP, PLP, MOBP y TAL-H. Esto explica que el fenómeno puede extenderse a múltiples autoantígenos cerebrales. A nivel humoral, se identificaron anticuerpos capaces de reconocer simultáneamente EBNA1 y GlialCAM aproximadamente 20–25% como demostró Lanz et al. (2022) y también EBNA1 y ANO2 (observándose además una mayor intensidad de respuesta frente a estas proteínas en pacientes con EM respecto a controles sanos).

La relevancia funcional de esta reactividad cruzada se confirmó mediante ensayos de bloqueo competitivo, en los que péptidos derivados de EBNA1 redujeron la unión de anticuerpos a proteínas cerebrales. Este patrón respalda que la respuesta inmunitaria se origina frente al virus y posteriormente se desvía hacia autoantígenos del SNC. En esta misma línea, algunos clones de células B inicialmente dirigidos contra el virus aumentaban su afinidad por antígenos propios tras procesos de hipermutación somática, transformando una respuesta antiviral en una respuesta autorreactiva. Esta interpretación se reforzó por Marti et al. (2024) porque mostraron que la intensidad de la respuesta de células B de memoria frente a EBNA1 se correlacionaba positivamente con la reactividad frente a autoantígenos cerebrales, especialmente GlialCAM ($R = 0,62$) y ANO2 ($R = 0,44$).

Algunos estudios desarrollan que este mimetismo no tendría el mismo impacto en todos los individuos, como Sattarnezhad et al. (2025) que observó ciertos epítopos del EBV se asociaban con un mayor riesgo de EM (algunas respuestas inmunitarias frente al virus podrían ser más problemáticas que otras). En la misma línea, Guan et al. (2019) vieron el aumento del riesgo cuando coincidían una respuesta elevada frente a EBNA1 y determinadas variantes genéticas propias del huésped (presencia del alelo de riesgo *HLA-DRB1*15:01* y la ausencia del alelo protector HLA-A2). Esta combinación se asoció con una susceptibilidad hasta 16 veces mayor de desarrollar EM.

No se limitó a la respuesta humoral (anticuerpos y células B) el mimetismo molecular ya que Thomas et al. (2024) observaron que algunas células T CD8+ específicas frente al EBV también podían reconocer autoantígenos del SNC. Además, identificaron clones de células T con doble especificidad (capaces de responder tanto a antígenos virales como a proteínas de la mielina).

La relevancia biológica del mimetismo molecular quedó respaldada adicionalmente con Lanz et al. (2022) en modelos animales, donde la inmunización con péptidos de EBNA1 agravó la encefalomielitis autoinmune experimental con aumento de la parálisis clínica, la desmielinización, la inflamación tisular y el daño axonal.

4.3.2 Reprogramación y presentación antigénica

Otro mecanismo es su capacidad para alterar funcionalmente los linfocitos B infectados y modificar la presentación antigénica. En este sentido, Wang et al. (2026) pudieron demostrar que la infección latente por EBV puede inducir una reprogramación transcriptómica que favorece la exposición de autoantígenos al sistema inmune.

Las células B tras la infección viral mostraron un aumento de la expresión de genes relacionados con la replicación del ADN, el metabolismo de aminoácidos y componentes del inmunoproteasoma, y también se demostró un incremento marcado de moléculas HLA-DR en superficie (lo que sugiere una mayor capacidad de presentación antigénica a linfocitos T CD4+). El hallazgo principal fue la identificación de cuatro péptidos derivados de la proteína básica de la mielina (MBP) presentados por HLA-DR15 (la cual es una variante que está asociada con mayor riesgo de EM) en células B infectadas por EBV (Figura 3B): MBP(78–90), MBP(83–90), MBP(91–106) y MBP(91–114). Estos fragmentos no se detectaron en linfocitos B primarios no infectados lo que indica que su presentación depende de la reprogramación inducida por el virus.

El estudio también sugirió un posible fallo de tolerancia central. Aunque la proteína MBP se expresa en el timo, algunos de sus fragmentos no parecen estar representados en el repertorio antigénico tímico lo que permite que ciertos linfocitos T autorreactivos escaparan a la selección negativa. Conforme esto, los pacientes con EM presentaron una mayor proliferación de linfocitos T CD4+ de memoria frente a estos fragmentos (tanto en sangre periférica como en líquido cefalorraquídeo). Estas células también mostraron un perfil Th1 proinflamatorio con secreción elevada de IFN-γ y TNF-α tras reconocer los complejos péptido-HLA.

4.3.3 Escape inmunitario y persistencia viral

Además, de lo que se ha presentado el virus persiste en el SNC mediante estrategias de evasión inmunitaria que limitan su eliminación efectiva. La evidencia disponible sugiere que el virus establece nichos de supervivencia intracerebral y mantiene una respuesta inflamatoria crónica que es insuficiente para erradicar la infección pero capaz de contribuir al daño tisular.

A nivel local, Serafini et al. (2024) observaron un aumento de PD-L1 en infiltrados inflamatorios ricos en células B (localizados en la sustancia blanca y estructuras foliculares meníngeas) y una proporción relevante de células infectadas por EBV, identificadas por la expresión de LMP2A que también expresaban PD-L1, lo que sugiere que podrían adquirir un fenotipo inmunosupresor dentro del SNC. También, los linfocitos T presentes en estas lesiones mostraron una elevada expresión de PD-1 un receptor inhibidor que reduce su actividad al unirse a PD-L1. Por tanto, la interacción PD-1/PD-L1 actuaría como una señal de freno para los linfocitos T lo que dificulta la eliminación de células infectadas por EBV y favorece la persistencia de reservorios virales (Figura 3B).

Junto al escape inmunitario local descrito en el SNC, Vietzen et al. (2023) también observaron un deterioro de los mecanismos sistémicos de vigilancia inmunitaria. En condiciones fisiológicas, determinadas subpoblaciones de células NK (NKG2C y NKG2D), participan en la eliminación de células alteradas o potencialmente patogénicas. Sin embargo, en pacientes con EM mostraron una menor capacidad de control lo que favorece la supervivencia de células disfuncionales que normalmente serían eliminadas. El estudio también propuso un mecanismo de evasión inmunitaria basado en el eje HLA-E/NKG2A. En este mecanismo, las células infectadas o alteradas aumentan la expresión de HLA-E que se une al receptor inhibidor NKG2A presente en las células NK. Esta

interacción actúa como una señal de freno, lo que reduce la capacidad citotóxica de las células NK y favorece la supervivencia de células que normalmente deberían ser eliminadas.

Desde el punto de vista cuantitativo, se observó que títulos elevados de respuesta anti-EBV no eran suficientes por sí solos para explicar la enfermedad, ya que una proporción relevante de controles sanos también presentaba valores altos. No obstante, cuando estos hallazgos se asociaban a un control inmunitario deficiente y a perfiles biológicos desfavorables, el riesgo de EM aumentaba de forma muy marcada y alcanzó incrementos de hasta 260 veces en los escenarios combinados de mayor susceptibilidad.

4.3.4 Variabilidad genética viral y susceptibilidad

La asociación no depende solo de la presencia de la infección sino también de la variabilidad genética del propio virus y de su interacción con factores de susceptibilidad del huésped, ya que diferentes trabajos han sugerido que no todas las cepas virales poseen la misma patogenicidad y que determinadas variantes podrían favorecer mecanismos de persistencia, desregulación inmunitaria o neuroinflamación.

La evidencia experimental más directa procede del estudio de Mechelli et al. (2015) centrado en el gen viral EBNA2 que es una de las regiones más polimórficas del genoma del EBV y regulador clave de la latencia viral. Los autores observaron una distribución diferencial de alelos entre pacientes y controles sanos, en concreto el alelo 1.2 de *EBNA2* apareció con mayor frecuencia en pacientes con EM (Figura 3B) lo que se asoció con un mayor riesgo de enfermedad. Por el contrario, el alelo 1.3B fue más frecuente en controles sanos lo que sugiere que podría tener un posible efecto protector.

Además, se identificaron variantes puntuales adicionales dentro de EBNA2 asociadas a enfermedad. La más relevante fue la localizada en la posición nt733 (aminoácido 245), con un cambio de prolina a serina o treonina, que mostró la asociación individual más intensa del estudio (OR = 9.4; p = 0.0123). También, también se encontraron asociaciones en otras posiciones del gen, como nt402, nt708 y nt800, lo que apoya la idea de que pequeños cambios en *EBNA2* podrían modificar la forma en que el EBV interactúa con las células del huésped.

Otro hallazgo relevante fue que los pacientes con EM presentaron una mayor heterogeneidad genética viral. Mediante secuenciación profunda, se observó que los pacientes tenían una media de 10,1 variantes virales por individuo, mientras que los controles presentaban una media de 7,4. Esta mayor diversidad de variantes podría indicar reinfecciones, reactivaciones repetidas del EBV o una evolución continua del virus dentro del huésped. Todo ello podría favorecer una estimulación inmunitaria persistente, contribuyendo a la inflamación crónica.

4.4. Factores moduladores y cofactores de riesgo

Aunque la evidencia revisada sitúa al EBV como el principal factor asociado a la EM, su presencia por sí sola no explica completamente el desarrollo de la enfermedad. Parece depender la aparición de la enfermedad de la interacción entre predisposición genética, alelos HLA, factores ambientales y de estilo de vida, así como de la edad de primoinfección y los antecedentes de IM. Todo esto crea un modelo multifactorial de riesgo.

4.4.1. Tabaquismo

El tabaquismo y su forma pasiva emerge como un factor que no actúa de manera independiente ya que modula de forma significativa la relación. En este sentido, el estudio de Johansson et al. (2025) demuestra que la exposición al humo ambiental adquiere un impacto especialmente relevante cuando se combina con antecedentes de IM, alcanzando un incremento del riesgo cercano al triple (OR= 2,91; IC95%: 2,29–3,71). En contraste, en individuos sin antecedente de mononucleosis, el efecto del tabaquismo pasivo resulta mucho más moderado (OR= 1,26; IC95%: 1,10–1,45) lo que indica que el tabaco no actúa de forma aislada y este realmente potencia el impacto de una infección previa mal controlada. Esta interacción se confirma además mediante un efecto sinérgico cuantificable con una proporción atribuible a la interacción de 0,20 (IC95%: 0,00–0,42) lo que sugiere que el riesgo conjunto supera al esperado por la suma de ambos factores por separado.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se han propuesto varios mecanismos que podrían explicar esta asociación. Guan et al. (2019) describen que el humo del tabaco favorece modificaciones postraduccionales como la citrulinación, proceso que altera el procesamiento de autoantígenos por parte de células B infectadas por EBV. En este contexto, proteínas como la PLP o MOG podrían presentarse de forma más eficiente a los linfocitos T (Figura 3C) lo que favorecen fenómenos de autorreactividad. Por otra parte, Houen et al. (2020) plantean que el tabaco podría ejercer un doble efecto perjudicial, como es debilitar el control inmunitario sistémico y actuar como un estímulo capaz de reactivar el ciclo lítico del virus en linfocitos B de memoria (pudiendo incrementar la carga viral y la inflamación sistémica).

Además, los fumadores presentan peores resultados en resonancia magnética, con mayor carga lesional y progresión más rápida de la atrofia cerebral. De forma concordante, el consumo acumulado de tabaco se ha asociado con puntuaciones más elevadas en la escala EDSS y con un mayor riesgo de transición hacia formas secundarias progresivas de la enfermedad.

4.4.2. Obesidad

La obesidad (especialmente en la adolescencia) se ha identificado como uno de los factores ambientales modificables más relevantes y la evidencia revisada indica que su efecto no depende únicamente de la obesidad como exposición aislada, sino de su interacción con la infección por EBV. El estudio de Johansson et al. (2025) confirma su papel ya que en este análisis descriptivo de la cohorte sueca (n = 9.114), la prevalencia de obesidad fue superior en los pacientes con EM en comparación con los controles. En individuos con antecedente de IM, el 5,8% de los casos presentaban obesidad frente al 2,0% de los controles mientras que en aquellos sin antecedente de mononucleosis la prevalencia fue del 4,6% en casos frente al 2,6% en controles.

Desde el punto de vista fisiopatológico, Houen et al. (2020) propuso varios mecanismos potenciales. En primer lugar, la obesidad favorece un estado inflamatorio crónico de bajo grado que podría exacerbar la desregulación de la respuesta inmune frente al virus y dificulta el control por parte de células T CD8+ sobre los linfocitos B infectados, favoreciendo la supervivencia de clones autorreactivos con capacidad de migración al SNC (Figura 3C). En segundo lugar, el exceso de tejido adiposo puede reducir la disponibilidad sérica de vitamina D mediante fenómenos de secuestro, comprometiendo así funciones inmunorreguladoras relevantes para el control del EBV por células T y células NK. Finalmente, también se ha planteado que este entorno metabólico desfavorable podría contribuir indirectamente a la neuroinflamación y disminuir el umbral necesario para que mecanismos como el mimetismo molecular desencadenen una respuesta autoinmune frente a la mielina.

4.4.3.Vitamina D, Radiación UV y Latitud

La relación entre vitamina D, radiación ultravioleta y latitud también constituye uno de los ejes ambientales más consistentes asociados al riesgo de EM. Los estudios revisados describen un claro gradiente geográfico, con mayor prevalencia e incidencia de la enfermedad en latitudes altas (típico en el norte de Europa y Norteamérica) donde la exposición solar es menor. Esta distribución epidemiológica ha sido relacionada con una reducción de la síntesis cutánea de vitamina D dependiente de la radiación ultravioleta B (UVB).

Guan et al. (2019) recalca que la exposición a rayos UVB resulta esencial para la formación de vitamina D cuyo principal metabolito circulante, la 25-hidroxivitamina D (25-OH D), participa en la regulación de múltiples funciones inmunológicas. Por tanto, bajos niveles de vitamina D el estudio de Houen et al. (2020) los asoció con una menor capacidad de control inmunitario frente a EBV por parte de células T y células NK, lo que podría favorecer el mantenimiento de la infección latente o su desregulación (Figura 3C). Por el contrario, concentraciones adecuadas de esta vitamina podrían ejercer un efecto protector al inducir apoptosis de células B autorreactivas y limitar así procesos relacionados con la autoinmunidad.

Además de sus efectos inmunomoduladores, también se ha propuesto una posible participación en mecanismos de regulación génica. En este sentido, la vitamina D puede inducir la expresión de *ZMIZ1* (gen relacionado con susceptibilidad a EM) y descrito como subexpresado en pacientes con la enfermedad lo que mantiene una relación inversa con los niveles de anticuerpos frente al virus.

La evidencia clínica disponible también respalda esta interacción ya que en pacientes con EMRR, la suplementación con vitamina D3 ha mostrado capacidad para reducir de forma selectiva los títulos de anticuerpos IgG anti-EBNA1. De forma relevante, este efecto no se observó con la misma intensidad frente a los anticuerpos dirigidos contra VCA (*viral capsid antigen*), una proteína estructural de la cápside del EBV como se menciona en la Figura 1 que se utiliza principalmente como marcador de exposición o infección previa por el virus. Tampoco se detectó una reducción similar frente a otros virus como el citomegalovirus. Esto sugiere que la vitamina D podría no actuar de manera general sobre toda la respuesta antiviral sino sobre mecanismos relacionados con la infección latente y la persistencia del EBV (especialmente aquellos asociados a proteínas como EBNA1 que están muy vinculadas con la autoinmunidad).

4.4.4. Sexo

El sexo femenino se ha relacionado de forma consistente con una mayor frecuencia de EM y con diferencias relevantes en la interacción entre el huésped y EBV. Los estudios revisados coinciden en una clara predominancia femenina en la enfermedad, lo que sitúa al sexo como una variable moduladora del riesgo tanto desde el punto de vista epidemiológico como inmunológico.

En el ámbito poblacional, Rostgaard et al. (2023) observaron que el riesgo acumulado de padecer mononucleosis hasta los 30 años fue superior en mujeres (22%) que en hombres (13%). Dado que la IM constituye uno de los principales factores asociados al desarrollo posterior de EM, esta diferencia podría contribuir parcialmente a la mayor incidencia femenina. El mismo estudio describe además que en las últimas seis décadas la incidencia de la enfermedad ha aumentado de forma más marcada en mujeres.

Desde la perspectiva inmunológica, Vietzen et al. (2023) identificaron títulos moderadamente más elevados de anticuerpos IgG dirigidos frente al epítopo EBNA1 (386–405) en mujeres respecto a hombres. Este fragmento viral ha sido implicado en fenómenos de mimetismo molecular (Figura 3C), por lo que una mayor reactividad humoral puede reflejar diferencias en la respuesta frente al EBV.

La influencia hormonal constituye otro de los mecanismos propuestos, porque el aumento de la incidencia de la enfermedad autoinmune tras la pubertad y la existencia de un segundo pico de seroconversión frente a EBV especialmente marcado en mujeres durante esta etapa apoyan un posible papel de las hormonas sexuales en la modulación inmunitaria. De forma similar, se ha observado que el riesgo de desarrollar EM disminuye un 13% por cada año que se retrasa la primera menstruación. Asimismo, Houen et al. (2020) plantean que factores hormonales y cambios fisiológicos asociados al ciclo menstrual podrían influir en el control inmunitario del virus y favorecer fenómenos de persistencia o reactivación viral en individuos susceptibles.

No obstante, no todos los estudios atribuyen al sexo el mismo peso en el riesgo global. Sattarnezhad et al. (2025), en una cohorte de 650 casos y 661 controles, observaron que existía tendencia hacia *odds ratio* más elevados en hombres para determinados antígenos, el sexo no modificó de forma significativa los resultados globales relacionados con mimetismo molecular. Por ello, los hallazgos sugieren que la influencia del sexo podría depender del mecanismo biológico analizado y no expresarse de forma homogénea en todos los modelos de riesgo.

4.5. Resultados terapéuticos y preventivos

Aunque las estrategias terapéuticas y preventivas se encuentran todavía en fases iniciales de desarrollo y muchas de ellas carecen aún de validación clínica definitiva, los avances recientes han generado un notable interés científico y tiene potencial para modificar de forma más específica la evolución futura de la enfermedad.

Las terapias anti-CD20 se sitúan entre las estrategias más eficaces en EM al ser los linfocitos B de memoria el principal reservorio latente del EBV (Figura 3C), Alrashoudi (2024) explica que estos tratamientos no solo ejercen un efecto inmunomodulador sino también una posible reducción indirecta de la carga viral con la disminución de los niveles de anticuerpos anti-EBNA1 y la reactividad de células T específicas frente al virus. Entre los fármacos más destacados están ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab y rituximab y han mostrado reducciones significativas de recaídas, lesiones activas en resonancia magnética y progresión de la discapacidad. Por ejemplo, ocrelizumab logró disminuir la tasa anual de recaídas en un 46–47% y reducir hasta un 95% las lesiones captantes de gadolinio en resonancia magnética.

Otra estrategia terapéutica emergente es la inmunoterapia celular dirigida frente al EBV la cual potencia de forma selectiva la respuesta de células T citotóxicas contra células B infectadas por el virus (Figura 3C). Wahbeh y Sabatino (2025) destacan que este enfoque parte de una alteración en el control inmunitario permitiría la persistencia viral en el SNC y favorecería la inflamación crónica y en un ensayo clínico fase I realizado en pacientes con EM progresiva, 7 de 10 pacientes tratados con células T específicas frente al EBV mostraron mejoría clínica. Además, distintos estudios han detectado células T antivirales y material viral en lesiones activas y meninges, lo que apoya la posible utilidad de este tipo de inmunoterapia como estrategia futura dirigida frente a reservorios virales persistentes. Sin embargo, aunque los resultados iniciales sí fueron prometedores, un ensayo fase

II más reciente con inmunoterapia alogénica (ATA188) no pudo lograr su objetivo principal de mejora de la discapacidad a las 12 semanas.

La estrategia preventiva de vacunación posiblemente constituye actualmente la línea de investigación con mayor proyección clínica. Dado que la infección por EBV se considera un requisito previo para el desarrollo de la enfermedad, una intervención capaz de prevenir la primoinfección, retrasar la latencia viral o evitar la mononucleosis infecciosa podría reducir de forma sustancial la incidencia futura de EM.

Wahbeh y Sabatino (2025) también sitúan a las vacunas frente al EBV entre los enfoques prioritarios de prevención primaria y secundaria (Figura 3C). Actualmente se investigan múltiples plataformas vacunales. Entre ellas destacan las vacunas de ARNm, las nanopartículas de ferritina, las proteínas recombinantes, los péptidos sintéticos y las denominadas vacunas genómicas, diseñadas para inducir respuestas inmunes frente a diferentes fases del ciclo viral. Las principales dianas incluyen glicoproteínas implicadas en la entrada celular, como gp350, gp42 y el complejo gH/gL (que se observan en la Figura 1) mientras que las estrategias terapéuticas se orientan a antígenos de latencia o reactivación (como EBNA1 y LMP2).

Uno de los antecedentes más relevantes es la vacuna basada en gp350, que logró reducir 4,8 veces el riesgo de desarrollar IM pero no evitó por completo la infección asintomática por EBV. Este hallazgo sugiere que no sería necesario alcanzar una inmunidad esterilizante para obtener beneficio clínico, sino prevenir la infección tardía sintomática. En este sentido, Rostgaard et al. (2023) observaron que la exposición temprana al virus se relaciona con menor riesgo posterior de enfermedad, por lo que una vacunación antes de los 12–13 años podría reducir significativamente la incidencia futura de EM especialmente si se tiene en cuenta que aproximadamente el 50% de la población alcanza la adolescencia sin exposición previa al EBV.

5. DISCUSIÓN

A pesar de los avances logrados en los últimos años, la relación EBV-EM continúa planteando interrogantes relevantes que requieren investigación adicional debido a la creciente implicación del virus en distintas enfermedades crónicas (como el linfoma de Hodgkin, el carcinoma nasofaríngeo, el carcinoma gástrico asociado a EBV y enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico), sugiere que su impacto biológico podría ser más importante de lo que se había considerado por lo que comprender con precisión sus mecanismos de persistencia, evasión inmunitaria y capacidad de desregulación del huésped constituye una prioridad científica. Por estas razones, la discusión no solo debe centrarse en valorar la solidez de la evidencia disponible sino también en identificar posibles soluciones al problema incluyendo estrategias preventivas, herramientas diagnósticas precoces, biomarcadores de seguimiento y tratamientos más específicos capaces de restaurar el equilibrio entre infección viral y respuesta inmunitaria.

5.1. Interpretación global de la evidencia y análisis de causalidad

A lo largo de esta revisión sistemática se ha observado una correlación muy clara entre la infección por el virus y el desarrollo de esclerosis múltiple. Sin embargo, en ciencia no puede cometerse el error de asumir que correlación equivale automáticamente a causalidad (Bjornevik et al., 2022). Que dos fenómenos estén estrechamente asociados no significa por sí solo que uno sea la causa directa del otro. No obstante, la magnitud, consistencia y solidez de la evidencia actual permiten interpretar que el EBV ocupa un papel central en la etiología de la enfermedad.

En base a la evidencia disponible, la interpretación más consistente es considerar al EBV como factor prácticamente necesario aunque no suficiente en el desarrollo de la EM. Es decir, probablemente representa la pieza más importante del puzle sin el cual la enfermedad difícilmente se desencadena en la mayoría de los casos aunque su presencia aislada no basta para explicarla completamente (Bar-Or et al., 2020; Johansson et al., 2025).

Esta interpretación se encuentra respaldada por múltiples líneas de evidencia complementarias. Desde el punto de vista epidemiológico. A nivel inmunológico y molecular, se han descrito mecanismos plausibles como el mimetismo molecular, la persistencia viral en linfocitos B y la alteración de la respuesta inmune (Lupo et al., 2023). Del mismo modo la interacción del EBV con otros factores de riesgo conocidos como son la predisposición genética, vitamina D baja, tabaquismo, obesidad o sexo femenino encaja con un modelo multifactorial de enfermedad (Lupo et al., 2023; Johansson et al., 2025). Finalmente, el éxito clínico de terapias dirigidas frente a células B (como los tratamientos anti-CD20) aporta una evidencia indirecta adicional, ya que estas estrategias han demostrado una mejora significativa en la evolución de la EM al actuar precisamente sobre uno de los principales reservorios del virus (Alrashoudi, 2024; Thomas et al., 2024).

Otro aspecto del análisis causal es la temporalidad ya que para explicar el origen de una enfermedad la exposición debe producirse antes de su aparición clínica. Este caso no es una excepción porque distintos estudios longitudinales han mostrado que la infección precede al desarrollo de la esclerosis múltiple en varios años. Este descubrimiento refuerza la revisión ya que sitúa al virus como un evento previo al inicio del proceso patológico y no como una consecuencia secundaria de la enfermedad, a lo que se le suma una fuerza de asociación elevada (el riesgo de desarrollar EM aumenta 32,4 veces tras la infección por EBV). Además, de que antecedentes como la IM también están asociados con un incremento significativo del riesgo.

Algunas interpretaciones críticas defienden la aparente contradicción llamada la “paradoja del EBV” ya que aunque la infección por este virus es casi universal en la población adulta (más del 95%) la incidencia de esclerosis múltiple es relativamente baja (Mechelli et al., 2015). Sin embargo, esta interpretación parte de una visión reduccionista porque se centra en desacreditar la asociación observada sin integrar la naturaleza multifactorial de la enfermedad ya que esta es una pieza clave para explicar esta relación virus-enfermedad (Bar-Or et al., 2020).

La aplicación de los criterios de Bradford Hill refuerza de forma importante la hipótesis de una relación causal entre el EBV y EM. La evidencia disponible cumple varios de los elementos clásicos de causalidad, especialmente la fuerza de asociación (observada en grandes cohortes), la consistencia de los resultados (entre diferentes poblaciones y metodologías), la temporalidad (demostrada al comprobar que la infección precede al desarrollo clínico de la enfermedad y por el mimetismo molecular, la persistencia viral en linfocitos B y la alteración de la respuesta inmunitaria). Además, existe coherencia con los hallazgos terapéuticos, ya que tratamientos dirigidos frente a células B han mostrado una elevada eficacia clínica, así como apoyo experimental en modelos animales y estudios celulares (Bar-Or et al., 2020; Alrashoudi, 2024; Lanz et al., 2022). No obstante, criterios como la especificidad presentan menor relevancia debido al carácter multifactorial de la EM y a la elevada prevalencia del virus en la población general. Por todas estas razones la valoración global de estos criterios sitúa al EBV como el factor ambiental más sólido y consistente identificado hasta el momento en la etiopatogenia de la esclerosis múltiple. Todos estos criterios están recogidos en la Tabla 9 de los Anexos.

5.2. Hipótesis y mecanismos biológicos explicativos

Luego de la interpretación global de la evidencia resulta necesario profundizar en los mecanismos que podrían explicar la relación EBV-EM, por eso en este apartado se revisan las principales hipótesis biológicas propuestas hasta la fecha y los aspectos que deberán aclarar las futuras investigaciones para confirmar qué procesos son realmente causales y cuáles actúan como factores moduladores de la enfermedad.

5.2.1. Infección tardía y maduración inmunitaria

La teoría más apoyada de este tipo es la "hipótesis de la higiene" o "de la alta sanidad" y propone que la falta de exposición temprana a patógenos comunes en países con altos estándares sanitarios (como coincide en el análisis geográfico) predispone al sistema inmune a respuestas aberrantes (Guan et al., 2019). Teniendo en cuenta que la infección en la infancia temprana suele ser asintomática, la IM aumenta al menos al doble el riesgo de EM, debido a una activación inmune intensa que favorece el mimetismo molecular y la activación de células T autorreactivas (Behrens et al., 2024).

Relacionado con esto los modelos de los "Impactos" (HIT) como es el *Two-Hit Model* y *Three-Hit Hypothesis* pero sobre todo el primer modelo es interesante en este aspecto ya que sugiere que la primoinfección aguda actúa como un evento inicial que aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (permitiendo que linfocitos B y T activados en la periferia infiltren el sistema nervioso central) (Guan et al., 2019). Además, se observó el llamado efecto de la fratría según el cual tener hermanos (especialmente menores) podría ejercer un efecto protector frente a la EM al favorecer una exposición más temprana al EBV dentro del entorno familiar, reduciendo así la probabilidad de una infección tardía y de desarrollar mononucleosis infecciosa (Rostgaard et al., 2023; Wahbeh y Sabatino, 2025).

Por todo esto, se cree que la menor exposición a patógenos en la infancia puede retrasar la primoinfección por EBV favoreciendo una infección más tardía y sintomática que se asociada a mayor riesgo de EM. No obstante, esta asociación no es absoluta ya que este momento de la infección también interactúa con otros factores genéticos y ambientales (Johansson et al., 2025).

5.2.2. Persistencia viral y reservorio en células B

En la "hipótesis del conductor" (*driver hypothesis*), la persistencia crónica del virus en su reservorio celular es el factor clave que sostiene la enfermedad y es una de las teorías más consistentes (Wahbeh y Sabatino, 2025). Establece que el virus tiene una latencia de por vida principalmente en los linfocitos B de memoria los cuales constituyen el reservorio principal de la infección en el organismo. Según este modelo, el virus no solo actúa como un disparador inicial sino que su reactivación periódica (en la periferia y dentro del SNC) actúa como el motor o "el *driver*" que impulsa la respuesta inmunitaria patogénica de forma permanente (Serafini et al., 2024; Wahbeh y Sabatino, 2025).

Los mecanismos descritos apoyan un modelo en el que el EBV no actuaría únicamente como desencadenante inicial, sino también como un elemento capaz de mantener la inflamación crónica dentro del SNC. La persistencia de células B infectadas en reservorios meníngeos, junto con la alteración de la presentación antigénica y la activación mantenida de linfocitos autorreactivos, podría

contribuir a perpetuar el daño neuroinflamatorio característico de la EM (Serafini et al., 2024; Wang et al., 2026; Wahbeh y Sabatino, 2025).

5.2.3. Autoinmunidad inducida por EBV

El estudio de la autoinmunidad es una de las claves y explicar cómo una respuesta frente al virus puede acabar reconociendo proteínas propias del SNC (como GlialCAM, ANO2, MBP u otras dianas) es de crucial importancia, por eso hay varias hipótesis al respecto:

La "hipótesis de mimetismo molecular y propagación de epítopos" es la hipótesis con mayor apoyo experimental reciente y su principal fortaleza es que ofrece un mecanismo biológico plausible que conecta una infección muy frecuente como el EBV con la respuesta autoinmune. La identificación de reactividad cruzada entre antígenos virales como EBNA1 y proteínas propias como GlialCAM, ANO2 o MBP aporta una base mecanística sólida y ayuda a explicar por qué la respuesta inmunitaria puede mantenerse incluso después de la infección inicial y la propagación de epítopos refuerza la idea de que una vez este proceso empieza la autoinmunidad puede ampliarse y cronificarse progresivamente. No obstante, aunque se trata de una de las teorías más consistentes a nivel experimental, tampoco explica por sí sola toda la complejidad de la enfermedad (Behrens et al., 2024; Wahbeh y Sabatino, 2025; Sattarnezhad et al., 2025).

Otro pensamiento sería la "hipótesis de la activación por vecindad" (*Bystander Activation/Damage*) que a diferencia del mimetismo molecular, esta teoría sostiene que la inflamación en el SNC no es un ataque directo contra la mielina por error sino un daño colateral. El sistema inmune intenta eliminar células infectadas por el EBV en el cerebro y la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias y enzimas citotóxicas acaba destruyendo los oligodendrocitos y la mielina circundantes provocando la enfermedad a la larga (Guan et al., 2019; Serafini et al., 2024).

Aunque puedan parecer teorías contradictorias, en realidad representan niveles distintos de explicación del mismo proceso patológico: el mimetismo molecular ayudaría a entender el inicio de la autoinmunidad, la activación por vecindad explicaría parte del daño inflamatorio secundario y la “hipótesis del campo fértil” integra ambas al proponer que la infección inicial genera un entorno inmunológico predispuesto que facilita posteriormente tanto la respuesta cruzada frente a mielina como el daño colateral dentro del SNC (Guan et al., 2019).

5.2.4. Fallo de vigilancia inmunitaria

La resolución de la "paradoja biológica" (por qué el virus es universal pero la EM no) no parece residir en una exposición viral excepcional sino en un fallo de la vigilancia inmunitaria individual. El modelo más sólido para explicar esto es la Hipótesis de Pender, que sugiere que la EM surge cuando los linfocitos T CD8+ son incapaces de controlar el reservorio de células B infectadas. Los hallazgos de esta revisión sobre el eje PD-1/PD-L1 en las lesiones cerebrales proporcionan la base física de este modelo: no es que el sistema inmune no esté presente, sino que el virus utiliza mecanismos de evasión activa para "agotar" funcionalmente a los linfocitos T, transformando el SNC en un nicho protegido donde la inflamación se cronifica (Serafini et al., 2024; Bar-Or et al., 2020).

Este fallo de control se ve agravado por una deficiencia en la inmunidad innata. El hecho de que los pacientes presenten alteraciones en las células NK (específicamente por el bloqueo del receptor NKG2A ante la sobreexpresión de *HLA-E*) sugiere que el defecto es sistémico y temprano. (Vietzen et al., 2023) Esta evidencia permite concluir que la EM no es solo una respuesta "excesiva"

al virus sino también una respuesta ineficaz, ya que el sistema inmune entra en un círculo vicioso donde intenta atacar el reservorio viral pero al no poder eliminarlo acaba generando un daño colateral permanente sobre el tejido nervioso (Vietzen et al., 2023; Serafini et al., 2024).

5.2.5. Modelo multifactorial o ‘‘tormenta perfecta’’

Posiblemente el modelo multifactorial o “tormenta perfecta” sea el concepto que más se ha repetido a lo largo de toda la revisión, pero difícilmente un solo factor puede explicar por sí mismo una enfermedad tan compleja y heterogénea como es la EM. Millones de personas se infectan por EBV a lo largo de la vida y solo una minoría desarrolla la enfermedad lo que indica que el virus aun siendo una pieza clave necesita coincidir con otros elementos de susceptibilidad para que aparezca el daño neurológico (Bar-Or et al., 2020; Bjornevik et al., 2022; Johansson et al., 2025).

Entre estos factores, la genética del huésped ocupa un lugar prioritario ya que alelos como *HLA-DRB1*15:01* no solo aumentan el riesgo de padecer la enfermedad, sino que también parecen modificar la forma en la que el sistema inmunitario presenta antígenos y reconoce proteínas propias tras la infección viral (Wang et al., 2026; Sattarnezhad et al., 2025). Además de la genética del huésped, también podría influir la variabilidad genética del propio virus ya que el desarrollo de EM dependería en parte de una combinación difícil de predecir, una persona puede presentar una predisposición genética desfavorable y también poderse infectar con una variante viral con mayor potencial patogénico (variante de *EBNA2* alelo 1.2 mayor frecuencia en pacientes con EM y el alelo 1.3B aparece en más controles sanos y podrían asociarse a menor riesgo). Esto refuerza la idea de que todos los EBV no serían iguales ya que algunas variantes podrían favorecer más la latencia, la reactivación, la evasión inmunitaria o la inflamación crónica (Mechelli et al., 2015; Vietzen et al., 2023; Guan et al., 2019).

El entorno también aporta señales relevantes (Figura 4). El conocido gradiente de latitud, con mayor frecuencia de la enfermedad en regiones alejadas del ecuador como el norte de Europa y Norteamérica, difícilmente puede entenderse sin el papel de la exposición solar y la vitamina D (Alrashoudi, 2024; Guan et al., 2019; Lupo et al., 2023). Además, el EBV probablemente ha coexistido con la especie humana durante gran parte de su evolución, estableciendo una relación de relativa “simbiosis” basada en mecanismos de persistencia viral latente y adaptación mutua (Bar-Or et al., 2020). Sin embargo, distintos cambios asociados a la vida moderna, especialmente en países industrializados podrían haber alterado este equilibrio ancestral. El retraso de la primoinfección hacia edades más tardías, junto con cambios ambientales y del estilo de vida podría favorecer una respuesta inmunitaria menos eficiente frente al virus y una mayor tendencia a inflamación crónica.

Los hábitos de vida terminan de completar este puzle. El tabaquismo parece actuar como un amplificador del riesgo en individuos susceptibles al favorecer inflamación sistémica y alteraciones inmunológicas, mientras que la obesidad durante la adolescencia representa un periodo especialmente sensible por los cambios hormonales e inmunometabólicos que condicionan la maduración del sistema inmune. El sexo también constituye una pieza fundamental ya que la mayor incidencia en mujeres (especialmente tras la pubertad) lo que sugiere que las hormonas sexuales y las diferencias inmunológicas entre sexos pueden modular la respuesta frente al virus y la tendencia a desarrollar autoinmunidad (Rostgaard et al., 2023; Vietzen et al., 2023).

Más que buscar una causa única, la evidencia actual apunta a una convergencia de factores: una infección viral muy extendida, una base genética predisponente, cambios ambientales y

exposiciones capaces de alterar el equilibrio inmunológico y favorecer la persistencia de inflamación crónica (Bar-Or et al., 2020; Bjornevik et al., 2022).

5.3. Implicaciones clínicas, terapéuticas y preventivas

Tradicionalmente, la esclerosis múltiple se consideraba una enfermedad autoinmune idiopática pero la evidencia actual apoya una visión multifactorial en la que la interacción entre el EBV, la susceptibilidad genética y factores ambientales no solo ayuda a explicar su origen, sino que también abre nuevas posibilidades de prevención, diagnóstico precoz y tratamientos más específicos y personalizados.

La elevada eficacia de las terapias anti-CD20 ha reforzado el papel central de las células B en la fisiopatología de la EM, obligando a replantear la visión clásica de la enfermedad como un trastorno predominantemente mediado por linfocitos T. Estos hallazgos apoyan la idea de que las células B participan en el mantenimiento de la neuroinflamación y en la persistencia del EBV como reservorio latente (Bar-Or et al., 2020; Alrashoudi, 2024), pero interpretar esta respuesta terapéutica como una prueba definitiva de causalidad viral sería una simplificación ya que los linfocitos B también desempeñan múltiples funciones inmunopatológicas independientes del virus (Johansson et al., 2025).

Por otro lado, la inmunoterapia celular dirigida frente al EBV representa una de las aproximaciones más innovadoras y específicas dentro del tratamiento de la EM al intentar restaurar la vigilancia inmunitaria frente a células B infectadas. Los resultados iniciales fueron prometedores, especialmente en formas progresivas, lo que sugirió que actuar directamente sobre mecanismos relacionados con la persistencia viral podría aportar beneficio clínico incluso en estadios más refractarios. Además, esta estrategia resulta especialmente atractiva en contextos de inflamación compartimentalizada dentro del SNC donde las terapias sistémicas convencionales presentan mayores limitaciones (Bar-Or et al., 2020; Fernández-Menéndez et al., 2016).

La vacunación frente al EBV representa probablemente la estrategia preventiva con mayor impacto potencial dentro de la EM, ya que si el virus constituye un requisito previo o un factor causal dominante, impedir la primoinfección o modificar su curso natural podría reducir significativamente la incidencia futura de la enfermedad. La evidencia epidemiológica respalda esta hipótesis, especialmente por la asociación entre seroconversión tardía, mononucleosis infecciosa y aumento posterior del riesgo de EM (Rostgaard et al., 2023; Bjornevik et al., 2022). En este contexto, una vacuna administrada antes de la adolescencia podría resultar especialmente beneficiosa al evitar las formas sintomáticas tardías de infección. Los ensayos históricos con vacunas basadas en gp350 demostraron que es posible reducir de forma importante la mononucleosis infecciosa, incluso sin impedir completamente la infección, lo que sugiere que una protección parcial podría ser suficiente para modificar el riesgo futuro de enfermedad (Rostgaard et al., 2023; Guan et al., 2019; Bar-Or et al., 2020).

Sin embargo, esta estrategia todavía plantea importantes limitaciones y desafíos biológicos. Actualmente no existe evidencia directa de que una vacuna frente al EBV prevenga la EM, ya que demostrarlo requeriría seguimientos clínicos durante décadas. Además, uno de los principales riesgos teóricos es el mimetismo molecular y la denominada “hipótesis de inducción patogénica”, según la cual ciertos antígenos vacunales podrían inducir respuestas cruzadas frente a proteínas del SNC (Wahbeh y Sabatino, 2025). A ello se suma la capacidad única del EBV para establecer latencia permanente en linfocitos B, lo que hace poco probable alcanzar una inmunidad esterilizante

completa. Por este motivo, las nuevas plataformas vacunales que se están estudiando basadas en ARNm, nanopartículas o proteínas recombinantes buscan generar respuestas más específicas y seguras, centradas en bloquear la entrada viral o modular la respuesta inmunitaria sin activar mecanismos potencialmente autoinmunes (Wahbeh y Sabatino, 2025; Rostgaard et al., 2023).

5.4. Limitaciones, discrepancias y líneas futuras

Como se ha visto anteriormente, las terapias actuales han supuesto un avance pero aún persisten importantes limitaciones que impiden considerar estos abordajes como tratamientos definitivos para la EM.

En terapias como la anti-CD20 se confirma una elevada eficacia clínica pero también se han encontrado efectos adversos relevantes derivados de la depleción mantenida de linfocitos B, entre ellos destacan la hipogammaglobulinemia y el aumento de infecciones oportunistas y las reacciones relacionadas con la administración del fármaco (Alrashoudi, 2024). También se notificó de infecciones respiratorias altas en un 15–17,2% de los casos tratados con ublituximab, junto con riesgo de reactivación de hepatitis B. También se le suma que las terapias anti-CD20 no erradican completamente al virus ya que este también puede persistir en células CD20-negativas como plasmablastos, células plasmáticas o determinados nichos tisulares menos accesibles al tratamiento (Hvalkof et al., 2025; Wahbeh y Sabatino, 2025). Esta persistencia residual nos puede explicar por qué algunos biomarcadores humorales intratecales se mantienen tras la terapia y por qué las formas progresivas continúan representando un importante desafío clínico. De ahí que la menor eficacia observada en fases avanzadas sugiere que una vez establecida la inflamación compartimentalizada del SNC el control del compartimento periférico puede resultar insuficiente (Fernández-Menéndez et al., 2016; Bar-Or et al., 2020).

Si nos centramos en las limitaciones y discrepancias encontradas en los estudios, la bibliografía revisada presenta una importante heterogeneidad metodológica y conceptual que debe considerarse al interpretar la posible relación causal entre el EBV y la EM. Existen diferencias relevantes en los diseños de estudio, en las técnicas empleadas para detectar el virus y en los criterios diagnósticos utilizados lo que va a generar variabilidad en los antígenos analizados, en los métodos serológicos y en la interpretación de títulos de anticuerpos entre laboratorios. Además, mientras algunos trabajos detectan material viral en meninges o lesiones desmielinizantes, otros no logran confirmarlo probablemente debido a limitaciones relacionadas con la sensibilidad analítica, el procesamiento de muestras *post-mortem* o la escasa cantidad de células infectadas presentes en el tejido analizado. A ello se suma que muchos estudios histológicos incluyen un número reducido de muestras y pacientes con formas avanzadas de la enfermedad y esto dificulta extrapolar los resultados a fases tempranas. Algunos trabajos también no ajustan adecuadamente factores de confusión como tabaquismo, obesidad o nivel socioeconómico lo que puede influir en las estimaciones de riesgo obtenidas.

Además, una limitación relevante de la presente revisión reside en la inclusión de revisiones narrativas junto con estudios originales lo que podría introducir un sesgo de interpretación y aunque estas revisiones han sido útiles para contextualizar y sintetizar el conocimiento existente, la evidencia principal se debe basar preferentemente en estudios primarios con diseños metodológicos robustos, por lo que este aspecto puede influir en la interpretación global de los resultados.

Las limitaciones son mayores en las formas progresivas de la enfermedad, ya que se describe estructuras foliculares meníngeas en aproximadamente el 50% de los pacientes con EM progresiva, hallazgo que sugiere una inflamación compartimentalizada menos accesible a las terapias sistémicas. Además, la disminución de esta respuesta de las células T CD8+ asociada a la edad podría contribuir a una menor capacidad de control viral y por tanto a una menor eficacia de las intervenciones inmunológicas en fases avanzadas (Fernández-Menéndez et al., 2016; Guan et al., 2019).

Las metodologías más recientes también presentan limitaciones, por ejemplo las técnicas ómicas como la inmunopeptidómica todavía podrían no tener la sensibilidad necesaria para detectar determinados péptidos relevantes en regiones inmunodominantes. Del mismo modo, la muy baja frecuencia de linfocitos B infectados por el virus en sangre periférica puede complicar enormemente el estudio de sus características moleculares y genéticas (Wang et al., 2026; Mechelli et al., 2015; Hvalkof et al., 2025). También mencionar que muchos trabajos carecen de seguimientos clínicos prolongados que permitan relacionar los hallazgos biológicos con la progresión real de la discapacidad o con la respuesta mantenida a los tratamientos (Hvalkof et al., 2025; Fernández-Menéndez et al., 2016). Además, numerosos resultados obtenidos *in vitro* aún no han sido confirmados en modelos animales adecuados, mucho menos en personas y algunos biomarcadores emergentes todavía requieren validación frente a marcadores consolidados (Vietzen et al., 2023; Marti et al., 2024).

Más allá de las limitaciones propias de los estudios incluidos, el presente trabajo también presenta algunas limitaciones metodológicas propias que deben ser consideradas. En primer lugar, al tratarse de un TFG el proceso de búsqueda, selección, extracción de datos y evaluación de la calidad metodológica fue realizado por un único revisor lo que puede introducir cierto riesgo de sesgo en la selección de los artículos y en la interpretación de los resultados. También, la búsqueda se restringió a estudios publicados en inglés y a cuatro bases de datos principales lo que no puede descartar la exclusión de literatura relevante disponible en otras bases especializadas o en otros idiomas. Por último, aunque la muestra final de 20 artículos resultó adecuada para elaborar una síntesis manejable y coherente con los objetivos del trabajo supone una reducción considerable respecto al volumen inicial de registros identificados ya que parte de la evidencia disponible pudo haber quedado fuera de la revisión. Estas limitaciones deben interpretarse en el contexto del alcance y la naturaleza académica del trabajo.

Aunque todavía no se pueda hablar de causalidad absoluta en términos estrictos, todas las evidencias científicas actuales que se han visto en esta revisión sistemática, sitúan a EBV como el factor ambiental más relevante y diferenciador identificado hasta la fecha en relación con la esclerosis múltiple.

6. CONCLUSIONES

La evidencia disponible sugiere que la infección por EBV constituye un factor casi necesario, aunque no suficiente para el desarrollo de la esclerosis múltiple. El riesgo de desarrollarlo aumenta considerablemente tras la seroconversión, como el nivel de biomarcadores que solo se elevan después de la infección situando al virus al inicio del proceso patológico, relacionando este hecho con la importancia del ODS 3 (Salud y bienestar) al orientar nuevas estrategias de prevención y tratamiento

El mimetismo molecular y la interacción del virus con factores genéticos y ambientales apoyan que la esclerosis múltiple responde a un origen claramente multifactorial. Se ha descrito una reactividad cruzada entre la proteína viral EBNA1 y proteínas del sistema nervioso central como GlialCAM y la MBP, lo que puede desencadenar una respuesta autoinmune contra la mielina. Además, el EBV reprograma los linfocitos B para presentar antígenos mediante *HLA-DR15* y expresa PD-L1, favoreciendo la activación de células autorreactivas y su persistencia en reservorios cerebrales como los folículos meníngeos.

Los pacientes con esclerosis múltiple comparten una serie de características comunes en relación con la infección por EBV entre las que destaca una seroprevalencia cercana al 100%, superior a la observada en la población general. También comparten un patrón temporal común en el que la seroconversión viral precede al inicio clínico de la enfermedad varios años y aumenta de forma notable el riesgo de desarrollarla. También presentan coincidencias biológicas relevantes (la frecuente presencia del haplotipo *HLA-DRB1*15:01*) asociado a mayores niveles de anticuerpos anti-EBNA1 y mayor susceptibilidad autoinmune.

Además, la eficacia de las terapias anti-CD20 y el gran potencial desarrollo de vacunas profilácticas frente al EBV las cuales refuerzan nuevas estrategias terapéuticas y preventivas con gran impacto futuro. Estas terapias actúan eliminando los linfocitos B de memoria principal reservorio de latencia viral lo que contribuye a reducir la actividad inflamatoria de la enfermedad. Una vacuna en el ámbito preventivo podría ser capaz de evitar la IM en edades tempranas y podría disminuir de forma drástica la incidencia futura de EM a nivel poblacional.

Aunque en el actual estudio relación virus-enfermedad se presentan discrepancias metodológicas y lagunas relevantes que impiden cerrar definitivamente el debate causal como resultados contradictorios en la detección del virus en el SNC y una importante heterogeneidad entre estudios debido a diferencias diagnósticas, técnicas de laboratorio, sesgos de publicación y variabilidad en las muestras analizadas. Por lo que continúan existiendo retos no resueltos (como los aparentes casos seronegativos y las limitaciones de sensibilidad en estudios moleculares recientes para identificar mecanismos patogénicos específicos) aunque en los últimos cuatro años se ha avanzado bastante.

Finalmente, serán necesarios nuevos estudios prospectivos y mecanísticos que permitan esclarecer de forma definitiva la relación entre el EBV y la EM, así como profundizar en la interacción entre el virus, las células B y el SNC. Además, la validación de biomarcadores robustos podría mejorar la predicción del riesgo y la evolución clínica de los pacientes lo que favorecería un acceso más equitativo a diagnósticos y tratamientos eficaces en línea con el ODS 10 (Reducción de las desigualdades).

7. BIBLIOGRAFÍA

Alrashoudi, R. H. (2024). Unleashing the power of anti-CD20 immunotherapy: Mitigating multiple sclerosis risk in Epstein–Barr virus latent infections. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, *33*(8), 869–880. https://doi.org/10.17219/ACEM/172240

Bar-Or, A., Pender, M. P., Khanna, R., Steinman, L., Hartung, H. P., Maniar, T., Croze, E., Aftab, B. T., Giovannoni, G., & Joshi, M. J. (2020). Epstein–Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. *Trends in Molecular Medicine*, *26*(3), 296–310. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.003

Bartusik-Aebisher, D., Roshan, D., Raj, J., & Aebisher, D. (2026). Artificial Intelligence in Medical Diagnostics: Foundations, Clinical Applications, and Future Directions. *Applied Sciences 2026, Vol. 16, Page 728*, *16*(2), 728. https://doi.org/10.3390/APP16020728

Behrens, M., Comabella, M., & Lünemann, J. D. (2024). EBV-specific T-cell immunity: relevance for multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, *15*. https://doi.org/10.3389/FIMMU.2024.1509927

Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*, *375*(6578), 296–301. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABJ8222

Critical Appraisal Skills Programme. (2024). *CASP checklists*. https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/

Fernández-Menéndez, S., Fernández-Morán, M., Fernández-Vega, I., Pérez-Álvarez, A., & Villafani-Echazú, J. (2016). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. from evidence to therapeutic strategies. *Journal of the Neurological Sciences*, *361*, 213–219. https://doi.org/10.1016/J.JNS.2016.01.013

Guan, Y., Jakimovski, D., Ramanathan, M., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2019). The role

of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: From molecular pathophysiology to in vivo imaging. *Neural Regeneration Research*, *14*(3), 373–386. https://doi.org/10.4103/1673-5374.245462

Houen, G., Trier, N. H., & Frederiksen, J. L. (2020). Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, *11*. https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.587078

Hvalkof, V. H., Hansen, M. B., el Mahdaoui, S., Hansen, M. M., Christensen, J. R., Buhelt, S., Sellebjerg, F., & Søndergaard, H. B. (2025). Cerebrospinal fluid exosomal Epstein-Barr virus microRNAs in multiple sclerosis and effects of disease modifying therapies. *Clinical Immunology*, *281*. https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2025.110608

Johansson, E., Olsson, T., Alfredsson, L., & Hedström, A. K. (2025). Impact of lifestyle factors post-infectious mononucleosis on multiple sclerosis risk. *European Journal of Epidemiology*, *40*(3), 339. https://doi.org/10.1007/S10654-025-01212-1

Lanz, T. v., Brewer, R. C., Ho, P. P., Moon, J. S., Jude, K. M., Fernandez, D., Fernandes, R. A., Gomez, A. M., Nadj, G. S., Bartley, C. M., Schubert, R. D., Hawes, I. A., Vazquez, S. E., Iyer, M., Zuchero, J. B., Teegen, B., Dunn, J. E., Lock, C. B., Kipp, L. B., … Robinson, W. H. (2022). Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature*, *603*(7900), 321–327. https://doi.org/10.1038/S41586-022-04432-7

Lupo, J., Truffot, A., Andreani, J., Habib, M., Epaulard, O., Morand, P., & Germi, R. (2023). Virological Markers in Epstein–Barr Virus-Associated Diseases. *Viruses*, *15*(3). https://doi.org/10.3390/V15030656

Marti, Z., Ruder, J., Thomas, O. G., Bronge, M., de La Parra Soto, L., Grönlund, H., Olsson, T., & Martin, R. (2024). Enhanced and cross-reactive in vitro memory B cell response against Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 in multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, *15*. https://doi.org/10.3389/FIMMU.2024.1334720

Mechelli, R., Manzari, C., Policano, C., Annese, A., Picardi, E., Umeton, R., Fornasiero, A., D'Erchia, A. M., Buscarinu, M. C., Agliardi, C., Annibali, V., Serafini, B., Rosicarelli, B., Romano, S.,

Angelini, D. F., Ricigliano, V. A. G., Buttari, F., Battistini, L., Centonze, D., … Ristori, G. (2015). Epstein-Barr virus genetic variants are associated with multiple sclerosis. *Neurology*, *84*(13), 1362–1368. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001420

Rostgaard, K., Nielsen, N. M., Melbye, M., Frisch, M., & Hjalgrim, H. (2023). Siblings reduce multiple sclerosis risk by preventing delayed primary Epstein–Barr virus infection. *Brain*, *146*(5), 1993–2002. https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWAC401

Sattarnezhad, N., Kockum, I., Thomas, O. G., Liu, Y., Ho, P. P., Barrett, A. K., Comanescu, A. I., Wijeratne, T. U., Utz, P. J., Alfredsson, L., Steinman, L., Robinson, W. H., Olsson, T., & Lanz, T. v. (2025). Antibody reactivity against EBNA1 and GlialCAM differentiates multiple sclerosis patients from healthy controls. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *122*(11). https://doi.org/10.1073/PNAS.2424986122

Serafini, B., Benincasa, L., Rosicarelli, B., & Aloisi, F. (2024). EBV infected cells in the multiple sclerosis brain express PD-L1: How the virus and its niche may escape immune surveillance. *Journal of Neuroimmunology*, *389*. https://doi.org/10.1016/J.JNEUROIM.2024.578314

Thomas, O. G., Haigh, T. A., Croom-Carter, D., Leese, A., van Wijck, Y., Douglas, M. R., Rickinson, A., Brooks, J. M., & Taylor, G. S. (2024). Heightened Epstein-Barr virus immunity and potential cross-reactivities in multiple sclerosis. *PLoS Pathogens*, *20*(6 June). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1012177

Vietzen, H., Berger, S. M., Kühner, L. M., Furlano, P. L., Bsteh, G., Berger, T., Rommer, P., & Puchhammer-Stöckl, E. (2023). Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis. *Cell*, *186*(26), 5705-5718.e13. https://doi.org/10.1016/J.CELL.2023.11.015

Wahbeh, F., & Sabatino, J. J. (2025). Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*, *12*(6). https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200460

Wang, J., Qiu, Y., Marti, Z., Li, F., Wacker, M., Oldrati, P., Mühlenbruch, L., Jin, L., Zhang, H., Xu, W., Li, T., Roschitzki, B., Faigle, W., Liu, Y., Nguyen, J. T., Lee, J. H., Haunerdinger, V., Hauri-Hohl, M., Momburg, F., … Martin, R. (2026). EBV infection and HLA-DR15 jointly drive multiple sclerosis by myelin peptide presentation. *Cell*, *189*(2), 569-584.e14. https://doi.org/10.1016/J.CELL.2025.12.046

8. ANEXOS

Tabla 1. Número de registros identificados en cada base de datos según los operadores booleanos utilizados. Elaboración propia.

Operadores booleanos	Pubmed	PMC	Google scholar	Sciencedirect	Otros
Epstein–Barr virus AND multiple sclerosis	1369	16.513	88.500	13.622	5
Epstein–Barr virus AND multiple sclerosis AND antibodies AND biomarkers	87	5.930	17.000	2.485	0
Epstein–Barr virus AND multiple sclerosis AND molecular mimicry AND immune mechanisms	30	2.616	18.800	1.622	0
TOTAL	**1.486**	**25.059**	**124.300**	**17.729**	**5**

Tabla 2. Filtros aplicados en las bases de datos y metodología utilizada durante la fase de pre-screening para la selección de los artículos incluidos en el screening formal. Elaboración propia.

	Language restrictions	***Article type: peer-reviewed scientific articles***	***Publication date***	***Relevance to the research question***
Pubmed	Inglés	*Clinical Trial*, *Meta-Analysis*, *Review* y *Systematic Review*	2015-2026	Mendeley y exclusión por "irrelevancia evidente"
PMC	-	*Published journal article*	2015-2026	Mendeley y exclusión por "irrelevancia evidente"
Google Scholar	Inglés	-	2015-2026	Mendeley y exclusión por "irrelevancia evidente"
ScienceDirect	Inglés	*Review articles* y *Research articles*	2015-2026	Mendeley y exclusión por "irrelevancia evidente"
Eliminados	2.716	12.404	85.570	67.827
			TOTAL	**62**

Tabla 3. Eje 1. Clasificación metodológica de los estudios incluidos. Elaboración propia.

Diseño metodológico	Estudios incluidos	n	%
Cohortes/ Longitudinales	Bjornevik et al. (2022); Rostgaard et al. (2023); Hvalkof et al. (2025)	3	15%
Casos-control	Mechelli et al. (2015); Vietzen et al. (2023); Sattarnezhad et al. (2025); Thomas et al. (2024); Johansson et al. (2025)	5	25%
Revisiones sistemáticas	Alrashoudi (2024)	1	5%
Revisiones narrativas	Wahbeh & Sabatino (2025); Bar-Or et al. (2020); Houen et al. (2020); Behrens et al. (2024); Fernández-Menéndez et al. (2016); Guan et al. (2019); Lupo et al. (2023)	7	35%
Estudios experimentales	Lanz et al. (2022); Thomas et al. (2024); Marti et al. (2024)	3	15%
Estudios *post-mortem* / laboratorio	Wang et al. (2026); Serafini et al. (2024); Lanz et al. (2022)	3	15%

Tabla 4. Eje 2: Clasificación temática de los estudios incluidos. Elaboración propia.

Parámetro temático	Estudios incluidos	n	%
Epidemiológico	Bjornevik et al. (2022); Johansson et al. (2025); Rostgaard et al. (2023); Lupo et al. (2023); Guan et al. (2019)	5	25%
Inmunológico	Thomas et al. (2024); Vietzen et al. (2023); Marti et al. (2024); Serafini et al. (2024); Wahbeh & Sabatino (2025)	5	25%
Molecular	Lanz et al. (2022); Sattarnezhad et al. (2025); Wang et al. (2026); Mechelli et al. (2015); Houen et al. (2020)	5	25%
Neuropatológico	Serafini et al. (2024); Wang et al. (2026); Guan et al. (2019); Behrens et al. (2024)	4	20%
Terapéutico	Alrashoudi (2024); Bar-Or et al. (2020); Fernández-Menéndez et al. (2016); Wahbeh & Sabatino (2025)	4	20%
Biomarcadores	Hvalkof et al. (2025); Sattarnezhad et al. (2025); Bjornevik et al. (2022); Lupo et al. (2023)	4	20%

Tabla 5. Distribución temporal de los estudios incluidos. Elaboración propia.

	Año	Estudios incluidos
Antes de 2022 (n=5; 25%)	2015	Mechelli et al.
	2016	Fernández-Menéndez et al.
	2019	Guan et al.
	2020	Bar-Or et al.; Houen et al.
Desde 2022 hasta la actualidad (n=15; 75%)	2022	Bjornevik et al.; Lanz et al.
	2023	Vietzen et al.; Lupo et al.; Rostgaard et al.
	2024	Serafini et al.; Alrashoudi; Marti et al.; Behrens et al.; Thomas et al.
	2025	Hvalkof et al.; Wahbeh & Sabatino; Sattarnezhad et al.;Johansson et al.
	2026	Wang et al.

Tabla 6. Distribución de los estudios según la base de datos de procedencia. Elaboración propia.

Base de datos de procedencia	n	% sobre total (20)	Estudios incluidos
PubMed	10	50%	Alrashoudi (2024); Vietzen et al. (2023); Rostgaard et al. (2023); Marti et al. (2024); Behrens et al. (2024); Lanz et al. (2022); Sattarnezhad et al. (2025); Thomas et al. (2024); Bjornevik et al. (2022); Lupo et al. (2023)
Google Scholar	4	20%	Bar-Or et al. (2020); Houen et al. (2020); Fernández-Menéndez et al. (2016); Guan et al. (2019)
ScienceDirect	3	15%	Wang et al. (2026); Serafini et al. (2024); Hvalkof et al. (2025)
PMC	3	15%	Johansson et al. (2025); Mechelli et al. (2015); Wahbeh & Sabatino (2025)
Total	**20**	**100%**	

Tabla 7. Procedencia geográfica de los estudios seleccionados. Elaboración propia.

País / Región	Estudios incluidos	n	% sobre 20
Estados Unidos	Bjornevik et al. (2022); Wahbeh & Sabatino (2025); Guan et al. (2019)	3	15%
Dinamarca	Rostgaard et al. (2023); Hvalkof et al. (2025); Houen et al. (2020)	3	15%
Reino Unido	Thomas et al. (2024)	1	5%
Italia	Mechelli et al. (2015); Serafini et al. (2024)	2	10%
Suecia	Sattarnezhad et al. (2025); Johansson et al. (2025)	2	10%
España	Fernández-Menéndez et al. (2016)	1	5%
Francia	Lupo et al. (2023)	1	5%
Austria	Vietzen et al. (2023)	1	5%
Arabia Saudita	Alrashoudi (2024)	1	5%
Binacional (EE. UU. y Alemania)	Lanz et al. (2022)	1	5%
Binacional (Suiza y Suecia)	Marti et al. (2024)	1	5%
Binacional (Alemania y España)	Behrens et al. (2024)	1	5%
Multicéntrico (China, Suiza, Alemania, Italia, Reino Unido)	Wang et al. (2026)	1	5%
Internacional	Bar-Or et al. (2020)	1	5%

Tabla 8. Resumen de los artículos incluidos en la revisión sistemática. Elaboración propia.

Autor/Año	Muestra	Objetivo principal	Hallazgos principales	Limitaciones
Bjornevik et al. (2022)	>10 millones adultos jóvenes militares (955 casos de EM)	Analizar si la infección por EBV precede al desarrollo de EM	↑↑ riesgo EM tras seroconversión EBV (HR=32,4; IC95% 4,3–245,3), 97,1% casos con seroconversión previa (mediana de 7,5 años entre seroconversión y debut)	Muestra militar, mayoritariamente masculina y joven (baja represent. femenina)
Rostgaard et al. (2023)	2.576.011 personas (4.442 casos de EM)	Hermanos como marcador de edad de exposición a EBV y riesgo de EM	IM ↑ riesgo EM (SIR=2,35–2,85), hermano 0–2 años menor ↓ riesgo (HR=0,80), patrón mononucleosis-EM similar (p=0,19)	Marcadores indirectos de edad de infección (no permite establecer causalidad directa)
Hvalkof et al. (2025)	Pacientes con EM (muestras de LCR)	microARNs de EBV en exosomas del LCR y efecto de las TME	Detección de microARNs de EBV en exosomas del LCR (respuesta humoral intratecal persistente tras terapia)	↓ sensibilidad analítica, escaso seguimiento clínico, ↓ frecuencia células B infectadas en sangre periférica
Mechelli et al. (2015)	Pacientes con EM y controles sanos	Variantes genéticas del EBV (EBNA2) asociadas a mayor riesgo de EM	Alelo 1.2 *EBNA2* ↑ en EM; alelo 1.3B ↑ en controles, variante nt733 OR=9,4 (p=0,0123), variantes virales: 10,1 EM vs 7,4 controles	Muestra reducida, requiere replicación en otras cohortes, ↓ frecuencia células B infectadas dificulta estudio
Vietzen et al. (2023)	Pacientes con EM y controles sanos	Control inmunitario de células NK sobre el EBV en pacientes con EM	↓ control NK (NKG2C y NKG2D), eje HLA-E/NKG2A favorece evasión inmunitaria, riesgo hasta ×260 en escenarios combinados de susceptibilidad, ♀ con IgG anti-EBNA1(386–405) ligeramente ↑	Resultados principalmente *in vitro* (necesita validación en cohortes más amplias)
Sattarnezhad et al. (2025)	650 casos de EM y 661 controles	Reactividad de anticuerpos frente a EBNA1 y GlialCAM como diferenciadores entre EM y controles	Reactividad cruzada EBNA1–GlialCAM como diferenciador, epítopos específicos EBV ↑ riesgo, sexo sin efecto significativo	Diseño transversal (sin causalidad temporal y posible sesgo de selección)
Thomas et al. (2024)	Pacientes con EM y controles sanos (células T)	Analizar respuestas de células T específicas del EBV y su posible reactividad cruzada frente a autoantígenos del SNC	Células T CD8+ específicas EBV reconocen autoantígenos del SNC, clones T con doble especificidad (viral y mielina) respuestas frente a CRYAB, MOG, MBP, PLP, MOBP y TAL-H	Estudio *in vitro* (puede no reflejar fielmente las condiciones *in vivo*)

Autor/Año	Muestra	Objetivo principal	Hallazgos principales	Limitaciones
Johansson et al. (2025)	9.114 participantes (cohorte sueca)	Analizar el impacto de factores del estilo de vida tras la IM en el riesgo de EM	IM asociada a OR = 1,86 (IC95%: 1,63–2,12); tabaquismo pasivo + IM: OR = 2,91, obesidad más prevalente en casos con IM; efecto sinérgico entre IM y tabaco (proporción atribuible = 0,20)	Posible sesgo de recuerdo, factores de confusión residuales (nivel socioeconómico) y diseño transversal
Lanz et al. (2022)	Células B de pacientes con EM (modelos murinos)	Demostrar el mimetismo molecular entre EBNA1 del EBV y GlialCAM del SNC	20–25% pacientes EM con anticuerpos que reconocen EBNA1 y GlialCAM simultáneamente, inmunización con péptidos EBNA1 ↑ gravedad en ratones (↑ parálisis, desmielinización e inflamación), bloqueo competitivo confirmó reactividad cruzada	Modelo animal no replica completamente la EM humana, resultados *in vitro* pendientes de validación clínica
Marti et al. (2024)	Pacientes con EM y controles sanos (células B de memoria)	Respuesta de células B de memoria frente a EBNA1 y reactividad cruzada con autoantígenos cerebrales	Respuesta células B memoria frente a EBNA1 correlaciona con reactividad frente a GlialCAM (R=0,62) y ANO2 (R=0,44), ↑ respuesta cruzada en EM	Estudio *in vitro* necesita validación en cohortes más grandes (correlaciones moderadas)
Wang et al. (2026)	Pacientes con EM y controles (tejido cerebral y células B)	Demostrar cómo la infección por EBV y *HLA-DR15* impulsan conjuntamente la EM mediante presentación de péptidos de mielina	Células B infectadas EBV ↑ expresión HLA-DR y presentan 4 péptidos MBP vía *HLA-DR15* ausentes en no infectadas, linfocitos T CD4+ memoria de EM ↑ proliferación frente a estos fragmentos con perfil Th1 proinflamatorio	↓ frecuencia células B infectadas en sangre periférica ↓ sensibilidad analítica de técnicas ómicas
Serafini et al. (2024)	Tejido cerebral *post-mortem* de pacientes con EM	Expresión de PD-L1 en células infectadas por EBV en el cerebro de pacientes con EM	↑ PD-L1 en infiltrados inflamatorios ricos en células B; células EBV+ (LMP2A) expresan PD-L1 (fenotipo inmunosupresor), linfocitos T con ↑ PD-1 en lesiones, eje PD-1/PD-L1 como freno inmunitario que perpetúa reservorio viral	Muestra reducida estadios avanzados difícil extrapolar a fases tempranas
Alrashoudi (2024)	Revisión sobre terapias anti-CD20 en EM	Analizar la inmunoterapia anti-CD20 en EM en el contexto de la infección latente por EBV	Anti-CD20 ↓ reservorio EBV, ocrelizumab ↓ recaídas 46–47% y ↓ lesiones gadolinio-positivas hasta 95%, ↓ anticuerpos anti-EBNA1	Evidencia indirecta del efecto antiviral, EBV persiste en células CD20 - (plasmablastos, células plasmáticas)

Autor/Año	Muestra	Objetivo principal	Hallazgos principales	Limitaciones
Bar-Or et al. (2020)	Revisión de literatura	Revisar la teoría del EBV en EM y las inmunoterapias emergentes	EBV como factor necesario pero no suficiente, mecanismos biológicos múltiples, inmunoterapia celular anti-EBV y anti-CD20 como estrategias prometedoras, modelo multifactorial	Posible sesgo en selección de literatura
Houen et al. (2020)	Revisión de literatura	Analizar la relación entre EBV y EM incluyendo cofactores ambientales	Tabaco favorece citrulinación de autoantígenos y puede reactivar ciclo lítico EBV, obesidad ↑ estado proinflamatorio crónico, ↓ vitamina D ↓ control inmunitario EBV por células T y NK	Mecanismos propuestos hipotéticos y pendientes de confirmación experimental
Behrens et al. (2024)	Revisión sobre inmunidad T específica del EBV	Analizar la relevancia de la inmunidad T específica del EBV en la esclerosis múltiple	IM ↑ permeabilidad BHE, respuestas T anti-EBV y mimetismo molecular, modelos Two-Hit y Three-Hit	Heterogeneidad entre estudios revisados (mecanismos no confirmados experimentalmente en todos los casos)
Fernández-Menéndez et al. (2016)	Revisión de literatura	Resumir la evidencia sobre EBV en EM y proponer estrategias terapéuticas	EBV presente en tejido cerebral EM, inflamación compartimentalizada en meninges, inmunoterapia celular anti-EBV en EM progresiva	Menor tamaño muestral en estudios histológicos
Guan et al. (2019)	Revisión de literatura	Analizar el papel del EBV en la EM desde la fisiopatología molecular hasta la neuroimagen *in vivo*	Seropositividad EBV ≈100% en EM; *HLA-DRB1*15:01* + ↑ anti-EBNA1 ↑ susceptibilidad ×16, gradiente latitudinal ligado a vitamina D y UV, hipótesis de activación por vecindad	Heterogeneidad entre estudios incluidos (hallazgos de neuroimagen pendientes de replicación)
Lupo et al. (2023)	Revisión sobre marcadores virológicos del EBV	Analizar los marcadores virológicos en enfermedades asociadas al EBV incluyendo la EM	>95% adultos infectados por EBV, IM en 25–79% de adolescentes/adultos jóvenes con primoinfección, transmisión principal por saliva, identificación de marcadores virológicos para monitorización	Posible sesgo de selección y ausencia de datos primarios
Wahbeh & Sabatino (2025)	Revisión de literatura	Revisar el papel del EBV en la EM incluyendo estrategias de prevención y tratamiento	Inmunoterapia celular anti-EBV: 7/10 pacientes con mejoría clínica (fase I), vacuna gp350 ↓ riesgo mononucleosis ×4,8, plataformas emergentes vacunación <12–13 años podría ↓ incidencia EM	ATA188 (fase II) sin objetivo primario a 12 semanas, sin evidencia directa de prevención EM con vacunas (faltan seguimientos prolongados)

Tabla 9. Aplicación de los criterios de Bradford Hill a la relación EBV-EM. Elaboración propia.

Criterio	Grado de cumplimiento	Evidencia Científica
Fuerza de la asociación	Alta	El riesgo de desarrollar EM aumenta 32,4 veces tras la infección por EBV (Bjornevik et al., 2022 y si se ha padecido IM se duplica el riesgo de la enfermedad (Johansson et al., 2025).
Consistencia	Alta	La asociación se ha observado repetidamente en distintos países como Estados Unidos, Dinamarca, Suecia, Italia y España utilizando tanto estudios de cohortes como metaanálisis (Bjornevik et al., 2022; Rostgaard et al., 2023; Lupo et al., 2023).
Temporalidad	Alta	La infección por EBV precede al debut clínico de la EM por una media de 7,5 años (Bjornevik et al., 2022).
Gradiente biológico	Moderada	El riesgo varía según la edad de infección, porque la primoinfección tardía (adolescencia/adultez) y la IM sintomática elevan el riesgo significativamente más que la infección temprana asintomática en la infancia (Rostgaard et al., 2023).
Plausibilidad biológica	Alta	Se explica mediante el mimetismo molecular donde los anticuerpos contra la proteína viral EBNA1 atacan proteínas del SNC como GlialCAM o ANO2 (Lanz et al., 2022; Sattarnezhad et al., 2025) y por la reprogramación de células B para presentar péptidos de mielina (Wang et al., 2026).
Coherencia	Alta	La hipótesis es coherente con el éxito clínico de las terapias anti-CD20 que eliminan los linfocitos B (reservorio principal del virus) y han podido reducir los brotes de la enfermedad (Alrashoudi, 2024; Wahbeh & Sabatino, 2025).
Evidencia experimental	Presente	Modelos animales han mostrado que la inmunización con péptidos de EBNA1 agrava la desmielinización y parálisis (Lanz et al., 2022) y estudios *in vitro* confirman reactividad cruzada de células T y B contra el virus y el cerebro (Thomas et al., 2024; Marti et al., 2024).
Analogía	Moderada	Se basa en la capacidad de EBV para establecer infecciones latentes de por vida y su relación conocida con otros procesos autoinmunes y oncológicos por la alteración del sistema inmune (Lupo et al., 2023; Bar-Or et al., 2020).
Especificidad	Baja	Aunque el EBV es casi universal (95%) debido a que se considera un factor necesario pero no suficiente que requiere de la interacción con la genética (*HLA-DR15*) y factores ambientales para desencadenar específicamente la EM (Guan et al., 2019).

¿Existe relación entre el “virus del beso” y la esclerosis múltiple?

Revisión de la evidencia científica actual sobre el virus de Epstein–Barr y su impacto en el desarrollo de EM

Trabajo Final de Grado, presentado por:

Antonio Galán March

Tutorizado por:

Dr. Borja Mercado Casares

GRADO EN BIOTECNOLOGÍA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA

VALENCIA

CURSO 2025-2026