



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Afectaciones Psiquiátricas en Pacientes con
Esclerosis Múltiple. Asociación entre Ansiedad,
Depresión, Manifestaciones Clínicas de la
Enfermedad y Calidad de Vida

D. Eladio Aparicio Castro

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Afectaciones Psiquiátricas en Pacientes con
Esclerosis Múltiple. Asociación entre Ansiedad,
Depresión, Manifestaciones Clínicas de la
Enfermedad y Calidad de Vida**

D. Eladio Aparicio Castro

Directores

Dr. Ramón Villaverde-González

Dr. Francisco Toledo Romero



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. ELADIO APARICIO CASTRO

doctorando del Programa de Doctorado en

ENVEJECIMIENTO Y FRAGILIDAD

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Afectaciones Psiquiátricas en Pacientes con Esclerosis Múltiple. Asociación entre Ansiedad, Depresión, Manifestaciones Clínicas de la Enfermedad y Calidad de Vida.

y dirigida por,

D./Dña. FRANCISCO TOLEDO ROMERO

D./Dña. RAMON VILLAVERDE GONZALEZ

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 27 de 05 de 2024

Fdo.: ELADIO APARICIO CASTRO

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

A mi padre, que no hay día que no le eche de menos.

A papa y mama, gracias a ellos soy lo que soy.

*A Ana, mi compañera y guía. Aquella que me ha hecho mejor día a día. Y gracias por tu
paciencia y por acompañarme en cada reto en el que me he embarcado.*

AGRADECIMIENTOS

En mi tesis, y en mi vida han estado presentes muchas personas y casi todas han estado en ambas partes de mi camino.

Estoy especialmente agradecido a mis directores de tesis, los Dres. Francisco Toledo y Ramón Villaverde, por su infinita paciencia y cariño. Por haber estado durante todo el proceso y haberme guiado de forma sabia y firme.

A mi familia, madre, hermanas y sobrinos porque son razón de vida.

La vida me ha dado dos hermanos, uno mayor, Francisco Toledo y otro menor, Emilio López. Veinte años de amistad crean familia. Gracias por ser y estar. No sabéis lo que os quiero y os admiro.

A ese grupo de neuropsiquiatras que tantas risas nos ha traído. A mis amigos, cómplices y compañeros del alma. Gracias Francisco Toledo, Ramon Villaverde, Paco Sánchez Yago, Antonio Candelieri y Emilio López. Con vosotros he aprendido, aprendo y vivo. Porque los días son mejores con amigos como vosotros. Gracias por vuestro cariño incondicional, capacidad de crítica y sentido de la amistad. Sois brillantes en vuestros campos, pero como amigos no tenéis parangón. Además, sois mis maestros en la vida y en la medicina.

A Juan "Doc" ese amigo que llega y no esperas crear lazos como los que tenemos. Por esos vinos, esas charlas y esas risas. Eres muy grande.

A José María Salmerón, el mejor amigo de viaje, la sonrisa perenne y el buen humor. Ni se te ocurra cambiar un ápice.

A Eliot Gómez y Eric Freire, grandes amigos, que habéis sido y sois parte de mi camino. Os debo mucho y os quiero de corazón. Que el tiempo nos vuelva a reunir más a menudo.

A mis compañeros de trabajo. Siempre, donde he estado, he recibido cariño, apoyo y un hogar. Por vuestra calidad humana tanto en los Hospitales de Elche, Lorca y Arrixaca. Me es imposible nombraros a todos, pero sabéis quienes sois.

Y un cariño especial a todos los residentes que me habéis sufrido. Porque, con diferencia, me habéis enseñado más a mí, que yo a vosotros. A todos gracias y mi eterno cariño.

No puedo olvidar a los pacientes, que son el motor de mi deseo de mejorar y aprender. Porque nuestra labor, no tendría sentido sin ellos.

Y aunque sea repetirme, gracias, Ana. Mi compañera de viaje, por su cariño y apoyo, ahora y siempre.

"Locura es hacer lo mismo una y otra vez esperando obtener resultados diferentes"

Albert Einstein

Resumen

Introducción: la EM es una enfermedad crónica y degenerativa del SNC que provoca daño axonal en diversas localizaciones del cerebro y la médula espinal. En gran parte de los casos, el curso de la enfermedad es crónico y degenerativo, por lo que, con el paso del tiempo, la persona va acumulando un mayor grado de discapacidad. La EM conlleva importantes consecuencias para los pacientes, afectando a su calidad de vida, su funcionamiento global y su salud mental. Las afecciones psiquiátricas como la depresión y la ansiedad son frecuentes en los pacientes con EM, superando las tasas de prevalencia informadas en población general. Cuando la persona con EM sufre síntomas depresivos o ansiosos, su calidad de vida se ve enormemente reducida, pudiendo empeorar la adherencia al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Los síntomas relacionados con la depresión y la ansiedad pueden solaparse o confundirse con manifestaciones clínicas de la EM como la fatiga, el deterioro cognitivo y los problemas del sueño, lo cual dificulta el diagnóstico y el abordaje de la sintomatología psiquiátrica. Conocer la prevalencia de la sintomatología depresiva y ansiosa en los pacientes con EM y su interacción con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, resulta de particular importancia, ya que, a pesar de la existencia de investigaciones al respecto, los resultados obtenidos presentan una elevada heterogeneidad y no se han formulado modelos teniendo en cuenta todas las potenciales variables relacionadas. Asimismo, conocer el impacto de la sintomatología ansiosa y depresiva en la calidad de vida del paciente con EM independientemente del efecto de los síntomas de la enfermedad, incrementará la evidencia acerca de la relevancia de las afecciones psiquiátricas en la EM, las cuales son aún en gran medida infravaloradas en la práctica habitual.

Objetivo: El objetivo general de la presente tesis doctoral fue estudiar la prevalencia de la depresión y la ansiedad en una muestra de pacientes adultos con EM, así como su relación con otras manifestaciones clínicas de la EM y su impacto en la calidad de vida.

Método: En la presente investigación se ha utilizado una metodología observacional a través de la realización de un estudio descriptivo transversal multicéntrico, incluyendo

a 200 pacientes con EM de dos hospitales universitarios de la Región de Murcia. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían presentar diagnóstico de EMRR, EMSP o EMPP y edad superior a los 18 años. Tras el consentimiento informado, se recogieron datos acerca de las características sociodemográficas, la historia clínica, la actividad y el tratamiento de la EM, la depresión, la ansiedad, otras manifestaciones clínicas de la EM (grado de discapacidad, capacidad de deambulación, destreza manual, funcionamiento cognitivo, la fatiga, calidad del sueño, somnolencia) y la calidad de vida. Los casos identificados por las escalas o por el neurólogo especialista como casos potenciales de depresión, fueron evaluados por el clínico (psiquiatra). Se llevó a cabo el análisis descriptivo de las características de la muestra. Se calcularon las tasas de prevalencia y las puntuaciones de severidad de la sintomatología ansiosa y depresiva. Se llevó a cabo un estudio comparativo entre ambas medidas de depresión y el diagnóstico clínico en una submuestra de pacientes. Se analizó la relación entre depresión y ansiedad con las manifestaciones clínicas de la EM y su efecto sobre la calidad de vida mediante análisis bivariados (correlación y comparación de medias) y multivariante (construcción de modelos de regresión múltiple). Por último, se llevaron a cabo análisis bivariados para analizar la influencia de variables sociodemográficas, de la historia clínica, y relacionadas con la actividad y el tratamiento de la EM.

Resultados: Se incluyeron 200 pacientes. El 76% de la muestra fueron mujeres (152), la media de edad fue de $44,2 \pm 10,3$ años. El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad fue de $10,5 \pm 7$ años y la media del número de brotes previos fue de $3,68 \pm 2,37$, con un tiempo medio desde el último brote de $5,2 \pm 4,2$ años. El nivel medio de discapacidad medido en la EDSS fue de $2,06 \pm 1,77$, con una mediana de 1,5. Respecto a las formas clínicas de la enfermedad, 181 (90,5%) pacientes presentaban la forma recurrente remitente y 19 (9,5%) una forma progresiva (13 SP y 6 PP). Seis de los casos (3%) tenían antecedentes familiares de EM (en 4 de ellos en familiares de primer grado). El 96,5% (193) pacientes estaban recibiendo tratamiento con TME. El 41,88% (80 casos) con tratamientos de alta actividad, el 10,88% (21 casos) con tratamientos de actividad moderada y el 48,17% baja (92 casos).

En la HDRS, 32 pacientes presentaron depresión leve (16,75%), 22 depresión moderada (11,52%) y 54 depresión grave (28,27%). Fueron 108 (56,54%) los pacientes que presentaron sintomatología depresiva en el rango patológico de acuerdo con la HDRS. De acuerdo con el BDI, 36 pacientes presentaron depresión leve (18%), 25 depresión moderada (12,5%) y 20 depresión grave (10%). Fueron un total de 81 pacientes los que presentaron sintomatología depresiva en el rango patológico de acuerdo con el BDI (40,5%). Según los puntos de corte en la HARS, 20 pacientes presentaron ansiedad leve (12,82%), 10 ansiedad moderada (6,41%) y 22 ansiedad grave (14,1%). Un total de 52 pacientes presentaron sintomatología ansiosa en el rango patológico (33,33%).

La correlación entre la HDRS y el BDI fue directa de magnitud elevada ($r = 0,80$). La HDRS identificó un porcentaje de 56,54% (108 casos) del total, mientras que el BDI indicó que serían el 39,27% (75 casos). El porcentaje de casos del total identificados por ambas medidas fue de 36,6% (70 casos). La HDRS identificó el 93,3% de los casos identificados por el BDI (sensibilidad de la HDRS con respecto al BDI) mientras que el BDI identificó en 64,8% de los casos identificados por la HDRS (sensibilidad del BDI con respecto a la HDRS). La HDRS no identificó al 67,24% de los casos no identificados por el BDI (especificidad de la HDRS respecto al BDI). El BDI no identificó al 93,97% de los casos no identificados por la HDRS (especificidad del BDI con respecto a la HDRS).

Un total de 24 casos fueron identificados por la HDRS, por el BDI o por el neurólogo especialista como casos potenciales de depresión grave. De ellos, 16 (66,67%) presentaron depresión, mientras que 7 (29,17%) no la presentaron, de acuerdo con el criterio del clínico. De los 19 pacientes que fueron identificados por ambas escalas como casos con depresión grave, esta fue confirmada por el clínico en 16 de estos pacientes, presentando 5(26,3%) de ellos un episodio depresivo leve, 9 (47,4%) un episodio depresivo moderado/grave y 2(10,5%) un episodio depresivo grave. En 3 (15,79%) de estos 19 casos identificados como graves por las escalas, el clínico no identificó la existencia de trastorno depresivo.

La depresión presentó una relación significativa con todas las manifestaciones clínicas de la EM ($p < 0,001$). La depresión en la HRDS tuvo como predictores significativos un

mayor nivel de fatiga, una peor calidad del sueño y peor funcionamiento cognitivo. El modelo arrojó una proporción de varianza explicada del 58%. La depresión en el BDI tuvo como predictores significativos un mayor nivel de fatiga y una peor calidad del sueño. El modelo arrojó una proporción de varianza explicada del 56%. Presentar fatiga incrementó 2,36 veces (IC 95%: 1,77; 3,14) el riesgo de depresión en la HDRS y 4,51 veces (IC 95%: 2,77; 7,35) en el BDI. Presentar una mala calidad del sueño incrementó 2,19 veces (IC 95%: 1,39; 3,45) el riesgo de depresión en la HDRS y 3,34 veces (IC 95%: 1,65; 6,75) en el BDI.

La ansiedad presentó una relación significativa con todas las manifestaciones clínicas de la EM ($p < 0,001$). Tuvo como predictores significativos un mayor nivel de fatiga y una peor calidad del sueño. El modelo arrojó una proporción de varianza explicada del 70%. Presentar fatiga incrementó 5,18 veces (IC 95%: 2,71; 9,89) el riesgo de ansiedad. Presentar baja calidad del sueño incrementó 1,55 veces (IC 95%: 1,34; 1,79) el riesgo de ansiedad.

Ansiedad y depresión presentaron correlaciones significativas de magnitud elevada ($p < 0,001$). El riesgo de padecer ansiedad en pacientes con depresión fue 2,55 (IC 95%: 1,93; 3,39) veces superior al de los pacientes sin depresión en la HDRS y 3,54 (IC 95%: 2,37; 5,30) veces superior en el BDI.

Tanto la depresión (en ambos instrumentos de medida) como la ansiedad, se asociaron de forma significativa a una menor calidad de vida en todas las dimensiones ($p < 0,001$). Tanto la dimensión Salud Física, como la dimensión Salud mental, presentaron relación significativa con el resto de las manifestaciones clínicas de la EM ($p < 0,001$). Los resultados de los modelos multivariantes mostraron que la fatiga, el deterioro en la deambulación y la depresión en el BDI fueron predictores de la calidad de vida en el ámbito de la salud física (porcentaje de varianza explicada 63%). La depresión en el BDI y la fatiga fueron los predictores significativos para la calidad de vida en el ámbito de la salud mental (porcentaje de varianza explicada 69%).

No se observó influencia de las variables sexo, edad, e IMC en los niveles de depresión y ansiedad. Como era de esperar y confirmando la hipótesis inicial, la presencia de comorbilidades físicas o de trastornos mentales, sí agravó la sintomatología depresiva y ansiosa de forma significativa ($p < 0,001$). La puntuación en la EDSS, la deambulaci3n, la destreza manual y el deterioro cognitivo se vieron afectadas significativamente por la edad del paciente. La fatiga tambi3n se vio afectada por una edad m3s avanzada y por la presencia de comorbilidades f3sicas o mentales.

Los s3ntomas de ansiedad y depres3n no se asociaron de forma significativa a ninguna variable relacionada con la actividad y el curso de la EM. Todas las variables relacionadas con la discapacidad, la fatiga y la calidad del sue1o, mostraron un mayor deterioro en los pacientes con formas progresivas, as3 como en aquellos que experimentaron un mayor n3mero de brotes. Los a1os de duraci3n de la enfermedad se asociaron a la EDSS, el deterioro cognitivo y la fatiga psicosocial. La eficacia de la TME recibida solo se asoci3 a al nivel de discapacidad en la EDSS y a la fatiga.

Conclusiones: Los resultados de este estudio han mostrado que la depres3n y la ansiedad son afecciones psiqui3tricas muy comunes y que producen un gran impacto en la calidad de vida del paciente con EM, especialmente la sintomatolog3a depresiva. Adem3s, la presencia de estos s3ntomas parece ser independiente en cierta medida de las caracter3sticas socio-demogr3ficas o relacionadas con el curso de la EM. La fatiga, los problemas de sue1o y en menor medida, el deterioro cognitivo, aumentan exponencialmente la probabilidad de que el paciente padezca depres3n y/o ansiedad. Es por ello, que se hace necesario el cribado de esta sintomatolog3a a trav3s de instrumentos validados y adaptados a esta poblaci3n. De este modo ser3 posible el inicio temprano del tratamiento de la sintomatolog3a psiqui3trica, previniendo los efectos negativos de esta sobre el curso y tratamiento de la EM, as3 como sobre la calidad de vida.

Abstract

Introduction: MS is a chronic and degenerative CNS disease that causes axonal damage in various locations of the brain and spinal cord. In many cases, the course of the disease is chronic and degenerative, so over time, the individual accumulates a higher degree of disability. MS carries significant consequences for patients, affecting their quality of life, overall functioning, and mental health.

Psychiatric disorders such as depression and anxiety are common in MS patients, exceeding prevalence rates reported in the general population. When a person with MS suffers from depressive or anxious symptoms, their quality of life is greatly reduced, and adherence to treatment and disease prognosis are potentially worsened. Symptoms related to depression and anxiety can overlap or be confused with some clinical manifestations of MS such as fatigue, cognitive decline, and sleep problems, which complicates the diagnosis and managing of psychiatric symptomatology. Understanding the prevalence of depressive and anxious symptoms in patients with MS, and their interaction with the clinical manifestations of the disease, is of particular importance. This is because, despite the existence of relevant research, the results obtained exhibit high heterogeneity, and models have not been formulated taking into account all potentially related variables. Likewise, understanding the impact of anxious and depressive symptoms on the quality of life of patients with MS, independently of the effect of disease symptoms, will increase the evidence about the relevance of psychiatric conditions in MS. These are still largely undervalued in routine practice.

Objective: The general objective of this doctoral thesis was to study the prevalence of depression and anxiety in a sample of adult MS patients, as well as their relationship with other clinical manifestations of MS and their impact on quality of life.

Method: This research employed an observational methodology through the execution of a multicentric cross-sectional descriptive study, including 200 MS patients from two

university hospitals in the Region of Murcia. To be included in the study, patients had to have a diagnosis of RRMS, SPMS, or PPMS and be over 18 years old.

After informed consent, data on sociodemographic characteristics, clinical history, MS activity and treatment, depression, anxiety, clinical manifestations of MS (degree of disability, ambulatory ability, manual dexterity, cognitive functioning, fatigue, sleep quality, drowsiness) and quality of life were collected. Potential depression cases identified by scales or by the specialist neurologist were evaluated by the clinician (psychiatrist).

A descriptive analysis of the sample characteristics was conducted. Prevalence rates and severity scores for anxious and depressive symptomatology were calculated. A comparative study was carried out between both measures of depression and the clinical diagnosis in a subsample of patients. The relationship between depression and anxiety with clinical manifestations of MS and their effect on quality of life was analyzed using bivariate (correlation and comparison of means) and multivariate analyses (construction of multiple regression models). Finally, bivariate analyses were carried out to examine the influence of sociodemographic variables, clinical history, and variables related to MS activity and treatment.

Results: A total of 200 patients were included. 76% of the sample were women (152), with an average age of 44.2 ± 10.3 years. The mean duration from the disease diagnosis was 10.5 ± 7 years, and the average number of previous relapses was 3.68 ± 2.37 , with an average time from the last relapse of 5.2 ± 4.2 years. The average level of disability measured on the EDSS was 2.06 ± 1.77 , with a median of 1.5. Regarding the clinical forms of the disease, 181 (90.5%) patients presented the relapsing-remitting form and 19 (9.5%) a progressive form (13 SP and 6 PP). Six cases (3%) had family history of MS (in 4 of them in first-degree relatives). 96.5% (193) patients were receiving treatment with DMTs. 41.88% (80 cases) were on high activity treatments, 10.88% (21 cases) on moderate activity treatments, and 41.88% low (92 cases).

The average score obtained on the HDRS indicated mild depression. On the HDRS, 32 patients presented mild depression (16.75%), 22 moderate depression (11.52%), and 54 severe depression (28.27%). A total of 108 (56.54%) patients presented depressive symptoms in the pathological range according to the HDRS. The average score on the BDI indicated minimal or subclinical symptoms. According to the BDI, 36 patients presented mild depression (18%), 25 moderate depression (12.5%), and 20 severe depression (10%). A total of 81 patients presented depressive symptoms in the pathological range according to the BDI (40.5%). The average score on the HARS was indicative of absence of clinical anxiety. According to the cut-off points on the HARS, 20 patients presented mild anxiety (12.82%), 10 moderate anxiety (6.41%), and 22 severe anxiety (14.1%). A total of 52 patients presented anxious symptoms in the pathological range (33.33%).

The correlation between HDRS and BDI was directly of high magnitude ($r = 0.80$). The HDRS identified 56.54% (108 cases) of the total, while the BDI indicated 39.27% (75 cases). The percentage of total cases identified by both measures was 36.6% (70 cases). The HDRS identified 93.3% of the cases identified by the BDI (sensitivity of HDRS with respect to BDI) while the BDI identified 64.8% of the cases identified by the HDRS (sensitivity of BDI with respect to HDRS). The HDRS did not identify 67.24% of the cases not identified by the BDI (specificity of HDRS with respect to BDI). The BDI did not identify 93.97% of the cases not identified by the HDRS (specificity of BDI with respect to HDRS). A total of 24 cases were identified by the HDRS, BDI, or specialist neurologist as potential cases of severe depression. Of these, 16 (66.67%) presented depression, while 7 (29.17%) did not, according to the clinician's criteria. Of the 19 patients who were identified by both scales as cases with severe depression, this was confirmed by the clinician in 16 of these patients, with 5 (26.3%) of them presenting a mild depressive episode, 9 (47.4%) a moderate/severe depressive episode, and 2 (10.5%) a severe depressive episode. In 3 (15.79%) of these 19 cases identified as severe by the scales, the clinician did not identify the existence of depressive disorder.

Depression presented a significant relationship with all clinical manifestations of MS ($p < 0,001$). Depression in the HDRS had significant predictors of a higher level of fatigue, poorer sleep quality, and worse cognitive functioning. The model yielded a variance proportion explained of 58%. Depression in the BDI had significant predictors of a higher level of fatigue and poorer sleep quality. The model yielded a variance proportion explained of 56%. Fatigue increased the risk of depression in the HDRS by 2.36 times (95% CI: 1.77; 3.14) and 4.51 times (95% CI: 2.77; 7.35) in the BDI. Poor sleep quality increased the risk of depression in the HDRS by 2.19 times (95% CI: 1.39; 3.45) and 3.34 times (95% CI: 1.65; 6.75) in the BDI.

Anxiety presented a significant relationship with all clinical manifestations of MS ($p < 0,001$). It had significant predictors of a higher level of fatigue and poorer sleep quality. The model yielded a variance proportion explained of 70%. Fatigue increased the risk of anxiety by 5.18 times (95% CI: 2.71; 9.89). Poor sleep quality increased the risk of anxiety by 1.55 times (95% CI: 1.34; 1.79). Anxiety and depression presented significant correlations of high magnitude ($p < 0,001$). The risk of suffering from anxiety in patients with depression was 2.55 (95% CI: 1.93; 3.39) times higher than in patients without depression in the HDRS and 3.54 (95% CI: 2.37; 5.30) times higher in the BDI.

Both depression (in both measurement instruments) and anxiety were significantly associated with a lower quality of life in all dimensions ($p < 0,001$). Both the Physical Health dimension and the Mental Health dimension presented a significant relationship with the rest of the clinical manifestations of MS ($p < 0,001$). The results of the multivariate models showed that fatigue, deterioration in walking, and depression in the BDI were predictors of quality of life in the physical health domain (variance percentage explained 63%). Depression in the BDI and fatigue were the significant predictors for quality of life in the mental health domain (variance percentage explained 69%).

No influence of sex, age, and BMI variables on levels of depression and anxiety was observed. As expected, and confirming the initial hypothesis, the presence of physical comorbidities or mental disorders did significantly exacerbate depressive and anxious symptoms ($p < 0,001$). The score on the EDSS, walking, manual dexterity, and cognitive

impairment were significantly affected by the patient's age. Fatigue was also affected by an older age and the presence of physical or mental comorbidities.

Anxiety and depression symptoms did not significantly associate with any variable related to the activity and course of MS. All variables related to disability, fatigue, and sleep quality showed greater deterioration in patients with progressive forms, as well as in those who experienced a greater number of flare-ups. The years of disease duration were associated with EDSS, cognitive impairment, and psychosocial fatigue. The efficacy of the received DMT was only associated with the level of disability in the EDSS and fatigue.

Conclusions: The results of this study have shown that depression and anxiety are highly common psychiatric conditions and produce a significant impact on the quality of life of patients with MS, especially depressive symptoms. Additionally, the presence of these symptoms seems to be somewhat independent of socio-demographic characteristics or those related to the course of MS. Fatigue, sleep issues, and to a lesser extent, cognitive impairment, exponentially increase the likelihood of the patient suffering from depression and/or anxiety. Therefore, it is necessary to screen for these symptoms using validated and adapted instruments for this population. In this way, it will be possible to initiate early treatment of psychiatric symptoms, preventing their negative effects on the course and treatment of MS.

ÍNDICE

RESUMEN	13
ABSTRACT.....	19
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	29
ÍNDICE DE TABLAS.....	35
ÍNDICE DE FIGURAS	39
1. INTRODUCCIÓN	43
1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	43
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	44
1.3. ETIOLOGÍA.....	46
1.3.1. FACTORES GENÉTICOS.....	46
1.3.2. FACTORES AMBIENTALES.....	47
1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA	51
1.5. INMUNOPATOLOGÍA	53
1.6. PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	57
1.6.1. SUBTIPOS CLÍNICOS.....	57
1.6.2. SIGNOS Y SÍNTOMAS	62
1.7. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA EM	68
1.7.1. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	68
1.7.1.1. RESONANCIA MAGNÉTICA	69
1.7.1.2. EXAMEN DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	72
1.7.1.3. POTENCIALES EVOCADOS	74
1.7.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	74
1.7.3. ESCALAS PARA LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA EM	79
1.8. TRATAMIENTO DE LA EM	85
1.8.1. TERAPIAS MODIFICADORAS DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD (TME)	85
1.8.2. TRATAMIENTO DE LOS BROTES AGUDOS Y LOS SÍNTOMAS ESPECÍFICOS.....	87
1.9. CURSO Y PRONÓSTICO DE LA EM.....	92
1.9.1. HISTORIA NATURAL.....	92
1.9.2. EFECTO DE LAS TME SOBRE EL CURSO DE LA EM.....	94
1.9.3. FACTORES PRONÓSTICOS.....	96
1.10. AFECCIONES PSIQUIÁTRICAS EN LA EM	98
1.10.1. SÍNTOMAS Y TRASTORNOS DEPRESIVOS	101
1.10.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN	101
1.10.1.1.1. PREVALENCIA DE LA DEPRESIÓN EN PERSONAS CON EM.....	103
1.10.1.2. ETIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN	107
1.10.1.3. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DEPRESIÓN	114

1.10.1.3.1.	INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN PARA LA DEPRESIÓN.....	119
1.10.1.3.2.	INSTRUMENTOS DE MEDIDA DE LA DEPRESIÓN VALIDADOS EN PACIENTES CON EM	123
1.10.1.4.	TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN	126
1.10.1.4.1.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPRESIÓN.....	127
1.10.1.4.1.1.	ANTIDEPRESIVOS CLÁSICOS.....	127
1.10.1.4.1.2.	ANTIDEPRESIVOS ACTUALES.....	128
1.10.1.4.1.3.	NUEVOS ENFOQUES FARMACOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN	129
1.10.1.4.1.4.	FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS EN PACIENTES CON EM	130
1.10.1.5.	RELACIÓN ENTRE DEPRESIÓN Y CURSO DE LA EM	132
1.10.1.6.	RELACIÓN ENTRE DEPRESIÓN Y DETERIORO COGNITIVO EN LA EM	134
1.10.1.7.	RELACIÓN ENTRE DEPRESIÓN Y FATIGA EN LA EM	135
1.10.1.8.	RELACIÓN ENTRE DEPRESIÓN Y PROBLEMAS DEL SUEÑO EN LA EM	136
1.10.1.9.	IMPACTO DE LA DEPRESIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON EM	136
1.10.2.	SÍNTOMAS Y TRASTORNOS DE ANSIEDAD	137
1.10.2.1.	EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD	138
1.10.2.2.	ETIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD	139
1.10.2.2.1.	PREVALENCIA DE LA ANSIEDAD EN PERSONAS CON EM	143
1.10.2.2.2.	ETIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD EN LA EM	145
1.10.2.3.	EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA ANSIEDAD	146
1.10.2.3.1.	INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN DE LA ANSIEDAD	149
1.10.2.3.2.	INSTRUMENTOS VALIDADOS EN PACIENTES CON EM	151
1.10.2.4.	TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD.....	152
1.10.2.4.1.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ANSIEDAD	154
1.10.2.4.1.1.	OTRAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS	156
1.10.2.4.1.2.	NUEVAS DIANAS FARMACOLÓGICAS.....	156
1.10.2.4.1.3.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ANSIEDAD EN PACIENTES CON EM	157
1.10.2.5.	RELACIÓN ENTRE ANSIEDAD Y CURSO DE LA EM.....	157
1.10.2.6.	RELACIÓN ENTRE ANSIEDAD Y DETERIORO COGNITIVO EN LA EM.....	158
1.10.2.7.	RELACIÓN ENTRE ANSIEDAD, FATIGA Y PROBLEMAS DEL SUEÑO EN LA EM	160
1.10.2.8.	IMPACTO DE LA ANSIEDAD EN LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON EM	160
2.	JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS	165
2.1.	JUSTIFICACIÓN	165
2.2.	OBJETIVOS.....	166
2.2.1.	OBJETIVO GENERAL.....	166
2.2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	166
2.3.	HIPÓTESIS.....	167
3.	METODOLOGÍA.....	173
3.1.	DISEÑO	173

3.2.	PARTICIPANTES	173
3.3.	VARIABLES E INSTRUMENTOS	174
3.3.1.	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y RELACIONADAS CON LA HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE ..	174
3.3.2.	VARIABLES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD Y EL TRATAMIENTO DE LA EM	175
3.3.3.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EM	175
3.3.4.	CALIDAD DE VIDA	177
3.3.5.	DEPRESIÓN	178
3.3.6.	ANSIEDAD.....	179
3.4.	PROCEDIMIENTO.....	179
3.5.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	180
4.	RESULTADOS.....	185
4.1.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.	185
4.2.	RESULTADOS EN RELACIÓN CON LOS OBJETIVOS DEL PRESENTE ESTUDIO	195
4.2.1.	OBJETIVO ESPECÍFICO 1: PREVALENCIA DE LA DEPRESIÓN Y LA ANSIEDAD	196
4.2.2.	OBJETIVO ESPECÍFICO 2: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS ESCALAS DE BECK Y HAMILTON Y LA VALORACIÓN POR PARTE DEL CLÍNICO	200
4.2.3.	OBJETIVO ESPECÍFICO 3: RELACIÓN ENTRE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD CON EL RESTO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EM.....	202
4.2.4.	MODELOS PREDICTIVOS PARA LA ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN LA EM	207
4.2.5.	OBJETIVO ESPECÍFICO 4: RELACIÓN ENTRE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD	217
4.2.6.	OBJETIVO ESPECÍFICO 5: EFECTO DE LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN SOBRE LA CALIDAD DE VIDA	219
4.2.7.	OBJETIVO ESPECÍFICO 6: INFLUENCIA DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y RELACIONADAS CON LA HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE EN LA DEPRESIÓN, LA ANSIEDAD, LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EM Y LA CALIDAD DE VIDA	231
4.2.8.	OBJETIVO ESPECÍFICO 7: INFLUENCIA DE VARIABLES RELACIONADAS CON EL GRADO DE ACTIVIDAD Y EL TRATAMIENTO DE LA EM EN LA DEPRESIÓN, LA ANSIEDAD, LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EM Y LA CALIDAD DE VIDA. 239	
5.	DISCUSIÓN	249
5.1.	LIMITACIONES	284
5.2.	IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA	285
5.3.	LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA	287
6.	CONCLUSIONES	293
7.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	299
8.	ANEXOS	369
8.1.	ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	369
8.2.	ANEXO II: ESCALA EXPANDIDA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS).....	375
8.3.	ANEXO III: ESCALA MODIFICADA DE IMPACTO DE LA FATIGA EN LA EM (MFIS)	379
8.4.	ANEXO IV: ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH (PSQI).....	381
8.5.	ANEXO V: ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH (ESS).....	387
8.6.	ANEXO VI: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA ESPECÍFICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE (MSQOL-54)	389

8.7.	ANEXO VII: ESCALA DE VALORACIÓN DE LA DEPRESIÓN DE HAMILTON (HDRS).....	397
8.8.	ANEXO VIII: ESCALA DE VALORACIÓN DE LA ANSIEDAD DE HAMILTON (HARS).....	399
8.9.	ANEXO IX: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	401

Listado de Abreviaturas

5-HT: Serotonina

9-HPT: Test de los 9 Palitos, del inglés *Nine-Hole Peg Test*

ACTH: Hormona adrenocorticotrópica

AG: Acetato de glatiramero

APA: Asociación Americana de Psiquiatría, del inglés *American Psychiatric Association*

BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, del inglés *Beck Anxiety Inventory*

BDI: Inventario de Depresión de Beck, del inglés *Beck Depression Inventory*

BDI-FS: Inventario de Cribado Rápido de Depresión de Beck para pacientes médicos, del inglés *Beck Fast Screen for Medically Ill Patients*

BOC: Bandas oligoclonales

CES-D: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos, del inglés *Center for Epidemiological Studies Depression Scale*

CIDI: Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta de la OMS, del inglés *WHO Composite International Diagnostic Interview*

CIE-11: Clasificación Internacional de las Enfermedades publicada por la Organización Mundial de la Salud, Onceava Edición.

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad

CMSC: Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple

COMT: Catecol-O-metil transferasa

COVID-19: Enfermedad por infección por Coronavirus - 2019

CRH: Hormona liberadora corticotropina

DA: Dopamina

DASS-21: Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés-21, del inglés *Depression Anxiety and Stress Scale-21*

DIS: Diseminación en el espacio

DIT: Diseminación en el tiempo

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DT: Desviación típica

EAE: Encefalomiелitis autoinmune experimental

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EDSS: Escala de discapacidad de Kurtzke, del inglés *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

ESEMeD: Estudio Europeo de la Epidemiología de los Trastornos Mentales, en inglés *European Study of the Epidemiology of Mental Disorders*

ESS: Escala de Somnolencia de Epworth, del inglés *Epworth Sleepiness Scale*

EVA: Escala Visual Analógica

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos, del inglés *Food and Drug Administration*

FIV: Factor de inflación de la varianza

FSS: Escala de Severidad de la Fatiga, del inglés *Fatigue Severity Scale*

GAD-7: Escala del Trastorno de Ansiedad Generalizada – 7, del inglés *Generalized Anxiety Disorder Scale - 7*

Gd: Gadolinio

HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, del inglés *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton, del inglés *Hamilton Rating Scale for Anxiety*

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton, del inglés *Hamilton Rating Scale for Depression*

HGU: Hospital general universitario.

HHA: Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad, del inglés *Human Leukocyte Antigen*.

HSCL-25: Lista de Verificación de Síntomas de Hopkins-25, en inglés *Hopkins Symptom Checklist-25*

IFN: Interferón

Igs: Inmunoglobulinas

IL: Interleucina

IMAO: Inhibidores de la monoaminooxidasa

IMC: Índice de masa corporal

IRND: Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina

IRSN: Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva

LT: Linfocitos T

MAG: Glicoproteína asociada a la mielina

MAGNIMS: Red europea multicéntrica de investigación cooperativa para el estudio de la Resonancia Magnética en la Esclerosis Múltiple, del inglés *Magnetic Resonance Imaging in MS*

MAO: monoaminoxidasa

Max: Máximo

MBP: Proteína básica de la mielina

MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina

MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga, del inglés *Modified Fatigue Impact Scale*

Min: Mínimo

MOG: Glicoproteína mielínica oligodendrocitaria

MSFC: Escala funcional compuesta para la EM, del inglés *Multiple Sclerosis Functional Composite*

MSIF: Federación Internacional de la Esclerosis Múltiple, del inglés *Multiple Sclerosis International Federation*.

MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple, del inglés *Multiple Sclerosis Quality of Life-54*

NA: Noradrenalina

NAIMS: Cooperativa Norteamericana de Imágenes en la Esclerosis Múltiple, del inglés *North American Imaging in MS Cooperative*

NCS-R: Replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad, del inglés *National Comorbidity Survey-Replication*

NEDA: No evidencia de actividad de la enfermedad, del inglés *No Evidence of Disease Activity*

NEDA-3: no evidencia de nuevos brotes o recaídas, progresión de la discapacidad o actividad en RM

NHANES: Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición, del inglés *National Health and Nutrition Examination Survey*

NICE: Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidado, en inglés *National Institute for Health and Care Excellence*

NMOSD: Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMO)

NO: Neuritis óptica

OD: Oligodendrocitos

OR: Razón de ventajas, del inglés *Odds Ratio*

PASAT: Del inglés *Paced Auditory Serial Addition Test*

PEV: Potenciales evocados visuales

PHQ-9: Cuestionario de Salud del Paciente-9, del inglés *Patient Health Questionnaire-9*

PIRA: Progresión independiente de la actividad de brotes, del inglés *Progression Independent of Relapse Activity*

PLP: Proteína proteolipídica de la mielina

PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh, del inglés *Pittsburgh Sleep Quality Index*

RAW: Progresión asociada a brotes, del inglés *Relapse-Associated Worsening*

RM: Resonancia magnética

RR: Riesgo relativo

SCA: Síndrome clínico aislado

SCID: Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del DSM, del inglés *Structured Clinical Interview for DSM*

SDMT: Test de modalidades de símbolos y números, del inglés *Symbol Digit Modalities Test*

SE: Error estándar, del inglés *Standard Error*

SNC: Sistema nervioso central

SRA: Síndrome radiológico aislado

STAI: Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo, del inglés *State-Trait Anxiety inventory*

T1: Secuencia de resonancia ponderada o potenciada en T1

T2: Secuencia de resonancia ponderada o potenciada en T2

T25FT: Test de deambulación de los 25 pies, del inglés *Timed 25-Foot Walk*

TAB: Tasa anual de brotes

TCC: Tratamiento cognitivo-conductual

Tfh: Linfocitos T helper foliculares

Th: linfocitos T helper

TME: Tratamiento modificador del curso de la enfermedad

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

Treg: Celulas T reguladoras

VEB: Virus de Epstein Barr

VPH: Virus del papiloma humano

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Patrones inmunopatológicos en las lesiones de la EM (Lucchinetti et al. 2000)	52
Tabla 2. Células inmunitarias y su función protectora o patológica en la EM (modificado de Bar-Or & Li, 2021)	55
Tabla 3. Patrones de actividad en los diferentes subtipos clínicos de EM (Lublin et al., 2014).....	61
Tabla 4. Criterios de la MAGNIMS para la DIS (Filippi et al. 2016).....	70
Tabla 5. Criterios para la demostración de la DIT por RM (Montalban et al., 2010; Polman et al.; 2011).....	76
Tabla 6. Criterios de McDonald 2017 para el diagnóstico de la EM (Thompson et al. 2018)	77
Tabla 7. Criterios diagnósticos para la EMPP (Polman et al. 2011; Thompson et al. 2018)	78
Tabla 8. Tratamientos modificadores de la EM aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (basada en Hauser & Cree, 2020; McGinley et al., 2021).....	88
Tabla 9. Estudios realizados acerca de la prevalencia de depresión y síntomas depresivos en personas con EM	103
Tabla 10. Criterios diagnósticos para el trastorno depresivo mayor en el DSM-5 (tomado de APA, 2013, p. 160-161)	114
Tabla 11. Trastornos depresivos en la CIE-11 (OMS, 2022)	117
Tabla 12. Ensayos clínicos de la eficacia de los antidepresivos para tratar la depresión en la EM	131
Tabla 13. Estudios realizados acerca de la prevalencia de los trastornos y los síntomas de ansiedad en personas con EM	143
Tabla 14. Trastornos de ansiedad según la clasificación del DSM-5 (APA, 2013).....	147
Tabla 15. Estadísticos descriptivos para las variables demográficas y relacionadas con la historia clínica del paciente	185

Tabla 16. Frecuencias y porcentajes para las comorbilidades físicas y psiquiátricas presentadas por los pacientes.....	186
Tabla 17. Estadísticos descriptivos para las variables relacionadas con la actividad y el tratamiento de la EM.....	189
Tabla 18. Estadísticos descriptivos para el grado de discapacidad según la EDSS.....	191
Tabla 19. Estadísticos descriptivos para la deambulaci3n, la funcionalidad de las extremidades superiores y el deterioro cognitivo	192
Tabla 20. Estadísticos descriptivos para la fatiga y los problemas de sue1o	192
Tabla 21. Estadísticos descriptivos para la calidad de vida	195
Tabla 22. Estadísticos descriptivos para las medidas de depresi3n y ansiedad	196
Tabla 23. Frecuencia y porcentaje de pacientes que recibían tratamiento antidepresivo antes y despu3s del diagn3stico.....	199
Tabla 24. Casos identificados por cada una de las medidas en el rango de depresi3n patol3gica	201
Tabla 25. Resultados del análisis de la relaci3n de las manifestaciones clínicas de la EM con medidas de depresi3n y ansiedad	203
Tabla 26. Estadísticos descriptivos y resultados de las pruebas <i>t</i> de Student en funci3n de la presencia de depresi3n patol3gica en la HDRS	204
Tabla 27. Estadísticos descriptivos y resultados de las pruebas <i>t</i> de Student en funci3n de la presencia de depresi3n patol3gica en el BDI	205
Tabla 28. estadísticos descriptivos y resultados de las pruebas <i>t</i> de Student en funci3n de la presencia de ansiedad patol3gica en la HARS.....	206
Tabla 29. Resultados del análisis de regresi3n múltiple por pasos para la sintomatología depresiva en la HDRS.....	208
Tabla 30. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la depresi3n patol3gica en la HDRS en funci3n de la presencia de fatiga patol3gica	210
Tabla 31. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la depresi3n en la HDRS en funci3n de la presencia de sue1o patol3gico	210
Tabla 32. Resultados del análisis de regresi3n múltiple por pasos para la sintomatología depresiva en el BDI	211

Tabla 33. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la depresión patológica en el BDI en función de la presencia de fatiga patológica.....	213
Tabla 34. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la depresión patológica en el BDI en función de la presencia de sueño patológico.....	213
Tabla 35. Resultados del análisis de regresión múltiple por pasos para la sintomatología ansiosa en la HARS.....	214
Tabla 36. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la ansiedad en función de la presencia de fatiga patológica.....	216
Tabla 37. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la ansiedad en función de la presencia de sueño patológico.....	216
Tabla 38. Resultados del análisis de la relación entre ansiedad con ambas medidas de depresión.....	217
Tabla 39. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la presencia de ansiedad en la en función de la presencia de depresión en la HDRS.....	218
Tabla 40. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la presencia de depresión en el BDI en función de la presencia de ansiedad.....	219
Tabla 41. Resultados del análisis de la relación de las manifestaciones clínicas de la EM con medidas de depresión y ansiedad.....	220
Tabla 42. Estadísticos descriptivos y resultados de las pruebas <i>t</i> de Student en función de la presencia de depresión patológica en la HDRS.....	221
Tabla 43. Estadísticos descriptivos y resultados de las pruebas <i>t</i> de Student en función de la presencia de depresión patológica en el BDI.....	222
Tabla 44. Estadísticos descriptivos y resultados de las pruebas <i>t</i> de Student en función de la presencia de ansiedad patológica en la HARS.....	224
Tabla 45. Resultados del análisis de correlación entre las manifestaciones clínicas de la EM y las dimensiones Salud física y Salud mental de la calidad de vida.....	225
Tabla 46. Resultados del análisis de regresión múltiple por pasos para dimensión Salud física de la calidad de vida.....	227
Tabla 47. Resultados del análisis de regresión múltiple por pasos para dimensión Salud física de la calidad de vida.....	229

Tabla 48. Resultados del análisis de las diferencias de sexo en las manifestaciones clínicas de la EM	231
Tabla 49. Resultados del análisis de la relación de las manifestaciones clínicas de la EM con la edad y el IMC de los pacientes	233
Tabla 50. Resultados del análisis de las diferencias en las manifestaciones clínicas de la EM en función de la presencia de comorbilidad con enfermedades físicas	235
Tabla 51. Resultados del análisis de las diferencias en las manifestaciones clínicas de la EM en función de la presencia de comorbilidad con trastornos mentales	237
Tabla 52. Resultados del análisis de las diferencias en las manifestaciones clínicas de la EM entre pacientes con EMRR y EM progresiva	240
Tabla 53. Resultados del análisis de la relación de las manifestaciones clínicas de la EM con los años de evolución de la EM, el número de brotes y los años desde el último brote	242
Tabla 54. Resultados del análisis de las diferencias en las manifestaciones clínicas de la EM en función de la clasificación del grado de eficacia de la TME	244

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia mundial de la EM (tomado de MSIF, 2020)	45
Figura 2 Axones remielinizados con vaina de mielina de grosor inferior al normal	52
Figura 3. Representación gráfica de los patrones de evolución clínica de la EM	60
Figura 4. Secuencias de RM T2 con lesiones en diferentes localizaciones del SCN	70
Figura 5. Secuencia T1 de RM encefálica con lesión potenciada con Gd.....	71
Figura 6. Patrones de inmunodetección de BOCs en suero y LCR para el diagnóstico de la EM (tomada de Simó-Castelló et al., 2015 con licencia CC BY-NC-ND 4.0).....	73
Figura 7. Diagrama de toma de decisión para la selección del tratamiento de la depresión (basado en NICE, 2019)	127
Figura 8. Diagrama de toma de decisión para el tratamiento escalonado del trastorno de ansiedad generalizada (basado en NICE, 2020). TAG: trastorno de ansiedad generalizada.	153
Figura 9. Diagrama de barras de las comorbilidades físicas y psiquiátricas	188
Figura 10. Gráfico de sectores con los porcentajes de pacientes que recibían TME según su eficacia	190
Figura 11. Clasificación de los pacientes de acuerdo con la presencia de fatiga según escala MFIS	193
Figura 12. Clasificación de los pacientes de acuerdo con la presencia de problemas de sueño según escala Pittsburg	193
Figura 13. Clasificación de los pacientes de acuerdo con la presencia de somnolencia según escala de Epworth.....	194
Figura 14. Clasificación de los pacientes de acuerdo con la presencia de depresión en las diferentes medidas.....	198
Figura 15. Clasificación de los pacientes de acuerdo con la presencia de ansiedad ...	199
Figura 16. Representación gráfica de la correlación entre la HDRS y el BDI.....	200
Figura 17. Diagrama de dispersión de la correlación entre fatiga total y depresión en la HDRS	208

Figura 18. Diagrama de dispersión de la correlación entre calidad del sueño y depresión en la HDRS	209
Figura 19. Diagrama de dispersión de la correlación entre funcionamiento cognitivo y depresión en la HDRS	209
Figura 20. Diagrama de dispersión de la correlación entre fatiga total y depresión en el BDI.....	212
Figura 21. Diagrama de dispersión de la correlación entre calidad del sueño y depresión en el BDI.....	212
Figura 22. Diagrama de dispersión de la correlación entre fatiga total y ansiedad.....	215
Figura 23. Diagrama de dispersión de la correlación entre calidad del sueño y ansiedad	215
Figura 24. Diagrama de dispersión de la correlación entre ansiedad y depresión en la HDRS	217
Figura 25. Diagrama de dispersión de la correlación entre ansiedad y depresión en el BDI	218
Figura 26. Diagrama de dispersión de la correlación entre la dimensión Salud física de la calidad de vida y la fatiga total	227
Figura 27. Diagrama de dispersión de la correlación entre la dimensión Salud física de la calidad de vida y la deambulaci3n.....	228
Figura 28. Diagrama de dispersi3n de la correlaci3n entre la dimensi3n Salud f3sica de la calidad de vida y la depresi3n en el BDI	228
Figura 29. Diagrama de dispersi3n de la correlaci3n entre la dimensi3n Salud mental de la calidad de vida y la depresi3n en el BDI	230
Figura 30. Diagrama de dispersi3n de la correlaci3n entre la dimensi3n Salud mental de la calidad de vida y la fatiga total	230

CAPÍTULO I

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Características generales de la esclerosis múltiple

De acuerdo con la Clasificación Internacional de las Enfermedades publicada por la Organización Mundial de la Salud (CIE-11; Organización Mundial de la Salud – OMS –, 2022) la Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica y degenerativa del sistema nervioso central (SNC). Esta se caracteriza por la inflamación, desmielinización, remielinización, y cicatrización de la vaina de mielina que protege las fibras nerviosas, lo que provoca daño axonal en diversas localizaciones (multifocal) del cerebro y la médula espinal (Popescu et al., 2013). Este daño tiene como consecuencia el bloqueo o la alteración de los impulsos eléctricos neuronales.

Entre los síntomas más comunes se encuentran fatiga, mareo, síntomas visuales como visión borrosa, debilidad, hormigueo y alteraciones motoras (Confavreux et al., 2000; Kister et al., 2013; Rommer et al., 2019), aunque se da una gran variabilidad entre individuos. En gran parte de los casos, el curso de la enfermedad es crónico y degenerativo, por lo que, con el paso del tiempo, la persona va acumulando un mayor grado de discapacidad, por ejemplo, pudiendo alcanzar en 10 años un nivel de discapacidad leve-moderado en uno o varios sistemas funcionales, en unos 20 años la necesidad de apoyo para caminar y en 30 años necesidad de silla de ruedas (Scalfari et al., 2010). Afortunadamente en la actualidad, las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) están incrementando estos plazos (Fogarty et al., 2016). Sin embargo, en algunos pacientes predomina un patrón caracterizado por periodos alternos de recaída y remisión, mientras que, en otros, la EM sigue un curso progresivo desde su inicio. La EM conlleva importantes consecuencias para los pacientes, afectando a su calidad de vida, su funcionamiento global y su salud mental.

A pesar de que se desconocen las causas exactas que dan lugar a la aparición de la EM, se hipotetiza que se debe a una respuesta autoinmune del organismo con una

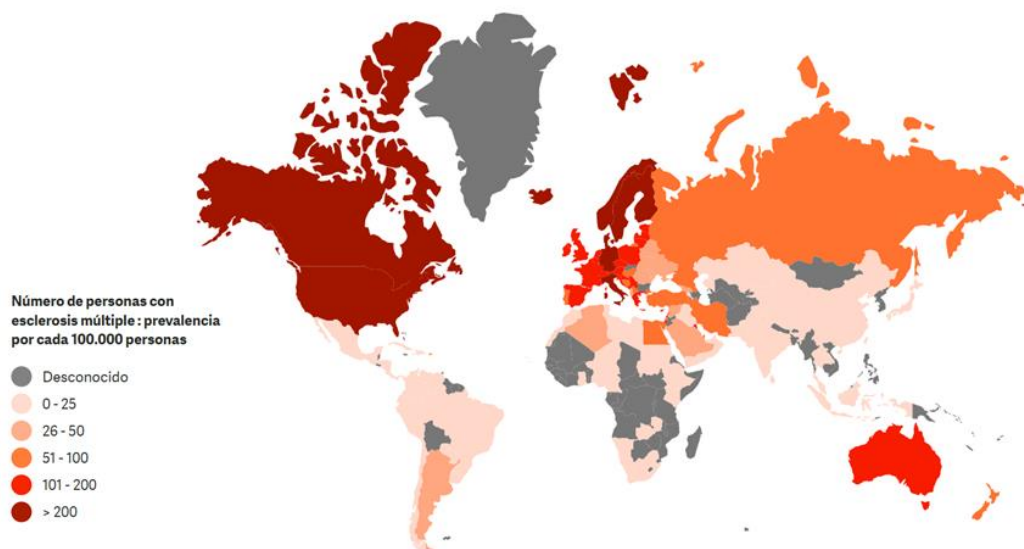
etiología multifactorial, donde se da una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales.

1.2. Epidemiología

La EM es la afección neurológica no traumática más común en adultos jóvenes. La Tercera edición del Atlas de la *Multiple Sclerosis International Federation* (MSIF) recoge los datos de 115 países entre septiembre de 2019 y marzo de 2020. De acuerdo con estos últimos datos epidemiológicos, el número de personas con EM a nivel mundial es de 2,8 millones (Walton et al., 2020), esta cifra supone un aumento con respecto a los datos publicados en el Atlas de 2013 (*Multiple Sclerosis International Federation – MSIF*, 2013). Este aumento podría ser explicado por la mejora en los sistemas de registro y recuento de casos a nivel mundial, el perfeccionamiento de los métodos diagnósticos, la eficacia de los tratamientos para la EM que alargan la esperanza de vida de los pacientes y al crecimiento general de la población (*Multiple Sclerosis International Federation – MSIF–*, 2020).

En cuanto a las cifras de prevalencia, se estima que 36 de cada 100.000 personas en el mundo padecen EM. Aunque esta enfermedad se extiende a nivel mundial, las tasas por regiones presentan considerable variabilidad. Tal y como muestra la Figura 1, la prevalencia es más elevada en zonas occidentales, concretamente en el norte de Europa y del continente americano (MSIF, 2020).

Figura 1. Prevalencia mundial de la EM (tomado de MSIF, 2020)



Respecto a su distribución por sexo, las mujeres presentan una prevalencia global dos veces mayor que los hombres, habiéndose observado una ratio de hasta 4 mujeres por cada hombre en algunos países (MSIF, 2020). Respecto a la edad media de diagnóstico de la EM, esta se sitúa en los 32 años. En cuanto a la presencia de la EM a edades tempranas, se ha informado de 30.000 casos de menores de 18 años a nivel mundial (Walton et al., 2020).

De acuerdo con los datos de la MSIF (2020), en España, unas 55.000 personas padecen esclerosis múltiple en la actualidad. Esto significa una prevalencia de 120 personas por cada 100.000, siendo cada año diagnosticadas alrededor de 1900 nuevos casos (incidencia anual de 4 por cada 100.000 personas). Por lo tanto, nuestro país se sitúa en una zona de riesgo moderado-alto para la EM, similar a otros países del mediterráneo con excepción de Italia, que presenta un riesgo alto. La edad media de diagnóstico en España son los 32 años. El porcentaje de mujeres con EM en España (70%) supone más del doble que el porcentaje de hombres (30%) (MSIF, 2020). En cuanto a la prevalencia en la Comunidad de Murcia, se ha estimado en 72 casos por cada 100.000 habitantes, siendo la ratio mujer-hombre de 2,64:1 (Candelieri-Merlicco et al., 2016).

1.3. Etiología

Aunque se ha afirmado con frecuencia que las causas de la EM son desconocidas, existe evidencia suficiente acerca de ciertos factores ambientales que, en combinación con la genética del individuo, forman parte de la cadena etiológica que da lugar al desarrollo de la EM.

1.3.1. Factores genéticos

Respecto al componente genético, son diversos los estudios que aportan evidencia acerca de la base genética de la EM. Se ha estimado que el 20% aproximadamente de la susceptibilidad a la EM puede ser explicada por la variabilidad genética (*International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2019*). En un reciente metaanálisis, la prevalencia de la EM familiar (cuando se da la ocurrencia de la EM en al menos uno de los familiares del paciente) se situó alrededor del 12% (Ehtesham et al., 2021). El riesgo es dependiente del grado de proximidad genética entre los familiares, habiéndose observado un riesgo de heredabilidad del 1% de padres a hijos, siendo algo superior el riesgo entre hermanos y entre gemelos dicigóticos, al situarse entre el 2 y el 5%. El mayor riesgo es encontrado entre gemelos monocigóticos, variando este del 30% al 50% (Reich et al., 2018). Por lo tanto, aunque muy superior a la de otros familiares, la coincidencia del desarrollo de la EM en gemelos genéticamente idénticos no es total. Este hecho es indicativo de que, a pesar del relevante papel de los genes, la etiología de la EM es multifactorial.

Respecto a los genes implicados, en la actualidad se han producido grandes avances. Gracias al uso de los estudios de asociación de genoma completo se han identificado más de 200 variantes de riesgo localizadas en diferentes regiones genómicas (Goodin et al., 2021). A pesar de este reciente incremento en el número de genes y regiones identificadas, las interacciones genéticas mejor conocidas son las relacionadas con los alelos del sistema leucocitario humano (HLA, por sus siglas en

inglés) dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Estos controlan la respuesta inmunitaria a través de la codificación de glucoproteínas que permiten el reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos T (LT). Específicamente, los alelos de la Clase II son los que han mostrado una mayor asociación con el riesgo de EM. Una revisión de metaanálisis informó de una OR entre 1,39 y 2,69 para el HLA-DRB1*1501 y entre 1,41 y 2,49 para el HLA-DQB1*06:02, mientras que los alelos DRB1*01, DRB1*09, DRB1*11, DRB1*12, y DRB1*16 mostraron ser protectores (De Silvestri et al., 2019).

1.3.2. Factores ambientales

Los hallazgos de los estudios migratorios apoyan la influencia ambiental en la aparición de la EM. Aunque adultos que han emigrado desde países clasificados como de bajo riesgo a países de alto riesgo para el desarrollo de EM han mantenido un bajo riesgo de padecer la enfermedad, estudios recientes han observado un incremento de la probabilidad en función de la edad de llegada al país de alto riesgo. Por ejemplo, Nielsen y cols. observaron que inmigrantes llegados a Dinamarca con anterioridad a los 15 años presentaron un riesgo superior al de sus países de origen. Asimismo, sus descendientes nacidos en Dinamarca incrementaron el riesgo de padecer EM (Nielsen et al., 2019). Este hecho muestra que la exposición temprana a determinados factores ambientales podría producir un incremento en la susceptibilidad a la EM. Cuando se producen migraciones desde países de bajo a países de alto riesgo, estas suelen ocurrir desde países no occidentales a países con culturas occidentales, lo que provocaría una mayor exposición a factores que, como se verá más adelante, se han relacionado con el desarrollo de la EM (menor exposición a la luz solar, obesidad, mayor hábito tabáquico, etc.) (Belbasis et al., 2020).

En relación con lo anterior, también se ha observado una asociación positiva entre la latitud y la EM. Mayores latitudes se asocian a una prevalencia, incidencia y mortalidad más elevadas (Simpson et al., 2011; 2019). Esta relación se ha observado

sobre todo en países con amplia población de descendientes europeos, lo que sugiere que el factor latitud interacciona con otros factores genéticos y ambientales. Dada, por ejemplo, la mayor frecuencia de alelos asociados al riesgo de EM en los europeos (Simpson et al., 2011; 2019).

Como se ha comentado, esta asociación entre latitud y EM podría explicarse por otros factores, como la exposición a la radiación solar ultravioleta (la cual es mayor en países con menor latitud) y, por consiguiente, una mayor síntesis de vitamina D que se obtiene de una mayor exposición al sol. En este sentido, son varios los estudios que han mostrado una relación inversa entre la cantidad de vitamina D y el riesgo de desarrollo y progresión negativa de la EM (Ascherio et al., 2010; 2014; Belbasis et al., 2020; Munger et al., 2006; Simpson et al., 2010), también algunos ensayos clínicos (Etemadifar & Janghorbani, 2015; Soilu-Hänninen et al., 2012) y estudios prospectivos (Laursen et al., 2016) han encontrado resultados favorables en cuanto a los beneficios de los suplementos de vitamina para la reducción del número de recaídas, la mejora del nivel de discapacidad o la reducción del número de nuevas lesiones en RM. Sin embargo, la eficacia de la vitamina D no ha sido corroborada en ensayos clínicos y metaanálisis recientes, para la reducción del grado de discapacidad (Doosti-Irani et al., 2019; Dörr et al., 2020; Yuan et al., 2021), el número de recaídas (Yuan et al., 2021; Dörr et al., 2020) u otras medidas radiológicas cerebrales (Dörr et al., 2020).

Otro de los factores ambientales con mayor soporte empírico es la exposición al virus de Epstein-Barr (VEB), causa principal de la mononucleosis infecciosa. Más del 90% de la población mundial presenta una serología positiva para el VEB (Tzellos & Farrell, 2012). El papel causal del VEB en la EM es apoyado por un mayor riesgo de sufrir la enfermedad tras padecer mononucleosis infecciosa, ya que el riesgo de EM se multiplica por 32 tras la infección por VEB (Bjornevik et al., 2022; 2023). También por la presencia de niveles elevados de anticuerpos contra los antígenos nucleares del VEB en los pacientes con EM y también se ha demostrado por la presencia del VEB en lesiones de EM en algunos estudios patológicos (Bjornevik et al., 2022). El metaanálisis de Jacobs et al. (2020) analizó la presencia de interacción entre el VEB y otros factores en la

etiología de la EM, confirmando esta asociación positiva entre el VEB y la EM. En este estudio se puso de manifiesto, que la presencia del genotipo positivo al HLA-DRB1*1501 resultó un factor de interacción significativo. El mayor riesgo de padecer EM se observó en personas con altos niveles de anticuerpos y positivas al HLA -DRB1*1501 (OR = 7,90). En personas con mononucleosis infecciosa previa solo se observó un mayor riesgo en personas positivas al HLA-DRB1*1501 (OR = 5,11) pero no en personas negativas. También se observó una interacción significativa entre el VEB y el hábito tabáquico, encontrándose un mayor riesgo en fumadores únicamente en el grupo con elevado nivel de anticuerpos para el VEB (OR = 2,76) y no en el grupo con bajos niveles de anticuerpos.

El consumo de tabaco parece ser otro de los factores clave en la aparición de la EM, observándose un riesgo mayor en función de la dosis consumida (Belbasis et al., 2020; Hedström et al., 2016; Marck et al., 2020; Rosso & Chitnis, 2020). También se ha observado en los fumadores una progresión más rápida de la enfermedad (Hempel et al., 2017; Ramanujam et al., 2015) y un mayor riesgo de mortalidad asociada a la EM (Manouchehrinia et al., 2014) que en los no fumadores. Entre los mecanismos a través de los cuales el consumo de tabaco puede contribuir al desarrollo de la EM, se encuentran su naturaleza irritativa y proinflamatoria, la cual podría iniciar un proceso de reactividad cruzada entre antígenos, así como la presencia de sustancias que resultan neurotóxicas (monóxido de carbono, radicales libres, etc.) (Rosso & Chitnis, 2020). Por último, como se ha comentado, el consumo de tabaco interactúa con otros factores genéticos y ambientales a la hora de afectar el inicio y desarrollo de la EM (Jacobs et al., 2020).

La obesidad es otra de las causas evitables que se han relacionado con la EM. El haber padecido obesidad en la infancia y la adolescencia, aumenta el riesgo de padecer EM (Belbasis et al., 2020; Harroud et al., 2021) así como el mantenimiento de un elevado índice de masa corporal en la vida adulta (Belbasis et al., 2020; Gianfrancesco et al., 2017; Mokry et al., 2016). En un estudio reciente, pacientes obesos con EM tipo recurrente-remitente mostraron un grado de discapacidad significativamente mayor y niveles superiores de moléculas proinflamatorias como la leptina y la interleucina tipo 6

(IL-6). Las concentraciones de esta última correlacionaron positivamente con los niveles de triglicéridos y colesterol (Stampanoni-Bassi et al., 2020). Por lo tanto, es probable que la alteración del perfil lipídico producido por la obesidad favorezca una exacerbación de la inflamación. La relación entre obesidad y EM podría explicar el efecto de otros factores como la elevada prevalencia en países occidentales, donde predominan las dietas que favorecen elevadas concentraciones de ácidos grasos.

También la microbiota intestinal se ha relacionado con la aparición de la EM debido a su influencia sobre la respuesta inmune y el desarrollo cerebral (Collins et al., 2012). Los hallazgos más consistentes se han observado en su contribución a la génesis de la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), el modelo animal de la EM (Castillo-Álvarez & Marzo-Sola, 2017; Fletcher et al., 2010). En humanos se ha observado que la microbiota intestinal influye en la interacción de las células T con determinados receptores alterando la respuesta inmunitaria (Kadowaki et al., 2019). Los pacientes con EM además presentan alteraciones de la microbiota intestinal (mayores concentraciones de determinadas poblaciones de bacterias proinflamatorias) en comparación con los controles sanos (Schepici et al., 2019; Jangi et al., 2016). Estos hallazgos dan lugar a la investigación de los efectos de modificación de la microbiota a través de la dieta en pacientes con EM. A pesar de la evidencia de los efectos de diferentes nutrientes sobre las enfermedades inflamatorias (Riccio & Rossano, 2018), la evidencia disponible es aún insuficiente para la prescripción de una dieta específica en pacientes con EM, más allá de la recomendación de una dieta saludable (Evans et al., 2019).

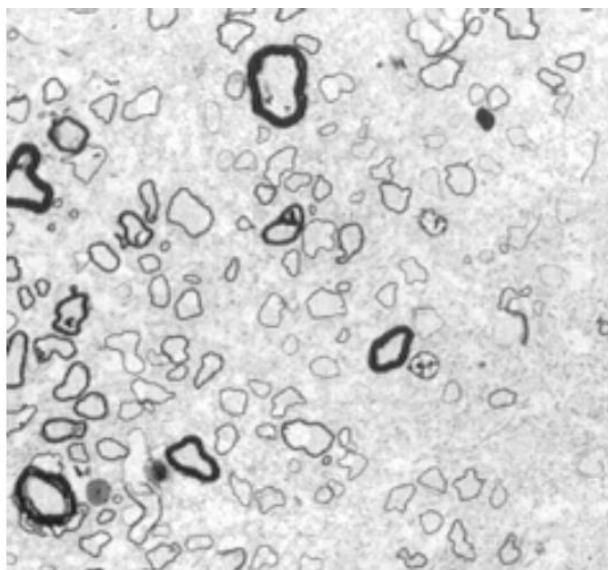
Otros factores estudiados, pero con respaldo empírico débil o una insuficiente calidad metodológica de los estudios, son la infección con el virus del herpes, la infección con el *Helicobacter pylori*, o el consumo de alcohol, entre otros (Belbasis et al., 2020). Como se ha visto, son numerosos los factores ambientales, modificables y no modificables, que contribuyen a la susceptibilidad a la EM. Además, estos interactúan de forma compleja tanto entre sí, como con la genética del individuo.

1.4. Anatomía Patológica

La histopatología de la EM se caracteriza por la presencia de múltiples placas o lesiones focales diseminadas por el SNC. Suelen aparecer en el nervio óptico, la médula espinal subpial, la sustancia blanca paraventricular, el cerebelo y el tronco del encéfalo. Aunque históricamente se ha considerado que la EM afectaba solamente a la sustancia blanca, los estudios actuales de neuroimagen han revelado que las lesiones también se dan con frecuencia en la sustancia gris (Hulst & Geurts, 2011). Las placas se encuentran claramente delimitadas y presentan forma ovalada. Son varios los procesos implicados en la formación de las lesiones de la EM, desmielinización, inflamación, gliosis, remielinización, daño axonal y neurodegeneración (Popescu et al., 2013).

La presentación de las lesiones de la EM es diferente dependiendo de la fase de la enfermedad. En las fases iniciales y agudas, típicas de la EM recurrente-remitente, es frecuente encontrar placas activas. Estas se caracterizan por un grado variable de desmielinización y por la infiltración inflamatoria perivenular de linfocitos y macrófagos que contienen restos de mielina (Popescu et al., 2013). En esta fase también se observan las denominadas placas sombreadas. Estas son lesiones remielinizadas, áreas de reparación, donde la vaina de mielina que recubre el axón presenta un grosor inferior al de los axones de áreas no dañadas (Figura 2). La remielinización puede consistir en placas completas o en áreas localizadas dentro de lesiones desmielinizadas (Lubetzki et al., 2020).

Figura 2 Axones remielinizados con vaina de mielina de grosor inferior al normal



En función de la actuación de diferentes mecanismos patogénicos (pérdida de proteínas mielínicas específicas, localización y extensión de las placas, pérdida de oligodendrocitos (OD), depósito de inmunoglobulina y complemento y remielinización) Lucchinetti et al. (2000) han propuesto la existencia de cuatro patrones diferentes en la evolución de las lesiones, cuyas características principales se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Patrones inmunopatológicos en las lesiones de la EM (Lucchinetti et al. 2000)

	Patrón I	Patrón II	Patrón III	Patrón IV
Proteína mielínica específica	Sin diferencia entre proteínas	Sin diferencia entre proteínas	Pérdida preferente de MAG	Sin diferencia entre proteínas
Topografía de la lesión	Delimitadas con distribución perivenular	Delimitadas con distribución perivenular	Difusas sin distribución perivenular	Delimitadas con expansión radial
Pérdida OD	Preservación	Preservación	Apoptosis	Pérdida sin apoptosis
Depósito de inmunoglobulina y complemento	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
Remielinización	Presente	Presente	Ausente	Ausente

MAG: glicoproteína asociada a la mielina. OD: Oligodendrocitos.

En pacientes en fases progresivas de la EM es frecuente observar la presencia de placas crónicas, las cuales pueden estar presentes durante décadas. Estas se caracterizan por la pérdida total de mielina y una menor infiltración de macrófagos y linfocitos (Popescu & Lucchinetti, 2012). En esta fase se observa una alteración difusa de la sustancia blanca y gris, con una escasa remielinización y pérdida de axones por desmielinización crónica, lo que lleva a la neurodegeneración (Mahad et al., 2015).

La pérdida axonal se considera la principal causa de discapacidad en la EM progresiva (Toschi et al., 2022). En personas sanas, los axones conducen el impulso nervioso a través de un sistema de conducción saltatorio donde la apertura de canales de sodio facilita el paso del potencial a través de los nodos de Ranvier. La desmielinización provoca el bloqueo de la conducción saltatoria y, por lo tanto, de la transmisión del impulso nervioso (Criste et al., 2014). A pesar de que el daño axonal comienza en las fases iniciales agudas de la EM este no causa discapacidad permanente en esta etapa debido a dos motivos principalmente. Por un lado, a la capacidad de adaptación del sistema nervioso humano, que permite la compensación de la pérdida axonal a través de la redistribución de los canales de sodio posibilitando la continuidad de la transmisión (enlentecida) del impulso nervioso; es por ello, que un volumen considerable de axones es capaz de sobrevivir a las fases agudas, pero no a la desmielinización crónica (Mahad et al., 2015). Por otro lado, se ha propuesto que el fallo en la remielinización es también responsable de la pérdida axonal crónica y del carácter progresivo de la EM. La remielinización endógena restauraría el soporte metabólico del axón y contribuye al restablecimiento de la conducción, normalizando la función neurológica (Lubetzki et al., 2020).

1.5. Inmunopatología

Aunque las conclusiones alcanzadas por los estudios no son definitivas, son varios los argumentos científicos que han llevado a considerar a la EM como una enfermedad autoinmune:

- En primer lugar, los estudios anatómicos en EM y EAE (modelo animal de la EM) han evidenciado la implicación de diversas células autoinmunes (linfocitos y macrófagos) en los infiltrados inflamatorios y la desmielinización de las lesiones características de la EM (Chu et al., 2018; Popescu et al., 2013).
- En segundo lugar, los estudios genéticos han mostrado la importante contribución de genes relacionados con el sistema inmunitario (alelos de la Clase II del HLA) en el desarrollo de la EM (De Silvestri et al., 2019).
- Por último, la eficacia de los tratamientos para la supresión o modulación de la respuesta inmunitaria en la mejora de la EM es otra de las pruebas de la implicación del sistema inmunitario (Martin et al., 2016).

Uno de los debates actuales trata de si la respuesta inmune de la EM se da en el interior del SNC o en la periferia. La relación del SNC con el sistema inmune es única y diferente a la del resto de órganos periféricos. La hipótesis de la activación periférica se basa en el denominado “privilegio inmune del SNC”. Este se fundamenta en que la presencia de la barrera hematoencefálica y la falta de vasos linfáticos en el parénquima del SNC impiden la conexión de este con los mecanismos inmunitarios periféricos (Engelhardt et al., 2017). Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la vigilancia inmune también se da en el SNC y que la barrera hematoencefálica solo impide el paso de las células inmunitarias a compartimentos específicos (Proulx & Engelhardt, 2022).

Sea cual sea el origen de la activación autoinmune, en los individuos con EM las células inmunitarias reaccionan contra diferentes antígenos del SNC. La evidencia reciente está mostrando que no hay un patrón único de reactividad antigénica, sino que esta es heterogénea, implicando una gran variedad tanto de células inmunitarias como de antígenos objetivo, que interactúan de forma compleja, dando lugar a diferentes variantes clínicas de la EM (Bar-Or & Li, 2021; Segal, 2019).

En la Tabla 2 se presentan las principales células inmunitarias implicadas en la EM, bien por su función protectora o patogénica. Como se observa, las células T, B y de la línea mieloide presentan funciones análogas tanto proinflamatorias como

antiinflamatorias que pueden reducir o incrementar la respuesta inmune a través de la presentación de antígenos y la producción de distintas citocinas, los diferentes pacientes presentan variabilidad en cuanto al grado de anormalidad de las respuestas de las distintas células inmunitarias y sus interacciones, dando lugar a diferencias en la presentación y la evolución de la EM (Bar-Or & Li, 2021).

Tabla 2. Células inmunitarias y su función protectora o patológica en la EM (modificado de Bar-Or & Li, 2021)

Células Inmunitarias	Función en la patología de la EM
Células T	
Células CD4+	
Th1	Promueven el proceso inflamatorio a través de la producción de citocinas. Contribuyen a la activación de las células CD8+ y de las células B
Th17	Rompe las barreras SNC, reclutan neutrófilos, activan microglía y astrocitos, inducen estructura linfoide ectópica.
GM-CSF+	Promueven la función inflamatoria de células residentes e infiltradas en el SNC
Tfh	Inducen la respuesta autorreactiva de las células B
CCR2+ CCR5+	Promueven el proceso inflamatorio a través de la producción de citocinas.
CD4+ citotóxica	Posible contribución a la rotura de barreras del SNC, muerte de células neurales y destrucción de células T autorreactivas.
T _{reg}	Regulan la actividad de las células inmunitarias autorreactivas. Reducen la inflamación.
Células CD8+	
T _{reg}	Reducen la respuesta inmunitaria. Destruyen las CD4+ autorreactivas
Variante mucosa	Promueven el proceso inflamatorio a través de la producción de citocinas.
Células de la línea mieloide	
Monocitos	Tienden a producir más citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas de la matriz
Macrófagos M1	Inducen pérdida de oligodendrocitos y neuronas, promueven respuesta de células T

Macrófagos M2	Limpian degradados de mielina. Promueven la remielinización.
Células dendríticas convencionales	Activación de células T reactivas del SNC. Secreción de citocinas proinflamatorias
Células dendríticas plasmacitoides	Tienen efectos tanto protectores como patológicos en la EM
Neutrófilos	Inducen la desmielinización. Se ven incrementados en paciente con EM

Células B

Células B de memoria	Mejoran la respuesta inmunitaria local produciendo citocinas inflamatorias, Presentan mayor adhesión a moléculas que facilitan la entrada al SNC
CD11c ⁺	Promueve respuestas de células T proinflamatorias
Plasmablastos	Producen anticuerpos. Inhiben la respuesta inmune produciendo citocinas antiinflamatorias
Transicionales y vírgenes	Reducen la respuesta inmune proinflamatoria
IL-10 ⁺	Reducen la respuesta inmunitaria relacionada con el SNC de los órganos linfoides periféricos
IL-6 ⁺	Inducen la diferenciación patogénica de las Th17. Reducen la producción de IL-10 de las células mieloides
TNFα ⁺	Inducen la diferenciación patogénica de las Th17
GM-CSF ⁺	Promueven la función proinflamatoria de las células mieloides

Células NK

CD56bright	Suprimen la activación y proliferación de células T. Se ha observado disfunción en los pacientes con EM
CD56dim	Podrían destruir células madre neurales durante la neuroinflamación

Células del SNC

Microglía	Limpian degradados de mielina. Promueven la remielinización.
Astrocitos	Podrían reclutar macrófagos o microglía. Promueven la activación y supervivencia de las células B. Presentan antígenos y producen estimulación y citocinas para la activación de células T

Th: linfocitos T helper. GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Tfh: linfocitos T helper foliculares. TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa. Treg: células T reguladoras. IL: Interleucina

En cuanto a los objetivos de las células inmunitarias en el SNC en los pacientes con EM, el principal objetivo de las células T lo constituyen las proteínas de la mielina como la proteína básica de la mielina (MBP), la proteína proteolípídica de la mielina

(PLP), la glicoproteína mielínica oligodendrocitaria (MOG) o la glicoproteína asociada a la mielina (MAG) (Cao et al., 2015; Gerhards et al., 2020). Aunque la reactividad de los LT a las proteínas mielínicas se ha observado también en personas sanas (Ota et al., 1990), en el caso de los pacientes con EM las células T presentan una mayor activación reflejando probablemente un fallo en la función reguladora de otras células inmunitarias como las T_{reg} (Mexhitaj et al., 2019).

1.6. Presentación clínica

1.6.1. Subtipos clínicos

El inicio de la EM en el 85% de los pacientes se caracteriza por la aparición de un brote que se define por la aparición de nuevos síntomas o signos de disfunción neurológica con una duración mínima de 24 horas, o bien un empeoramiento significativo de síntomas o signos neurológicos preexistentes que hubieran estado estables o ausentes durante al menos 30 días en ausencia de fiebre o infección (Sociedad Española de Neurología -SEN-, 2023). Esta fase inicial de la enfermedad, caracterizada por un único brote con características típicas de EM se define Síndrome Clínico Aislado – SCA – (Miller et al., 2005). En cuanto a la localización del daño, un estudio realizado en una amplia base de datos informó de que el 52% presentó afectación de las vías largas, el 18% neuritis óptica, y el 9% afectación del tronco encefálico. En la mayoría de estos casos (cerca del 80%) el SCA debutó con un solo foco de lesión, aunque también se observaron lesiones multifocales (Confavreux et al., 2000). En un estudio más reciente, los síntomas iniciales presentados en una muestra de 793 pacientes incluyeron síntomas sensoriales en un 48%, síntomas piramidales en un 22,3%, afectación cerebelar en un 8,8% y síntomas urinarios en un 2,4% (Bsteh et al. 2016).

Cuando se cumple el criterio de diseminación espacial (demostrada por un nuevo episodio clínico con una lesión en una localización distinta o por RM) y temporal

(demostrada por un nuevo episodio clínico, por RM o por la presencia de bandas oligoclonales –BOCs– en el líquido cefalorraquídeo –LCR–) el SCA pasa a considerarse como EM (Thompson et al. 2018). A nivel clínico, para considerar la presencia de un nuevo episodio o brote, debe aparecer un empeoramiento o nuevo síntoma neurológico al menos 30 días después de la remisión del último episodio, presentando este cuadro, una duración de al menos 24 horas. Asimismo, y como se ha comentado, de acuerdo con los actuales criterios diagnósticos, la evidencia acerca de la diseminación espacial y temporal puede ser clínica o radiológica o a través de pruebas de laboratorio, ya que también es posible encontrar indicios de desmielinización a través de RM en pacientes asintomáticos, hablando entonces de Síndrome Radiológico Aislado (SRA) (Lublin et al., 2014; Klineova & Lublin, 2018).

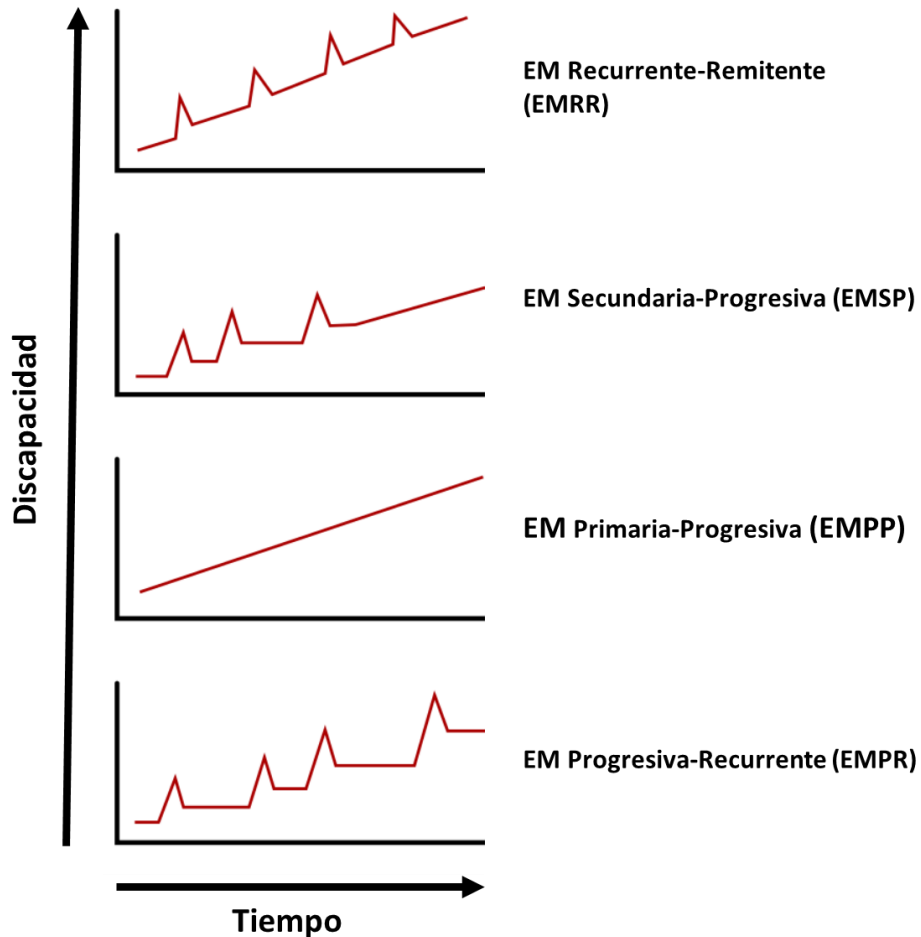
Respecto a la probabilidad de evolución del SCA hacia la EM, se ha encontrado que cerca del 60% de una muestra de más de mil pacientes evolucionó a EM en un periodo menor a 5 años tras el diagnóstico de SCA (Kuhle et al., 2015), sin embargo, se debe tener en cuenta que los porcentajes de conversión han resultado variables (42–82%) en función de las muestras estudiadas y la duración de los periodos de seguimiento (Brownlee & Miller, 2014). Algunos predictores significativos de la conversión han sido la detección de BOCs en el LCR, mayor número de lesiones hiperintensas en T2 y edad de diagnóstico de SCA (Kuhle et al., 2015). También la presencia de lesiones temporales, occipitales o perpendiculares al cuerpo calloso incrementó la probabilidad de recurrencia. Por último, un mayor número de lesiones y de mayor extensión también aumentaron significativamente la probabilidad de conversión del SCA a EM en el periodo de un año (Eran et al., 2018).

En cuanto a la evolución de la EM, se han observado patrones característicos que tradicionalmente han configurado cuatro subtipos clínicos de la EM (Figura 3). En el inicio de la enfermedad el fenotipo observado con mayor frecuencia es el recurrente-remitente (EMRR), el cual se ha observado en el 85% de los pacientes alrededor del mundo (MSIF, 2020). Este se caracteriza por la aparición de brotes o episodios diferenciados en los que se produce una exacerbación de los síntomas neurológicos que

se alarga durante días o semanas, produciéndose finalmente una recuperación parcial o completa, seguida de una etapa de remisión clínica. El número de episodios anuales es variable entre pacientes, habiéndose observado un promedio de 1,5 episodios (Klineova & Lublin, 2018). Con el paso del tiempo y debido a la acumulación de daño neurológico se da una recuperación cada vez más incompleta de los episodios, presentando el paciente un mayor grado de discapacidad.

Como se ha dicho, el paso del tiempo provoca que los pacientes vayan acumulando progresivamente mayores niveles de discapacidad. Este hecho conlleva que un elevado porcentaje de los pacientes evolucionen hacia el patrón denominado EM secundaria-progresiva (EMSP) en un periodo estimado de 20 años (Klineova & Lublin, 2018). En la fase secundariamente progresiva, tras una fase en brotes, los pacientes empeoran progresivamente de sus síntomas sin la presencia de brotes. En la actualidad, las terapias modificadoras de la enfermedad han modificado el curso natural de la EM, reduciendo el porcentaje de pacientes que evolucionan a EMSP y aumentando la duración del periodo de tiempo en los que finalmente sí evolucionan a EMSP (Cree et al., 2016; Tedeholm et al., 2013). Se ha observado que ciertas variables aumentan la probabilidad de evolución hacia la EMSP. Por ejemplo, pacientes de sexo femenino con síndrome multifocal o una edad superior a 34 años en el inicio de la enfermedad tendrían mayor riesgo de conversión a EMSP. El sexo masculino y la presencia de síntomas motores al inicio parece asociarse a una reducción del periodo hasta EMSP, mientras que una menor edad al inicio se asocia con mayor tiempo hasta la conversión a EMSP pero también a una menor edad al inicio de la progresión (Inojosa et al., 2021).

Figura 3. Representación gráfica de los patrones de evolución clínica de la EM



En un porcentaje mucho menor de pacientes, alrededor del 11% (MSIF, 2020), la EM tiene un carácter progresivo desde el inicio, denominándose en este caso EM primaria-progresiva (EMPP). Además del curso de progresión, este subtipo presenta otras diferencias con la EMRR. En relación con los aspectos demográficos, los estudios de historia natural de la EMPP han informado de una mayor similitud entre la proporción de hombres y mujeres que la padecen, aproximándose a una ratio 1:1. También la edad de inicio es superior, apareciendo la enfermedad alrededor de los 40 años (Koch et al., 2009; Rice et al., 2013). Asimismo, la frecuencia de presentación de las diferentes manifestaciones clínicas al inicio de la EMPP es diferente con respecto al subtipo RR,

dándose un alto porcentaje de pacientes que debutan con síntomas motores (cerca del 70%) y en menor medida sensoriales (cerca del 20%), cerebelares, tronco encefálicos y visuales (menos del 5%) (Koch et al., 2009). También es posible que, en un porcentaje de pacientes con este patrón progresivo primario se observen brotes diferenciados, habiéndose definido una cuarta variante denominada EM progresiva-recurrente (EMPR) (Lublin & Reingold, 1996). Sin embargo, la revisión de los hallazgos clínicos, biológicos y radiológicos por parte de un panel de expertos en 2013 finalizó con la eliminación de este último subtipo (Lublin et al., 2014).

Asimismo, la labor de este panel de expertos concluyó con la adición del SCA como otro subtipo de la EM cuando no se cumplía el criterio de diseminación temporal y se definió el SRA. También se estableció la consideración de los parámetros de actividad de la EM en la definición de los diferentes subtipos, reclasificando la enfermedad en formas recurrentes remitentes y formas progresivas, especificando a su vez, en ambos subtipos, la existencia o no de actividad (clínica, radiológica o ambas). (Lublin et al., 2014). En la Tabla 3 se muestra la descripción de los diferentes patrones de actividad para cada subtipo.

Tabla 3. Patrones de actividad en los diferentes subtipos clínicos de EM (Lublin et al., 2014)

Subtipo	Patrón de actividad	
EMRR	Activa ^a	Clínica En RM
	No Activa ^b	-
EMSP	Activa ^a	Con progresión ^c
EMPP	EM progresiva	Sin progresión ^d
	No Activa ^b	Con progresión ^c Sin progresión ^d

^aCon evidencias de nueva recaída

^bSin evidencias de actividad

^cEvidencia de empeoramiento de la enfermedad en una medida objetiva, con o sin presencia de recaída

^dSin evidencia de empeoramiento de la enfermedad en una medida objetiva

1.6.2. Signos y síntomas

La presentación clínica de la EM presenta una alta variabilidad entre pacientes debido a la heterogeneidad de la patología en el SNC que puede dar lugar a diversos cuadros clínicos. A continuación, se describen los síntomas observados con mayor frecuencia.

- **Síntomas motores:** Los síntomas motores son informados por un elevado porcentaje de pacientes. Rommer et al. (2019) analizaron la prevalencia de los síntomas en un registro nacional de más 35.000 pacientes en Alemania, encontrando que, durante el curso de la enfermedad, los síntomas motores como espasticidad, ataxia o temblor se encontraron entre los más frecuentes, especialmente entre los subtipos progresivos. Los síntomas motores aparecen principalmente cuando las vías corticoespinales y corticobulbares se encuentran afectadas, pero también por afectación cerebelar.

La espasticidad consiste en un incremento de la actividad muscular que puede darse de forma intermitente o mantenida. Esta se ha observado en más del 80% de los pacientes (Rizzo et al., 2004; Rommer et al. 2019) contribuyendo de manera importante al aumento de la discapacidad y al empeoramiento de la calidad de vida (Arroyo et al., 2013; Milinis et al., 2016). La presencia de espasticidad también provoca el agravamiento de otros síntomas como el dolor, los problemas de sueño, la fatiga y el deterioro en la movilidad (Milinis et al., 2016; Norbye et al., 2020).

La debilidad muscular es otra manifestación motora frecuente en la EM, habiéndose encontrado diferencias significativas en la fuerza muscular entre pacientes con EM y controles sanos (Jørgensen et al., 2017). En el inicio, esta es

perceptible tras periodos de actividad física, aunque con la evolución de la enfermedad pasa a ser constante. La debilidad se da sobre todo en los miembros inferiores y durante las contracciones musculares concéntricas (Jørgensen et al., 2017). La debilidad muscular se ve afectada por la presencia de otros síntomas motores como la ataxia y la espasticidad. En casos de EM avanzada puede darse debilidad de los músculos respiratorios, causando deterioro o fallo respiratorio. Esta ocurre por aparición de lesiones en el tronco encefálico y la médula espinal (Tzelepis & McCool, 2015). La presencia de debilidad en los músculos respiratorios no suele aparecer en pacientes en estadios leves o moderados de la enfermedad y es predictora de mayor discapacidad y gravedad de la EM (Westerdahl et al., 2021).

En cuanto a los síntomas motores derivados de la afectación cerebelosa, estos no suelen ocurrir de forma aislada, sino en conjunción con la espasticidad, la debilidad y otras alteraciones sensoriales, lo que conlleva una difícil identificación de estos. La conocida tríada descrita por Charcot (1877) consistente en la presencia de ataxia o temblor intencional, nistagmo y habla escandida o dificultad para articular bien las palabras, es uno de los principales indicios de afectación cerebelar en la EM. Los pacientes con afectación cerebelar en etapas tempranas de la EM han mostrado un mayor grado de progresión y discapacidad a largo plazo (Le et al., 2021; Parmar et al., 2018).

Como se ha visto, el nistagmo es una de las manifestaciones óculo-motoras de la EM. Otros síntomas de tipo óculo-motor que se han observado con frecuencia son la oftalmoplejía internuclear, la hipermetría sacádica y la alteración de la supresión del reflejo vestibulo-ocular (Nerrant & Tilikete, 2017). Aunque algunos de ellos pueden ocurrir en fases tempranas de la EM, son característicos de las etapas progresivas, siendo en muchas ocasiones casi imperceptibles o asintomáticos (Jasse et al., 2013).

- **Síntomas sensoriales:** Consisten en alteraciones de la sensibilidad que provocan molestias o dolor. La EM conlleva la aparición de diversos síntomas sensoriales

dependiendo de la topografía de las lesiones en el SNC. Estos presentan una elevada frecuencia (85%) en los primeros años de la enfermedad (Kister et al., 2013) y abarcan diferentes sensaciones como la parestesia (sensación de hormigueo o entumecimiento), que suele extenderse por los miembros inferiores, aunque puede alcanzar a otras partes del cuerpo, como los brazos y la cara. Otras sensaciones frecuentes son quemazón, picor, pinchazos, sensaciones eléctricas o dolor.

En este sentido, el dolor es un síntoma común y discapacitante de la EM, presentándose en numerosas ocasiones de forma crónica y suele asociarse a fatiga, problemas de sueño y ansiedad, contribuyendo al desarrollo de depresión (Amtmann et al., 2015). El origen del dolor en la EM es comúnmente neuropático y sus formas más frecuentes de presentación son dolor en las extremidades, neuralgia del trigémino, dolor de espalda y cefalea (Urits et al., 2019).

- **Neuritis óptica (NO):** Consiste en una afectación del nervio óptico por inflamación y es uno de los síntomas más frecuentes en el SCA, presentándose en cerca del 20% de los pacientes (Confavreux et al., 2000). La NO se presenta usualmente como visión borrosa o pérdida de visión unilateral. En algunos casos también se refiere alteración de la visión del color o visión de ráfagas de luz. Es muy frecuente la sensación de dolor ocular que se incrementa con el movimiento. La NO comienza de forma abrupta progresando en horas o días. En torno a un año suele observarse una mejoría notable en la mayoría de los pacientes. Aproximadamente dos tercios de las NO son retrobulbares presentándose sin alteración en el disco óptico. La NO también ocurre fuera del contexto de la EM, por ejemplo, en los denominados trastornos del espectro de la NO (NMOSD) en los que se presenta más frecuentemente de forma bilateral, con menor agudeza visual y peor pronóstico a largo plazo (Srikajon et al., 2018).
- **Deterioro cognitivo:** La EM afecta de diferentes maneras al funcionamiento cognitivo de más del 50% de los pacientes (Nazareth et al., 2018; Silveira et al., 2019). Aunque el deterioro cognitivo puede darse en todos los subtipos y etapas

de la EM, los déficits más graves suelen ocurrir en las fases progresivas de la enfermedad (Chen et al., 2021). En este sentido, debe considerarse la presencia de confusión con los efectos de la edad del paciente (Brochet & Ruet, 2019).

El deterioro cognitivo ha sido considerado el tercer síntoma más discapacitante en un amplio estudio de encuestas en pacientes estadounidenses con EM (Nazareth et al., 2018). Este es indicativo de lesiones subcorticales y en el cuerpo calloso (Manca et al., 2018). También las lesiones en la sustancia gris, la pérdida de volumen (especialmente en el tálamo) y la atrofia cerebral se han asociado con la afectación cognitiva (Benedict et al., 2020; Sumowski et al., 2018).

Los aspectos que se observan más deteriorados son las habilidades de procesamiento de la información, los procesos de aprendizaje y la memoria a largo plazo. Sin embargo, también se pueden observar déficits en la atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales, la cognición social y algunas dimensiones del lenguaje (Chen et al., 2021).

Respecto al procesamiento de la información, la velocidad en la recepción, elaboración y respuesta a la información se ve reducida en la EM, siendo este uno de los déficits cognitivos más prevalentes (Van Schependom et al., 2015). Los déficits en el procesamiento de la información tienen consecuencias sobre la función de los restantes dominios cognitivos, habiéndose observado que, una vez controlado el deterioro en la velocidad de procesamiento, las diferencias en el rendimiento de pacientes con EM y controles en tareas relacionadas con otras funciones cognitivas desaparecían (Manca et al., 2018).

En cuanto al impacto de la EM sobre el aprendizaje y la memoria. Se han descrito déficits en la memoria a largo plazo, implicada en la capacidad para almacenar nueva información y recuperarla en un momento posterior en el tiempo (Atkinson & Shiffrin, 1968). En este sentido, no existen conclusiones definitivas respecto a si las dificultades se dan en mayor medida en la etapa de adquisición del nuevo conocimiento o son producto de disfunción en la recuperación de la

memoria a largo plazo (Macías Islas & Ciampi, 2019; Silveira et al., 2019). Debe tenerse en cuenta que la presencia de disfunción en otras áreas cognitivas también afecta a los procesos de aprendizaje.

- **Síntomas y trastornos psiquiátricos:** Los síntomas psiquiátricos son una manifestación frecuente de la EM. Entre ellos, las alteraciones del estado de ánimo, como la depresión, han sido los más estudiados por ser los más comunes en los pacientes con EM. Por ejemplo, los problemas depresivos en pacientes con EM superaron en casi el doble la prevalencia en población general con las mismas características demográficas (Marrie et al., 2017). Son numerosas las variables estudiadas en relación con la aparición de trastornos del estado de ánimo en la EM, factores propios de la enfermedad como el grado de discapacidad, deterioro cognitivo y fatiga, factores del individuo como su grado de adaptación a la EM o de apoyo social, o variables relacionadas con los tratamientos, como la ocurrencia de efectos adversos (Sparaco et al., 2021). La presencia de estos problemas también se asocia a un empeoramiento de la calidad de vida (Schmidt & Jöstingmeyer, 2019) y a una menor adherencia a los tratamientos (DiMatteo et al., 2000).

El siguiente grupo de problemas psiquiátricos asociados con mayor frecuencia a la EM serían los relacionados con los síntomas de ansiedad, siendo también superior la prevalencia entre los pacientes con EM que en la población general (Marrie et al., 2017). La edad y el género se han presentado como predictores del nivel de ansiedad en las personas con EM, presentando las mujeres con menor edad, una mayor sintomatología (Jones et al., 2012; Théaudin et al., 2016). También otras variables como el deterioro cognitivo, el dolor, la fatiga, el grado de discapacidad, la presencia de problemas del estado de ánimo, o factores de personalidad, entre otros, se han asociado a la presencia de ansiedad en personas con EM (Butler et al., 2016).

Aunque se ha informado de la presencia y características de otros desórdenes psiquiátricos como los trastornos por abuso de sustancias, el trastorno bipolar,

la esquizofrenia, o el trastorno obsesivo-compulsivo en la EM, estos problemas no han sido investigados tan ampliamente como la depresión y la ansiedad (Sparaco et al., 2021).

- **Fatiga:** La literatura ha aportado definiciones diversas del concepto de fatiga, como la dificultad para iniciar o mantener un esfuerzo, una sensación de cansancio desproporcionada o la dificultad para poner en marcha recursos o enfrentarse a una situación que requiera esfuerzo (Manjaly et al., 2019). La fatiga es el síntoma más prevalente en la EM, llegando a afectar a más del 80% de los pacientes (Broch et al., 2021).

La fatiga puede ser causada directamente por los propios mecanismos anatomopatológicos de la EM (inflamación, desmielinización, daño axonal o alteraciones inmunitarias) y en este caso se hablaría de fatiga primaria, o puede ser consecuencia directa de otros problemas asociados a la EM como trastornos del sueño, inactividad física o depresión, y en este caso se hablaría de fatiga secundaria (Beckerman et al., 2020). El diagnóstico diferencial entre estos subtipos de fatiga resulta de vital importancia para la toma de decisiones relativas al tratamiento de este síntoma (Manjaly et al., 2019). Otra diferenciación es aquella que distingue entre la percepción subjetiva de fatiga como experiencia interna del individuo y la presencia de aspectos observables relacionados con la fatiga, por ejemplo, una reducción del rendimiento (Kluger et al., 2013).

Son numerosos los estudios observacionales que han analizado los correlatos y factores de riesgo de la fatiga en la EM. En cuanto a las variables demográficas, sexo femenino, una edad más avanzada, un menor nivel educativo, estar separado y tener un mayor número de hijos se asocian a mayor presencia de fatiga clínicamente significativa (Weiland et al., 2015). En cuanto a los aspectos clínicos, se ha informado que los pacientes con formas progresivas de EM presentan mayor riesgo de experimentar fatiga y de que esta sea más grave, mientras que, en ambos subtipos, progresivo y recurrente-remitente, la

fatiga se ha asociado a la calidad de vida, el impacto de la EM, la ansiedad, la depresión, el funcionamiento cognitivo y la calidad del sueño (Rooney, Wood et al., 2019).

1.7. Diagnóstico y evaluación de la EM

El diagnóstico de la EM se basa principalmente en la presencia de eventos clínicos compatibles con la enfermedad, la realización de pruebas complementarias y la exploración de biomarcadores. No existe una alteración concreta que permita por sí misma el diagnóstico de la EM. Es por ello, que el diagnóstico se fundamenta principalmente en la demostración de los criterios de diseminación en el tiempo (DIT) y diseminación en el espacio (DIS) de las lesiones (Thompson et al. 2018).

- La DIT consiste en la comprobación de la existencia de al menos dos episodios de disfuncionalidad neurológica espaciados temporalmente (demostrada por un nuevo episodio clínico, por RM o por la presencia de BOCs en el LCR)
- La DIS implica la presencia de al menos dos lesiones localizadas en áreas típicas de afectación de la EM en el SNC (cortico-yuxtacortical, periventricular, infratentorial o medular) demostrada por un nuevo episodio clínico con una lesión en una localización distinta o por RM.

Como se ha comentado, la valoración de estos criterios puede llevarse a cabo de forma clínica (valoración de signos y síntomas) y de forma radiológica (a través de técnicas de neuroimagen) siempre que se hayan excluido otras etiologías que puedan explicar los síntomas.

1.7.1. Pruebas complementarias

La finalidad principal de las exploraciones complementarias es la demostración de los criterios de diseminación temporo-espacial y el descarte de diagnósticos alternativos.

1.7.1.1. Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) presenta una elevada sensibilidad para el establecimiento del diagnóstico y el seguimiento de la evolución de la EM, permitiendo demostrar los criterios de DIT y DIS (Filippi et al. 2016). Sin embargo, para el diagnóstico de la EM, también es necesaria la ocurrencia de un evento clínico compatible con patología desmielinizante del SNC. En caso contrario, como ya se comentó, se haría referencia al SRA (Lublin et al., 2014).

Las lesiones desmielinizantes de la EM pueden observarse en la RM, tanto en imágenes potenciadas en T1, como en imágenes potenciadas en T2. Estas últimas son las que presentan una mayor sensibilidad para su identificación. En este tipo de secuencia las placas aparecen como áreas con alta intensidad, aunque se hace necesario atender a la forma y la localización de las lesiones para descartar otras lesiones de alta intensidad relacionadas, por ejemplo, con alteraciones vasculares. En las secuencias potenciadas en T1, el grado de captación de Gadolinio (Gd) permite identificar placas activas.

Como se ha dicho a través de la RM pueden confirmarse los criterios de DIS y DIT para la EM. Respecto a la DIS, los criterios han sido revisados y modificados a lo largo del tiempo. Los criterios propuestos por Barkhof, posteriormente modificados por Tintoré et al. (2000) fueron los más utilizados durante años hasta que fueron sustituidos por los de Swanton et al. (2006; 2007) que presentaban tanto mayor sensibilidad como especificidad. En 2016, la Red Europea Multicéntrica de Investigación Cooperativa para el Estudio de la Resonancia Magnética en la Esclerosis Múltiple (MAGNIMS) publicó las primeras guías de consenso sobre los criterios de RM para el diagnóstico de la EM (Filippi et al. 2016). En estas guías la DIS quedó definida por los criterios de la Tabla 4.

Tabla 4. Criterios de la MAGNIMS para la DIS (Filippi et al. 2016)

Debe demostrarse la implicación de al menos 2 de las siguientes 5 áreas del SNC^a

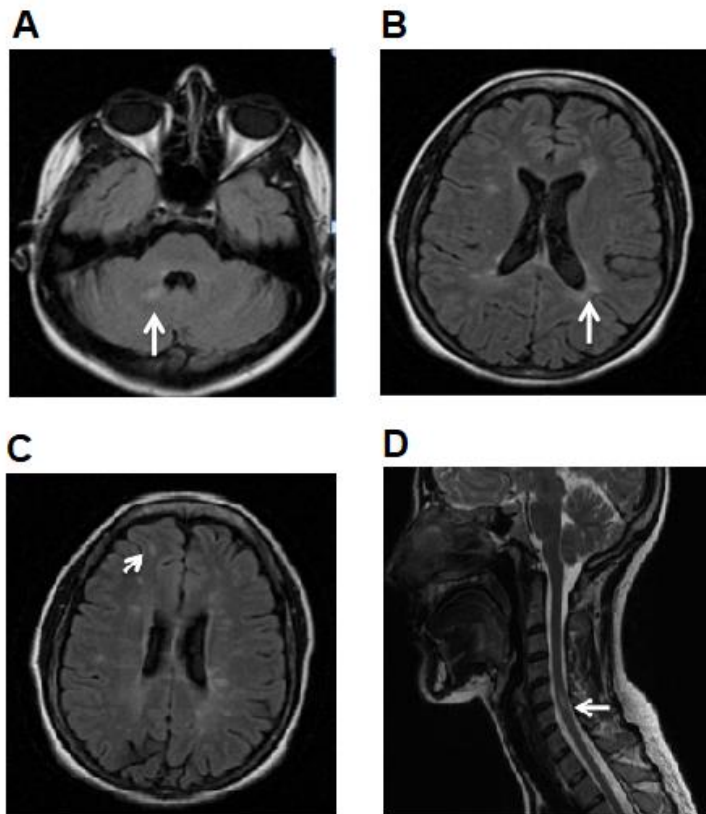
- Al menos 3 lesiones periventriculares
- Al menos 1 lesión infratentorial
- Al menos 1 lesión en médula espinal
- Al menos 1 lesión en el nervio óptico^b
- Al menos 1 lesión cortical o yuxtacortical

^a En los casos de síndrome del tronco encefálico, médula espinal, o neuritis óptica, las lesiones sintomáticas se incluyen en el recuento.

^b En los criterios actuales de 2017, no se aceptó finalmente la recomendación de incluir el nervio óptico

En la Figura 4 pueden apreciarse las secuencias de RM donde se muestran algunas de las lesiones especificadas en los criterios de DIS.

Figura 4. Secuencias de RM T2 con lesiones en diferentes localizaciones del SCN

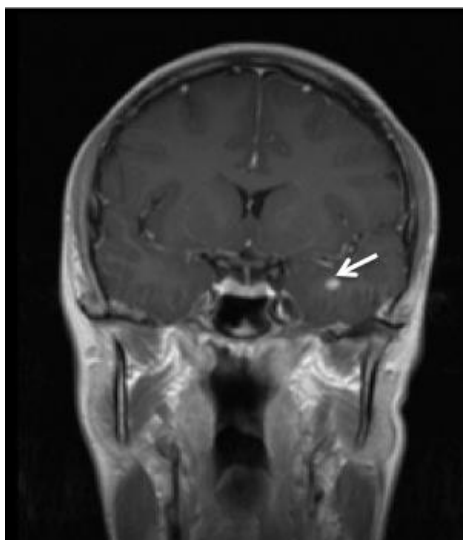


(A) Secuencia FLAIR/T2 de RM encefálica con lesiones infratentoriales de EM. (B) Secuencia FLAIR/T2 de RM encefálica con lesiones periventriculares. (C) Secuencia FLAIR/T2 de RM

encefálica con lesión yuxtacortical. (D) Secuencia T2 de RM de médula espinal cervical con lesión medular.

En cuanto a la comprobación de la DIT mediante la RM, se mantienen los criterios de McDonald 2010 (Polman et al., 2011): 1) al menos una nueva lesión en T2 o potenciada con Gd en una RM de seguimiento con independencia del momento de la RM basal de referencia o 2) la presencia simultánea de lesiones asintomáticas potenciadas y no potenciadas con Gd en cualquier momento (Filippi et al. 2016). En la Figura 5 se muestra una lesión potenciada con Gd.

Figura 5. Secuencia T1 de RM encefálica con lesión potenciada con Gd



Desde la publicación de estas guías han acontecido importantes avances, entre ellos la revisión de los criterios diagnósticos de McDonald en el 2017 (Thompson et al., 2018), el debate sobre la seguridad de los medios de contraste basados en gadolinio y sobre la relevancia de la RM de médula espinal para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la EM (Wattjes et al., 2021). Por todo ello, la MAGNIMS en colaboración con el Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple (CMSC) y la Cooperativa Norteamericana de Imágenes en la Esclerosis Múltiple (NAIMS) han llevado a cabo en 2021 la revisión crítica de las guías de consenso para el uso de la RM en pacientes con EM, aportando información actualizada sobre cómo y cuándo usar la RM en este tipo de pacientes, tanto para el diagnóstico, el pronóstico o la monitorización de la eficacia de los tratamientos. Entre las novedades introducidas se encuentran (Wattjes et al., 2021).:

- La preferencia por la utilización de técnicas en tres dimensiones (3D) y las recomendaciones para su empleo.
- Las recomendaciones para el uso racional del Gd dada la evidencia de su acumulación en el SNC.
- La descripción de los protocolos estandarizados de uso de la RM para la exploración de la médula espinal y el nervio óptico. La comprobación de la existencia de lesiones en la médula espinal resulta de utilidad no solo para el establecimiento de los criterios espaciotemporales, sino que permite descartar otros posibles diagnósticos.
- Especificaciones para población pediátrica, embarazo y lactancia.

1.7.1.2. Examen del líquido cefalorraquídeo

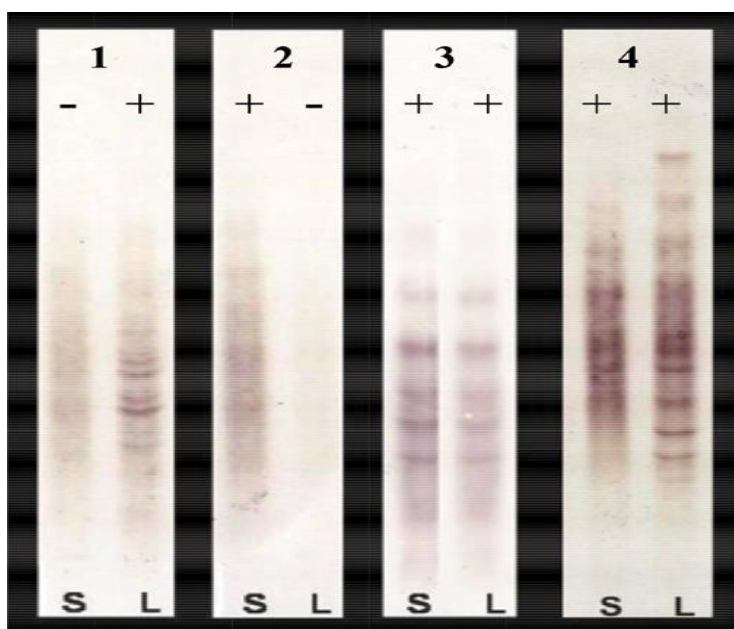
La importancia del estudio del LCR para el diagnóstico de la EM ha captado de nuevo el foco de atención en la revisión de los criterios de McDonald 2017 (Thompson et al. 2018), tras haber tenido un papel secundario durante varios años.

El examen del LCR se basa en la detección de la síntesis intratecal de inmunoglobulinas G (IgG) a través de la presencia o no de BOCs sobre suero y sobre el LCR, pudiendo encontrar cuatro patrones diferenciados (Figura 6) de los cuales, dos (patrón 1 y patrón 4) serían compatibles con el diagnóstico de la EM (Carta et al., 2022).

- 1. Patrón de síntesis intratecal:** BOCs solamente presentes en LCR y ausentes en suero. Indicativo de síntesis intratecal de IgG compatible con el diagnóstico de EM.
- 2. Patrón policlonal:** Ausencia de BOCs tanto en suero como en LCR, no existe síntesis intratecal de IgG. No indicativo de diagnóstico de EM.

3. **Patrón en espejo:** Presencia de BOCs idénticas tanto en suero como en LCR con el mismo número y distribución. Sugiere síntesis sistémica de inmunoglobulinas (Igs). No indicativo de diagnóstico de EM.
4. **Patrón en espejo con BOCs aumentadas en LCR:** Presencia de BOCs tanto en suero como en LCR, aunque se observan bandas adicionales en este último. Indica tanto síntesis sistémica como síntesis intratecal de Igs. Compatible con diagnóstico de EM.

Figura 6. Patrones de inmunodetección de BOCs en suero y LCR para el diagnóstico de la EM (tomada de Simó-Castelló et al., 2015 con licencia CC BY-NC-ND 4.0).



S: Suero. L: LCR

Las BOCs se han observado en el LCR de más del 90% de los pacientes con EM (Carta et al., 2022). En pacientes que manifiestan un primer episodio clínico sugerente de EM y cumplen el criterio de DIS, la presencia de BOCs permite realizar el diagnóstico de EMRR. La inclusión de las BOCs en sustitución del criterio de DIT ha permitido diagnosticar con mayor frecuencia la EM tras el primer evento clínico. Sin embargo, es importante realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo para evitar diagnósticos erróneos, ya que como se ha visto, las BOCs no son un fenómeno exclusivo de la EM (Schwenkenbecher et al., 2019). La presencia de BOCs para la predicción de la EM tras

el SCA, ha mostrado un valor predictivo del 97% para casos positivos, un valor predictivo del 84% para casos negativos y un 91% y 94% de sensibilidad y especificidad respectivamente (Masjuan et al., 2006).

1.7.1.3. Potenciales evocados

La estimulación de los órganos sensoriales (visuales, auditivos o táctiles) provoca la aparición de potenciales eléctricos en las vías nerviosas sensitivas del SNC. El estudio de estos potenciales evocados permite valorar la integridad de las vías sensoriales estimuladas. Cuando el potencial eléctrico no ocurre de acuerdo con lo esperable aparece la sospecha de alteración neurológica, en el caso de la EM, posible desmielinización, inflamación o daño axonal. Los potenciales evocados resultan útiles para la valoración del criterio de DIS, dado que permiten explorar la localización del daño a través de la estimulación de diferentes zonas.

Los potenciales evocados visuales (PEV) son más utilizados en la EM debido a su alta sensibilidad para la detección de la enfermedad (Leocani et al., 2018). Estos examinan el potencial eléctrico generado en el nervio óptico en el cual una mayor latencia indica desmielinización y una menor amplitud de onda se asocia a daño axonal (You et al., 2011). Mas recientemente los PEV multifocales han permitido estudiar de forma simultánea, diferentes regiones de córtex visual (Zafeiropoulos et al., 2021).

1.7.2. Criterios diagnósticos

Como se ha comentado, el establecimiento del diagnóstico de la EM se fundamenta en la comprobación de los criterios de diseminación espaciotemporal una vez que el individuo presenta SCA. Dichos criterios pueden ser comprobados tanto a través de la exploración de los diferentes síntomas neurológicos y su curso clínico, a

través de la observación en la RM y a través de la información recogida de pruebas de laboratorio como el examen del LCR (McGinley et al., 2021).

Desde la aparición de las terapias de modificación de la enfermedad, el diagnóstico temprano de la EM ha cobrado una especial relevancia ya que la pronta administración de estos tratamientos tiene consecuencias importantes en la prevención de futuras recaídas y en la reducción del nivel de discapacidad (Fogarty et al., 2016). En la actualidad, los criterios diagnósticos de McDonald han facilitado un diagnóstico más temprano y preciso de la EM en la práctica clínica. Estos son producto de un extenso proceso de desarrollo, revisión y actualización que ha tenido lugar a lo largo de los años.

Aunque Allison y Millar fueron los primeros en publicar en los años 50 un esquema para el diagnóstico de la EM (Allison & Millar, 1954), los que pueden considerarse los primeros criterios diagnósticos son los elaborados por Schumacher unos diez años después (Schumacher et al. 1965). Estos llegaron a considerarse el “estándar de oro”, siendo los criterios de referencia en los estudios de prevalencia, al introducir la diseminación espaciotemporal de las manifestaciones de la enfermedad como criterio necesario para el diagnóstico (Gafson et al., 2012).

Gracias al surgimiento de los exámenes paraclínicos y de las pruebas de laboratorio, se hace posible la incorporación de nuevas evidencias objetivas al diagnóstico de la EM, como es la presencia de las BOCs en el LCR. Esta prueba fue originalmente incorporada en los criterios de Poser et al. (1983). En ellos también se reconoció la utilidad de otras pruebas paraclínicas, como los potenciales evocados, o el estudio urológico. La clasificación del diagnóstico en las categorías ‘EM definida’ y ‘EM probable’ constituyó un intento por incorporar los criterios previos.

En los años siguientes, el desarrollo de la exploración a través de la RM condujo a una nueva revisión y adaptación de los criterios diagnósticos de la EM, surgiendo en el 2001 los que serían los primeros criterios de McDonald desarrollados por un panel de expertos (McDonald et al. 2001). De acuerdo con estos nuevos criterios, la diseminación espaciotemporal de las lesiones podía ser demostrada de forma clínica o mediante RM,

con apoyo de pruebas de laboratorio, de esta forma se facilitó el diagnóstico en personas con diferentes presentaciones clínicas de la EM. Asimismo, se desarrollaron las definiciones del SCA y de la EMPP. Las categorías diagnósticas consideradas en estos criterios fueron la EM y la EM posible.

Los criterios de McDonald fueron de nuevo revisados en el año 2005 (Polman et al. 2005). Esta nueva revisión conllevó un aumento de la sensibilidad y la precisión del diagnóstico tras el SCA, manteniendo una elevada especificidad (Gafson et al., 2012).

Polman et al. (2011) publican una nueva revisión de los criterios diagnósticos, desarrollando los criterios de McDonald 2010. En ella se incorporan los criterios MAGNIMS para el establecimiento de DIS (ver Tabla 4, apartado 1.7.1.1.). Uno de los mayores avances en los criterios de 2010, es la posibilidad de realizar el diagnóstico de la EM con una sola RM en el momento del primer evento clínico, con la que se puede establecer tanto la DIS como la DIT. Este hecho contribuyó al diagnóstico temprano con el consiguiente adelanto en la aplicación del tratamiento. Como ya se ha comentado, para la demostración de la DIT a través de la RM debe cumplirse lo especificado en la Tabla 5.

Tabla 5. Criterios para la demostración de la DIT por RM (Montalban et al., 2010; Polman et al.; 2011)

La DIT puede ser demostrada en la RM por:

1. Nuevas lesiones T2 o potenciadas con Gd en una RM de seguimiento realizada en cualquier momento respecto a una RM basal*
 2. Coexistencia de lesiones asintomáticas realizadas y no realizadas con Gd en cualquier momento
-

En la actualidad, los criterios utilizados para el diagnóstico de la EM son los criterios de McDonald 2017, los cuales se muestran en la Tabla 6 (Thompson et al. 2018). Su desarrollo tuvo el objetivo de incorporar la nueva evidencia científica a los criterios vigentes, simplificarlos, y abordar aspectos controvertidos como el diagnóstico diferencial y su aplicación a diferentes poblaciones.

Tabla 6. Criterios de McDonald 2017 para el diagnóstico de la EM (Thompson et al. 2018)

Número de episodios	Número de lesiones de acuerdo con evidencia clínica objetiva	Evidencia adicional necesaria para el diagnóstico
≥ 2	≥ 2	Ninguna
≥ 2	1 (con clara evidencia histórica de un episodio anterior con una lesión en una localización distinta)	Ninguna
≥ 2	1	DIS demostrada por un nuevo episodio clínico con una lesión en una localización distinta o por RM ^a
1	≥ 2	DIT demostrada por un nuevo episodio clínico, por RM ^b o por la presencia de BOCs en el LCR
1	1	DIS demostrada por un nuevo episodio clínico con una lesión en una localización distinta o por RM ^a DIT demostrada por un nuevo episodio clínico, por RM ^b o por la presencia de BOCs en el LCR

^aLa DIS puede ser demostrada en la RM por la presencia de una o más lesiones T2 en al menos 2 de las siguientes 4 áreas del SNC

- Periventricular
- Cortical o yuxtacortical
- Región infratentorial
- Médula espinal

^bLa DIT puede ser demostrada en la RM por:

1. Nuevas lesiones T2 o potenciadas con Gd en una RM de seguimiento realizada en cualquier momento respecto a una RM basal
2. Coexistencia de lesiones realizadas y no realizadas con Gd en cualquier momento*

*A diferencia de los criterios de 2010 no se distingue entre lesiones sintomáticas y asintomáticas.

Entre las revisiones más relevantes con respecto a los criterios del 2010 se encuentran (Thompson et al. 2018):

- **Papel de las BOCs en el LCR:** La presencia de BOCs en el LCR puede sustituir a la DIT para el diagnóstico de la EM cuando en el SCA se cumple la DIS mediante evidencia clínica o RM.
- **Consideración de lesiones sintomáticas:** Los criterios del 2010 no permitían la consideración de las lesiones sintomáticas en el tronco del encéfalo o la médula espinal, para evitar el “doble recuento”. En los criterios de 2017 se incluyen las lesiones sintomáticas como evidencia para el cumplimiento de los criterios espaciotemporales, con la excepción de las lesiones en el nervio óptico.
- **Equivalencia entre lesiones corticales y yuxtacorticales:** ambos tipos de lesiones pueden considerarse para la demostración de la DIS, aunque se recomienda cautela debido a la dificultad para detectar lesiones corticales o distinguir las que son debidas a otras causas en los procedimientos de RM al uso.
- **Subtipos de la EM:** Se mantienen los criterios McDonald 2010 para la EMPP con la inclusión de lesiones tanto sintomáticas como asintomáticas y la consideración de las lesiones corticales (Tabla 7). Se recomienda que la clasificación del curso de la EM sea establecida de forma provisional en el momento del diagnóstico y revisada periódicamente de acuerdo con la evidencia acumulada en un periodo reciente, por ejemplo, de un año.

Tabla 7. Criterios diagnósticos para la EMPP (Polman et al. 2011; Thompson et al. 2018)

La EMPP será diagnosticada en pacientes que muestren:

1. Un año de progresión de la EM, determinado de forma prospectiva o retrospectiva.
2. Cumplimiento de al menos dos de los siguientes criterios:
 - a. DIS demostrada por la presencia de dos o más lesiones T2 en alguna de las siguientes áreas: periventricular, yuxtacortical, cortical o infratentorial.
 - b. DIS demostrada por 2 o más lesiones en la médula espinal
 - c. Presencia de BOCs en LCR o de un índice elevado de IgG

Un estudio reciente realizado por la agrupación MAGNIMS (Filippi et al., 2022) tuvo el objetivo de comparar los criterios de McDonald 2017 respecto a los de 2010 en

cuanto al rendimiento para establecer el diagnóstico EM y predecir el pronóstico en 785 pacientes con SCA de distintos centros europeos. Los resultados mostraron que a los 36 meses de seguimiento los criterios de 2017 presentaban una mayor sensibilidad (83% vs.66%) aunque menor especificidad (39% vs. 60%). El tiempo medio para el diagnóstico fue significativamente menor con los criterios de 2017 y ambos mostraron una capacidad similar para predecir el grado de discapacidad.

1.7.3. Escalas para la evaluación clínica de la EM

Como se ha comentado, la evaluación clínica en la EM resulta una parte fundamental junto a la exploración con RM y las pruebas de laboratorio, a la hora de establecer el diagnóstico, valorar la progresión de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento.

El pilar de la evaluación clínica lo constituye el uso de medidas objetivas. Las escalas clínicas son instrumentos desarrollados en el contexto de la investigación para la medición de un aspecto determinado de la realidad, los cuales presentan fiabilidad, validez y capacidad para la detección de cambios en los parámetros evaluados (Inojosa et al., 2020).

Las escalas clínicas pueden estar basadas en el juicio clínico, en las cuales, la valoración de los diferentes aspectos se basa en la percepción, conocimiento y experiencia del clínico, o pueden basarse también en el síntoma o característica valorada de acuerdo con la percepción del paciente, siendo estas las escalas de informe del paciente (Riazi, 2006).

La discapacidad es la consecuencia principal del padecimiento de la EM para el paciente. Constituye el área de evaluación clínica más importante para la valoración de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En la actualidad, la *Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS; Kurtzke, 1955; 1983)* es la más utilizada para delimitar el grado de discapacidad causado por la EM en un momento

determinado. Consiste en una escala de evaluación basada en el juicio clínico en la que se explora el estado neurológico en siete sistemas funcionales (visual, tronco encefálico, piramidal, cerebeloso, sensorial, intestinal-urinario y cerebral), la deambulación y el grado de discapacidad. Se trata de una escala ordinal no lineal (el cambio necesario para pasar de un valor a otro no es el mismo entre los diferentes valores de la escala) la cual es valorada desde 0 (exploración neurológica normal) a 10 (muerte debida a la EM). Las puntuaciones de 0 a 3 se basan en el estado neurológico del paciente, de 4 a 6 en la capacidad de deambulación y a partir de 6 puntos, en la habilidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria. En la actualidad, con el objetivo de facilitar su aplicación, se han validado las versiones de aplicación vía telefónica (Solà-Valls et al., 2019) y de autoinforme del paciente (Collins et al., 2016).

Entre los problemas principales en la aplicación de la EDSS, se encuentra la alta variabilidad inter-evaluador. En un estudio reciente, se observó una tasa de desacuerdo del 33%, existiendo un menor grado de coincidencia en la valoración de los diferentes sistemas funcionales (Cohen et al., 2021). La experiencia y el entrenamiento en el uso de la escala y la utilización de recursos estandarizados para la asignación de puntuaciones podrían incrementar la fiabilidad (Cohen et al., 2021). Otros problemas señalados en cuanto al uso de la EDSS han sido (Cohen, Reingold et al., 2012; Inojosa et al., 2020; Meyer-Moock et al., 2014):

- La distribución bimodal de sus puntuaciones, con una baja frecuencia de los valores entre las puntuaciones 3 y 6 de la escala, donde se encuentran los picos de prevalencia.
- Menor sensibilidad al cambio en comparación con otras medidas, sobre todo relacionadas con la movilidad.
- El carácter ordinal de las puntuaciones, donde el cambio en el grado de discapacidad requerido para pasar de 1 a 2 es muy diferente del necesario para pasar de 5 a 6.

- La baja representación de manifestaciones importantes de la EM como el deterioro cognitivo o la fatiga.

A pesar de las cuestiones señaladas, la EDSS sigue constituyendo la medida estándar de la discapacidad en la EM, permitiendo la comunicación entre profesionales, la clasificación de los pacientes en los estudios evolutivos y la comparación de los resultados de los ensayos clínicos (Inojosa et al., 2020).

Otro de los instrumentos más utilizados para valorar la discapacidad en la EM en varias dimensiones es la *Escala Funcional Compuesta de la Esclerosis Múltiple (MSFC)*; Cutter et al., 1999; Fischer et al., 1999). Algunas ventajas con respecto a la EDSS son el menor tiempo de aplicación, su mayor fiabilidad, la inclusión de las principales áreas clínicas de la EM y el carácter cuantitativo de las puntuaciones (Cohen, Reingold et al., 2012). Se compone de tres escalas que permiten la valoración cuantitativa de la deambulación, la funcionalidad de las extremidades superiores y el funcionamiento cognitivo, estas son las siguientes:

- *Test de los 25 pies (T25FT)*: mide el tiempo que tarda el paciente en recorrer una distancia de 25 pies, aportando una medida objetiva de su capacidad de deambulación.
- *Test de los 9 palitos (9-HTP)*: valora la destreza manual a través del tiempo que el paciente tarda en el encajar y extraer nueve palitos en un tablero con nueve agujeros, debiendo realizar la tarea dos veces con cada mano.
- *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*: valora el funcionamiento cognitivo, específicamente la atención, la concentración y la memoria de trabajo, ya que el paciente va escuchando números cada tres segundos que debe ir sumando en serie.

Dado que las tres escalas arrojan puntuaciones respecto a diferentes variables (tiempo en el T25FT y 9-HTP y número de respuestas correctas en el PASAT) los valores arrojados por cada una de ellas son transformados en puntuaciones Z para poder ser

combinadas en la puntuación global de la MSCF. Además, al tratarse de puntuaciones normalizadas permiten conocer cuantas desviaciones típicas se aleja el rendimiento del paciente de la media de la población general. La disfunción cognitiva será superior en la medida que la puntuación sea mayor.

Se ha propuesto remplazar el PASAT por el *Test de Símbolos y Dígitos (SDMT;* Smith, 1982). Este consiste en una tarea de sustitución de símbolos por dígitos que resulta sencilla en personas sin disfunción neurológica. Las respuestas pueden darse de forma oral o por escrito. El tiempo de realización es menor a 5 minutos y es llevado a cabo por el propio paciente, lo que genera un menor estrés que el PASAT.

Tanto la puntuación global como las subescalas de la MSFC han mostrado una adecuada correlación con la EDSS (Meyer-Moock et al., 2014). La menor correlación ha sido observada con el PASAT, observándose una mejora entre la convergencia de ambas medidas cuando se incluye el SDMT (Brochet et al., 2008; Sonder et al., 2014). Uno de los propósitos de la creación de la MSFC fue su uso en los ensayos clínicos, en este sentido la escala presenta una adecuada sensibilidad al cambio que se ha mostrado incluso superior a la de la EDSS en una revisión sistemática (Meyer-Moock et al., 2014).

Respecto al uso de escalas para la evaluación de síntomas específicos, la fatiga es uno de los aspectos con mayor disponibilidad de escalas para su evaluación. Dada su naturaleza subjetiva, las medidas basadas en el informe del paciente son las más utilizadas tanto para evaluar la gravedad, como el impacto de la fatiga en la vida del paciente. Para la valoración de la gravedad de la fatiga, una de las escalas más usadas y estudiadas es la *Escala de Severidad de la Fatiga (FSS;* Krupp et al., 1989) contiene 9 ítems valorados en una escala de 7 puntos. La escala ha mostrado una fiabilidad adecuada en pacientes con EM (Krupp et al., 1989; Learmonth et al., 2013). Un estudio reciente, ha señalado que un cambio de 0,45 puntos en la FSS como la diferencia mínima con importancia clínica en la evolución de la fatiga en la EM (Rooney, McFadyen et al., 2019). Por otro lado, la *Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM (MFIS)* contiene 21 ítems que valoran los efectos de la fatiga en la dimensión, física, psicosocial y cognitiva del paciente en el mes anterior. En las Guías de Práctica Clínica del Consejo

de Esclerosis Múltiple se recomendó el uso de la MFIS para su uso tanto en la práctica clínica, como en la investigación (Multiple Sclerosis Council, 1998). El cambio mínimo clínicamente significativo en esta escala se sitúa en 4 puntos (Rooney, McFadyen et al., 2019) presentando una elevada fiabilidad (Learmonth et al., 2013). Recientemente, Strober et al. (2020) han desarrollado los baremos normativos para la MFIS teniendo en cuenta variables como el género, la edad y el nivel educativo.

El grado de dolor experimentado por el paciente también es objeto de medición en la EM. Las medidas utilizadas evalúan aspectos como la intensidad, duración, el tipo de dolor y su impacto en la vida diaria del paciente (Yilmazer et al., 2022). Entre las escalas más utilizadas se encuentra la Escala Visual Analógica (EVA) donde la persona puntúa su grado de dolor de 0 a 10 en una línea de 10 centímetros (Tyson & Brown, 2014), la escala PainDETECT para determinar el tipo y localización del dolor (De Andrés et al., 2012) o el Cuestionario McGill de dolor que evalúa aspectos afectivos y sensoriales del dolor (Lázaro et al., 2001).

Para la valoración del impacto de la EM en la vida del paciente, el constructo empleado con mayor frecuencia es la calidad de vida. La OMS define la calidad de vida como la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura en la que vive y en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones (Whoqol Group, 1995). La medición de la calidad de vida resulta de particular interés en la evaluación de enfermedades crónicas. Se trata de una medida centrada en la persona, se puede utilizar como marcador de la mejoría y tiene en cuenta numerosos aspectos de la vida del individuo (Ysrraelit et al., 2017). El impacto de la EM sobre la calidad de vida de quien la padece ha motivado el desarrollo de instrumentos específicos para evaluar la calidad de vida en esta población. Por ejemplo, el *Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple (MSQOL-54; Vickrey et al., 1995)* fue diseñado para abordar la necesidad de instrumentos de calidad de vida que evaluarán aspectos relacionados con el estado de salud del paciente con esta enfermedad. Se trata de un instrumento multidimensional que combina aspectos generales de la calidad de vida, con aspectos relacionados específicamente con la EM. Se trata de una escala

ampliamente utilizada, validada en numerosos idiomas y con buenas propiedades psicométricas (Giordano et al., 2021).

Un aspecto muy relacionado con la calidad de vida que también se ve muy afectado en la EM es el sueño, este resulta fundamental para el bienestar físico, cognitivo y emocional (Buysse, 2014). Los problemas de sueño son muy comunes entre los pacientes con EM, llegando a ser significativamente más prevalentes que en la población general (Bamer et al., 2008). Entre los trastornos de sueño presentes en la EM encontramos el insomnio, los trastornos del sueño relacionados con el movimiento y la respiración, o los trastornos del ritmo circadiano (Sakkas et al., 2019). La información aportada por el paciente es una de las fuentes principales para valorar el sueño, encontrando en las escalas de sueño una forma de medición objetiva de estos problemas. Por ejemplo, el *Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI)*; Buysse et al., 1989) es un cuestionario autoinformado por el paciente que se utiliza para valorar la calidad del sueño en el último mes. Evalúa siete dimensiones del sueño, calidad subjetiva, latencia de inicio del sueño, duración, eficiencia, alteraciones del sueño, uso de medicación hipnótica y disfunción diurna. Las propiedades psicométricas del PSQI en pacientes con EM han sido examinadas en un estudio reciente mostrando una adecuada fiabilidad (Jerković et al., 2022). Otro instrumento utilizado en EM es la *Escala de Somnolencia de Epworth (ESE)*; Johns, 1991), la cual ha sido utilizada en más de 50 estudios con pacientes de EM (Popp et al., 2017). Consta de ocho preguntas acerca de la probabilidad de quedarse dormido en diferentes situaciones, haciendo énfasis en la diferenciación de la somnolencia con la fatiga.

Por último, la evaluación de los síntomas y trastornos psiquiátricos es otra importante área de evaluación en la EM, siendo realizada principalmente a través del uso de entrevistas y escalas clínicas específicas. Dado que el estudio de las afecciones psiquiátricas en la EM constituye el objetivo principal de la presente tesis doctoral, la evaluación de estas será abordada en profundidad más adelante.

1.8. Tratamiento de la EM

Un abordaje integral de la EM debe incluir terapias modificadoras del curso de la enfermedad, intervención en brotes agudos, manejo de la comorbilidad, control de síntomas específicos, intervención psiquiátrica y psicológica, estrategias de rehabilitación y modificaciones en el estilo de vida (McGinley et al., 2021).

1.8.1. Terapias modificadoras del curso de la enfermedad (TME)

Gracias a las TME, en la actualidad es posible reducir el número de recaídas, así como retrasar o prevenir la acumulación de discapacidad en la EM. El interferón-beta 1b (IFN- β 1b) fue el primero de estos medicamentos en ser aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1993 (McGinley et al., 2021).

En la actualidad, las TME disponibles presentan diferentes mecanismos de acción y rutas de administración. En general, se han establecido dos enfoques principales de intervención basados en la eficacia y los riesgos de cada uno de los fármacos (Ontaneda et al., 2019):

- La estrategia de escalado terapéutico. Consiste en comenzar la intervención con fármacos de moderada eficacia (ej., IFN- β) pero con un perfil más seguro en cuanto a efectos adversos e ir escalando, en caso necesario, hacia la administración de terapias más eficaces, pero con más y más graves efectos adversos.
- La estrategia de administrar terapias de alta eficacia desde el inicio de la enfermedad intenta prevenir las recaídas y la progresión de la enfermedad asumiendo un mayor riesgo de efectos adversos graves (evaluando el balance riesgo-beneficio para el paciente).

La clasificación europea distingue entre tratamientos de primera línea (presentan mayor seguridad, pero menor eficacia) y tratamientos de segunda línea

(mayor eficacia y menor seguridad). Los tratamientos de segunda línea se podrían utilizar tras el fracaso de un fármaco de primera línea o de forma inicial en casos de EM de inicio agresivo (Montalban et al., 2018).

En la Tabla 8 se presentan las TME aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento. La elección del tratamiento estará también determinada por las características individuales del paciente como edad, sexo, comorbilidades, expectativas, estilo de vida, planificación del embarazo, etc. (Ghezzi, 2018).

En las guías de práctica clínica para el tratamiento de la EM recientemente publicadas por la Asociación Alemana de Neurología se establecen tres categorías de eficacia de los fármacos de acuerdo con sus efectos sobre reducción de tasa anual de brotes (TAB) (Mokry et al., 2022):

- Categoría 1: reducción de la TAB entre 30 - 50% vs placebo (IFN- β , acetato de glatirámico, dimetilfumarato, teriflunomida).
- Categoría 2: reducción de la TAB de 50 - 60% vs placebo (cladribina, fingolimod, ozanimod, ponesimod)
- Categoría 3: reducción de la TAB de > 60% vs placebo o > 40% vs TME de categoría 1 (natalizumab, alemtuzumab, anticuerpos monoclonales contra el antígeno CD20 como ocrelizumab u ofatumumab)

Se recomienda seleccionar una u otra categoría de fármacos en función del nivel de actividad en la EM y la presencia de factores de pronóstico negativo, pudiendo iniciarse el tratamiento con un TME de categoría 2 (cladribina, fingolimod, ozanimod) o categoría 3 (alemtuzumab, natalizumab, ocrelizumab) en pacientes con alto nivel de actividad y mal pronóstico de la EM (Bayas et al., 2021).

Asimismo, el tratamiento con TME puede administrarse a pacientes con SCA siguiendo las mismas consideraciones (Montalban et al., 2018; Bayas et al., 2021). Las guías de práctica clínica propuestas por la Academia Americana de Neurología realizan recomendaciones similares (Rae-Grant et al. 2019). Respecto al tratamiento de la EMPP

con DMT, las guías clínicas comentadas recomiendan la administración de ocrelizumab (Ghezzi, 2018) que es el único fármaco aprobado en la actualidad para este subtipo (European Medicines Agency, 2018).

Durante el curso del tratamiento los pacientes deben ser monitorizados para la valoración de la presencia de actividad de la enfermedad (combinando medidas clínicas y RM) y de la seguridad del medicamento (Montalban et al., 2018). En la consideración de la actividad clínica de la enfermedad se emplean los términos NEDA (no evidencia de actividad clínica de la enfermedad) o NEDA-3 (no evidencia de nuevos brotes o recaídas, progresión de la discapacidad o actividad en RM), el cual ha pasado a convertirse en objetivo del tratamiento de la EM en los últimos años (Giovannoni et al., 2017; Prosperini et al., 2021).

1.8.2. Tratamiento de los brotes agudos y los síntomas específicos

Aunque el objetivo de las TME es prevenir la ocurrencia de recaídas, esto no siempre es posible y se hace necesaria la utilización de tratamientos para atajar las exacerbaciones agudas de la EM especialmente cuando se trata de episodios moderados o graves con impacto significativo en la vida del paciente. Para las recaídas moderadas o graves, el tratamiento de primera línea suelen ser corticosteroides, metilprednisolona intravenosa en dosis de 500 a 1000 mg durante 3 a 5 días para acelerar la recuperación de la recaída (Romero-Delgado et al., 2019) o por vía oral (Martinelli et al., 2009; Sellebjerg et al., 1998). Sólo y si los brotes son graves y refractarios, se utilizaría el tratamiento con plasmaféresis (McGinley et al., 2021).

Asimismo, el tratamiento de síntomas específicos (ej., dolor, síntomas motores, psiquiátricos, problemas de sueño, fatiga, etc.) requiere un abordaje integral que puede incluir tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos (fisioterapéuticos, psicológicos, etc.). En apartados posteriores se profundizará en el tratamiento de los síntomas de ansiedad y depresión, objeto de estudio de la presente tesis doctoral.

Tabla 8. Tratamientos modificadores de la EM aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (basada en Hauser & Cree, 2020; McGinley et al., 2021)

Fármacos de 1ª línea	Mecanismos de acción	Eficacia	Efectos adversos	Indicación
Interferón-beta (IFN-β) (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993)	Interferón. Promueve la respuesta antiinflamatoria inhibiendo la proliferación y filtración al SNC de las células T. Otros desconocidos.	Reducción de la TAB del 34%	Frecuentes: dolor de cabeza, síntomas gripales, reacción zona de inyección, leucopenia Infrecuentes: toxicidad hepática	Tratamiento de la EMRR y el SCA
Acetato de glatirámico (AG) (Johnson et al., 1995)	Aminoácido copolímero. Favorece el equilibrio entre citocinas inflamatorias y reguladoras	Reducción de la TAB del 29%	Frecuentes: reacción zona de inyección, ansiedad, palpitaciones Infrecuentes: necrosis, lipoatrofia	Tratamiento de la EMRR y el SCA
Teriflunomida (TF) (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011)	Inhibidor de la enzima dihidro-oratato deshidrogenasa induciendo la citóstasis de células autorreactivas	Reducción de la TAB cerca del 30%	Frecuentes: Cefalea, diarrea, náuseas, alopecia, aumento transaminasas Infrecuentes: toxicidad hepática, teratogenicidad	Tratamiento de la EMRR
Dimetilfumarato (Gold et al., 2012; Naismith et al., 2020)	Fumarato. Activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 derivado de eritroide 2 (Nrf2).	Reducción de la TAB entre el 34% y el 53%	Frecuentes: enrojecimiento de la piel, diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos Infrecuentes: toxicidad hepática, infecciones, LMP	Tratamiento de la EMRR

Interferón beta 1a pegilado (Calabresi et al., 2014)	Interferón. Promueve la respuesta antiinflamatoria inhibiendo la proliferación y filtración al SNC de las células T. Otros desconocidos.	Reducción de la TAB del 28%	Frecuentes: reacción zona de inyección, eritema, síntomas gripales, pirexia y cefalea Infrecuentes: neumonía, infección del tracto urinario	Tratamiento de la EMRR y el SCA
Fármacos de 2ª línea	Mecanismos de acción	Eficacia	Efectos adversos	Indicación
Natalizumab (NTZ) (Polman et al., 2006)	Anticuerpo monoclonal humanizado. Se une a la subunidad $\alpha 4$ de la integrina inhibiendo la entrada de linfocitos al SNC	Reducción de la TAB del 68%	Frecuentes: cefalea, fatiga, artralgia, malestar abdominal, infección trasto urinario, infección respiratoria de las vías bajas Infrecuentes: LMP, hepatotoxicidad, herpes, reacciones de hipersensibilidad	Tratamiento de la EMRR con evolución rápida o agresiva
Fingolimod (Kappos et al., 2010)	Inhibidor de los receptores de esfingosina- 1- fosfato impidiendo la filtración de linfocitos al SNC	Reducción de la TAB entre 48% y 60%	Frecuentes: cefalea, aumento transaminasas, dolor de espalda, hipertensión Infrecuentes: Infecciones, LMP, edema macular, toxicidad hepática, bradicardia, bloqueo auriculo-ventricular, efectos respiratorios	Tratamiento de la EMRR con evolución rápida o agresiva
Alemtuzumab (Cohen, Coles, et al., 2012; Coles et al., 2012)	Anticuerpo monoclonal humanizado. Se une al antígeno CD52+ de los linfocitos induciendo la muerte celular	Reducción de la TAB entre 49% y 69%	Frecuentes: erupción, cefalea, reacción a la perfusión, trastorno tiroideo, infecciones, herpes Infrecuentes: trastornos autoinmunes, infección por VPH, LMP, riesgo de malignidad	Tratamiento de la EMRR con evolución rápida o agresiva

Mitoxantrona (Goodin et al., 2003)	Inhibidor de la topoisomerasa tipo II	Reducción de la TAB del 61%	Frecuentes: náuseas, amenorrea, depresión de médula ósea Infrecuentes: toxicidad cardíaca, leucemia mieloide secundaria	EMSP Actualmente en desuso
Ocrelizumab (Hauser et al., 2017)	Anticuerpo monoclonal humanizado. Se une al antígeno CD20+ de los linfocitos B induciendo la muerte celular	Reducción de la TAB entre 46% y 47%	Frecuentes: Reacciones a la perfusión, infecciones del tracto respiratorio superior, herpes Infrecuentes: reactivación de la hepatitis B, LMP, riesgo neoplásico	Tratamiento de la EMRR activa Tratamiento de la EMPP
Cladribina (Giovannoni et al., 2010)	Análogo de la purina. Afecta la proliferación de linfocitos induciendo la muerte celular a través de citotoxicidad	Reducción de la TAB del 58%	Frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, linfocitopenia, náuseas, dolor de espalda Infrecuentes: riesgo neoplásico, teratogenicidad, tuberculosis pulmonar, herpes, LMP	Tratamiento de la EMRR con evolución rápida o agresiva
Ozanimod (Cohen et al., 2019; Comi et al., 2019)	Bloquea la acción de los receptores esfingosina-1-fosfato sobre los linfocitos	Reducción de la TAB en comparación con el interferón	Frecuentes: nasofaringitis, herpes, incremento enzimas hepáticas, dolor de cabeza, hipertensión. Infrecuentes: edema macular, hipersensibilidad.	Tratamiento EMRR activa
Ponesimod (Kappos et al., 2021)	Bloquea las células T y B dentro de los ganglios linfáticos, uniéndose a el receptor esfingosina-1-fosfato	Reducción del 30% en la TAB en comparación con la TF	Frecuentes: nasofaringitis y otras infecciones, incremento enzimas hepáticas, ansiedad, depresión, migraña, hipertensión Infrecuentes: bradicardia, boca seca, hiperpotasemia.	Tratamiento EMRR activa
Siponimod (Kappos et al., 2018)	Bloquea la acción de los receptores esfingosina-1-fosfato sobre los linfocitos	Mayor retraso de la progresión de la enfermedad en	Frecuentes: dolor de cabeza, hipertensión, herpes, mareo, temblores, incremento enzimas hepáticas Infrecuentes: carcinoma	Tratamiento EMSP activa

		comparación con el placebo		
Diroximel fumarato (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012)	Aumenta el efecto de la proteína Nrf2 aumentando la producción de antioxidantes	Reducción de la proporción de pacientes con recaídas y de la TAB en comparación con el placebo	Frecuentes: sofocos y problemas gastrointestinales (como diarrea, náuseas y dolor en la zona abdominal). Infrecuentes: trombocitopenia, hipersensibilidad	Tratamiento EMRR activa
Ofatumumab (Hauser et al., 2020)	Anticuerpo monoclonal que tiene efectos sobre la CD20 en la superficie de las células B, reduciendo su actividad	Reducción de la TAB en más del 50% en comparación con la TF	Frecuentes: infecciones del tracto respiratorio superior y urinarias, herpes oral, descenso de la inmunoglobulina M en sangre	Tratamiento EMRR activa

TAB: tasa anual de brotes. LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva. VPH: virus del papiloma humano.

1.9. Curso y pronóstico de la EM

Resulta complicado predecir la evolución de la EM en un paciente determinado, ya que la variabilidad de la presentación clínica es elevada y el pronóstico está determinado por numerosos factores.

1.9.1. Historia natural

Aunque en la actualidad el curso de la EM se ha visto afectado de forma favorable por la aparición de las TME, resulta necesario conocer la evolución natural de la enfermedad, entre otros motivos, para obtener información acerca del pronóstico o contar con datos de comparación de la eficacia de los tratamientos. Los estudios clásicos de historia natural aportan datos del seguimiento a largo plazo de cohortes de pacientes no tratados con TME.

Tremlett et al. (2010) llevaron a cabo una revisión de los estudios de historia natural en la EM en la que informaron, entre otros, de los siguientes hallazgos acerca de la evolución de la enfermedad.

- Los estudios realizados hasta principios del siglo XXI han mostrado una evolución relativamente rápida de la EM, en la que aproximadamente el 50% de los pacientes necesitaban ayuda para caminar cien metros entre los 15 o 20 primeros años desde inicio de la enfermedad, variando el tiempo medio hasta alcanzar una discapacidad de 6 en la EDSS entre los 15 y los 32 años. La variabilidad entre los resultados de los estudios podría explicarse por factores relacionados con el diseño de los estudios, la medición de los resultados y las características de las cohortes.

- Respecto a la conversión de la EMRR a EMSP el tiempo medio informado por los pocos estudios existentes es aproximadamente de 20 años, siendo esta evolución más rápida en el sexo masculino.
- El curso evolutivo de la EMPP ha mostrado una alta heterogeneidad respecto al número de años para llegar a una puntuación de 6 en la EDSS, variando entre 6 y 20 años y mostrando una evolución más lenta en los estudios más recientes.

Uno de los modelos explicativos de la progresión de la enfermedad es la Teoría del Umbral (Leray et al., 2010) según la cual existen dos fases diferenciadas en la evolución de la EM. En una primera fase, la progresión de la discapacidad estaría relacionada con las lesiones inflamatorias focales. La duración de esta fase presentaría variabilidad entre pacientes en función de sus características clínicas y demográficas (número de episodios, género, edad de inicio, nivel de recuperación tras el brote, etc.). Sin embargo, una vez alcanzado un nivel de discapacidad EDSS de 3, el paciente entraría en una segunda fase donde la discapacidad ya no depende de la inflamación focalizada y, por lo tanto el número de recaídas, sino del nivel de atrofia y neurodegeneración. En esta fase, la discapacidad tiene un carácter irreversible y avanza con un patrón similar en los diferentes pacientes (Conway & Cohen, 2010).

En relación con lo anterior, se ha discutido el papel de los brotes sobre la progresión de la discapacidad a largo plazo. En general, se ha observado que un mayor grado de remisión tras el episodio y un menor número de brotes en los primeros años de la EM se asocian a una progresión más lenta de la discapacidad o a un mayor tiempo hasta la conversión a EMSP (Confavreux et al. 2003; Debouverie et al. 2008; Runmarker & Andersen 1993; Weinshenker et al. 1991). Con el paso de los años el efecto de las recaídas sobre la acumulación de discapacidad va disminuyendo (Tremlett et al. 2009). Se considera que existen dos mecanismos a través de los cuales los pacientes acumulan discapacidad: debido a la acumulación gradual de discapacidad debido a una recuperación incompleta después de un brote o RAW (del inglés *relapse-associated worsening*) o a una progresión de discapacidad constante e independiente de la actividad en brotes o PIRA (del inglés *progression independent of relapse activity*),

siendo el PIRA característico del empeoramiento de la EM progresiva (primaria y secundaria) (Kappos et al., 2018; 2020; Lublin et al., 2022; Kappos et al., 2020). Se ha establecido que el PIRA comienza de forma temprana en todos los fenotipos de la enfermedad, incluidas las formas recurrentes-remitentes, y que se va convirtiendo en el principal responsable de la discapacidad conforme la enfermedad va evolucionando (Lublin et al., 2022) mientras que los brotes se relacionan sólo con acúmulo de discapacidad en le EM temprana (Koch-Henriksen et al., 2021).

En cuanto a la esperanza de vida de los pacientes con EM, esta se ha visto afectada tanto por el aumento de la esperanza de vida en la población general en las últimas décadas, como por los avances en el abordaje de la enfermedad (MSIF, 2020). De acuerdo con los datos más recientes, se estima que las personas con EM viven en promedio unos 7 años menos que las personas de la población general, situándose la edad media de esperanza de vida alrededor de los 75 años (Lunde et al., 2017; Palmer et al., 2020). Las causas que provocan el fallecimiento en mayor medida en los pacientes con EM son las enfermedades cardiovasculares, el suicidio y las infecciones (Manouchehrinia et al., 2016). Como se ha comentado, los datos publicados acerca de la eficacia de las TME a largo plazo apuntan hacia un impacto beneficioso en las tasas de mortalidad (Chalmer et al., 2018; Goodin et al., 2012).

Por último, se ha hipotetizado la existencia de una EM “benigna” tras la observación de pacientes que presentan escasa acumulación de discapacidad y progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo. El criterio establecido para la consideración de este subtipo es la permanencia en EDSS 3 al cabo de 10 años tras el diagnóstico (Lubling et al., 2014, Oh et al., 2018; Reynders et al., 2017). Aunque algunos autores han puesto en duda los criterios de definición e incluso su existencia, en parte por la posibilidad de síntomas no adecuadamente valorados por la EDSS (Correale et al., 2012).

1.9.2. Efecto de las TME sobre el curso de la EM

Aunque uno de los propósitos principales de las TME es la prevención de la acumulación de la discapacidad a largo plazo, los ensayos clínicos suelen realizar seguimientos a corto plazo a los pacientes, no pudiendo proporcionar información sobre los fenómenos progresivos de la EM. Además, las TME llevan aplicándose poco más de dos décadas y es por ello, que son aún pocos los estudios que están aportando información sobre el impacto de las TME en el curso de la EM a largo plazo.

Serana et al. (2014) en un seguimiento longitudinal de 118 pacientes tratados con IFN- β , encontraron que mayores niveles de proteína A resistente a mixovirus, un marcador de la actividad biológica del IFN- β , se asociaron a una reducción del riesgo de progresión de la discapacidad a corto plazo (entre 6 y 24 meses), incluso en los casos que en los que los fármacos no impidieron la ocurrencia de recaídas. En una amplia cohorte de pacientes seguidos durante diez años, la exposición acumulada a los tratamientos se asoció a un menor nivel de discapacidad (Jokubaitis et al., 2016). En otro seguimiento de 10 años de 417 pacientes tratados con TME, se observó que aproximadamente a los 16 años en promedio desde el inicio de la enfermedad solo poco más del 10% de los pacientes habían alcanzado una EDSS de 6 y el 18% habían evolucionado a EMSP (Cree et al., 2016). Más recientemente, Chalmer et al. (2018) compararon el tiempo desde el inicio del tratamiento con TME hasta la progresión a EDSS 6 y la mortalidad entre dos amplias cohortes de pacientes: con inicio temprano del tratamiento con TME (dentro de los 2 años desde el inicio de la enfermedad) o con inicio tardío (entre los 2 y 8 años). Los resultados mostraron que los pacientes con inicio tardío del tratamiento presentaron una tasa de riesgo para la EDSS 6 un 42% superior a los pacientes de inicio temprano de la terapia, mientras que el riesgo de mortalidad fue un 38% superior en los pacientes de inicio tardío.

En cuanto a los efectos de las TME sobre la progresión de la discapacidad en los ensayos clínicos una revisión de metaanálisis concluye que en comparación con el placebo las TME reducen significativamente la progresión de la discapacidad. Sin embargo, los datos de seguimiento a largo plazo en los ECAs son escasos, siendo además los seguimientos menores a tres años en la mayoría de los estudios (Claflin et al., 2018).

A pesar de la escasez de datos, parece claro que la aparición de las TME ha marcado un nuevo rumbo en el pronóstico y la evolución de la EM. En este sentido, las terapias permitirían el retraso del inicio de la fase progresiva ya que la evidencia sugiere que una vez da comienzo esta fase los fármacos presentarían una menor eficacia (Feinstein et al., 2015). De hecho, hasta el momento solo ocrelizumab ha mostrado efectos en formas primarias progresivas de la EM, demostrando mayores beneficios que el placebo en el seguimiento a los 6 años en pacientes tratados en los ensayos clínicos (Montalban et al., 2016). Será necesario esperar para observar el impacto a largo plazo de ocrelizunab sobre la evolución de la discapacidad en la EMPP (Wolinsky et al., 2020).

1.9.3. Factores pronósticos

Como se ha comentado, la heterogeneidad de la presentación clínica de la EM dificulta el pronóstico de la evolución de un paciente en concreto. Por este motivo, la identificación de factores que pronostiquen el curso de la enfermedad ha constituido una importante área de investigación en la EM. Para un mejor entendimiento, estos factores pueden clasificarse en demográficos, clínicos, radiológicos y ambientales.

- **Factores demográficos:** Respecto al género, como se ha comentado, la EM es una enfermedad autoinmune con preponderancia en el sexo femenino (MSIF, 2020). Sin embargo, en cuanto a la evolución de la enfermedad, se ha observado que los varones presentan un peor pronóstico, presentando una progresión más rápida de la discapacidad (Damasceno et al., 2013; Debouverie, 2009; Degenhardt et al., 2009; Langer-Gould et al., 2006). En relación con la edad, un inicio más temprano de la enfermedad es predictor de un menor grado de discapacidad a largo plazo (Langer-Gould et al., 2006; Zhang et al., 2020).
- **Factores clínicos:** Existe una alta coincidencia entre los estudios acerca del impacto negativo de las recaídas en los primeros años de la enfermedad, siendo predictores de un peor pronóstico la recuperación parcial o incompleta del primer brote (Bsteh et al., 2016; Degenhardt et al., 2009; Langer-Gould et al.,

2006; Zhang et al., 2020), un menor tiempo entre el primer y el segundo brote (Degenhardt et al., 2009; Langer-Gould et al., 2006) y un mayor número de recaídas en los primeros años de enfermedad (Damasceno et al., 2013; Degenhardt et al., 2009; Jokubaitis et al., 2016; Zhang et al., 2020). En cuanto a los síntomas iniciales, los resultados presentados respecto a las diferentes alteraciones han sido contradictorios, en general, la presencia de problemas esfinterianos ha resultado un predictor de pronóstico desfavorable (Langer-Gould et al., 2006). La presencia de síntomas motores y cerebelosos, así como la alteración simultánea de varios sistemas funcionales han demostrado ser factores de pronóstico negativo, aunque en otros estudios no se ha encontrado que influyeran desfavorablemente (Degenhardt et al., 2009). La presencia de depresión y deterioro cognitivo se ha asociado a un mayor grado de discapacidad en un seguimiento de diez años (Bsteh et al., 2016).

- **Radiológicos:** La presencia de múltiples lesiones Detectadas en las secuencias T2 de la RM al inicio de la enfermedad incrementa el riesgo de acumulación de discapacidad futura (Kuhle et al., 2015; Tintore et al., 2015). La observación en RM de lesiones en la médula espinal se ha mostrado como un importante factor pronóstico en los últimos años; además de constituir un importante indicador de la conversión a EM en el SCA (Wattjes et al., 2021), también incrementa el riesgo de acumulación de discapacidad incluso a corto plazo, aumentando el riesgo conforme aumenta el número de lesiones espinales (Arrambide et al., 2018).
- **Biomarcadores:** En un estudio reciente que incluyó a más de 1000 pacientes, la presencia de BOCs en pacientes con SCA aumentó el riesgo tanto de conversión a EM como de mayor discapacidad (Tintore et al., 2015). Recientemente, se está estudiando el valor pronóstico de nuevos biomarcadores como los neurofilamentos de cadena ligera, la chitinasa3-like 1, o las proteínas de choque térmico 70 y 90 (Sapko et al., 2020). Durante las últimas dos décadas, se ha incrementado el interés en la utilidad de las proteínas de neurofilamento como biomarcador del daño axonal en el SNC. La actividad lesional en la EM provoca la

liberación de neurofilamentos en el plasma sanguíneo y el LCR, encontrando por lo tanto un incremento de los niveles de neurofilamentos especialmente en las fases activas de la enfermedad. Además, se ha observado que mayores niveles de neurofilamentos se asocian a mayor gravedad, discapacidad y deterioro cognitivo, observándose una reducción de sus niveles ante la administración de TME (Preziosa et al., 2020)

- **Ambientales:** Uno de los factores de mal pronóstico de la EM encontrado con frecuencia en los estudios es el consumo de tabaco, que se asocia a un mayor grado de discapacidad (Briggs et al., 2019; Paz-Ballesteros et al., 2017) y a una reducción del tiempo para conversión a EMSP por cada año que el paciente continúa fumando tras el diagnóstico (Ramanujam et al., 2015). Asimismo, los cambios estacionales en la exposición a la luz solar y la suplementación con vitamina D han resultado predictores de la actividad de la enfermedad (Fuh-Ngwa et al., 2021). Otros factores ambientales, como la dieta o la contaminación del aire, no han mostrado una relación clara con la progresión de la enfermedad (Waubant et al., 2019).

1.10. Aficciones psiquiátricas en la EM

El neurólogo Jean-Martin Charcot, señaló en 1877 que los pacientes con EM podían presentar alteraciones comportamentales. Charcot describió estas manifestaciones como risa y llanto patológicos, euforia, manía, alucinaciones y depresión. También afirmó que esos pacientes podían mostrar deterioro de la memoria y de las facultades intelectuales (Butler & Bennett, 2003). Desde ese momento, numerosos estudios han intentado abordar la comorbilidad psiquiátrica en la EM. Cottrell y Wilson (1926) identificaron síntomas afectivos en una muestra de 100 pacientes con EM. Poco después, Ombredane clasificó en tres categorías la patología psiquiátrica en la EM: estado mental esclerótico, que incluía deterioro cognitivo y afectivo, demencia y psicosis, afirmando que los síntomas psiquiátricos se relacionaban

con la existencia y distribución de las placas (Berríos & Quemada, 1990). Con el paso de los años, la literatura sobre este tema ha aumentado exponencialmente. En la actualidad, los datos de registros médicos comunitarios han mostrado que los pacientes con EM presentan mayores tasas de ocurrencia de diversos trastornos psiquiátricos en comparación con la población general (Marrie, Fisk et al., 2013).

La depresión es la afectación psiquiátrica más frecuente en la EM y la que más atención ha recibido por parte de la investigación. A pesar de que los trastornos y síntomas de ansiedad son también comunes en las personas con EM y más prevalentes que en la población general, estos han sido objeto de atención en un menor número de estudios. Ambas patologías serán abordadas en profundidad en los siguientes apartados.

Respecto a otros problemas psiquiátricos, el trastorno bipolar tiene también cierta presencia en los pacientes con EM. Un reciente metaanálisis mostró una prevalencia vital del trastorno del 8,4% (Joseph et al., 2021), habiéndose observado en estudios de casos y controles, prevalencias superiores en pacientes con EM que en personas de la población general (Carta et al., 2014). En los pacientes con trastorno bipolar se han hallado diversas alteraciones a nivel cerebral (Vita et al., 2009) existiendo un mayor vacío de conocimiento en cuanto a los cambios cerebrales de pacientes con EM y trastorno bipolar. Algunas hipótesis etiológicas acerca de la presencia de episodios maníacos y depresivos en los pacientes con EM se basan en la evidencia de placas en áreas de la región temporal (Feinstein et al., 1992), las observaciones de lesiones T2 en sustancia blanca periventricular, el cuerpo caloso y en áreas subcorticales (Sidhom et al., 2014), y más recientemente a un menor volumen de los núcleos lenticular y de accumbens (Lorefice et al., 2020).

Estudios epidemiológicos han arrojado información acerca de la prevalencia de los síntomas psicóticos en personas con EM, mostrando que puede ser hasta tres veces superior que la observada para la población general (Kosmidis et al., 2010). Las tasas estimadas han variado desde el 0,41% al 7,4% (Marrie, Fisk et al., 2013). En una revisión reciente de 91 estudios de casos de pacientes con EM y sintomatología psicótica se

observó mayor proporción del sexo femenino y una edad media de los pacientes en torno a los 34 años. En los casos que informaron de los resultados de neuroimagen se observó una preponderancia de lesiones en la región frontotemporal (Camara-Lemarro et al., 2017). Algunos de los síntomas psicóticos informados por pacientes con EM incluyen alucinaciones y delirios, irritabilidad, agitación, trastornos del sueño, grandiosidad, afecto embotado y síntomas poco frecuentes como catatonía y catalepsia transitoria (Kosmidis et al., 2010). La medicación para la EM también podría estar implicada en la aparición de síntomas psicóticos, habiéndose encontrado este tipo de sintomatología en algunos pacientes tratados con IFN- β (Huang et al., 2020; Rupert et al., 2019) o inducida por esteroides (Taştekin et al., 2018). Para el abordaje de los síntomas psicóticos en los pacientes con EM se considera el ajuste de las TME, en el caso de considerar un papel causal de estas en la sintomatología, o el inicio de la intervención con fármacos antipsicóticos (Silveira et al., 2019).

Por otro lado, las lesiones a nivel cerebral se relacionan con cambios en la personalidad, por ejemplo, alteraciones en los circuitos orbital-frontal-subcortical, pueden producir un comportamiento desinhibido y socialmente inapropiado, mientras que alteraciones en los circuitos cingular-anterior-subcortical se asocian a un comportamiento apático e indiferente (Feinstein, 2007). Los resultados basados en el modelo de los cinco factores (Costa & McCrae, 1992) han revelado mayores niveles de neuroticismo y menores de empatía, agradabilidad y conciencia que en personas de la población general (Benedict et al., 2001). Estos rasgos son característicos de las personalidades narcisistas e histriónicas, las cuales fueron las más frecuentes en un estudio de 88 pacientes con EM (Kamal et al., 2018). Más recientemente, un estudio ha analizado nuevas dimensiones de la personalidad, encontrando una menor extraversión y una mayor evitación y melancolía en pacientes con mayores niveles de discapacidad (Davidescu et al., 2021).

El abuso de sustancias también es otro problema relativamente presente en la EM, además el deterioro causado podría ser más acusado en estos pacientes debido al daño ya presente en el SNC y a la interacción con los medicamentos para la EM

(Chwastiak & Ehde, 2007). En cuanto al consumo de alcohol, las tasas de consumo excesivo no parecen superar aquellas observadas en población general, encontrándose una prevalencia vital del consumo abusivo en los pacientes con EM, entre el 14% y el 16% aproximadamente (Bombardier et al., 2004; Quesnel & Feinstein, 2004). Respecto a las consecuencias del consumo de alcohol en los pacientes con EM, este se ha asociado al incremento del deterioro cognitivo, al progreso de la enfermedad y al empeoramiento de problemas motores (Bombardier et al., 2004). Asimismo, los pacientes con EM que presentan abuso del alcohol presentan mayor ansiedad, deterioro en la calidad de vida, ideación suicida y abuso de otras sustancias como el cannabis (Quesnel & Feinstein, 2004). Se estima que entre un 2,5% y un 7,4% de los pacientes con EM presentan abuso de drogas (Marrie et al., 2013). En muchas ocasiones el cannabis es utilizado en un intento de reducir síntomas como el dolor, los temblores o la espasticidad, sin embargo, no existe evidencia de que este aporte beneficios significativos (Fragoso et al., 2020).

1.10.1. Síntomas y trastornos depresivos

La depresión es la condición psiquiátrica más prevalente en la EM, presentando una frecuencia superior en estos pacientes que en la población general (Marrie et al., 2013; Silveira et al., 2019). En la literatura acerca de depresión y EM el término depresión es empleado con mayor frecuencia para referirse a la sintomatología depresiva (síntomas medidos a través de cuestionarios informados por el paciente) que al diagnóstico formal de un trastorno depresivo o del estado de ánimo.

1.10.1.1. Epidemiología de la depresión en la población general

La depresión es una de las condiciones psiquiátricas con mayor prevalencia en la adultez. En uno de los mayores estudios realizados (National Comorbidity Survey-Replication, NCS-R; Kessler et al., 2003), con una muestra estadounidense de más de 9000 habitantes, la prevalencia vital de la depresión mayor diagnosticada mediante la

Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta de la OMS (Composite International Diagnostic Interview – CIDI–; Robins et al., 1988) se situó en el 16%, mientras que la tasa anual superó el 6%. Entre los datos más recientes en la población general antes de la pandemia por enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) encontramos los del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, Ettman et al., 2020) donde se analizó la prevalencia de la sintomatología depresiva en una muestra aleatoria de 5065 adultos estadounidenses en los años 2017 y 2018. De acuerdo con las puntuaciones en el Patient Health Questionnaire–9 (PHQ-9; Kroenke et al., 2001) el 8,5% de la muestra presentó síntomas depresivos clínicamente significativos. Se estimó que un 16% presentaba síntomas de depresión leves, cerca de un 6% síntomas moderados, un 2% moderados-graves y algo menos de un 1% depresión grave. Además, de acuerdo con los datos del estudio COVID-19 and Life Stressors Impact on Mental Health and Well-being (CLIMB), informados por estos mismos autores, las tasas de síntomas depresivos se habrían incrementado considerablemente durante la pandemia por COVID-19, alcanzando un 28% de personas con síntomas significativos y hasta un 52,5% presentarían al menos síntomas depresivos leves (Ettman et al., 2020).

En cuanto a la relación con factores demográficos, las tasas de depresión son consistentemente superiores en mujeres que en hombres (Ettman et al., 2020; Kessler et al., 2003; Leach et al., 2008) presentando las mujeres un riesgo entre 1,3 y 1,7 veces superior (Ettman et al., 2020). Algunas explicaciones a estas diferencias tienen origen cultural, como la mayor predisposición de la mujer a reconocer, expresar e informar de sus estados emocionales (Sanchez-Nuñez et al., 2008). Otras explicaciones de origen fisiológico están relacionadas con los cambios hormonales presentes en el sexo femenino y que tienen como consecuencia alteraciones en el estado de ánimo (Altemus et al., 2014). Respecto a la edad, la adultez joven es la etapa donde se sitúa el pico de inicio de la depresión, aumentando la probabilidad de recurrencia a lo largo de la vida (Kessler et al., 2005; Richards, 2011). Asimismo, un bajo nivel socioeconómico, no estar casado y el desempleo se asocian a un mayor riesgo de depresión (Ettman et al., 2020; Kessler et al., 2003).

1.10.1.1.1. Prevalencia de la depresión en personas con EM

En cuanto a la prevalencia de la sintomatología y los trastornos depresivos en personas con EM, un metaanálisis de 16 estudios informó de una tasa promedio ponderada del 20,6% para los trastornos depresivos, mientras que la prevalencia promedio de 42 estudios para la sintomatología clínicamente significativa fue del 35% (Boeschoten et al., 2017). Los principales estudios realizados al respecto se muestran en la Tabla 9. Como se observa, se da una elevada heterogeneidad entre las tasas de prevalencia. Esta variabilidad podría estar causada principalmente por las diferencias metodológicas entre los estudios. En primer lugar, los hallazgos de estas investigaciones provienen de tres fuentes principales: muestras clínicas de pacientes con EM, muestras comunitarias y datos de los registros médicos y administrativos. En segundo lugar, algunos estudios basan las tasas de prevalencia en el diagnóstico del trastorno de depresión mayor, mientras otros informan de la presencia de síntomas depresivos, reflejando estos últimos tasas superiores. Tercero, la utilización de diferentes instrumentos de medida de la depresión, así como la utilización de distintos puntos de corte o criterios en la misma medida probablemente han conducido a la obtención de diferentes valores de prevalencia.

Tabla 9. Estudios realizados acerca de la prevalencia de depresión y síntomas depresivos en personas con EM

Estudio	País	N	Medida	Resultados
Alhussain et al. (2020)	Arabia Saudí	238	PHQ-9	Síntomas entre moderados y graves 65,12%
Avasarala et al. (2003)	Estados Unidos	120	BDI	Síntomas clínicamente significativos 40,83%
Beiske et al. (2008)	Noruega	140	HSCL-25	Síntomas clínicamente significativos 31%
Chwastiak et al. (2002)	Estados Unidos	739	CES-D	Síntomas clínicamente significativos 41,8% Síntomas entre moderados y graves 29,1%

da Silva et al. (2011)	Portugal	312	HADS	Síntomas clínicamente significativos 10,6%
Dahl et al. (2009)	Noruega	172	HADS	Síntomas clínicamente significativos 25,6%
Engelhard et al. (2022)	Alemania	EMRR: 5255 EMSP: 1050 EMPP: 426	Criterios CIE-10	Diagnóstico de depresión EMRR: 35,0% EMPP: 36,9% EMSP: 43,9%
Espinola-Nadurille et al. (2010)	México	37	SCID	Diagnóstico de depresión 45,9%
Ferrando et al. (2007)	Estados Unidos	225	PHQ-9 SCID	Síntomas clínicamente significativos 19% Diagnóstico de depresión 12%
Fisk et al. (1998)	Canadá	1266	CIDI	Diagnóstico de depresión 4,27%
Gottberg et al. (2007)	Suecia	149	BDI	Síntomas clínicamente significativos 19%
Hakim et al. (2000)	Reino Unido	305	HADS	Síntomas clínicamente significativos 16%
Henry et al. (2019)	Francia	110	HADS	Síntomas clínicamente significativos 17%
Kargarfard et al. (2012)	Irán	EMRR: 180 EMSP: 72 EMPP: 29	BDI	Síntomas entre moderados y graves EMRR: 57,7% EMSP: 76,4% EMPP: 79,3%
Karimi et al. (2020)	Irán	87	DASS-21	Síntomas entre moderados y graves 71,26%
Maric et al. (2021)	Serbia	2725	Diagnóstico clínico	Diagnóstico de depresión 11,82%
Mattioli et al. (2011)	Italia	255	BDI - FS	Síntomas clínicamente significativos 25,5%
McGuigan & Hutchinson (2006)	Irlanda	211	BDI	Síntomas entre moderados y graves 23,3%
Mohr et al. (2007)	Estados Unidos	260	SCID	Diagnóstico de depresión 25,8%

Pandya et al. (2005)	Canadá	47	CIDI	Diagnóstico de depresión 59,6%
Patten et al. (2000)	Canadá	136	CIDI	Diagnóstico de depresión Vital: 22,8% Puntual: 3,7%
Patten et al. (2003)	Canadá	322	CIDI	Diagnóstico de depresión 15,7%
Patti et al. (2003)	Italia	308	BDI	Síntomas entre moderados y graves 24%
Poder et al. (2009)	Canadá	236	HADS	Síntomas clínicamente significativos 9,3%
Seyed-Saadat et al. (2013)	Irán	160	BDI-II	Síntomas entre moderados y graves 59,4%
Smith & Young (2000)	Reino Unido	88	BDI	Síntomas clínicamente significativos 39%
Solaro et al. (2016)	Italia	1011	BDI-II	Síntomas entre moderados y graves 39,9%
Sollom & Kneebone (2007)	Inglaterra	495	CES-D	Síntomas clínicamente significativos 60,2%
Spain et al. (2007)	Australia	580	HADS	Síntomas clínicamente significativos 16%
Sundgren et al., 2013	Suecia	74	BDI	Síntomas entre moderados y graves 6,9%
Tanriverdi et al. (2010)	Turquía	47	BDI	Síntomas clínicamente significativos 66%
Taylor et al. (2018)	Australia	1264	PHQ-9	Síntomas clínicamente significativos 21,7%.
Viguera et al. (2018)	Estados Unidos	4879	PHQ-9	Síntomas clínicamente significativos 29,2%
Williams et al. (2005)	Estados Unidos	451	PHQ-9	Episodio depresivo mayor 22,2%
Wood et al. (2013)	Australia	195	HADS	Síntomas clínicamente significativos 18,5%
Zabad et al. (2005)	Canadá	EMRR: 106 EMPP: 30	CIDI	Diagnóstico de depresión EMRR: 26,4% EMPP: 10%

PHQ-9: Cuestionario de Salud del Paciente-9. BDI: Inventario de Depresión de Beck. HSCL-25: Lista de Verificación de Síntomas de Hopkins-25. CES-D: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos. HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión. SCID: Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del DSM. CIDI: Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta de la OMS. DASS-21: Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés-21. BDI-FS: Inventario de Cribado Rápido de Depresión de Beck para pacientes médicos.

En cuanto a las diferencias de género observadas en la población general (preponderancia de la depresión en el sexo femenino), éstas no han sido informadas de forma tan consistente por los estudios de pacientes con EM, encontrando resultados a favor (da Silva et al., 2011; Patten et al., 2003) y en mayor medida en contra (Beiske et al., 2008; Chwastiak et al., 2002; Dahl et al., 2009; Théaudin et al., 2016; Wood et al., 2013). Es posible que estos hallazgos contradictorios puedan ser debidos a la influencia de la patología cerebral y las alteraciones inmunitarias propias de la EM en el desarrollo de la depresión, los cuales podrían tener un mayor peso que los factores culturales y hormonales implicados en las diferencias de género observadas en población general. Respecto a la asociación entre depresión y edad, los resultados de los estudios realizados en pacientes con EM son inconsistentes, pues en algunos estudios no se ha observado una relación significativa (Kargarfard et al., 2012; Karimi et al., 2020; Wood et al., 2013), otros han informado una tendencia significativa a experimentar mayores niveles de depresión en los pacientes con más edad (da Silva et al., 2011; Seyed-Saadat et al., 2013; Solaro et al., 2016) y otros en pacientes de menor edad (Viguera et al., 2018; Williams et al., 2005). Otras características de los pacientes con EM que han mostrado asociación con mayores niveles de depresión son el desempleo (Alhussain et al., 2020; Beiske et al., 2008; Karimi et al., 2020; Williams et al., 2005), un bajo nivel educativo (Alhussain et al., 2020; da Silva et al., 2011; Seyed-Saadat et al., 2013), un menor nivel de ingresos y no estar casado (Viguera et al., 2018; Williams et al., 2005). Respecto a estos últimos factores, sí se han replicado los hallazgos de la población general.

1.10.1.2. Etiología de la depresión

Son diversas las hipótesis y modelos teóricos establecidos para dar cuenta del origen y desarrollo de los trastornos depresivos. Al igual que en la mayor parte de las afecciones psiquiátricas, la depresión presenta una etiología multicausal, donde interactúan factores genéticos, bioquímicos, ambientales y psicosociales.

- **Hipótesis bioquímicas:** Dentro de los modelos biológicos, las hipótesis relacionadas con la neurotransmisión de monoaminas han sido los modelos predominantes. La *hipótesis monoaminérgica* propone que la causa principal de la depresión es la neurotransmisión deficiente de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y noradrenalina (NA) (Pérez-Caballero et al., 2019). La 5-HT está implicada en la regulación de diversos sistemas corporales afectando al sueño, la alimentación, la función motora, la capacidad sensorial, y el comportamiento (Barnes et al., 2021). Existe amplia evidencia de que la reducción de los niveles de 5-HT provoca la aparición de sintomatología depresiva (Sharp & Barnes, 2020). Esta hipótesis se apoya en los efectos de los ISRS, los cuales aumentan los niveles de este neurotransmisor lo que provoca una mejora en los síntomas depresivos. También se ha observado en personas con depresión y otros trastornos afectivos la alteración del sistema noradrenérgico, concretamente una reducción de la liberación de NA. Los fármacos que inhiben el transportador de la NA, así como las enzimas responsables de su degradación metabólica, como la enzima monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-O-metil transferasa (COMT), tienen un efecto antidepresivo (Brunello et al., 2002). A pesar de su gran impacto, las alteraciones en la neurotransmisión de monoaminas han resultado insuficientes en la explicación del origen de depresión. Otra explicación relacionada con la neurotransmisión es la hipótesis GABAérgica, la cual se apoya en la observación de niveles disminuidos de GABA en el plasma sanguíneo, en el LCR y en la corteza cerebral occipital cingulada anterior y prefrontal (Fogaça & Duman, 2019). Esta alteración en la neurotransmisión GABAérgica podría estar relacionada con un aumento de la disponibilidad de glutamato, el cual

mostraría niveles incrementados en pacientes deprimidos (Fogaça & Duman, 2019). Los fármacos antagonistas de los receptores NMDA glutamatérgicos en las interneuronas corticales inhibitoras del GABA, como la ketamina, provocan un importante incremento del GABA, presentando alta eficacia para reducir los síntomas depresivos, (Milak et al., 2016).

- **Hipótesis inflamatoria de la depresión.** En una importante revisión publicada en la revista *Nature*, Miller y Raison (2016) propusieron un modelo explicativo de la relación entre inflamación y depresión. De acuerdo con estos autores, el sistema inmune del ser humano ha evolucionado durante miles de años en un ambiente con alto nivel de patógenos y alta probabilidad de contraer infecciones. La inflamación y la conducta de “enfermedad” (similar a la conducta depresiva) sirvieron para la supervivencia en la medida que facilitaron la lucha y la evitación de los patógenos. En el mundo moderno, donde las actuales condiciones sanitarias han reducido drásticamente la exposición a los patógenos, la respuesta inflamatoria del sistema inmune resultaría exagerada, produciéndose incluso ante estresores psicosociales (ej., experiencias tempranas adversas, aislamiento social, conflicto interpersonal, etc.). Por lo tanto, un estresor activaría los mecanismos inflamatorios, los cuales de acuerdo con la evidencia científica, se asocian al desarrollo de depresión (Saveanu & Nemeroff, 2012). Son varias las pruebas de esta relación, una es la presencia mayores niveles de citocinas periféricas, como el TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) y la IL-6 en el plasma sanguíneo de pacientes con depresión (Fan et al., 2017; Goldsmith et al., 2016; Nishuty et al., 2019). Asimismo, gran parte de los pacientes con cáncer o enfermedades infecciosas tratados con interferón-alfa desarrollan síntomas depresivos, presentando un aumento de citocinas proinflamatorias (Hoyo-Becerra et al., 2014) y una respuesta exagerada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) con un aumento de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol (Capuron et al., 2003). Por último, otro de los hallazgos que dan apoyo a la hipótesis inflamatoria, es la reducción de los niveles de citocinas en pacientes tratados con antidepresivos (Liu et al., 2020). Respecto a los posibles

mecanismos de acción de las citocinas en el desarrollo de la sintomatología depresiva, se ha señalado que las citocinas inflamatorias pueden conducir a una reducción de la disponibilidad de las monoaminas, a través de diferentes vías, entre otras, fomentando la función de recaptación y provocando una reducción en la síntesis de monoaminas y sus precursores (Miller y Raison, 2016). Asimismo, contribuyen al exceso de glutamato a través de la reducción de la recaptación y la estimulación de la liberación de este y tienen efectos sobre el factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro alterando la integridad neuronal y la neurogénesis (Miller y Raison, 2016). Esta podría ser una de las hipótesis etiológicas con mayor peso a la hora de explicar la alta prevalencia de la depresión en la EM, donde estudios con técnicas de neuroimagen muestran que las citocinas proinflamatorias producen alteraciones, atrofia y la muerte neuronal en determinadas regiones del SNC y que se asocian a la sintomatología depresiva (Feinstein et al., 2014; Masuccio et al., 2021).

- **Factores endocrinos:** Una de las hormonas cuya relación con la depresión cuenta con mayor apoyo empírico es el cortisol, la cual es considerada la hormona del estrés. Como se ha comentado, la capacidad de adaptación al estrés vital juega un papel crucial en el desarrollo de la depresión. El estrés percibido provoca la activación del eje HHA, provocando la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), ACTH y cortisol. En los pacientes con depresión este patrón de respuesta se encuentra alterado, presentando tanto una respuesta de cortisol disminuida, como una recuperación del nivel basal deteriorada (Burke et al., 2005). La investigación ha arrojado datos acerca del papel de los factores endocrinos en el desarrollo de la depresión ya que se han observado anomalías en el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, así como que los pacientes con patologías tiroideas tienen síntomas depresivos (Bauer & Whybrow, 2021). En cuanto a la implicación de las hormonas sexuales, se ha demostrado la asociación de alteraciones en el estado de ánimo con etapas de cambio hormonal como la pubertad, el posparto o la menopausia (Young & Korszun, 2010).

- **Factores genéticos:** La evidencia científica apunta a que la depresión tiene un componente genético no determinístico, existiendo también una influencia de factores ambientales, es lo que se conoce como modelo de diátesis-estrés. Existe sólida evidencia de un mayor riesgo de depresión en familiares, aumentando este a medida que aumenta el grado de parentesco, siendo la heredabilidad informada por un metaanálisis en el caso de gemelos del 37% (Sullivan et al., 2000). Asimismo, la heredabilidad es superior en las mujeres, existiendo también otros factores asociados a un mayor riesgo de depresión en familiares, como una edad temprana de inicio, la recurrencia, la comorbilidad con trastornos de ansiedad y la gravedad del trastorno depresivo (Kendler et al., 2018; Sullivan et al., 2000). Basándose en el conocimiento obtenido en los estudios farmacológicos, los estudios de asociación genética realizados a lo largo de los años han seleccionado determinados genes candidatos y comparado sus frecuencias entre pacientes deprimidos y controles sanos. Estos estudios han dado lugar a la asociación de la depresión con numerosos genes, sin embargo, este enfoque ha resultado controvertido, en parte por la falta de replicación de los hallazgos (Border et al., 2019; McIntosh et al., 2019). Otro enfoque utilizado ha sido el estudio de secuenciación del genoma completo, aunque son pocos los estudios realizados con este diseño se han observado 102 variantes genéticas y más de 200 genes asociados a la depresión, incluyendo algunos de los relacionados con la sinapsis y la neurotransmisión (Howard et al., 2019). Los hallazgos encontrados hasta el momento tan solo permiten concluir con seguridad que en la etiología de la depresión se da una influencia poligénica, donde cada variante tiene una pequeña contribución y que a su vez interactúa con factores ambientales (Macintosh et al., 2019; Shadrina et al., 2018).
- **Modelos psicosociales:** Desde una perspectiva psicológica, los modelos predominantes han puesto el énfasis en el procesamiento de la información del medio para explicar la génesis y el mantenimiento de la depresión. Dentro de este enfoque cognitivo, Aron T. Beck desarrolló su teoría basada en esquemas para explicar la aparición y el mantenimiento de la depresión, y más tarde, de la

ansiedad (Beck, 1987). De acuerdo con este modelo, las personas interpretan la realidad a través de esquemas. Los esquemas incluyen creencias y actitudes acerca de uno mismo, el mundo y el futuro. La depresión se caracteriza por creencias negativas disfuncionales (ej., “no sirvo para nada”, “todos me odian”). Además, los esquemas de las personas deprimidas son inflexibles, absolutos y llevan al individuo a una interpretación sesgada de la realidad. La información es interpretada de forma negativa para una mayor congruencia con los esquemas previos, perpetuando el estado emocional negativo. Estos esquemas disfuncionales se forman debido a experiencias tempranas adversas. De acuerdo con los defensores de esta teoría, esta tiene cabida en el modelo de diátesis-estrés, donde el estrés vital recurrente daría lugar a esta vulnerabilidad cognitiva (Clark & Beck, 2010). Más recientemente, la mediación de los aspectos cognitivos en la asociación entre los eventos vitales estresantes y los síntomas depresivos ha sido corroborada (Łosiak et al., 2019). También desde una perspectiva psicológica, los modelos conductores han intentado explicar el desarrollo y mantenimiento de los síntomas depresivos. Ferster (1973) afirmó que ciertas características de la persona deprimida como el llanto excesivo, la irritabilidad y la autocrítica se asocian con la pérdida de otro tipo de actividades placenteras y reforzantes para el individuo. Es por ello, que el repertorio conductual característico de la depresión lleva a una disminución de la frecuencia de refuerzo positivo y al aumento del refuerzo negativo, que no hace sino perpetuar la sintomatología depresiva. Según Lewinsohn et al. (1976) la reducción de refuerzo positivo podría ocurrir debido a la pérdida de efectividad de refuerzos anteriores, a que un reforzador anterior ya no esté disponible, o a que el individuo ya no tenga la capacidad de acceder a él. Por último, los modelos animales, se han centrado en la relación entre depresión y exposición al estrés. El estrés crónico produce cambios en la neurotransmisión que podrían precipitar la depresión en los humanos (Duman et al., 2016). Entre los modelos animales de inducción de estrés se encuentran los de estrés en la infancia, estrés crónico leve, indefensión aprendida, aislamiento social o estrés inducido por descargas

eléctricas, entre otros. En estos experimentos se han reproducido biomarcadores de la fisiopatología de la depresión en humanos como la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la alteración de la neurotransmisión de glucocorticoides (Augustine et al. 2020).

En el contexto de la EM, las alteraciones cerebrales observadas en la RM, los factores genéticos, inmunológicos y psicosociales y el uso de las TME han sido postulados como los agentes responsables de la génesis de la sintomatología depresiva (Feinstein et al., 2014; Masuccio et al., 2021).

Considerando el daño cerebral producido en la EM debido a la inflamación y a la desmielinización, existe una elevada probabilidad de que la aparición de los síntomas depresivos se asocie a las alteraciones en las diferentes estructuras del cerebro. En este caso, la depresión sería una consecuencia derivada de los mecanismos patológicos de la enfermedad y no una respuesta emocional al impacto de la EM. En este sentido, la RM ha constituido una herramienta fundamental para la obtención de conocimiento acerca del papel causal de las alteraciones cerebrales en el desarrollo de la depresión en los pacientes con EM.

En cuanto a la carga lesional, la mayoría de los estudios han mostrado asociación con la extensión de lesiones T2 y T1, especialmente en las regiones frontales y temporales. El primer estudio en revelar resultados significativos mostró una correlación entre los síntomas depresivos y el área de lesiones T2 hipertensas en el fascículo arquato (Pujol et al., 1997). Más tarde, la sintomatología depresiva se asoció a una mayor extensión de lesiones T2 y T1 en las regiones frontales y a la atrofia en las áreas temporales (Feinstein et al., 2004). Los resultados en relación con las lesiones potenciadas con Gd han arrojado conclusiones contradictorias. Möller et al. (1994) no encontraron una asociación significativa de la depresión con las lesiones que realzan con Gd, Kallaur et al. (2016) observaron una relación inversa y un estudio posterior informó de que pacientes con lesiones que realzaban con Gd presentaron una frecuencia superior de síntomas depresivos (Rossi et al., 2017).

La atrofia cerebral también ha mostrado un papel relevante en el desarrollo de la depresión. Respecto a la localización, la atrofia en las regiones temporales ha sido la más relacionada con la depresión (Zorzon et al., 2001; Feinstein et al., 2004). Otros estudios más recientes también han mostrado asociación entre síntomas depresivos y pérdida de sustancia gris en la circunvolución cingulada, el tálamo izquierdo y el globo pálido (Stuke et al., 2016). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la progresión del daño cerebral a lo largo del tiempo podría constituir la principal causa de la aparición de la depresión en pacientes con EM.

La evidencia a favor de la afectación del hipocampo en pacientes depresivos de la población general ha despertado el interés por su estudio en pacientes con EM, siendo varios los estudios que han observado correlación entre la presencia de atrofia en el hipocampo y la sintomatología depresiva (Gold et al., 2010; 2014). La teoría acerca de esta asociación se basa en que el daño en el hipocampo contribuye a la depresión a través de una reducción de la función de esta estructura, que estaría relacionada con la disminución de la respuesta depresiva a los estímulos estresantes (Masuccio et al., 2021). Estudios con técnicas avanzadas de neuroimagen como las imágenes de RN con tensor de difusión han mostrado que cambios a nivel micropatológico en la sustancia blanca y en la sustancia gris aparentemente normales también se han asociado a la presencia de depresión en pacientes con EM (Feinstein et al., 2010).

Respecto a la posibilidad que los trastornos del estado de ánimo puedan ser debidos a la administración de las TME, la evidencia disponible no parece apoyar en general esta posibilidad. En cuanto al tratamiento con INF- β , algunos estudios informan de un aumento de la depresión en los pacientes durante los primeros 2 a 6 meses de tratamiento, sin embargo, estos aumentos parecían estar más relacionados con los niveles de depresión previos al tratamiento que con la administración del fármaco (Mohr et al., 1997; 1999). Estudios más recientes no han mostrado evidencia clara de que este fármaco aumente el riesgo de trastornos depresivos (Patten et al., 2002; Patti et al., 2011; Palé et al., 2017).

1.10.1.3. Evaluación y diagnóstico de la depresión

La quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSM-5 (American Psychiatric Association; APA, 2013) establece la categoría trastornos depresivos, donde se incluyen el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, el trastorno depresivo mayor (incluyendo episodio depresivo mayor), el trastorno depresivo persistente (antes distimia), el trastorno disfórico premenstrual, la depresión inducida por sustancias o medicamentos, el trastorno depresivo debido a otra afección médica y otros trastornos depresivos especificados y no especificados.

La característica definitoria de los trastornos depresivos es la presencia de tristeza y sentimientos de vacío. Estos van acompañados de alteraciones cognitivas y somáticas que limitan el funcionamiento cotidiano del individuo. La diferenciación entre los distintos subtipos se basa en aspectos como la frecuencia, la duración de los síntomas o la supuesta etiología.

El trastorno depresivo mayor es el más representativo de este grupo de desórdenes y es uno de los que son diagnosticados en la EM con mayor frecuencia. En la Tabla 10 se muestran los criterios diagnósticos actuales.

Tabla 10. Criterios diagnósticos para el trastorno depresivo mayor en el DSM-5 (tomado de APA, 2013, p. 160-161)

CRITERIO A
<p>Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). 2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación). 3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes, ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

CRITERIO B

Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

CRITERIO C

El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

CRITERIO D

El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

CRITERIO E

Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Los criterios A, B y C conforman el diagnóstico de episodio depresivo mayor. Aunque el diagnóstico de trastorno depresivo mayor puede realizarse con un episodio único, es frecuente la existencia de dos o más episodios con periodos de remisión entre ellos. Para diagnosticar esta condición, los síntomas no deben ocurrir como respuesta a un evento significativo (ej., duelo, situación traumática, enfermedad grave, etc.) el cual puede desencadenar síntomas depresivos que pueden considerarse apropiados a la pérdida. Cuando se da un evento que implica una pérdida significativa, el diagnóstico de depresión mayor requiere el análisis de la historia del individuo y del contexto sociocultural en el que se da la expresión emocional. Por último, el diagnóstico se complementa especificando si el episodio es único o recurrente, el nivel de gravedad (leve, moderado, o grave), la presencia de síntomas psicóticos y si procede, el estado de la remisión (parcial o total).

Otro diagnóstico incluido en los trastornos depresivos del DSM es el trastorno depresivo persistente (agrupa el trastorno depresivo crónico y la distimia descritos en ediciones anteriores del DSM) que se caracteriza por estado de ánimo deprimido a lo largo de la mayor parte del día y en la mayoría de los días, durante un periodo mínimo de 2 años. Este estado de ánimo deprimido incluye: alteraciones en la alimentación, en el sueño, fatiga o falta de energía, baja autoestima, falta de concentración y desesperanza (APA, 2013).

Otro desorden depresivo que podría darse en el contexto de la EM es el trastorno depresivo inducido por una sustancia o medicamento. Donde los síntomas descritos para los trastornos depresivos se dan durante o poco después del consumo o de la abstinencia. Para la comprobación de este hecho, deben existir pruebas del efecto causal de la sustancia, bien en la historia clínica, los análisis de laboratorio, o la exploración física del paciente. La existencia de episodios previos, la presencia de síntomas anteriores al uso de la sustancia y la persistencia de los síntomas más allá de los periodos de uso o abstinencia, son indicativos de un episodio depresivo independiente (APA, 2013).

Asimismo, el DSM-5 incluye el trastorno depresivo debido a otra afección médica en el que se comprueba a través de la historia clínica, la exploración física o los análisis de laboratorio que el trastorno depresivo es la consecuencia de otra condición médica, como podría ser el caso de la EM. Por último, cuando los síntomas depresivos se dan en el contexto de una enfermedad médica grave, habría que descartar un trastorno adaptativo con estado de ánimo deprimido, en el que la depresión es una respuesta emocional desadaptativa a un factor de estrés (APA, 2013).

En la undécima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (CIE -11; OMS, 2022) los trastornos depresivos se incluyen dentro de la categoría de trastornos del estado de ánimo y se definen como estados de ánimo caracterizados por sentimientos de tristeza, irritabilidad y dificultad para experimentar placer, que pueden ocurrir junto a otros síntomas cognitivos, comportamentales o fisiológicos y que

producen un impacto significativo en el funcionamiento del individuo. Los trastornos depresivos especificados en la CIE-11 se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Trastornos depresivos en la CIE-11 (OMS, 2022)

Trastorno depresivo de episodio único

Sin antecedentes de episodios depresivos previos, se caracteriza por estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, durante dos semanas y que puede acompañarse de otras manifestaciones como dificultad para concentrarse, sentimientos de culpa, desesperanza, ideación suicida, cambios en el apetito, el sueño, agitación o fatiga, entre otros. No existen episodios previos de tipo maniaco.

- Leve, moderado, grave o de gravedad no especificada
- Con o sin síntomas psicóticos
- En remisión parcial o total

Trastorno depresivo de episodio recurrente

Requiere la ocurrencia de dos episodios depresivos separados por varios meses sin alteración significativa del estado de ánimo.

- Leve, moderado, grave o de gravedad no especificada
- Con o sin síntomas psicóticos
- En remisión parcial o total

Trastorno distímico

Estado de ánimo depresivo persistente durante gran parte del día, la mayoría de los días, durante un mínimo de dos años, que se acompaña de pérdida de interés o placer, deterioro en la concentración y la atención, baja autoestima, culpa, desesperanza, fatiga y alteraciones del sueño y el apetito. El número y la duración de los síntomas no permiten cumplir los criterios de un episodio depresivo. No hay antecedentes de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos. No existen episodios previos de tipo maniaco.

Trastorno mixto de ansiedad y depresión

Se presentan síntomas tanto de ansiedad como de depresión durante un periodo mínimo de dos semanas. Los síntomas de ansiedad pueden incluir nerviosismo, falta de control de las preocupaciones, miedo a que ocurra algo terrible, dificultad para relajarse, o tensión muscular, entre muchos otros. Los síntomas no constituyen por separado el diagnóstico de otro trastorno depresivo o de ansiedad y provocan deterioro significativo en las diversas áreas de la vida del individuo. No existen episodios previos de tipo maniaco.

En la CIE-11 el trastorno depresivo debido a una enfermedad se denomina síndrome secundario del estado del ánimo, donde los síntomas depresivos se consideran consecuencia de una condición que no se considera un trastorno mental. Al igual que en

los criterios anteriores, deben existir evidencias clínicas o de laboratorio que apoyen el papel causal de la enfermedad en los síntomas depresivos. También se encuentran en la CIE-11, el trastorno del estado del ánimo inducido por sustancias y el trastorno de adaptación, donde al igual que en el DSM-5, el estado de ánimo depresivo es la reacción a un estresor, como sería en el caso de la EM, una enfermedad.

Como se puede apreciar, el diagnóstico de la depresión en el contexto de una enfermedad crónica y neurológica, como es la EM, puede constituir un reto importante (Feinstein et al., 2014) ya que como se ha visto, las manifestaciones de la depresión en la EM podrían deberse a:

- Un trastorno depresivo primario: se cumplen los criterios diagnósticos establecidos y es posible descartar que los síntomas sean debidos a la patología propia de la EM o al consumo de fármacos.
- Sintomatología depresiva debida a una condición médica: en este caso la sintomatología depresiva estaría relacionada con los procesos inflamatorios propios de la EM.
- Sintomatología depresiva debida a los efectos de los fármacos para la EM.
- Trastorno adaptativo con estado de ánimo deprimido: los síntomas depresivos serían producto de la respuesta emocional del paciente a la EM.

Establecer una distinción entre estos posibles diagnósticos en un paciente de EM conlleva una alta complejidad y se hace necesario un análisis exhaustivo de la historia clínica y la realización de pruebas imagen y laboratorio. Por otro lado, una dificultad añadida a la hora de diagnosticar un trastorno depresivo en pacientes con EM es el solapamiento entre los síntomas especificados en los criterios diagnósticos de la depresión con varias de las manifestaciones clínicas de la EM como son la fatiga, las alteraciones del sueño, cambios en el apetito, y síntomas cognitivos como falta de concentración y problemas de memoria. En cuanto a los aspectos diferenciadores, se ha descrito que la depresión en los pacientes con EM se manifestaría de forma ligeramente diferente con mayor ansiedad e irritabilidad y menos anhedonia y tristeza (Feinstein &

Feinstein, 2001) y es posible que los pacientes con EM no reconozcan sus síntomas depresivos (Hunter et al., 2021; Majmudar & Schiffer, 2009)

1.10.1.3.1. Instrumentos de evaluación para la depresión

Las entrevistas o escalas basadas en el juicio clínico y las escalas informadas por el paciente son los principales instrumentos disponibles para la evaluación de la depresión.

Las entrevistas semiestructuradas están diseñadas para facilitar el diagnóstico clínico, incluyendo una serie de ítems basados en criterios y definiciones oficiales del trastorno. En las entrevistas semiestructuradas el orden de las cuestiones y la redacción inicial de las mismas están previstas, aunque el entrevistador puede realizar preguntas adicionales para optimizar la recogida de información. La valoración de cada pregunta es realizada por el facultativo de acuerdo con la información recogida y su juicio clínico. Es por ello, que las entrevistas deben ser administradas por profesionales cualificados y entrenados en su aplicación. Por lo tanto, su utilización, presenta mayores dificultades sobre todo en el contexto de la investigación. Entre las entrevistas clínicas más utilizadas para el diagnóstico de la depresión encontramos las siguientes:

- *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del DSM (Structured Clinical Interview for DSM, SCID)*: La última versión de la entrevista, la SCID-5 (First et al. 2016) permite diagnosticar los trastornos especificados en el DSM-5 que resultan más frecuentes en entornos clínicos, entre ellos los trastornos depresivos. La entrevista comienza con preguntas abiertas acerca del problema actual y los episodios psicopatológicos pasados. Las secciones dedicadas a los diferentes diagnósticos incluyen cuestiones que corresponden a cada uno de los criterios del DSM, aunque no siempre siguen el mismo orden que en el manual. Cada uno de los ítems es valorado como presente o ausente. Aunque las preguntas pueden ser respondidas como si o no, es frecuente que el clínico realice preguntas adicionales de indagación o pida ejemplos de la sintomatología para poder finalmente

establecer si el criterio diagnóstico se cumple. El tiempo de administración varía entre 60 y 90 minutos, dependiendo de si se administra a población clínica o a población general. En cuanto a sus propiedades psicométricas, la SCID-5 ha mostrado una elevada sensibilidad y especificidad para la mayoría de los diagnósticos. Concretamente, para los trastornos depresivos presentó una sensibilidad del 96% y una especificidad del 85%, mostrando también adecuada fiabilidad test-retest e inter-evaluadores (Osório et al., 2019).

- *Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta de la OMS (WHO Composite International Diagnostic Interview, CIDI)*: Su versión más actual es la CIDI 3.0 (Kessler & Üstün, 2004). Se trata de una entrevista estructurada que consta de dos partes. La primera parte se compone de 22 secciones referidas a diferentes diagnósticos psiquiátricos. La segunda parte incluye otras secciones no clínicas que valoran la utilización de servicios, el uso de fármacos, presencia de enfermedades crónicas, funcionamiento del individuo, factores de riesgo, redes de apoyo, sobrecarga del cuidador y factores sociodemográficos. La CIDI ha mostrado una elevada concordancia con la SCID y con el BDI para la depresión mayor (Haro et al., 2006; Kessler et al., 2004).
- *Escala de valoración de la depresión de Hamilton (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS)*: Se trata de una escala de valoración estructurada basada en el juicio clínico. La HDRS fue diseñada para la evaluación de los síntomas depresivos, su gravedad y su evolución como respuesta al tratamiento. Contiene 17 ítems que permiten valorar la presencia y gravedad de cada uno de los síntomas (Hamilton, 1960). En cuanto a las propiedades psicométricas de la escala, un metaanálisis informó de validez convergente y discriminante y consistencia interna adecuadas, encontrando una pobre fiabilidad para algunos de los ítems. En cuanto, a la estructura factorial, los estudios incluidos en este metaanálisis coincidieron en que se la HDRS presentó una estructura multidimensional, aunque las dimensiones encontradas han presentado variabilidad en las diferentes muestras (Bagby et al., 2004).

Las escalas informadas por el paciente son útiles para obtener información rápida y fiable acerca de la presencia de síntomas y su nivel de gravedad, sin embargo, resultan insuficientes para el establecimiento de un diagnóstico formal. Estas escalas arrojan puntuaciones que pueden ser categorizadas de forma ordinal, permitiendo clasificar a la población de acuerdo con puntos de corte que establecen diferentes niveles de gravedad, o indican la presencia o ausencia de síntomas clínicamente significativos. Entre los autoinformes de depresión más utilizados se encuentran los siguientes:

- *Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI)*. Se trata del instrumento de depresión más utilizado, cuya última versión disponible es el BDI-II (Beck et al. 1996). Consiste en una escala informada por el paciente y diseñada para valorar la gravedad de los síntomas depresivos incluidos en el DSM. Consta de 21 ítems que hacen referencia a cada uno de los síntomas, donde el paciente debe seleccionar entre 4 opciones de respuesta, la que más se ajusta a la gravedad del síntoma en las últimas dos semanas. El BDI-II puede ser usado desde los 13 años. En cuanto a sus propiedades psicométricas, un metaanálisis que incluyó 144 estudios informó de una elevada consistencia interna ($\alpha = 0,89$) y fiabilidad test-retest ($r = 0,75$). Asimismo, el BDI-II mostró adecuada validez convergente con 43 instrumentos de depresión. Por último, el análisis de la estructura factorial arrojó en la mayoría de los estudios incluidos en el metaanálisis un modelo compuesto por dos factores: cognitivo y somático-afectivo (Erford et al., 2016). Respecto a la precisión diagnóstica del cuestionario, los puntos de corte, así como la sensibilidad y especificidad de la escala han presentado gran variabilidad a través de los estudios. En un metaanálisis reciente, el punto de corte óptimo fue de 14.5 con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 78%. Sin embargo, cuando se analizaron los puntos de corte en función del tipo de muestra, clínica, psiquiátrica o población general, estos resultaron diferentes en cada una de ellas (von Glischinski et al., 2019).

Asimismo, existe una versión del cuestionario de Beck para la exploración de la sintomatología depresiva en personas con enfermedades médicas, se trata del Inventario de Depresión de Beck para pacientes médicos (Beck Fast Screen for Medically Ill Patients, BDI-FS; Beck et al., 2000) que consta de siete ítems, los cuales valoran disforia, anhedonia, ideación suicida y síntomas cognitivos. El tiempo para su administración suele ser menor a 5 minutos y mayores puntuaciones indican mayor nivel de síntomas depresivos.

- *Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS; Zigmond, & Snaith, 1983)*. Está compuesta por dos subescalas de 7 ítems cada una para valorar ansiedad y depresión. Cada uno de los ítems es valorado en una escala de 0 a 3 puntos. El tiempo de administración es de unos 5 minutos. La HADS fue desarrollada con el objetivo de medir ansiedad y depresión en pacientes con enfermedades médicas, por lo que se enfoca en los síntomas no físicos de dichos trastornos, ello permite una adecuada evaluación de la depresión en pacientes con enfermedades físicas (Stern, 2014). Respecto a sus propiedades psicométricas, la consistencia interna ha resultado en general adecuada en los diferentes estudios así como la validez convergente con otros cuestionarios de depresión comúnmente utilizados (Bjelland et al., 2002). En la mayoría de los estudios, un punto de corte de 8 arrojó los valores óptimos de sensibilidad (82%) y especificidad (74%) (Brennan et al., 2010).
- *Cuestionario de Salud del Paciente-9 (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)*. Es un cuestionario de autoinforme compuesto por nueve ítems que coinciden con los criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor del DSM-IV (APA, 1994). Cada ítem es valorado en una escala de 0 (nada) a 3 (casi todos los días) indicando la molestia causada por el síntoma en las últimas dos semanas. La puntuación total varía entre 0 y 27 puntos (Kroenke et al., 2001). Los estudios realizados con el PHQ-9 en el contexto de la atención primaria, han arrojado una sensibilidad entre 0,37 y 0,98 y una especificidad entre 0,42 y 0,99 para un punto de corte igual o superior a diez (Costantini et al., 2021).

- *Escala de depresión del centro de estudios epidemiológicos (Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D; Radloff, 1977)*. Esta escala fue originalmente diseñada para su uso en estudios epidemiológicos y para la evaluación de los síntomas depresivos y el riesgo de depresión en la población general. Comprende 20 ítems que valoran la frecuencia de diferentes eventos durante las últimas dos semanas en cuatro dimensiones: afecto depresivo, afecto positivo, quejas somáticas/inhibición conductual y dificultades interpersonales. La puntuación total varía entre 0 y 60. Un estudio meta-analítico, propuso un punto de corte de 20 con una sensibilidad de 0,83 y una especificidad 0,78 (Vilagut et al., 2016).
- *Escala de depresión, ansiedad y estrés-21 (Depression Anxiety Stress Scale-21, DASS-21) (Antony et al., 1998)*. La DASS-21 ha sido utilizada alrededor del mundo como medida de ansiedad, depresión y estrés. Esta incluye 21 ítems que el paciente debe valorar en una escala de 4 puntos según el grado en el que se identifique con la afirmación. Las propiedades psicométricas de la DASS-21 han sido evaluadas en población clínica y no clínica, existiendo versiones de la escala en más de 40 idiomas. En una reciente revisión sistemática se informó de la existencia de evidencia de alta calidad acerca de su estructura factorial, consistencia interna y validez de constructo. Asimismo, la escala de depresión presenta validez de criterio de acuerdo con evidencia de alta calidad, siendo la fiabilidad de las subescalas el aspecto con insuficiente apoyo empírico (Lee et al., 2019).

1.10.1.3.2. Instrumentos de medida de la depresión validados en pacientes con EM

En cuanto al uso de los instrumentos de evaluación de la depresión en pacientes con EM, como se ha comentado, existe un alto grado solapamiento entre diversos síntomas en ambas condiciones (fatiga, problemas de sueño, alteraciones cognitivas,

etc.). Este hecho puede tener como consecuencia una sobreestimación de la presencia de síntomas depresivos, sobre todo cuando se han administrado instrumentos basados en el informe del paciente, mientras que con los instrumentos de entrevista, el clínico podría realizar una valoración más exacta del origen de la sintomatología (Minden et al., 2014). Sin embargo, un estudio reciente analizó el rendimiento diagnóstico de varias escalas de autoinforme, encontrando una adecuada sensibilidad y especificidad en todas ellas, teniendo como referencia de diagnóstico la entrevista SCID (Patten et al., 2015).

Por lo tanto, a pesar del buen rendimiento psicométrico de las escalas comentadas para la evaluación de la depresión en la población general, su uso en el marco de la EM podría ser complicado o presentar dificultades (Minden et al., 2014). En este sentido, es importante contar con escalas de depresión cuyas propiedades psicométricas hayan sido examinadas en muestras de pacientes con EM:

- El BDI-II se ha mostrado adecuado para evaluar los síntomas depresivos en pacientes con EM ya que los estudios psicométricos realizados en esta población han mostrado buena consistencia interna, validez convergente y discriminante, siendo el punto de corte óptimo en estos pacientes de 18,5 con elevada sensibilidad y especificidad (Sacco et al., 2016). Por su parte, el BDI-FS ha mostrado elevada correlación con otras medidas de depresión en pacientes con EM (Benedict et al., 2003).
- La HDRS también ha sido estudiada en población con EM. Respecto a su sensibilidad al cambio tras la intervención, se observó que la mayoría de los ítems presentaron reducciones significativas en pacientes que habían recibido tratamiento para la depresión, la mejora no se reflejó en los ítems referentes a insomnio, insight, agitación y retardo psicomotor (Moran & Mohr, 2005). Más recientemente, se han analizado las propiedades psicométricas de la escala en una muestra de pacientes con EM, encontrando que su uso resulta viable en esta población ya que la HDRS presentó elevada consistencia interna, validez convergente con medidas de depresión y validez divergente con medidas de otros

desórdenes. El punto de corte óptimo informado por este estudio fue de 14,5 puntos, con adecuada sensibilidad (93%) y especificidad (97%) (Raimo et al., 2015).

- La HADS es otra de las escalas validada en pacientes con EM. Respecto a los puntos de corte en pacientes con EM, diferentes estudios han informado de diferentes criterios a utilizar en esta población. Por ejemplo, Honarmand y Feinstein (2009) indicaron que una puntuación de 8 o superior aportaba una sensibilidad del 90% y una especificidad del 87%. Más tarde, se ha señalado la puntuación de 11 como valor óptimo, aunque informando de una menor sensibilidad y especificidad, del 77% y el 81% respectivamente (Watson et al., 2014). En un estudio más reciente realizado en una muestra de 380 pacientes portugueses con EM, la HADS demostró una adecuada consistencia interna para la subescala de depresión ($\alpha = 0.81$) (Pais-Ribeiro et al., 2018).
- En cuanto a uso de la PHQ-9 como herramienta para medir la sintomatología depresiva en pacientes con EM. Una revisión reciente de siete estudios que evaluaron específicamente las propiedades psicométricas del PHQ-9 en esta población, encontró que su estructura unidimensional fue replicada en los estudios que la analizaron, presentando una adecuada validez convergente y una adecuada consistencia interna. La validez discriminante mostró ser un aspecto más controvertido debido al solapamiento de algunas de las manifestaciones de la depresión y la EM, como la alta correlación con la fatiga. Los autores recomiendan el uso del PHQ-9 como herramienta de screening de la depresión (no de diagnóstico) en pacientes con EM y ante la falta de datos, la utilización del punto de corte establecido previamente (≥ 10) con otras poblaciones (Patrick & Connick, 2019).
- El CES-D también ha sido bastante utilizada para evaluar la depresión en pacientes con EM, aunque son pocos los estudios psicométricos de la escala en esta población. Amtmann et al. (2014) observaron una aceptable fiabilidad y validez convergente y discriminante en una muestra de 455 pacientes con EM. La estructura factorial del CES-D formada por cuatro dimensiones también ha sido

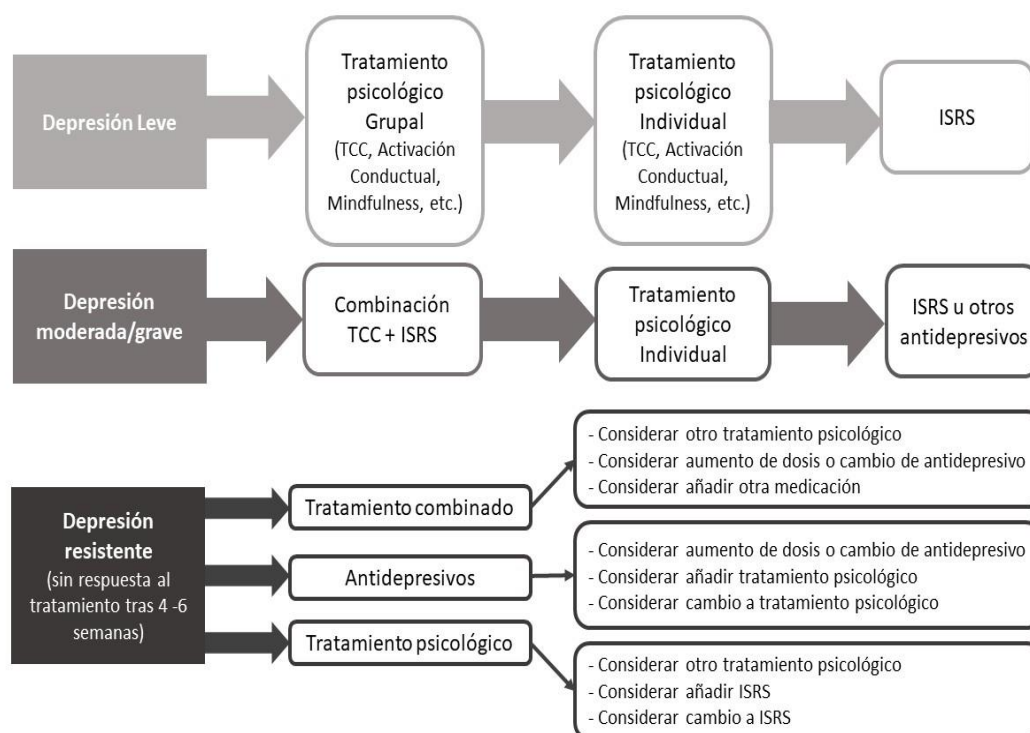
confirmada en muestras con EM (Verdier-Taillefer et al., 2001, Kneebone et al., 2020).

- Las propiedades psicométricas de la DASS-21 han sido analizadas en 163 pacientes con EM en Croacia. Para la subescala de depresión la fiabilidad fue buena presentando un valor de 0,90. Asimismo, presento validez convergente y divergente al presentar elevada correlación con una escala de impacto psicológico en la EM, mientras que la asociación fue moderada con la escala de impacto físico.

1.10.1.4. Tratamiento de la depresión

El tratamiento de la depresión puede incluir tanto intervención farmacológica como no farmacológica. De acuerdo con la última actualización de la guía de práctica clínica NICE para el manejo y tratamiento de la depresión en adultos (National Institute for Health and Care Excellence –NICE–, 2019) la elección del tratamiento debe basarse en la valoración de la gravedad de la sintomatología y en la discusión con el paciente de las opciones disponibles, sus preferencias y sus experiencias previas con episodios de depresión y tratamientos pasados, llegando a una decisión compartida. En la Figura 7 se presenta un resumen de las opciones recomendadas por esta entidad para la depresión leve, moderada/grave y resistente.

Figura 7. Diagrama de toma de decisión para la selección del tratamiento de la depresión (basado en NICE, 2019)



TCC: tratamiento cognitivo-conductual. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

1.10.1.4.1. Tratamiento farmacológico de la depresión

La mayoría de los fármacos antidepresivos en la actualidad ejercen su efecto sobre el sistema de neurotransmisión de las monoaminas. Estos tienen la función de regular la neurotransmisión disminuyendo la recaptación y aumentando la disponibilidad de los neurotransmisores monoaminérgicos. El tratamiento farmacológico para la depresión está indicado especialmente en los casos de gravedad moderada y alta (Kennedy et al., 2016; Qaseem et al., 2016). Existen diferentes tipos de antidepresivos con distintos mecanismos de acción.

1.10.1.4.1.1. Antidepresivos clásicos

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): se trata del primer grupo de fármacos utilizados como antidepresivos. Reducen la degradación metabólica de monoaminas (5-HT, NA y DA) y de tiramina. A pesar de su potencial terapéutico, efectos adversos como aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión y sudoración debidos al uso concomitante de alimentos que contienen altas cantidades de tiramina han determinado que se haya reducido el uso de los IMAO (Alkhouli et al. 2014).

Antidepresivos tricíclicos: La imipramina fue el primer fármaco de este grupo utilizado como antidepresivo. No constituyen una de las opciones iniciales de tratamiento dado su perfil de efectos adversos anticolinérgicos y cardiotoxicos (Santarsieri & Schwartz, 2015). Asimismo, ocasionan otros problemas como mareos, alteraciones de memoria y somnolencia, debido al antagonismo de receptores adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos respectivamente (Gupta y Mahesh, 2018).

1.10.1.4.1.2. Antidepresivos actuales

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): este grupo está compuesto por la sertralina, la paroxetina, la fluvoxamina, la fluoxetina, el citalopram y el escitalopram. Los ISRS aumentan la concentración de 5-HT a través del bloqueo del transportador de este neurotransmisor lo que impide su recaptación sináptica. Presentan un perfil seguro tanto a corto como a largo plazo, constituyendo en la actualidad el tratamiento de primera línea para los trastornos depresivos (Hillhouse and Porter, 2015). A pesar de ello, los ISRS tampoco están exentos de problemas como la falta de respuesta en cerca de la mitad de los pacientes (Arroll et al., 2005) o el carácter gradual de su eficacia que retrasa la percepción de mejoría (Taylor et al., 2006). En cuanto a sus efectos adversos, un porcentaje significativo de pacientes han informado de disfunciones sexuales (Atmaca, 2020).

Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN): Son conocidos como antidepresivos duales ya que además de la inhibición del transportador de la 5-HT, boquean también el transportador de la NA. Esta acción aumenta la

disponibilidad de ambos neurotransmisores y también de la DA en la región prefrontal (Cosci & Chouinard, 2019). Los fármacos de este grupo son venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y milnacipran. Aunque algunos estudios sugieren una mayor eficacia frente a los ISRS, las diferencias parecen ser modestas (Santarsieri & Schwartz, 2015). Los efectos adversos se relacionan con la actividad noradrenérgica (boca seca, estreñimiento, aumento de la frecuencia cardíaca y presión arterial).

Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND):

Categorizado como antidepresivo atípico, el bupropión tiene un efecto inhibitor sobre la recaptación de DA además de disminuir la recaptación de NA, ejerciendo un efecto antidepresivo y estimulante. Ha demostrado una eficacia similar a los ISRS, presentado un perfil seguro cuando se administra en dosis bajas y que se caracteriza por la ausencia de efectos adversos en la función sexual (Santarsieri & Schwartz, 2015).

Antidepresivos multimodales: Se trata de fármacos como la vortioxetina que ejercen su efecto terapéutico a través de diversos mecanismos de acción (inhibición del transportador de 5-HT, antagonismo de los receptores 5HT_{3A} y 5HT₇, agonismo parcial de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}). Además del efecto antidepresivo, parece aportar beneficios a nivel cognitivo, siendo bien tolerado dada la ausencia de efectos cardiovasculares o de aumento de peso significativos (Orsolini et al., 2017).

1.10.1.4.1.3. Nuevos enfoques farmacológicos en el tratamiento de la depresión

Las limitaciones de los antidepresivos monoaminérgicos (latencia de respuesta, tasas bajas de remisión, efectos adversos, etc.) y el aumento del conocimiento de los mecanismos bioquímicos asociados a la depresión en los últimos años, han llevado a la investigación y desarrollo de nuevos fármacos con efectos sobre nuevas dianas terapéuticas.

Un ejemplo de estas nuevas dianas terapéuticas es el sistema de neurotransmisión glutamatérgico y GABAérgico, que como se ha comentado, parecen estar implicados en la etiología de la depresión. En esta dirección, se pretenden desarrollar fármacos derivados de la ketamina, la cual ha demostrado alta eficacia y rapidez para mejorar los síntomas depresivos (Kryst et al., 2020). Uno de los compuestos en desarrollo es el 2R-6R-HNK, un metabolito de la ketamina, el cual se hipotetiza que podría ser responsable de la mejora de la sintomatología depresiva, presentando además un mejor perfil de seguridad y no resultando adictivo (Bonaventura et al., 2022).

1.10.1.4.1.4. Fármacos antidepresivos en pacientes con EM

No existen guías de práctica clínica específicas para el tratamiento farmacológico de la depresión en la EM. Los antidepresivos son los fármacos no modificadores de la enfermedad más comúnmente prescritos en la EM, siendo su uso más común en las formas progresivas (Engelhard et al., 2022). Un estudio de encuesta realizado en Canadá ha informado de que más del 85% de los pacientes con EM que sufren depresión reciben tratamiento, sin embargo, es alto el porcentaje de pacientes en los que los síntomas persisten (Raissi et al., 2015).

Aunque se han llevado a cabo varios ensayos abiertos, hasta la fecha, solo se han publicado tres ECAs. Los fármacos estudiados han sido paroxetina (Ehde et al., 2008), sertralina (Mohr et al., 2001) y desipramina (Schiffer y Wineman, 1990) encontrando beneficios modestos. En la Tabla 12 se resumen las principales características y resultados de estos estudios.

Tabla 12. Ensayos clínicos de la eficacia de los antidepresivos para tratar la depresión en la EM

Estudio	Participantes	Tratamiento	Resultados	Conclusiones
Schiffer y Wineman (1990)	28 pacientes con EM y trastorno depresivo mayor	5 semanas desipramina y psicoterapia individual o placebo más psicoterapia.	Los pacientes tratados con desipramina mostraron una mejora significativamente superior en la HDS, pero no en el BDI.	La desipramina presenta una eficacia modesta. Los efectos adversos presentan una mayor limitación en pacientes con EM.
Mohr et al. (2001)	63 pacientes con EM y trastorno depresivo mayor	16 semanas de sertralina, psicoterapia grupal o TCC	La sertralina fue significativamente más eficaz que la terapia grupal en el BDI, no en Hamilton. No se encontraron diferencias con la TCC.	Los pacientes seguían cumpliendo los criterios diagnósticos en los tres grupos, aunque la sintomatología se encontraba en el rango leve.
Ehde et al. (2008)	42 pacientes con EM y trastorno depresivo mayor	12 semanas de paroxetina o placebo	La paroxetina fue superior al placebo, pero esta diferencia no fue significativa. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, dolor de cabeza, boca seca y disfunción sexual.	La paroxetina demostró limitada eficacia para tratar la depresión en pacientes con EM.

HDRS: Escala de valoración de la depresión de Hamilton, BDI: Inventario de depresión de Beck. TCC: Terapia cognitivo-conductual

La elección del tratamiento farmacológico debe tener en cuenta diversos factores. Uno de los mejores predictores de respuesta y tolerabilidad a un antidepresivo es la historia de respuesta anterior del paciente a ese medicamento. También en pacientes con EM, determinados efectos secundarios de los antidepresivos pueden ser objeto de especial preocupación, por ejemplo, el deseo de evitar un antidepresivo sedante en un paciente que sufre fatiga (Patten, 2020) o un ISRS que podría provocar o exacerbar problemas de disfunción sexual, que también se dan con frecuencia en pacientes con EM (Cordeau & Courtois, 2014; Lew-Starowicz & Rola, 2014). De manera similar, las preocupaciones sobre las interacciones entre medicamentos pueden influir en la decisión. De acuerdo con una revisión de la literatura científica, Nathoo y Mackie (2017) publicaron una serie de recomendaciones para el uso de antidepresivos en pacientes con EM, entre las que se incluía la recomendación de mirtazapina en pacientes con náuseas, insomnio o disfunción sexual, bupropion también para pacientes preocupados por la disfunción sexual, o que presentan fatiga y duloxetina en pacientes con dolor neuropático e incontinencia en situaciones de esfuerzo.

En los últimos años existe un creciente interés en el potencial efecto neuroprotector de los antidepresivos en las personas con EM. Se hipotetiza que podría darse a través de la actuación sobre mecanismos patológicos comunes a ambas condiciones, como la inflamación, los déficits en la neurotransmisión, el factor neurotrófico derivado del cerebro y la alteración de la actividad del eje HHA. Varios estudios en animales han encontrado resultados positivos, aunque los estudios en humanos han arrojado resultados mixtos (Grech et al., 2019).

1.10.1.5. Relación entre depresión y curso de la EM

La evidencia científica acerca de la relación entre la depresión y el curso de la EM ha arrojado resultados mixtos. Algunos estudios han encontrado que la presencia de sintomatología depresiva se asociaba principalmente a la EMRR (Beiske et al., 2008; Zabad et al., 2005), mientras que otros han informado de mayor frecuencia de la depresión clínica en fases progresivas de la EM (Engelhard et al., 2022; Kargarfard et al.,

2012) o no han encontrado diferencias (Knowles et al., 2021). En el meta-análisis de Peres et al. (2022) la prevalencia de depresión fue del 15,78% en EMRR y del 19,13% en pacientes con formas progresivas.

Esta inconsistencia en los resultados podría deberse a varios motivos. Por un lado, en pacientes diagnosticados de EM las tasas de depresión podrían aumentar durante el primer año tras el diagnóstico debido al impacto psicológico (Possa et al., 2017). Por otro lado, la observación de la presencia de pensamientos depresivos y desesperanza en la EMSP también sugiere que los síntomas del estado de ánimo podrían deberse a una respuesta emocional (Patten & Metz, 2002). Por el contrario, las tasas más elevadas de depresión en la EMRR que en las formas progresivas podrían indicar la implicación de los procesos inflamatorios en la aparición de la depresión (Zabad et al., 2005). En este sentido, parece ser que los síntomas depresivos guardan cierta coincidencia con los periodos de recaída (Moore et al., 2012; Sparaco et al., 2022). En un estudio longitudinal se evaluó la sintomatología depresiva en el momento de la recaída, a los 2 meses tras ocurrir la misma y a los 6 meses. El nivel de gravedad de los síntomas fue decreciendo a lo largo de los seguimientos a la vez que mejoraba la discapacidad en la EDSS, aunque algunos pacientes mantuvieron un nivel de depresión clínico a pesar de encontrarse en el periodo de remisión de la EM (Moore et al., 2012).

Resultados más consistentes se han encontrado en cuanto a la relación entre la depresión y el grado de discapacidad, encontrando una asociación directa entre moderada y alta entre la sintomatología depresiva y la puntuación en la EDSS en numerosos estudios (da Silva et al., 2011; Mattioli et al., 2011; Seyed-Saadat et al., 2013; Solaro et al., 2016; Sundgren et al., 2013). Asimismo, pacientes con puntuaciones elevadas en la EDSS presentaron tasas superiores de depresión grave que aquellos con puntuaciones bajas (Kargarfard et al., 2012). Además de la EDSS, la depresión también ha correlacionado con otras medidas de gravedad de la EM (da Silva et al., 2011; Viguera et al., 2018). Por último, la sintomatología depresiva también se ha asociado a la duración de la enfermedad en algunos estudios, presentando los pacientes con una mayor duración de la enfermedad un mayor nivel de depresión (Solaro et al., 2016; da

Silva et al., 2011). Aunque en otros estudios no se ha encontrado asociación significativa (Engelhard et al., 2022).

1.10.1.6. Relación entre depresión y deterioro cognitivo en la EM

El término pseudodemencia fue acuñado 1961 para describir los déficits cognitivos que ocurren en la depresión. En la actualidad, sobre la base de la evidencia científica, se reconoce que los trastornos cognitivos constituyen una de las características centrales del cuadro clínico de la depresión (Perini et al., 2019).

Respecto a la prevalencia de las manifestaciones cognitivas en la depresión, estas se encuentran entre los síntomas informados con más frecuencia por los pacientes y sus familiares. Pueden incluir alteraciones en la atención, las funciones ejecutivas, la memoria y la velocidad de procesamiento de la información (McIntyre et al., 2015). Se ha informado de su presencia durante el episodio depresivo en más del 80% de los pacientes, pudiendo además persistir durante la remisión en más del 40% (Conradi et al., 2011).

En pacientes con EM y depresión grave se han observado dificultades en la memoria de trabajo (Arnett et al., 1999), las funciones ejecutivas (Arnett et al., 2001) y la velocidad de procesamiento de la información (Lubrini et al., 2012). También se ha afirmado que el deterioro en las funciones ejecutivas podría ser un buen indicativo de depresión en pacientes con EM, por lo que esta debe ser tomada en cuenta durante la evaluación de los aspectos cognitivos (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). En un estudio más reciente, la depresión correlacionó significativa y negativamente con los mismos dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas, atención y memoria. Aunque significativas, las correlaciones presentaron una magnitud baja (entre -0.24 y -0.19). Los autores concluyeron que la depresión puede influenciar la función cognitiva en pacientes con EM principalmente cuando esta es grave, mientras que cuando la depresión es leve, es posible que el deterioro cognitivo se asocie a otras causas relacionadas con la enfermedad (Golan et al., 2018).

1.10.1.7. Relación entre depresión y fatiga en la EM

La fatiga se encuentra presente en un alto porcentaje de personas que padecen depresión. Los pacientes deprimidos presentan un riesgo dos veces superior de presentar fatiga al de individuos de la población general, al igual que las personas con fatiga tienen el doble de probabilidad de presentar depresión (Corfield et al., 2016).

La fatiga es un síntoma compartido por la depresión y por la EM. Es por ello, que la relación entre ambas manifestaciones patológicas presenta una considerable complejidad. La fatiga puede aparecer de forma independiente a la depresión como un síntoma de la EM, aparecer como efecto secundario de las TME o constituir uno de los síntomas que integran el cuadro depresivo. Asimismo, la fatiga puede ser consecuencia de las alteraciones del sueño, las cuales son también características tanto de la depresión como de la EM. En cualquier caso, cuando depresión y fatiga aparecen a la vez, tienen un impacto mayor en la calidad de vida del paciente, habiéndose encontrado, incluso, que la fatiga podría mediar la relación entre depresión y calidad de vida (Rodgers et al., 2021).

Si bien muchos factores juegan un papel en el desarrollo de la depresión y la fatiga, ambas se han asociado con una mayor activación inflamatoria del sistema inmunitario, que afecta tanto al SNC como al sistema nervioso periférico. En la EM, la asociación entre depresión y fatiga encontrada en diversos estudios (Beiske et al., 2008; Seyed-Saadat et al., 2013; Vesic et al., 2020) apoya el papel de la inflamación en el desarrollo de estos síntomas. Un estudio reciente ha encontrado correlación positiva entre los niveles plasmáticos de proteína C-reactiva (biomarcador de la inflamación) y los niveles de depresión y fatiga en pacientes con EM (Vesic et al., 2020). Por último, la eficacia del tratamiento de los medicamentos antiinflamatorios también ha proporcionado evidencia que respalda la hipótesis de la inflamación en algunas formas

de depresión y fatiga ya que han mostrado una reducción de ambos síntomas (Lee & Giuliani, 2019).

1.10.1.8. Relación entre depresión y problemas del sueño en la EM

Es un hallazgo bien establecido que la depresión y los trastornos del sueño coexisten. La introducción de la polisomnografía en la investigación psiquiátrica ha confirmado una alteración del sueño en pacientes con depresión caracterizada por una disminución del sueño de onda lenta y una desinhibición del sueño REM (Riemann et al., 2020). Además, gran parte de los antidepresivos tienen un efecto de supresión sobre el sueño REM, el cual está relacionado con una mejor respuesta terapéutica (Riemann et al. 2012). La investigación actual considera el insomnio (latencia prolongada del sueño, problemas para mantener el sueño y/o despertar temprano) como un síntoma presente en muchos trastornos mentales, el cual está muy estrechamente relacionado con la depresión (APA, 2013).

En los pacientes con EM, los problemas del sueño se han asociado a niveles superiores de sintomatología depresiva (Neau et al., 2012; Kotterba et al., 2018). En estos pacientes, la depresión es considerada una causa potencial del insomnio, llevando asimismo a un aumento de la fatiga y la somnolencia diurna (Fleming & Pollak, 2005). También se ha sugerido que los problemas del sueño podrían ser un mediador en la relación entre dolor y depresión en la EM, por lo que los pacientes que presenten dolor y problemas de sueño tendrían una alta probabilidad de experimentar depresión (Amtmann et al., 2015).

1.10.1.9. Impacto de la depresión en la calidad de vida del paciente con EM

Es amplia la evidencia científica que ha confirmado que la depresión es uno de los factores asociados a una pobre calidad de vida en los pacientes con EM (Gil-González

et al., 2020) habiéndose observado que podría ser un predictor más importante de la calidad de vida incluso que el nivel de discapacidad y la fatiga (Göksel Karatepe et al., 2011).

Las cogniciones negativas y los síntomas de la depresión producen deterioro en la mayoría de las dimensiones que engloba el concepto de calidad de vida. Por ejemplo, la depresión puede llevar a la aparición de pensamientos e intentos de suicidio. En la población con EM, el riesgo de suicidio es dos veces superior al de la población general (Kalb et al., 2019), mientras que la ideación suicida podría ser entre 2 y 14 veces superior en pacientes con EM con tasas de mortalidad debido al suicidio en pacientes con EM se sitúan entre el 1.8% y el 15% (Pompili et al., 2012). La depresión se encuentra entre los factores que se han mostrado mejores predictores de la ideación suicida en pacientes con EM (Feinstein, 2002).

Por otro lado, la presencia de depresión se asocia al incremento de otros problemas relacionados con la EM, como la fatiga o los problemas de sueño, los cuales, se ha comprobado en numerosos estudios que se asocian a peor calidad vida (Veauthier et al., 2015). La sintomatología depresiva también tiene un impacto negativo en factores de protección de la calidad de vida como la autoestima o la percepción de autoeficacia (Gil-González et al., 2020).

Asimismo, se ha observado como la depresión afecta negativamente a la adherencia a las TME (Washington & Langdon, 2022). Una adherencia inadecuada reduce la eficacia clínica del tratamiento, produciendo un impacto negativo en la progresión de la enfermedad y la calidad de vida. Devonshire et al. (2011) encontraron que los pacientes adherentes tenían mejores puntuaciones en dominios de la calidad de vida como la relación con la familia, el área sexual y sentimental y las actividades de la vida diaria.

1.10.2. Síntomas y trastornos de ansiedad

Aunque han recibido por lo general una menor atención que la depresión, los síntomas y los trastornos de ansiedad son comunes en los pacientes con EM. Cuando la persona con EM sufre ansiedad, el impacto vital asociado a la enfermedad aumenta de forma considerable (Gil-González et al., 2020). Como en la depresión, algunas manifestaciones clínicas de la ansiedad pueden solaparse con las de la EM dificultando el diagnóstico.

1.10.2.1. Epidemiología de los trastornos de ansiedad

Se afirma que en los últimos años la prevalencia de los trastornos de ansiedad ha aumentado debido a ciertos cambios políticos, sociales, económicos o ambientales (Bandelow & Michaelis, 2022). Respecto a la investigación epidemiológica, se han llevado a cabo estudios comunitarios en población general, estudios en centros sanitarios de atención primaria o salud mental y estudios en entornos hospitalarios.

En cuanto a los grandes estudios de encuesta realizados en muestras comunitarias, son pocos los que han utilizado una metodología rigurosa (muestras representativas, criterios diagnósticos bien definidos, cuestionarios estandarizados y métodos estadísticos adecuados). En primer lugar, en el ya comentado NCS-R realizado en USA (Kessler et al., 2012), la prevalencia vital de los trastornos de ansiedad fue del 33,7% y la prevalencia anual del 21,3%. En cuanto a la prevalencia vital para cada uno de los subtipos, los más frecuentes fueron las fobias específicas (13,8%), seguidas del trastorno de ansiedad por separación (13%), el trastorno de ansiedad generalizada (6,2%), el trastorno de pánico (5,2%) y la agorafobia (2,6%). En Europa, en el European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED; Alonso et al., 2007) se informó de tasas inferiores, tanto para la prevalencia de vida (14,5%) como para la prevalencia anual (8,4%) y los diferentes trastornos (0,8% – 8,3%), coincidiendo en que las fobias específicas fueron el trastorno de ansiedad más frecuente. Una revisión publicada recientemente en *The Lancet* ha revelado que tras la pandemia los trastornos de ansiedad podrían haberse incrementado en más del 25%, siendo la tasa de prevalencia

combinada de los estudios a nivel mundial de más de 4.800 personas por cada 100.000 habitantes (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021)

En los estudios realizados en contextos de salud mental la frecuencia de los trastornos de ansiedad puede estar infraestimada debido a la menor demanda de ayuda por parte de aquellos que sufren estos desórdenes en comparación con otros problemas de salud mental. Una evaluación realizada a 965 pacientes de atención primaria que acudieron por otros problemas médicos, reveló una frecuencia del 19,5% para los trastornos de ansiedad (Kroenke et al., 2007). En las investigaciones realizadas en pacientes psiquiátricos hospitalizados, los pacientes con trastornos de ansiedad están subrepresentados, ya que rara vez requieren tratamiento hospitalario (Bandelow & Michaelis, 2022).

Respecto a la asociación de la ansiedad con características demográficas, es un hallazgo constante que la prevalencia en las mujeres es aproximadamente el doble que en los hombres (Alonso et al., 2004; Kessler et al., 2012). Los aspectos psicosociales, los factores genéticos y neurobiológicos, se han discutido como posibles causas de esta incidencia diferencial en cuanto al sexo (Stein, 2015). Respecto a la edad, los trastornos de ansiedad suelen comenzar en la niñez, la adolescencia o la adultez temprana, alcanzando un pico de prevalencia en el adulto de mediana edad y parece que tienden a disminuir a edades más avanzadas (Bandelow & Michaelis, 2022).

1.10.2.2. Etiología de los trastornos de ansiedad

El miedo es un mecanismo básico de supervivencia que ocurre en respuesta a una amenaza. Este estado es controlado por una red neuronal que con un funcionamiento adecuado permite una conducta adaptativa. Determinados factores genéticos, fisiológicos y neuroquímicos, en estrecha interacción con factores ambientales, producen la alteración de este sistema, dando lugar a la ansiedad o el miedo patológico.

- **Factores genéticos:** Los trastornos de ansiedad presentan una alta

heredabilidad, la probabilidad de desarrollar un trastorno de ansiedad es muy superior entre los familiares de primer grado de una persona con ansiedad, variando el porcentaje de heredabilidad en gemelos entre el 32% y el 67% dependiendo del tipo de trastorno (Hettema et al., 2001). Se considera que se trata de condiciones de herencia poligénica que implican diferentes variaciones genéticas. Los estudios de asociación de genes candidatos se han centrado principalmente en polimorfismos de genes que afectan a la modulación de los neurotransmisores (Smoller, 2016). En los estudios de asociación del genoma completo se han asociado determinados genes y patrones genéticos a los trastornos de ansiedad. Sin embargo, la falta de replicabilidad, la baja potencia estadística de los estudios o su carácter preliminar han impedido alcanzar conclusiones definitivas, siendo necesarios esfuerzos colaborativos a gran escala para identificar genes y vías con transcripción diferencial en individuos con ansiedad patológica (Mufford et al., 2021).

- **Hallazgos fisiopatológicos:** Las alteraciones en la red neuronal relacionada con el procesamiento del miedo han sido asociadas con los síntomas y los trastornos de ansiedad. Estas regiones incluyen el núcleo del lecho de la estría terminal, la amígdala, el hipocampo y sus conexiones con regiones corticales, como la corteza cingulada lateral prefrontal y dorsal medial y la ínsula, las cuales se activan en respuesta a una situación de peligro potencial para el individuo, sea este una amenaza real o no (Robinson et al., 2019). Los resultados de un metaanálisis reciente acerca de la asociación de imágenes de RM estructural y funcional con el trastorno de ansiedad generalizada, revelaron que el hipocampo, la corteza cingulada anterior y la amígdala presentaban un volumen reducido y que la conectividad funcional entre la corteza prefrontal dorsolateral y la cingulada anterior con la amígdala se encontraba deteriorada (Kolesar et al., 2019). El trastorno de pánico se ha asociado a un menor volumen de la corteza prefrontal dorsomedial bilateral, la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, la ínsula derecha, la circunvolución temporal superior derecha, la circunvolución temporal media derecha y la corteza frontal orbital superior derecha (Wu et al., 2018). En otro metaanálisis, esta vez de asociación entre imágenes de RM

estructural y ansiedad social, se observó un mayor volumen del precúneo, del giro occipital medio derecho y del área motora suplementaria, así como un volumen reducido en el putamen izquierdo de los individuos con fobia social en comparación con los controles (Wang et al., 2018). Por último, la evidencia disponible acerca de la RM funcional en las fobias específicas, ha revelado que en estos individuos se da una mayor activación en respuesta a estímulos amenazantes en el globo pálido, la ínsula, el tálamo y el cerebelo que en los controles (Ipser et al., 2013). Estos últimos hallazgos sugieren que desórdenes como la ansiedad social, se asocian con diversas regiones cerebrales más allá del circuito del miedo, mientras que las alteraciones de este último están especialmente relacionadas con las fobias específicas (Mufford et al., 2021).

- **Factores bioquímicos:** el sistema monoaminérgico se ha relacionado también con los trastornos de ansiedad. Respecto a la implicación de la neurotransmisión de 5-HT, la expresión diferencial de los diferentes receptores tiene efectos ansiógenos, siendo los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 2-HT_{2C} los que presentarían una implicación mayor en el desarrollo de ansiedad (Liu et al., 2018). Asimismo, los antidepresivos que favorecen la neurotransmisión de 5-HT han mostrado eficacia para reducir la sintomatología ansiosa (Jakubovski et al., 2019). Por otro lado, los síntomas de ansiedad podrían también verse favorecidos por la hiperactividad del sistema noradrenérgico. En condiciones de estrés agudo, se libera noradrenalina en el locus coeruleus y desde allí se proyecta a la amígdala, mejorando su capacidad de respuesta. Una liberación incrementada de NA suprimiría la función inhibitoria del GABA sobre el glutamato, el cual es uno de los neurotransmisores con mayor poder excitatorio sobre la amígdala (Brehl et al., 2020). Por último, recientemente ha aumentado el conocimiento acerca del papel de los receptores de dopamina D₂ en el miedo innato. Asimismo, se ha encontrado evidencia de que la excitación de la vía mesocorticolímbica, procedente de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, es relevante para el desarrollo de la ansiedad. Concretamente, la vía que conduce la señal del receptor D₂ que conecta el área tegmental ventral con la amígdala basolateral modularía el miedo y la ansiedad (Brandão & Coimbra, 2019).

- **Modelos psicosociales:** Son numerosos los factores de riesgo ambientales que se asocian con el desarrollo de trastornos de ansiedad: experiencias tempranas adversas (ej., maltrato infantil, abuso, negligencia, etc.), eventos vitales estresantes (conflictos matrimoniales, relaciones interpersonales conflictivas, problemas laborales, enfermedades, duelo, dificultades financieras, legales, etc.), así como el propio estrés cotidiano (Faravelli et al., 2012).

Desde las actuales teorías comportamentales o del aprendizaje, este conjunto de factores incluidos en lo que se denomina experiencias de aprendizaje, conforman la vulnerabilidad psicosocial del individuo, que junto a la predisposición genética serán la diátesis que determinará en gran medida las consecuencias emocionales de los eventos vitales, traumáticos o estresantes, que llevan al desarrollo de los trastornos de ansiedad (Mineka & Zinbarg, 2006). De acuerdo con los modelos conductuales, el mecanismo principal a través del cual el individuo adquiere trastornos de ansiedad es el condicionamiento clásico. En el condicionamiento clásico, un estímulo neutro se convierte en un estímulo evocador de ansiedad al ser presentado simultáneamente con un estímulo amenazante o traumático incondicionado (Watson & Rayner, 1920). Además, no sería necesario tener esta experiencia de condicionamiento clásico en primera persona, ya que simplemente observando a los demás experimentar un trauma o comportarse con miedo podría ser suficiente que se desarrollen algunos problemas de ansiedad, es lo que conoce como aprendizaje vicario (Cook & Mineka, 1990). La vulnerabilidad antes comentada, junto a los factores contextuales, antes, durante y después de la experiencia amenazante o traumática, determinarán el desarrollo o no de un trastorno de ansiedad (Mineka & Zinbarg, 2006).

Desde una perspectiva cognitiva, la forma en la que la persona interpreta los eventos vitales jugaría un papel principal en la etiología de la ansiedad. Desde el modelo cognitivo de la ansiedad de Beck, las cogniciones específicas de los trastornos de ansiedad están relacionadas con la sobreestimación de la probabilidad de ocurrencia y la magnitud de amenazas y peligros futuros y la infraestimación de los propios recursos para hacerles frente (Beck & Clark, 1988).

1.10.2.2.1. Prevalencia de la ansiedad en personas con EM

En cuanto a la prevalencia de la sintomatología ansiosa y los trastornos de ansiedad en personas con EM, un metaanálisis de 15 estudios informó de una tasa promedio ponderada del 9,8% para los trastornos de ansiedad, mientras que la prevalencia para la sintomatología clínicamente significativa fue del 34,2%. La variabilidad en las tasas informadas por los estudios estuvo relacionada con el criterio diagnóstico, el método de evaluación y el tipo de muestra (Boeschoten et al., 2017). Otros estudios han informado de la prevalencia de los diferentes trastornos de ansiedad en pacientes con EM, encontrando un 11,8% para el trastorno de ansiedad generalizada, 1,2% para el trastorno de pánico y 7,1% para las fobias específicas (Shabani et al, 2007). En la Tabla 13 se pueden encontrar diferentes estudios que han informado de la prevalencia de los trastornos de ansiedad en la EM.

Tabla 13. Estudios realizados acerca de la prevalencia de los trastornos y los síntomas de ansiedad en personas con EM

Estudio	País	N	Medida	Resultados
Beiske et al. (2008)	Noruega	140	HSCL-25	Síntomas clínicamente significativos 19,3%
da Silva et al. (2011)	Portugal	312	HADS	Síntomas clínicamente significativos 26,6%
Dahl et al. (2009)	Noruega	172	HADS	Síntomas clínicamente significativos 30,2 %
Garfield & Lincoln (2012)	Reino Unido	157	HADS	Síntomas clínicamente significativos 57%
Gay et al. (2017)	Francia	189	HADS	Síntomas clínicamente significativos 12,9%
Hakim et al. (2000)	Reino Unido	305	HADS	Síntomas clínicamente significativos 16%
Harel et al. (2007)	Israel	651	SCID	Diagnóstico de ansiedad 17,6%
Henry et al. (2019)	Francia	110	HADS	Síntomas clínicamente significativos 36%
Jones et al. (2012)	Reino Unido	4178	HADS	Síntomas clínicamente significativos 54,1%
Kehler & Hadjistavropoulos (2009)	Canadá	246	HADS	Síntomas clínicamente significativos 28%

Korostil & Feinstein, (2007)	Canadá	140	SCID HADS	Diagnóstico de ansiedad Vital: 22,8% Puntual: 3,7% Síntomas clínicamente significativos 20,7%
Marrie et al. (2013)	Canadá	4192	CIE-9 CIE-10	Diagnóstico de ansiedad 35,6%
Marrie et al. (2018)	Canadá	253	SCID HADS	Diagnóstico de ansiedad 17% Síntomas clínicamente significativos 15,9%
McKay et al. (2018)	Canadá	2.312	CIE-10	Diagnóstico de ansiedad 22,1%
Moreau et al. (2009)	Francia	255	STAI	Síntomas clínicamente significativos 50,6%
Poder et al. (2009)	Canadá	245	HADS	Síntomas clínicamente significativos 21,0%
Spain et al. (2007)	Australia	580	HADS	Síntomas clínicamente significativos 34%
van der Hiele et al. (2012)	Holanda	715	HADS	Síntomas clínicamente significativos 28%
Wood et al. (2013)	Australia	195	HADS	Síntomas clínicamente significativos 44,5%

HSCL-25: Lista de Verificación de Síntomas de Hopkins-25. HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión. SCID: Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del DSM. STAI: Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo

Al igual que en la población general, la mayoría de los estudios han encontrado que las mujeres con EM muestran niveles significativamente superiores de ansiedad que los hombres, tanto en los análisis bivariados (Dahl et al, 2009; Da Silva et al, 2011, Korostil & Feinstein, 2007) como en análisis multivariantes controlando otros factores (Theaudin et al, 2016; Wood et al, 2013; Giordano et al, 2011). Si bien es cierto que, en algunos estudios, no se han encontrado diferencias de género en aquellos pacientes con elevados niveles de ansiedad (ej., Hakim et al, 2000). Asimismo, varios estudios han encontrado que los pacientes con menor edad mostrarían mayores niveles de ansiedad (Wood et al, 2013; Hakim et al, 2000; Beiske et al, 2008). En cuanto al nivel educativo, se ha observado que en aquellos pacientes con EM con un nivel educativo más bajo y

con menos años de educación recibidos, el nivel de ansiedad fue superior (Da Silva et al, 2011).

1.10.2.2.2. Etiología de la ansiedad en la EM

Respecto al origen de la ansiedad en los pacientes con EM, se podrían postular las hipótesis comentadas con anterioridad para los trastornos depresivos. En primer lugar, es posible que la sintomatología ansiosa o el trastorno de ansiedad ocurra de forma independiente al padecimiento de la EM. En estos casos, la presencia de ansiedad previa al inicio de la EM sería indicativa de la independencia de ambas condiciones.

En segundo lugar, la ansiedad podría estar causada por la actividad patológica de la EM. A diferencia de lo que ocurre en la depresión, esta hipótesis no presenta un apoyo científico tan sólido en los trastornos de ansiedad, aunque debe tenerse en cuenta que la evidencia disponible es aún escasa. Por ejemplo, en el estudio de Diaz-Olavarrieta (1999) la ansiedad no presentó una asociación significativa con cambios frontotemporales en la RM. Asimismo, Zorzon et al. (2001) no encontraron correlación significativa entre la ansiedad y las medidas de carga lesional, volumen cerebral y otras variables clínicas relacionadas con la EM. En pacientes con SCA tampoco se ha observado relación entre los síntomas de ansiedad y la carga lesional en imágenes T1, T2 o potenciadas (Di Legge et al., 2003). Más recientemente, se ha observado que los síntomas de ansiedad rasgo se asociaron a la carga lesional de la sustancia blanca en la columna y el cuerpo del fórnix (Palotai et al., 2018). En uno de los estudios más recientes, Ellwardt et al. (2022) utilizando la RM 3-T y correlacionando el adelgazamiento cortical con la gravedad de la ansiedad, generaron mapas de atrofia cerebral relacionados con los síntomas de ansiedad en pacientes con EM. El adelgazamiento de la corteza prefrontal dorsal izquierda se asoció con niveles elevados de ansiedad. El mapa de la red de atrofia identificó la participación funcional de la corteza prefrontal bilateral, la amígdala y el hipocampo. Por último, mediante estimulación magnética transcraneal combinada con electroencefalografía de alta densidad, se identificó un flujo de información reducido entre la corteza prefrontal y la

amígdala en reposo y un aumento patológico de la excitabilidad en la corteza prefrontal en pacientes con EM en comparación con los controles. En cuanto a la asociación entre la ansiedad y la actividad inflamatoria de la EM, en un estudio longitudinal se encontró que la actividad inflamatoria subclínica tuvo un impacto en los síntomas de ansiedad estado y que esta se asoció con valores más altos de citoquinas inflamatorias IL-2. En el seguimiento, la terapia antiinflamatoria redujo la ansiedad y se confirmó que puntuaciones elevadas de ansiedad estado fueron predictores significativos el riesgo de reactivación de la enfermedad (Rossi et al., 2017).

En tercer lugar, la falta de una asociación significativa entre los síntomas de ansiedad y las anomalías en la RM o las variables clínicas en algunos de los estudios comentados sugiere que la ansiedad podría constituir una respuesta emocional a la EM. En este sentido, se han observado mayores niveles de ansiedad en el período cercano a la revelación del diagnóstico de EM, particularmente en las mujeres, produciéndose una reducción significativa de la sintomatología ansiosa seis meses después del diagnóstico (Giordano et al., 2011). También la conciencia de los resultados de la RM se ha asociado a una mayor ansiedad estado (Rossi et al., 2017). Por último, la percepción del riesgo de estar en silla de ruedas a corto plazo (2 años) se asoció a elevados niveles de ansiedad, con independencia del estado de discapacidad en la actualidad (Janssens et al., 2004).

Por último, respecto a la hipótesis de que la ansiedad pueda estar causada por la toma de medicación para la EM, la evidencia empírica no parece apoyar esta causa. Por ejemplo, no se ha encontrado asociación significativa entre el IFN- β y la sintomatología ansiosa (Da Silva et al., 2011). Sin embargo, se han observado efectos secundarios en algunos de los fármacos que podrían asemejarse a los síntomas de ansiedad, como nerviosismo y palpitaciones con el AG (Johnson et al., 1995).

1.10.2.3. Evaluación y diagnóstico de la ansiedad

El miedo es una emoción que permite la adaptación y supervivencia del individuo ante las amenazas presentes en el entorno. Este es diferente a la ansiedad, la cual

implica una respuesta de miedo ante posibles amenazas futuras. De acuerdo con el DSM-5 (APA, 2013) los trastornos de ansiedad se caracterizan por la presencia de miedo o ansiedad excesivos o persistentes. Estos van generalmente acompañados de conductas de evitación y cogniciones relacionadas con los estímulos o situaciones temidas. Dentro de los desórdenes de ansiedad se encuentran: el trastorno de ansiedad por separación, el mutismo selectivo, las fobias específicas, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, la agorafobia y el trastorno de ansiedad generalizada. En la Tabla 14 se resumen las principales características de estos desórdenes.

Tabla 14. Trastornos de ansiedad según la clasificación del DSM-5 (APA, 2013)

Trastorno de ansiedad por separación

Es un trastorno de inicio típico en la infancia. Implica ansiedad o miedo a la separación de las figuras de apego en un grado que resulta desproporcionado para el nivel de desarrollo. Preocupación excesiva y persistente a que una situación adversa cause la separación de las figuras de apego. Rechazo a salir de casa, a estar solo o a dormir alejado de las figuras de apego. Pueden aparecer pesadillas relacionadas con la separación y síntomas físicos cuando se produce la separación.

Mutismo selectivo

Es un trastorno de inicio típico en la infancia. Se caracteriza por el fracaso persistente para hablar en situaciones sociales específicas donde se espera esta conducta, aunque se hable en otras situaciones. Deterioro significativo en los ámbitos laboral y académico e interferencia en la comunicación social.

Fobia específica

Se caracteriza por miedo o ansiedad intensos ante determinados estímulos o situaciones que se evitan de forma activa. El miedo o ansiedad son persistentes y desproporcionados al contexto cultural y al peligro real que supone el objeto o la situación. Existen diferentes subtipos de fobias, animales, ambientales, situacionales, etc.

Trastorno de ansiedad social

Miedo o ansiedad intensos a situaciones que implican la observación, actuación o interacción del individuo con otras personas. Existe preocupación a la evaluación negativa por parte de los demás. El miedo o ansiedad son persistentes y las situaciones sociales se evitan de forma activa.

Trastorno de pánico

Se caracteriza por ataques de pánico (miedo intenso de inicio abrupto, caracterizado por palpitaciones, sudoración, dificultad para respirar, náuseas, etc.) intensos y recurrentes. Se

da preocupación ante la posibilidad de recurrencia de los ataques de pánico y comportamientos desadaptativos destinados a la evitación de los ataques

Agorafobia

Se caracteriza por miedo o ansiedad intensos ante situaciones donde el individuo considera que sería difícil escapar o recibir ayuda en caso de necesidad (transporte público, espacios abiertos, sitios cerrados, multitudes, etc.). El miedo o ansiedad son persistentes y desproporcionados al peligro real que supone la situación. Las situaciones agorafóbicas se evitan de forma activa o se requiere la presencia de un acompañante.

Trastorno de ansiedad generalizada

Sus características principales son ansiedad y preocupación excesiva, persistente y difícil de controlar en relación con varios dominios de la vida cotidiana (académico, laboral, etc.). Esta se caracteriza por al menos tres de los siguientes síntomas: inquietud o nerviosismo, fatiga, dificultad de concentración, irritabilidad, tensión muscular y problemas de sueño.

Para la consideración de cualquiera de estos diagnósticos se requiere el cumplimiento de diferentes criterios de duración de la sintomatología (en general seis meses) y que los síntomas causen un deterioro significativo en las diferentes áreas de funcionamiento del individuo. Por otro lado, los síntomas no pueden ser debidos a otro trastorno mental o a otro de los desórdenes de ansiedad (APA, 2013).

Los síntomas tampoco pueden ser debidos a otra condición médica (APA, 2013), como podría ser la EM, ya que entonces se consideraría trastorno de ansiedad debido a otra afección médica. Sin embargo, como se ha descrito en la etiología y a diferencia de la depresión, la evidencia empírica apunta en mayor medida a que los síntomas de ansiedad podrían ser en muchos de los casos una reacción emocional al diagnóstico de la EM más que una consecuencia de la fisiopatología de la enfermedad (Giordano et al., 2011).

Por último, para el diagnóstico de un trastorno de ansiedad, los síntomas no pueden ser causados por los efectos del consumo o abstinencia de una sustancia o medicamento (APA, 2013), en este caso de trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos. En este sentido, se han observado efectos secundarios en algunos de los fármacos que podrían asemejarse a los síntomas de ansiedad (Johnson et al., 1995) y que deben ser tenidos en cuenta a la hora de realizar un diagnóstico diferencial.

En la clasificación establecida en la CIE-11 (OMS, 2022) se encuentra la categoría “trastornos de ansiedad o relacionados con el miedo” que incluye los mismos desórdenes que se han comentado para el DSM-5: el trastorno de ansiedad por separación, el mutismo selectivo, las fobias específicas, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, la agorafobia y el trastorno de ansiedad generalizada. Asimismo, también se incluye el trastorno de ansiedad inducido por sustancias y el trastorno de ansiedad secundario. En este último, la ansiedad que se considera producto de una enfermedad, no pudiendo tratarse, por ejemplo, de una reacción emocional al diagnóstico. Una importante diferencia con respecto al DSM-5, es la inclusión de la hipocondriasis, que consiste en la presencia de ansiedad ante la posibilidad de estar padeciendo una o más enfermedades graves. Este miedo debe ir acompañado de comportamientos repetitivos y conductas de evitación relacionadas con la propia salud.

1.10.2.3.1. Instrumentos de evaluación de la ansiedad

Para la evaluación de los síntomas de ansiedad y el diagnóstico de estos trastornos, se dispone de entrevistas o escalas basadas en el juicio clínico y de escalas informadas por el paciente.

Las entrevistas semiestructuradas basadas en criterios oficiales como los del DSM o la CIE permitirán una exploración y un diagnóstico más fiable de los trastornos de ansiedad. Para el diagnóstico de la ansiedad encontramos, entre otras entrevistas, la SCID basada en los criterios del DSM (First et al. 2016) o la CIDI que valora el cumplimiento de los criterios de la CIE (Kessler & Ustün, 2004) (ver apartado 1.10.3.2. Instrumentos de evaluación para la depresión). También dentro de los instrumentos basados en el juicio clínico se encuentra la escala de Hamilton:

- *Escala de valoración de la ansiedad de Hamilton (Hamilton Rating Scale for Anxiety, HARS):* Se trata de una escala de valoración estructurada basada en el juicio clínico. La HARS fue diseñada para la evaluación de los síntomas tanto psicológicos como somáticos de la ansiedad. Contiene 14 ítems que permiten

valorar la presencia y gravedad de cada uno de los síntomas (Hamilton, 1959). Los puntos de corte establecidos por Hamilton (1959; 1969) son < 18 ausencia de ansiedad, entre 18 y 24 puntos, ansiedad leve; entre 25 y 28 puntos, ansiedad moderada y de 29 a 56 puntos, ansiedad grave.

Respecto a las medidas de autoinforme de la sintomatología ansiosa, encontramos entre las más usadas las siguientes:

- *Inventario de Ansiedad de Beck (Beck Anxiety Inventory, BAI; Beck et al., 1988)*: El BAI es un instrumento breve focalizado en los síntomas somáticos de ansiedad (nerviosismo, mareos, incapacidad para relajarse, etc.) y que resulta útil para discriminar entre ansiedad y depresión. Es autoinformado por el propio paciente e incluye 21 ítems que son valorados en una escala de 4 puntos de acuerdo con la medida en la que el paciente se ha sentido molesto en la última semana. La puntuación total oscila entre 0 y 63, habiéndose recomendado los siguientes rangos para establecer la gravedad de la sintomatología ansiosa, 0-9 no hay ansiedad, 10-18, ansiedad entre leve y moderada, 19-29, ansiedad entre moderada y grave, y 30-63 ansiedad grave.
- *Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (State-Trait Anxiety Inventory, STAI; Spielberger, 1983)*: Fue desarrollado para medir la presencia y gravedad de síntomas actuales de ansiedad y de la predisposición general a estar ansioso mediante una escala de autoinforme. Para ello contiene dos subescalas: a) la escala de Ansiedad Estado, que evalúa los síntomas de ansiedad actuales preguntando acerca de cómo se siente el individuo en ese mismo momento. Contiene 20 ítems que miden aprensión, tensión, nerviosismo, preocupación, etc. y b) la escala de Ansiedad Rasgo que evalúa estados generales y relativamente estables de calma, confianza y seguridad. La puntuación total del cuestionario varía de 20 a 80, indicando mayor ansiedad puntuaciones más elevadas.
- *Escala del Trastorno de Ansiedad Generalizada - 7 (Generalized Anxiety Disorder Scale - 7, GAD-7; Spitzer et al., 2006)*: Se trata de una escala originalmente desarrollada para el cribado del trastorno de ansiedad generalizada en atención

primaria. Sin embargo, esta ha sido utilizada como medida de gravedad de la ansiedad general y de otros trastornos de ansiedad (Johnson et al., 2019). Contiene 7 ítems que valoran ansiedad, control sobre la preocupación, preocupación excesiva, problemas para relajarse, inquietud, irritabilidad y miedo a que ocurra algo terrible. Se observó un equilibrio óptimo entre sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del trastorno de ansiedad generalizada con punto de corte ≥ 10 .

Asimismo, la HADS (Zigmond, & Snaith, 1983) y la DASS-21 (Antony et al., 1998), ya comentadas en la sección de depresión, también permiten valorar la gravedad de los síntomas de ansiedad de forma autoinformada.

1.10.2.3.2. Instrumentos validados en pacientes con EM

Al igual que para la evaluación de la sintomatología depresiva, para explorar la sintomatología ansiosa y los trastornos de ansiedad en pacientes con EM, lo ideal es disponer de instrumentos de medida validados en esta población. A continuación, se presentan los resultados obtenidos en los estudios que han analizado las propiedades psicométricas de escalas de ansiedad en pacientes con EM:

- Son varios los estudios que han analizado el rendimiento de la subescala de ansiedad de la Escala Hospitalaria de Depresión y Ansiedad (HADS-A). En uno de los primeros estudios, se estableció una puntuación de 7 como punto de corte óptimo en pacientes con EM, encontrando una sensibilidad y especificidad del 71% y el 63% respectivamente (Nicholl et al., 2001). Más adelante, un punto de corte de 8 arrojó una la sensibilidad del 88,5% y una especificidad del 80,7% para la detección del trastorno de ansiedad generalizada, tomando como referencia el diagnóstico con la SCID (Honarmand & Feinstein, 2009). Aunque en otro estudio más reciente, el mejor equilibrio entre sensibilidad (90%) y especificidad (92%) se observó para un punto de corte de 11. Tomando este criterio, el valor predictivo positivo fue de 82%, mientras que el valor predictivo negativo fue del 96% para los trastornos de ansiedad en su conjunto (Watson et al., 2014).

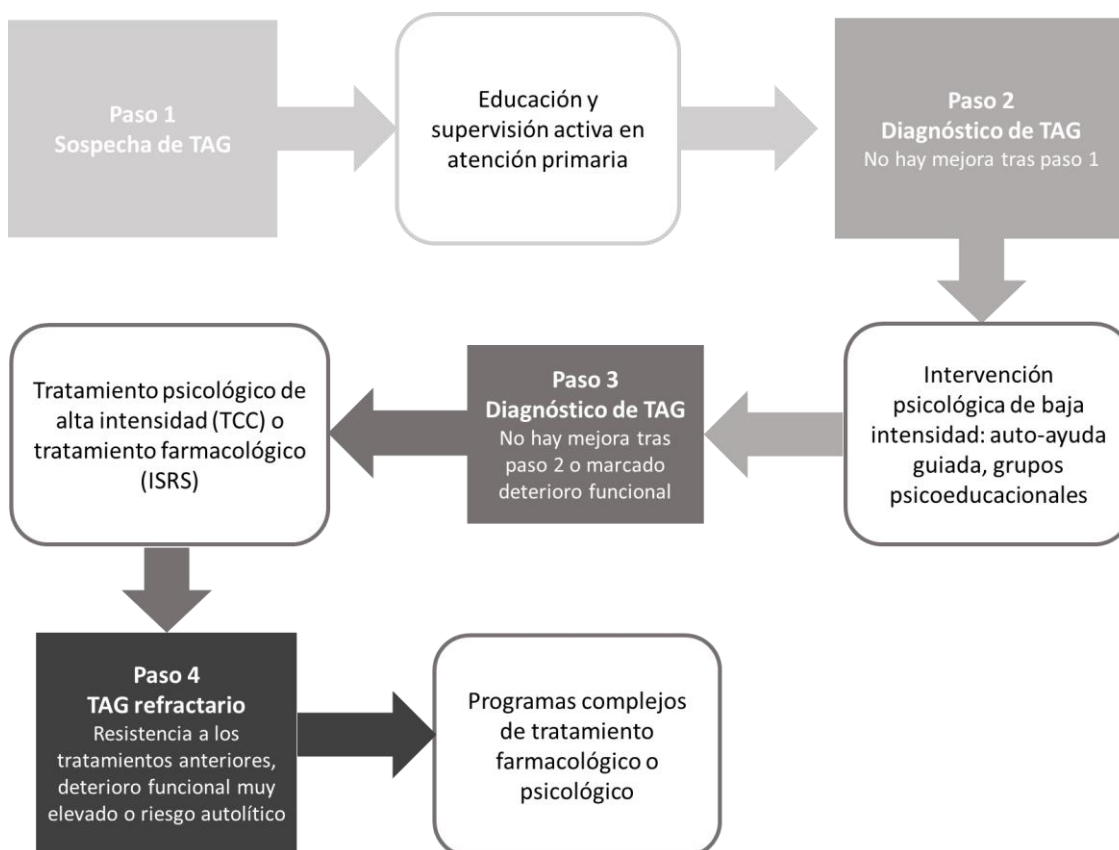
- En cuanto al STAI, se ha analizado la consistencia interna en pacientes con EM, encontrando valores superiores a 0,90 para ambas subescalas. El análisis factorial reveló una estructura interna compuesta por tres factores tanto para la escala de ansiedad estado, como para la de ansiedad rasgo (Santangelo et al., 2016).
- Respecto al BAI, en un primer estudio, una puntuación de 16 se mostró como punto de corte óptimo, aunque presentó baja sensibilidad (39%) y adecuada especificidad (90%) (Nicholl et al., 2001). Más recientemente, una puntuación de 16 arrojó una sensibilidad del 70% y una especificidad del 79%, un valor predictivo positivo del 58% y un valor predictivo negativo del 86% en pacientes con EM. En este mismo estudio, una puntuación de 10 mejoró la sensibilidad del cuestionario, pero no el resto de los indicadores, que fueron más reducidos (Watson et al., 2014).
- Un estudio evaluó la GAD-7 en una muestra de pacientes con EM, encontrando una consistencia interna adecuada ($\alpha = 0,75$) y una elevada validez convergente al observar una correlación alta con la HADS-A ($r = 0,70$). Sin embargo, tan solo el 25% de los participantes clasificados con el trastorno de ansiedad generalizada por la GAD-7 cumplieron también con el criterio del punto de corte en la HADS-A (Terrill et al., 2015).
- En la versión croata de la DASS-21, la fiabilidad de la subescala de ansiedad fue buena, presentando un valor de 0,90. Asimismo, presentó validez convergente y divergente al arrojar una correlación elevada con una escala de impacto psicológico en la EM y una asociación moderada con la escala de impacto físico (Rogić Vidaković et al., 2021).

1.10.2.4. Tratamiento de la ansiedad

El tratamiento de los trastornos de ansiedad comprende tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas. Existen diferentes guías de práctica clínica para el manejo de la ansiedad y los trastornos relacionados en población general. Una de las guías actualizada más recientemente es la del NICE (2020) para el manejo del trastorno

de ansiedad generalizada y trastorno de pánico en adultos. De acuerdo con esta, el tratamiento de la ansiedad debe ser escalonado, administrando en primer lugar las intervenciones más eficaces, pero menos invasivas. Asimismo, debe tenerse en cuenta la gravedad de la sintomatología, las preferencias de la persona, sus experiencias previas, tratamientos pasados, comorbilidades, etc., llegando a una decisión consensuada entre clínico y paciente. En la Figura 8 se presenta como ejemplo el proceso de intervención escalonado para el trastorno de ansiedad generalizada.

Figura 8. Diagrama de toma de decisión para el tratamiento escalonado del trastorno de ansiedad generalizada (basado en NICE, 2020).



TAG: trastorno de ansiedad generalizada. TCC: tratamiento cognitivo-conductual. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Respecto a la toma de decisiones para la administración del tratamiento farmacológico, esta guía realiza las siguientes recomendaciones (NICE, 2020):

1. En el caso de administrar tratamiento farmacológico, considerar en primer lugar la administración de ISRS, concretamente sertralina, por presentar el mejor balance coste-efectividad.
2. Si la sertralina no es efectiva, ofrecer un ISRS alternativo o un ISRN
3. Si la persona no tolera los ISRS o los ISRN, considerar la administración de pregabalina.
4. No ofrecer benzodicepinas en primera o segunda instancia, excepto para el abordaje de las crisis a corto plazo en pacientes seleccionados.
5. No ofrecer antipsicóticos en primera instancia.

1.10.2.4.1. Tratamiento farmacológico de la ansiedad

En entornos clínicos, la mayoría de los pacientes que buscan ayuda profesional para la ansiedad padecen trastorno de pánico, trastorno de ansiedad por separación y trastorno de ansiedad generalizada (Bandelow & Michaelis, 2015). El tratamiento farmacológico para estos trastornos se ha evaluado en un número considerable de ECAs. Aunque la fobia específica es el trastorno de ansiedad más frecuente, son muy pocos los estudios acerca del tratamiento psicofarmacológico de este trastorno. Esto puede deberse al hecho de que la mayoría de las personas con fobia específica no experimentan un marcado deterioro en su funcionamiento cotidiano y no sienten la necesidad someterse a un tratamiento para la afección (Bandelow, 2020).

El tratamiento para la ansiedad está indicado en pacientes que muestran un notable deterioro en la calidad de vida u otras complicaciones asociadas al trastorno (ej., depresión secundaria, tendencias suicidas o abuso de sustancias). Los pacientes con trastornos de ansiedad en su mayoría pueden ser tratados en entornos ambulatorios. Solo en el caso de ideación suicida, falta de respuesta a los tratamientos habituales, o comorbilidad relevante, la hospitalización puede estar indicada (Bandelow, 2020).

Inhibidores de la recaptación de monoaminas. Dado su adecuado balance riesgo-beneficio, los ISRS son recomendados como los fármacos de primera línea para

el tratamiento de los trastornos de ansiedad. El inicio del efecto ansiolítico de estos antidepresivos tiene una latencia de 2 a 4 semanas. Respecto a su eficacia para el tratamiento de la ansiedad, un metaanálisis de ECAs arrojó tamaños de efecto elevados para el escitalopram ($d = 2,75$) y la paroxetina ($d = 2,42$). En cuanto a los IRSN, la venlafaxina mostró una alta eficacia ($d = 2,32$) (Bandelow et al., 2015). Los efectos adversos pueden ser más pronunciados durante las primeras semanas de tratamiento, pudiendo aparecer nerviosismo o agitación en este período, lo que puede reducir el cumplimiento del tratamiento. Una revisión de estudios en pacientes con depresión ha sugerido que la tolerabilidad de los IRSN puede ser menor en comparación con los ISRS (Cipriani et al., 2009).

Pregabalina. La pregabalina pertenece al grupo de los fármacos anticonvulsivantes. Este fármaco tiene más efectos sedantes que los ISRS/IRSN. Los trastornos del sueño que son comunes en pacientes con trastornos de ansiedad pueden experimentar una mejora superior con la pregabalina que con los ISRS o los IRSN. También el inicio de la eficacia parece ser más temprano con la pregabalina que con los antidepresivos (Bandelow, 2020). En un metaanálisis de estudios controlados, la pregabalina se mostró eficaz para la mejora de la ansiedad ($d = 2.30$) (Bandelow et al., 2015). Existe posibilidad de uso inadecuado de la pregabalina en individuos con problemas abuso de sustancias (Baldwin et al., 2013).

Antidepresivos tricíclicos. Los antidepresivos tricíclicos clásicos, incluidas la imipramina y la clomipramina, han resultado efectivos para los trastornos de ansiedad. Sin embargo, dada la frecuencia de sus efectos adversos, no se encuentran entre las primeras opciones de tratamiento. Estos fármacos no están indicados en pacientes con riesgo de suicidio dada la toxicidad potencial de una sobredosis (Bandelow et al., 2017).

Benzodiacepinas. A pesar de no ser recomendadas por las guías clínicas como primera opción de tratamiento para los trastornos de ansiedad, las benzodiacepinas son uno de los fármacos más utilizados, ya que sus efectos ansiolíticos comienzan poco después de su ingesta. Es por ello, que estarían indicadas para tratamiento a corto plazo de crisis agudas. Sin embargo, estudios europeos han demostrado una alta tasa de uso de benzodiacepinas a largo plazo (Starcevic, 2014).

El tratamiento con benzodiazepinas tiene un efecto depresivo sobre el SNC, dando como resultado efectos adversos como fatiga, mareo aumento del tiempo de reacción y deterioro de las habilidades de conducción, entre otros. Además, algunos pacientes podrían desarrollar adicción tras el uso prolongado, especialmente en personas predispuestas (Tanguay-Bernard et al., 2018). Por todo ello, las benzodiazepinas deben utilizarse durante períodos de tiempo limitados en pacientes con tendencias suicidas, enfermedad cardíaca grave o en quienes fármacos de primera línea no hayan sido efectivos o bien tolerados (Bandelow, 2020).

1.10.2.4.1.1. Otras estrategias farmacológicas

En una reciente revisión acerca de las estrategias farmacológicas para el abordaje de los trastornos de ansiedad en la población adulta (Bandelow, 2020), se especifican como alternativas a los fármacos estándar:

Buspirona. Según algunos ECAs, este agonista del receptor 5-HT_{1A} es eficaz en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Sin embargo, no todos los estudios han mostrado superioridad al placebo, y/o equivalencia a los fármacos al uso. En un metaanálisis de estudios controlados, la buspirona fue el fármaco con un menor tamaño del efecto ($d = 1,35$) (Bandelow et al., 2015).

Moclobemida. Es un inhibidor selectivo y reversible de la MAO A. Dado que no todos los estudios han mostrado evidencia de su superioridad sobre el placebo, el fármaco no se recomienda como una opción de primera línea.

Opipramol. Es un ansiolítico con una estructura química similar a la de los antidepresivos tricíclicos. Ha demostrado eficacia en un estudio doble ciego para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

1.10.2.4.1.2. Nuevas dianas farmacológicas

El conocimiento acumulado en las últimas décadas acerca de los complejos mecanismos neuroanatómicos, neuroquímicos, genéticos y epigenéticos que regulan la ansiedad tanto normal como patológica, ha facilitado la identificación de nuevos objetivos de tratamiento con psicofármacos. Algunos ejemplos de nuevos candidatos, actualmente en desarrollo clínico, incluyen la ketamina, el riluzol, o el xenón, cuya acción farmacológica común es la modulación de la neurotransmisión glutamatérgica. Por último, compuestos como la D-cicloserina, la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), la levodopa (L-DOPA) y los cannabinoides han demostrado su eficacia para mejorar el aprendizaje de la extinción del miedo en humanos (Sartori & Singewald, 2019).

1.10.2.4.1.3. Tratamiento farmacológico de la ansiedad en pacientes con EM

Respecto al uso de fármacos para el tratamiento de la ansiedad en personas con EM, no se han localizado estudios que evalúen de forma específica la eficacia de la medicación para reducir la ansiedad en esta población. Los ISRS y la desipramina han sido evaluados en ECAs para el tratamiento de la depresión encontrando resultados modestos, sin embargo, no se incluyeron medidas de ansiedad en estos estudios (Ehde et al., 2008; Mohr et al., 2001; Schiffer y Wineman, 1990). Por lo tanto, en los pacientes con EM deben seguirse las recomendaciones para el abordaje de la ansiedad establecidas para la población general.

1.10.2.5. Relación entre ansiedad y curso de la EM

Son numerosos los estudios que han investigado la relación entre la ansiedad y el curso de la enfermedad en la EM. En cuanto a la asociación con la duración de enfermedad y la sintomatología ansiosa, los hallazgos son inconsistentes, aunque en general no se ha observado una relación significativa (Dahl et al., 2009; Espinola – Nadurille et al., 2010; Hakim et al., 2000; Wood et al.; 2013). Sin embargo, en algunos estudios se ha observado que una mayor ansiedad se asoció a una menor duración de

la enfermedad (Hanna & Strober, 2020; Leonavičius & Adomaitienė, 2013). Este hallazgo iría en la línea del hallazgo del mayor impacto emocional en los primeros meses tras conocerse el diagnóstico (Giordano et al., 2011).

Respecto a la relación con la actividad de la EM, algunos estudios sugieren que mayores niveles de ansiedad se asocian a un mayor número de recaídas en la EM (Potagas et al, 2008). Asimismo, los resultados de un estudio mostraron que pacientes clasificados como activos presentaron mayores niveles de ansiedad en comparación con pacientes en una fase no activa de la enfermedad (Rossi et al., 2017). En el meta-análisis de Peres et al. (2022) la prevalencia de ansiedad significativa fue del 21,40% en EMRR y del 24,07% en pacientes con formas progresivas.

También son numerosos los estudios que informan acerca de la relación entre ansiedad y nivel de discapacidad, generalmente cuantificada con la EDSS. En una revisión sistemática se identificaron 28 estudios que analizaron la relación entre ambos aspectos, observándose en 18 de ellos una asociación significativa entre niveles elevados de discapacidad y niveles elevados de ansiedad tanto en análisis bivariados como multivariantes (Butler et al., 2016). Respecto a estos últimos, la discapacidad se ha mostrado como un predictor de la sintomatología ansiosa independientemente del nivel de depresión (Askari et al, 2014). En el meta-análisis comentado anteriormente (Peres et al., 2022) la prevalencia de ansiedad para pacientes con EDSS menor a 3 fue del 45.56% y del 26.70% para EDSS mayor a 3 puntos. También en relación con la discapacidad, se ha observado que la identidad del paciente como persona con discapacidad fue predictor de menor ansiedad en pacientes con EM (Bogart, 2015).

1.10.2.6. Relación entre ansiedad y deterioro cognitivo en la EM

La ansiedad y la preocupación se asocian a una reducción del rendimiento cognitivo en diversos dominios. Por ejemplo, en procesos como la memoria de trabajo y la asignación de recursos atencionales, se ha encontrado que las personas con un alto nivel de ansiedad tenderían a dirigir su atención preferentemente a los estímulos

amenazantes en comparación con los estímulos neutrales, siendo este sesgo menor en personas no ansiosas o en condiciones de baja ansiedad (Shi et al., 2019). La Teoría del Control Atencional (Eysenck & Derakshan, 2011) postula que el aumento de la ansiedad conduce a una disminución del control de la atención, de tal manera, que esta pasa de estar dirigida por los objetivos de la tarea a estar impulsada por estímulos relacionados con amenazas irrelevantes para la tarea. La evidencia científica ha confirmado esta relación entre ansiedad y control atencional, encontrando que este fue significativamente menor en personas con alta ansiedad en comparación con personas con baja ansiedad (Shi et al., 2019).

En cuanto a la relación entre el funcionamiento cognitivo y la ansiedad en pacientes con EM, una revisión sistemática ha informado de que el deterioro cognitivo en diferentes dimensiones (pensamiento, memoria, razonamiento, etc.) se asocia de forma significativa con niveles elevados de ansiedad, pero que también existen estudios con resultados no significativos (Butler et al., 2016). También la conciencia acerca de la propia disfunción cognitiva en la EM se asocia de forma inversa a la gravedad de la sintomatología ansiosa, es decir, los pacientes más conscientes de sus déficits padecerían menos ansiedad (van der Hiele et al., 2012). Por último, aunque en algunos estudios se ha encontrado que sólo el deterioro cognitivo global percibido de forma subjetiva por el paciente se correlacionó de forma significativa con la ansiedad (Middleton et al., 2006), en otros, las pruebas objetivas también han mostrado una relación significativa con la ansiedad (Morrow et al., 2016).

Estos resultados mixtos acerca de la asociación entre ansiedad y deterioro cognitivo en la EM, podrían apuntar a que en algunos pacientes se da un empeoramiento de la función cognitiva debido sobre todo al deterioro de los mecanismos atencionales comentados que podrían enfocarse incluso a potenciales amenazas relacionadas con la enfermedad, mientras que en otros pacientes el déficit cognitivo no se vería influido por la sintomatología ansiosa, sino que estos serían producto de la actividad de la EM u otras comorbilidades como la depresión.

1.10.2.7. Relación entre ansiedad, fatiga y problemas del sueño en la EM

La fatiga en la EM ha presentado una correlación positiva con la sintomatología ansiosa en la mayoría de los estudios (Butler et al., 2016). A pesar de ser un síntoma característico de la EM, la fatiga puede ser secundaria en algunos casos a problemas psiquiátricos como los trastornos depresivos, de ansiedad o del sueño, mejorando de forma paralela a la mejora de estos (Labuz-Roszak et al., 2012).

La alta comorbilidad entre la ansiedad y los trastornos del sueño sugiere la existencia de mecanismos comunes subyacentes a ambas condiciones, especialmente en problemas como el insomnio, que se da de forma crónica o intermitente en un alto porcentaje de los pacientes que sufren ansiedad (Uhde et al., 2009). La literatura acerca de la relación entre la ansiedad y los problemas de sueño en la EM es escasa. Con alguna excepción, los estudios han informado de elevadas correlaciones entre la gravedad de la ansiedad y las alteraciones del sueño (Bamer et al, 2008; Leonavicius & Adomaitiene, 2014). En este sentido, la ansiedad se ha mostrado como predictor independiente de los problemas del sueño, teniendo en cuenta variables como depresión, discapacidad y factores demográficos (Leonavicius & Adomaitiene, 2014). Al igual que en la población general, el insomnio sería uno de los problemas mayormente asociados a la sintomatología ansiosa. Se ha observado una relación significativa entre la ansiedad y el insomnio, pero no con la somnolencia diurna, mientras que la depresión se asoció a ambos problemas (Labuz-Roszak et al., 2012).

1.10.2.8. Impacto de la ansiedad en la calidad de vida del paciente con EM

Los trastornos de ansiedad tienen un impacto considerable en el funcionamiento de diversas áreas que contribuyen a la calidad de vida del individuo. Se ha observado que los efectos de la ansiedad en la calidad de vida son independientes de otros factores como las características demográficas, la salud física o la comorbilidad con otros

problemas de salud y que estos, son más notables en la dimensión de la calidad de vida relacionada con la salud mental que con la salud física (Olatunji et al., 2007).

A pesar de haber sido menos estudiada en la EM, la sintomatología ansiosa ha demostrado tener un impacto similar a la depresión en el funcionamiento del paciente, habiéndose observado en algunos estudios incluso un impacto mayor en la calidad de vida y el bienestar (Hanna & Strober, 2020; Salehpoor et al., 2014). Asimismo, es un hallazgo consistente a través de los estudios la asociación inversa entre la gravedad de la sintomatología ansiosa y la calidad de vida informada por los pacientes (Hanna & Strober, 2020; Janssens et al., 2003; Salehpoor et al., 2014). Esta relación parece darse en mayor medida en lo que se refiere a la dimensión psicológica de la calidad de vida, más que a la dimensión física (Salehpoor et al., 2014). Por otro lado, la ansiedad se ha mostrado como un factor mediador entre la discapacidad y la calidad de vida del paciente con EM (Janssens et al., 2003).

Además, la sintomatología ansiosa se asocia al incremento de otros problemas relacionados con la EM, como la fatiga, o los problemas de sueño (Labuz-Roszak et al., 2012) los cuales, se ha comprobado que se asocian a peor calidad vida (Veauthier et al., 2015). Por último, en enfermedades crónicas la adherencia al tratamiento es uno de los factores clave para una mejora de la calidad de vida. Se ha encontrado que los niveles altos de ansiedad se asocian a una menor adherencia al tratamiento en pacientes con EM (Sidorenko et al, 2010).

Capítulo II

Justificación, Objetivos e Hipótesis

2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1. Justificación

Como se ha descrito a lo largo de la introducción, las afecciones psiquiátricas como la depresión y la ansiedad son frecuentes en los pacientes con EM, superando las tasas de prevalencia informadas en población general. Cuando la persona con EM sufre síntomas depresivos o ansiosos su calidad de vida se ve enormemente reducida, pudiendo empeorar la adherencia al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Además, los síntomas relacionados con la depresión y la ansiedad pueden solaparse o confundirse con manifestaciones clínicas de la EM como la fatiga, el deterioro cognitivo y los problemas del sueño, lo cual dificulta el diagnóstico y el abordaje de la sintomatología psiquiátrica.

Conocer la prevalencia de la sintomatología depresiva y ansiosa en los pacientes con EM y su interacción con las manifestaciones clínicas de la enfermedad resulta de particular importancia por varias razones. En primer lugar, dicho conocimiento en los pacientes con EM puede ayudar a la toma de decisiones relacionadas con la evaluación de los síntomas y alertar de la conveniencia de aplicación de instrumentos de cribado, sobre todo en pacientes con determinadas características. En segundo lugar, si la depresión y la ansiedad se asocian a mayor gravedad de ciertas manifestaciones clínicas de la EM, el abordaje terapéutico de la sintomatología psiquiátrica podría tener efectos beneficiosos sobre la evolución de la EM, efectos beneficiosos sobre la calidad de vida de los pacientes, tanto por la mejora de síntomas clínicos como la fatiga, los problemas de sueño o el deterioro cognitivo, como en el bienestar emocional. En tercer lugar, los síntomas de depresión o ansiedad deber ser controlados a la hora de valorar e interpretar de forma adecuada la respuesta producida por la administración de las TME, o los cambios producidos por la propia actividad de la EM.

A pesar de la existencia de investigaciones acerca de la depresión y la ansiedad en la EM, los resultados obtenidos presentan una elevada heterogeneidad debido a la amplia variabilidad de las muestras, las medidas de evaluación y la metodología utilizada en los estudios. Con el propósito de contribuir a un mayor entendimiento de del papel de estos desórdenes en la EM, en el presente estudio, se incluyeron pacientes tanto con EMRR como con formas progresivas de EM y se analizó la asociación entre depresión y ansiedad con numerosos aspectos de la EM generando modelos predictivos multivariantes. Asimismo, este es el primer estudio en abordar los objetivos mencionados en la Región de Murcia.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo general

El objetivo general de la presente tesis doctoral fue estudiar la prevalencia de la depresión y la ansiedad en una muestra de pacientes adultos con EM, así como su relación con otras manifestaciones clínicas de la EM y su impacto en la calidad de vida.

2.2.2. Objetivos específicos

1. Conocer la prevalencia y gravedad de la depresión y la ansiedad en pacientes con EM.
2. Llevar a cabo una comparación entre el rendimiento de las dos medidas de depresión utilizadas y la valoración por parte del clínico.
3. Explorar la asociación de la depresión y la ansiedad con el resto de las manifestaciones clínicas de la EM (grado de discapacidad, dificultad en la deambulaci3n, dificultad en la destreza manual, deterioro cognitivo, fatiga,

deterioro en la calidad del sueño y somnolencia) y construir modelos explicativos multivariantes con los predictores significativos.

4. Analizar la relación entre depresión y ansiedad.
5. Analizar el efecto de la depresión y la ansiedad en la calidad de vida de los pacientes con EM y comprobar si este es independiente del efecto del resto de manifestaciones clínicas.
6. Analizar la influencia de las variables demográficas y relacionadas con la historia clínica del paciente (sexo, edad, IMC, presencia de comorbilidad con enfermedad física y presencia de comorbilidad con trastorno mental) en la depresión, la ansiedad, las manifestaciones clínicas de la EM y la calidad de vida
7. Analizar la Influencia de variables relacionadas con el nivel de actividad y el tratamiento de la EM (número de brotes, tiempo desde el último brote, tiempo de evolución de la EM, subtipo de EM y eficacia de la TME administrada) en la depresión, la ansiedad, las manifestaciones clínicas de la EM y la calidad de vida.

2.3. Hipótesis

De acuerdo con la revisión de la literatura y la experiencia clínica, se plantean las siguientes hipótesis para cada uno de los objetivos descritos:

1. Se espera una elevada prevalencia de la sintomatología ansiosa y depresiva clínicamente significativa, siendo el nivel de gravedad leve-moderado el presentado por los pacientes con más frecuencia.
2. Se espera que tanto la HDRS como el BDI presenten un rendimiento adecuado en esta población, con una alta consistencia entre ambas medidas y con la valoración por parte del clínico.

3. Respecto a la relación de la depresión y la ansiedad con el resto de las manifestaciones clínicas de la EM, se considera que la depresión y la ansiedad se asociarán de forma significativa a mayores niveles de discapacidad, deterioro en la deambulación y la destreza manual, deterioro cognitivo, fatiga, peor calidad del sueño y somnolencia. Se espera que algunas de estas manifestaciones sean predictoras de mayores niveles de ansiedad y depresión.
4. Se espera que la depresión y la ansiedad presenten una fuerte asociación y que, por tanto, padecer tanto ansiedad como depresión, incrementaría el riesgo de ambas respectivamente.
5. Se hipotetiza que tanto la depresión como la ansiedad tendrán un impacto significativo en la calidad de vida y que este será independiente de otras características clínicas. Es posible que este impacto sea más acusado en las dimensiones relacionadas con la salud mental.
6. En cuanto a la relación con variables demográficas, tal y como se ha visto en estudios anteriores, se considera que el sexo femenino favorecerá mayores niveles de ansiedad, no existiendo diferencias entre hombres y mujeres en el nivel de depresión, en otras manifestaciones clínicas o en la calidad de vida. Respecto a la edad y el IMC, se espera que no afecten de forma significativa a la sintomatología depresiva y ansiosa, además de otras manifestaciones clínicas como la fatiga o los problemas de sueño y la calidad de vida. Se considera que la edad se asociará a una mayor discapacidad y deterioro en la deambulación, la destreza manual y el funcionamiento cognitivo. Se espera que los pacientes que presenten comorbilidad con otras enfermedades físicas o mentales presenten mayor gravedad en la depresión, la ansiedad, las manifestaciones clínicas de la EM y una peor calidad de vida en todas las dimensiones.
7. Respecto a la relación de la depresión y la ansiedad con las variables relacionadas con la actividad clínica de la enfermedad, se plantea la hipótesis de que mayores niveles de depresión podrían asociarse a un mayor número de brotes, a un mayor

tiempo de evolución de la EM, a un menor tiempo desde el último brote y a formas progresivas de EM. En cambio, de acuerdo con la literatura previa, mayores niveles de ansiedad podrían asociarse a un mayor número de brotes, a un menor tiempo de evolución de la EM, a un menor tiempo desde el último brote y al curso remitente-recurrente.

En cuanto a la relación entre las manifestaciones clínicas de la EM y la calidad de vida con las variables relacionadas con la actividad clínica de la enfermedad, se plantea la hipótesis de que un mayor número de brotes, un mayor tiempo de evolución de la EM, un menor tiempo desde el último brote y las formas progresivas de EM ejercerán un impacto negativo en la discapacidad, la deambulaci3n, la destreza manual, el funcionamiento cognitivo, la fatiga, la calidad del sueño y la calidad de vida. Se espera que el nivel de eficacia del tratamiento recibido, solo se asocie de forma significativa a la discapacidad, la deambulaci3n, la destreza manual y el deterioro cognitivo.

CAPÍTULO III

Metodología

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño

En la presente investigación se ha utilizado una metodología observacional a través de la realización de un estudio descriptivo transversal multicéntrico, incluyendo pacientes con EM de dos hospitales universitarios.

El muestreo utilizado fue de tipo no probabilístico incidental. Se tomó como muestra potencial a toda la población con EM que fue atendida en ambos centros hospitalarios durante el periodo del estudio.

3.2. Participantes

Los participantes de la presente investigación fueron reclutados del flujo de pacientes con EM que acudieron de forma sucesiva a consultas específicas para la EM en los Hospitales Universitarios José María Morales Meseguer y Rafael Méndez de la Región de Murcia. Para la participación en el estudio se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- a) Diagnóstico de EMRR, EMSP o EMPP de acuerdo con los criterios diagnósticos de McDonald 2010 (Polman et al., 2011) o 2017 (Thompson et al., 2018).
- b) Edad superior a los 18 años

Se excluyeron del estudio, pacientes incluidos en ensayos clínicos o en los que no se hubiese seguido la práctica clínica habitual. Tampoco se incluyó a aquellos pacientes que no cumplimentaron bien las escalas clínicas necesarias o no firmaron en documento de consentimiento informado (Anexo I). Finalmente, se incluyó en el estudio a los 200 primeros pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio.

3.3. Variables e instrumentos

En la presente investigación se recogieron datos acerca de las características sociodemográficas y de la historia clínica de los pacientes, los aspectos clínicos relacionados con la actividad y el tratamiento de la EM, la depresión, la ansiedad y otras manifestaciones clínicas de la EM como el grado de discapacidad, la capacidad de deambulación, la destreza manual, el funcionamiento cognitivo, la fatiga, el sueño, y la calidad de vida.

3.3.1. Características sociodemográficas y relacionadas con la historia clínica del paciente

Se recogieron las siguientes variables sociodemográficas y en relación con la historia clínica del paciente.

- *Sexo*: variable cualitativa dicotómica (hombre/mujer).
- *Edad*: expresada en años. Variable cuantitativa continua.
- *Hospital*: variable cualitativa dicotómica.
- *Peso*: expresado en kilogramos. Variable cuantitativa continua
- *Altura*: expresado en metros. Variable cuantitativa continua
- *Antecedentes familiares de EM*: variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Comorbilidad enfermedad física*: variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Tipo de comorbilidad física*: variable cualitativa politómica
- *Comorbilidad trastorno psiquiátrico*: variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Consumo de fármacos antidepresivos en el momento del diagnóstico de EM*: variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Tipo de fármaco antidepresivo en el momento del diagnóstico de EM*: variable cualitativa politómica
- *Consumo de fármacos antidepresivos en el momento de la evaluación*: variable cualitativa dicotómica (Si/No).

- *Tipo de fármaco antidepresivo en el momento de la evaluación:* variable cualitativa politómica

3.3.2. Variables relacionadas con la actividad y el tratamiento de la EM

Los datos clínicos y relacionados con la actividad de la EM recogidos fueron los siguientes:

- *Subtipo de EM:* variable cualitativa politómica (EMRR, EMSP, EMPP).
- *Tiempo de evolución de la EM:* años desde el inicio de los síntomas de la EM hasta el momento de la recogida de datos. Variable cuantitativa continua.
- *Número total de brotes:* variable cuantitativa discreta.
- *Años desde el último brote:* variable cuantitativa continua.
- *Recibe tratamiento con TME:* variable cualitativa dicotómica (si/no)
- *Tipo de TME:* variable cualitativa politómica
- *Clasificación de la eficacia del tratamiento con TME:* variable ordinal (baja/moderada/alta).

3.3.3. Manifestaciones clínicas de la EM

Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS; Kurtzke, 1955; 1983; Anexo II). Arroja una puntuación basada en la valoración del neurólogo en siete sistemas funcionales (visual, tronco encefálico, piramidal, cerebelo, sensorial, intestinal-urinario y mental), la deambulación y la necesidad de ayuda. Se trata de una escala ordinal no lineal (el cambio necesario para pasar de un valor a otro no es el mismo entre los diferentes valores de la escala) la cual es valorada desde 0 (exploración neurológica normal) a 10 (muerte debida a la EM). La EDSS ha demostrado validez convergente en numerosos estudios con otras medidas de discapacidad, existiendo menor evidencia acerca de su fiabilidad y sensibilidad al cambio (Meyer-Moock et al., 2014).

Escala Funcional Compuesta de la Esclerosis Múltiple (MSFC; Cutter et al., 1999; Fischer et al., 1999). Consiste en la aplicación de tres escalas para la valoración cuantitativa de la deambulación, la funcionalidad de las extremidades superiores y el funcionamiento cognitivo. La MSFC ha presentado adecuada sensibilidad, validez y fiabilidad, lo que la hace una medida cada vez más utilizada para valorar la gravedad de la EM en sus diferentes dimensiones (Meyer-Moock et al., 2014).

- *Test de los 25 pies (T25FT)*: Mide el tiempo que tarda el paciente en recorrer una distancia de 7,62 metros (25 pies), aportando una medida objetiva de su capacidad de deambulación. Si se precisa, se puede realizar con dispositivos de ayuda para la deambulación: bastón, andador, etc. No se puede aplicar si el paciente permanece en silla de ruedas. Variable cuantitativa continua.
- *Test de los 9 palitos (9-HPT)*: Valora la destreza manual a través del tiempo que el paciente tarda en encajar y extraer nueve palitos en un tablero con nueve agujeros, debiendo realizar la tarea dos veces con cada mano. Variable cuantitativa continua.

Dada la mala aceptación del PASAT para la valoración cognitiva por parte de los pacientes, en el presente estudio este fue sustituido por el *Test de Símbolos y Dígitos (SDMT; Smith, 1982)*. Se trata de una tarea de sustitución de símbolos por dígitos. La puntuación total es el número de respuestas correctas que da el paciente en 90 segundos. Variable cuantitativa discreta.

Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM (MFIS). Arroja cuatro puntuaciones referidas a la fatiga total, física, psicosocial y cognitiva del paciente en el mes anterior a la evaluación (Anexo III). Variables cuantitativas discretas. Además, clasifica a los pacientes en función de la presencia de fatiga clínicamente significativa cuando se obtiene una puntuación ≥ 38 (Flachenecker et al., 2002). Variable cualitativa dicotómica (Si/No). La fiabilidad obtenida por la MFIS se encuentra dentro del rango aceptable (Learmonth et al., 2013). El Consejo de Esclerosis Múltiple para la Práctica Clínica (*Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines*) ha recomendado la MFIS para su uso tanto en la práctica clínica como en la investigación (Rottoli et al., 2017).

Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI; Buysse et al., 1989). Variable cuantitativa discreta. Arroja una puntuación indicativa de la calidad del sueño (calidad subjetiva, latencia de inicio del sueño, duración, eficiencia, alteraciones del sueño, uso de medicación hipnótica y disfunción diurna en el último mes) (Anexo IV). Clasifica a los pacientes en función de la presencia de deterioro de la calidad del sueño de acuerdo con el siguiente criterio: < 5 puntos, sin problema de sueño; entre 5 y 7 puntos, necesidad de atención médica; entre 8 y 14 puntos, necesidad de atención médica y tratamiento para el problema de sueño y > 14 puntos, problema grave de sueño. Variable ordinal. Se consideró, por lo tanto, la presencia de problemas de sueño patológicos a partir de 5 puntos, siguiendo el criterio habitual para esta escala (Buysse et al., 1989), válido también en pacientes con EM (Veauthier & Paul, 2012). Las propiedades psicométricas de la PSQI han sido estudiadas en pacientes con EM, encontrando una consistencia interna y validez adecuadas (Jerković et al., 2022).

Escala de Somnolencia de Epworth (ESS; Johns, 1991). Variable cuantitativa discreta. Se trata de una escala de 8 ítems que valora el grado de somnolencia en diferentes situaciones (leyendo, viendo la televisión, asistiendo como público, como pasajero de un coche, etc.). En cada una de estas situaciones, se valora la probabilidad de tener sueño en una escala que va desde “nunca tengo sueño” hasta “alta probabilidad de tener sueño”, arrojando una puntuación total de somnolencia (Anexo V). Por encima de 10 puntos se considera la presencia de somnolencia patológica (Gonçalves et al., 2023; Johns, 1991; Laslett et al., 2022). Variable ordinal. Propiedades psicométricas, como la validez, la consistencia interna y la fiabilidad, han sido estudiadas en diferentes poblaciones clínicas y comunitarias, encontrando un rendimiento adecuado de la escala (Kendzerska et al., 2014).

3.3.4. Calidad de vida

Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple (MSQOL-54; Vickrey et al., 1995). Variable cuantitativa continua. Se trata de un cuestionario multidimensional que contiene 54 ítems. Permite obtener puntuaciones en las siguientes dimensiones: Salud física, Limitaciones problemas físicos, Limitaciones problemas emocionales, Dolor, Bienestar emocional, Energía, Percepción de salud, Función social, Funcionamiento cognitivo, Malestar de salud, Función sexual, Cambio en la salud, Satisfacción con la función sexual y Calidad de vida, que combinadas conforman dos puntuaciones compuestas: Salud Física y Salud Mental (Anexo VI). Una mayor puntuación es indicativa de una mejor calidad de vida. Se trata de una de las escalas más utilizadas para valorar la calidad de vida en las personas con EM. Los numerosos estudios psicométricos en diferentes poblaciones y culturas muestran, en general, buenos resultados de fiabilidad y validez (Estiasari et al., 2019).

3.3.5. Depresión

Escala de valoración de la depresión de Hamilton (HDRS; Hamilton, 1960). Variable cuantitativa discreta. Valora presencia y severidad de la sintomatología depresiva. Contiene 17 ítems que permiten referidos a diferentes síntomas de la depresión como humor deprimido, culpabilidad, pensamientos suicidas, agitación, etc. (Anexo VII). Se clasificó a los pacientes en función de la presencia de depresión de acuerdo con el criterio establecido para pacientes con enfermedades neurológicas (Naarding et al., 2002): puntuación <10, ausencia de depresión; entre 10 y 13 puntos, depresión leve; entre 14 y 17 puntos, depresión leve-moderada y de 18 a 51 puntos, depresión moderada-grave. Variable ordinal. La utilización de la HDRS resulta viable en la población con EM, ya que ha presentado elevada consistencia interna, validez convergente con medidas de depresión y validez divergente con medidas de otros trastornos (Raimo et al., 2015).

Inventario de Depresión de Beck (BDI; Beck et al. 1996). Variable cuantitativa discreta. De la suma de sus 21 ítems se obtiene una puntuación total indicativa de la severidad de la depresión. Se clasificó a los pacientes en función de la presencia de

depresión de acuerdo criterio establecido por Beck et al. (1996): entre 0 y 13 puntos, depresión ausente o mínima; entre 14 y 19 puntos, depresión leve; entre 20 y 28 puntos, depresión moderada y >28 depresión grave. Por lo tanto, se considera la presencia de depresión en el rango patológico a partir de 14 puntos. Variable ordinal. Los estudios psicométricos realizados en población con EM han mostrado buena consistencia interna, validez convergente y discriminante ~~siendo el punto de corte óptimo en estos pacientes de 18,5, con elevada sensibilidad y especificidad~~ (Sacco et al., 2016).

3.3.6. Ansiedad

Escala de valoración de la ansiedad de Hamilton (HARS; Hamilton, 1959). Variable cuantitativa discreta. De la suma de sus 14 ítems, se obtiene una puntuación de gravedad de la sintomatología ansiosa (Anexo VIII). Esta escala no ha sido validada en pacientes con EM por lo que se utilizaron los puntos de corte establecidos por Hamilton (1959; 1969) para la población general: puntuación < 18 ausencia de ansiedad, entre 18 y 24 puntos, ansiedad leve; entre 25 y 28 puntos, ansiedad moderada y de 29 a 56 puntos, ansiedad grave. Variable ordinal.

3.4. Procedimiento

Se ofreció la participación en el estudio a los pacientes con EMRR o EMSP o EMPP que acudieron a primera visita o visita de seguimiento a las consultas monográficas de EM de los Hospitales Morales Meseguer y Rafael Méndez en el periodo comprendido entre noviembre de 2017 y noviembre de 2022. Durante la consulta, se entregó a los pacientes el documento de consentimiento informado en el cual se incluyó información acerca de los procedimientos del estudio y los posibles costes, riesgos y beneficios asociados a la participación (Anexo I).

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos sin cumplir ninguno de exclusión y que dieron su consentimiento, se les administró el

protocolo habitual sistemático en la consulta monográfica de EM, además de los instrumentos de evaluación necesarios para la recogida de datos del presente estudio. El protocolo ordinario incluye la realización de una entrevista estructurada, una exploración neurológica completa, la aplicación de la escala EDSS por el neurólogo y la realización del test de los 25 pasos, el 9-HTP, el SDMT, la HARS y la HDRS por la enfermera de consulta acreditada y formada especialmente para la atención de la EM. Las escalas Pittsburg, Epworth, MFIS, BDI y MSQOL 54 fueron completadas por el propio paciente antes de entrar o al salir de la consulta.

Los pacientes que obtuvieron una puntuación de 28 o más puntos en la escala de Beck (depresión grave) y una puntuación de 18 o más puntos en la escala de Hamilton (depresión moderada-grave) o con puntuaciones indicativas de depresión grave en sólo una de las escalas, pero que a criterio de su neurólogo pudieran presentar una depresión grave fueron evaluados por el psiquiatra investigador principal del estudio. Este realizó una entrevista psiquiátrica estándar donde se repasó la historia clínica, el tiempo de inicio de la enfermedad, los síntomas presentes y desde cuando estaban presentes dichos síntomas. También se exploraron desencadenantes o factores externos, ya tuvieran que ver con la enfermedad o con otros estresores psicosociales. Los diagnósticos fueron establecidos según los criterios DSM-V o CIE-10. Las entrevistas tuvieron una duración de entre 30 y 60 minutos.

Los comités de ética de ambos hospitales revisaron y aprobaron el proyecto de investigación, emitiendo los correspondientes certificados (Anexo IX). Los datos recogidos fueron estrictamente anónimos en cumplimiento con lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

3.5. Análisis estadístico

En primer lugar, se llevó a cabo el análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron las

medidas de tendencia central y dispersión, media y desviación típica (DT) respectivamente. Para la descripción de las variables categóricas (nominales y ordinales) se utilizaron frecuencias absolutas (n) y relativas (porcentajes).

Para el análisis inferencial bivariado se optó por pruebas paramétricas dado que el tamaño muestral fue superior a 100 participantes (Fagerland, 2012). Para la comparación de dos grupos en una variable cuantitativa se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes. Se calculó el tamaño del efecto diferencia media tipificada (d) utilizando la fórmula corregida de Hedges (1981). Para la interpretación del tamaño de efecto se utilizó el criterio de Cohen (1988), considerándose una magnitud de las diferencias baja en torno a 0,20; moderada en torno a 0,50 y alta cuando fue superior a 0,80. En el caso de comparaciones de más de 2 grupos, se utilizó ANOVA de un factor, llevándose a cabo comparaciones múltiples post hoc con el estadístico de Tukey cuando existió homogeneidad de varianzas o el estadístico de Games-Howell en ausencia de esta. Para el análisis de la relación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r), el cual se interpretó de acuerdo con el criterio de Cohen (1988): $< 0,10$ asociación nula; $0,10 - 0,29$ baja; $0,30 - 0,49$ moderada; $\geq 0,50$ elevada. Para comprobar la asociación entre variables dicotómicas se realizaron tablas de contingencias y se llevó a cabo el test Chi-cuadrado y el riesgo relativo (RR).

Por último, se procedió a la construcción de modelos predictivos multivariantes de regresión lineal, utilizando como variables dependientes las puntuaciones en las diferentes medidas de depresión y ansiedad y como predictores las puntuaciones en aquellas variables con las que presentaron asociación significativa en el análisis bivariado. Para estos modelos se obtuvieron los coeficientes de regresión estandarizados β , el error estandarizado y las pruebas de significación del modelo y los predictores. Se consideró la retención de predictores en el modelo cuando estos fueron significativos y el cambio en la proporción de varianza explicada al añadir el predictor también fue significativo. Como índice de bondad del ajuste, se calculó el coeficiente de determinación R^2 ajustado, que informa de la proporción de varianza explicada por los predictores introducidos en el modelo. Para la comprobación del supuesto de

multicolinealidad se calculó el factor de inflación de la varianza (FIV) para cada predictor, el cual sería indicativo de multicolinealidad a partir de un valor de 4 (O'Brien, 2007).

Para la creación de la base de datos se utilizó Microsoft Excel 365. Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 27.

CAPÍTULO IV

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Descripción de la muestra. Variables demográficas y clínicas.

La Tabla 15 muestra los estadísticos descriptivos para las variables sociodemográficas y relacionadas con la historia clínica. Se incluyeron 200 pacientes, 161 procedentes del Hospital Morales Meseguer (80%) y 39 del Hospital Rafael Méndez.

El 76% de la muestra fueron mujeres (152), la media de edad fue de $44,2 \pm 10,3$ años. El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad fue de $10,5 \pm 7$ años y la media del número de brotes previos fue de $3,68 \pm 2,37$ con un tiempo medio desde el último brote de $5,2 \pm 4,2$ años. El nivel medio de discapacidad medido por la escala EDSS fue de $2,06 \pm 1,77$, con una mediana de 1,5. Respecto a las formas clínicas de la enfermedad, 181 (90,5%) pacientes presentaban la forma recurrente remitente y 19 (9,5%) una forma progresiva (13 SP y 6 PP). Seis de los casos (3%) tenían antecedentes familiares de EM (en 4 de ellos en familiares de primer grado).

Tabla 15. Estadísticos descriptivos para las variables demográficas y relacionadas con la historia clínica del paciente

Variables	Min	Max	Media	DT
Edad	20,00	67,00	44,22	10,35
Peso ($n = 159$)	43,00	110,00	68,30	13,85
Estatura ($n = 157$)	1,50	1,86	1,65	0,08
IMC ($n = 157$)	17,97	43,66	24,96	4,47
Variables			n	%
Sexo				
Masculino			48	24,00

Femenino	152	76,00
Hospital de procedencia		
HGU Morales Meseguer de Murcia	161	80,50
HGU Rafael Méndez de Lorca	39	19,50
Comorbilidad con enfermedad física		
Comorbilidad con trastorno psiquiátrico	17	8,50
Antecedentes familiares de EM		
Antecedentes familiares de primer grado	4	66,67
Antecedentes familiares de segundo grado	2	33,33

IMC: índice de masa corporal. HGU: hospital general universitario. EM: esclerosis múltiple.

En la Tabla 16 y en la Figura 9 se muestran las comorbilidades presentadas por los pacientes de la muestra.

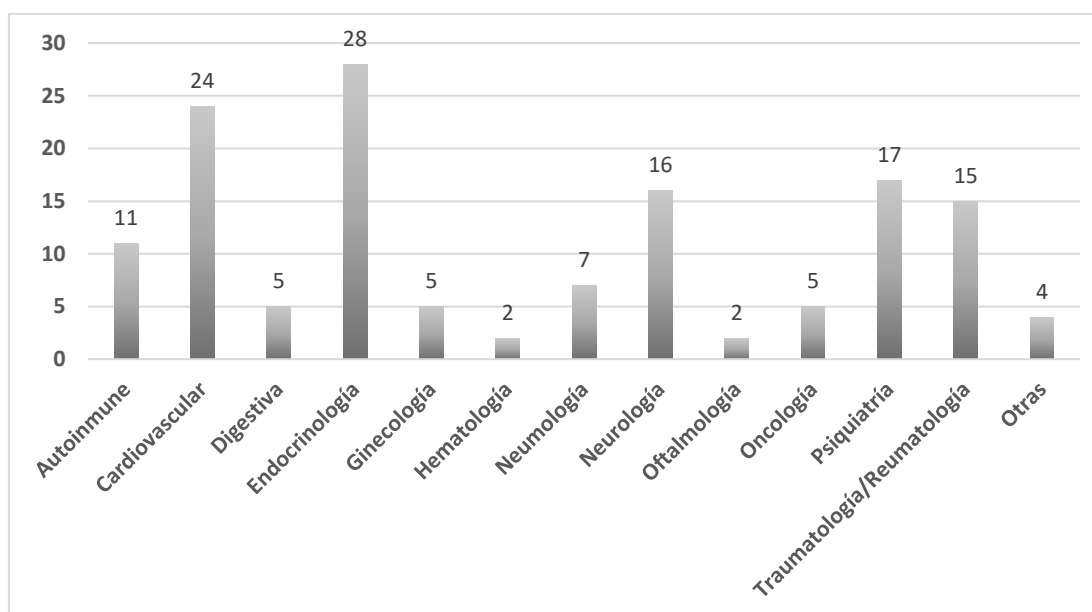
Tabla 16. Frecuencias y porcentajes para las comorbilidades físicas y psiquiátricas presentadas por los pacientes

Condición comórbida	n	%
Autoinmune	11	5,50
Psoriasis	5	2,50
Raynaud	2	1,00
Behçet	2	1,00
Uveítis	1	0,50
Vitíligo	1	0,50
Cardiovascular	24	12,00
HTA	16	8,00
Cardiopatía isquémica	4	2,00
Trombosis venosa	3	1,50
Aneurisma sacular	1	0,50
Digestiva	5	2,50
Sind intestino irritable	2	1,00

Enfermedad de Crohn	1	0,50
Esteatosis hepática	1	0,50
Enfermedad celiaca	1	0,50
Endocrinología	28	14,00
Hipotiroidismo	18	9,00
Dislipemia	6	3,00
Diabetes mellitus	4	2,00
Ginecología	5	2,50
Mioma uterino	3	1,50
Endometriosis	1	0,50
CIN	1	0,50
Hematología	2	1,00
Banda monoclonal	2	1,00
Nefro-Urología	3	1,50
Síndrome de Alport	1	0,50
Nefrolitiasis	1	0,50
Hiperplasia próstata	1	0,50
Neumología	7	3,50
SAHS	4	2,00
Asma bronquial	3	1,50
Neurología	16	8,00
Migraña	12	6,00
Epilepsia	1	0,50
Sind piernas inquietas	1	0,50
Neuralgia	1	0,50
Microcefalia/deterioro cognitivo	1	0,50
Oftalmología	2	1,00
Trombosis vena retina	1	0,50
Degeneración macular	1	0,50
Oncología	5	2,50
Neoplasia de cérvix	2	1,00
GIST	1	0,50
Meningioma	1	0,50
Sind Lynch	1	0,50

Psiquiatría	17	8,50
Depresión	10	5,00
Ansiedad	5	2,50
Trastorno de personalidad	1	0,50
Trastorno somatomorfo	1	0,50
Traumatología/Reumatología	15	7,50
Lumbociatalgias	5	2,50
Radiculopatía/plexopatía	2	1,00
Condrotías	2	1,00
Fibromialgia	2	1,00
Otras	4	2,00
Otras	4	2,00

Figura 9. Diagrama de barras de las comorbilidades físicas y psiquiátricas



En la Tabla 17 se pueden ver los estadísticos descriptivos para las variables relacionadas con la actividad y el tratamiento de la EM. Los años de evolución de la EM presentaron un rango amplio, situándose el promedio alrededor de los 10 años. En cuanto a la distribución por el subtipo de la enfermedad, la muestra presentó un predominio de la forma recurrente-remitente, seguida por la forma secundaria progresiva y siendo la forma primaria progresiva la más infrecuente. El número de brotes

previos osciló entre 1 y 15, siendo el promedio de brotes de 3,68. En promedio, los pacientes experimentaron el último brote hace aproximadamente 5 años antes de la evaluación.

La gran mayoría de los participantes (193 casos; 96,5%) estaban recibiendo tratamiento con TME. Como se observa en la Tabla 17 y en la Figura 10, el 41,88% (80 casos) con tratamientos de alta actividad, el 10,88% (21 casos) con tratamientos de eficacia moderada y el 41,88% baja (92 casos). Los tratamientos más comunes fueron natalizumab, ocrelizumab, teriflunomida y dimetilfumarato.

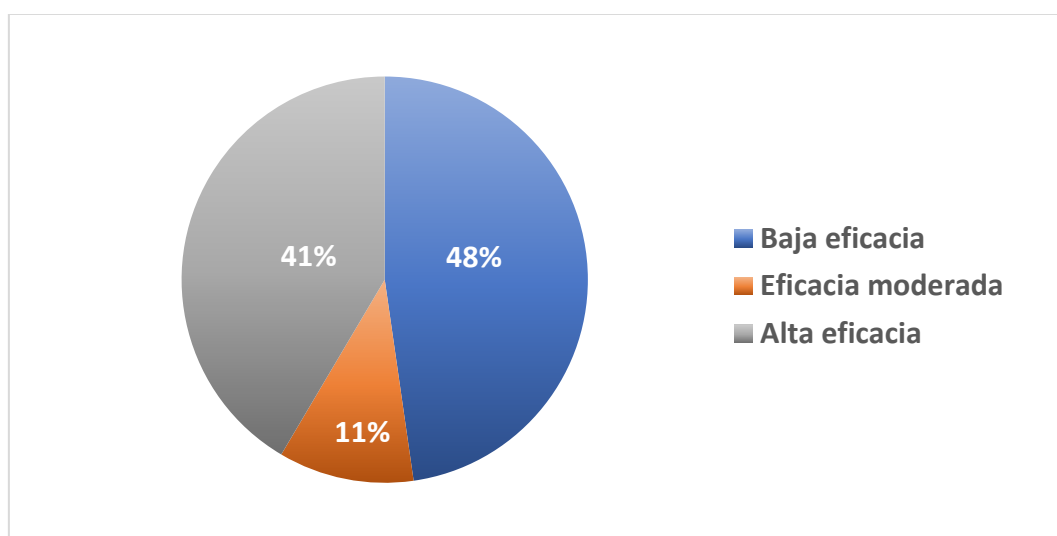
Tabla 17. Estadísticos descriptivos para las variables relacionadas con la actividad y el tratamiento de la EM

Variables	Min	Max	Media	DT
Años de evolución de la EM	0,10	39,00	10,52	7,06
Número total de brotes	1,00	15,00	3,68	2,37
Años desde el último brote	0,00	23,00	5,24	4,28
Variables			n	%
Subtipo de EM				
EMRR			181	90,50
EMSP			13	6,50
EMPP			6	3,00
Reciben tratamiento con TME				
Natalizumab			36	18,65
Ocrelizumab			30	15,54
Teriflunomida			28	14,51
Dimetilfumarato			26	13,47
Acetato de glatiramero (AG)			18	9,33
Fingolimod			13	6,74

Interferon beta 1a sc	11	5,70
Cladribina	10	5,18
Rituximab	5	2,59
Interferon beta 1a im	5	2,59
Alemtuzumab	4	2,07
Interferon beta 1b sc	2	1,04
Diroximel Fumarato	1	0,52
Siponimod	1	0,52
Interferon beta 1ª pegilado	1	0,52
Ofatumumab	1	0,52
Azatriopina	1	0,52
TME según su eficacia		
Baja	92	48,17
Moderada	21	10,88
Alta	80	41,88

EM: esclerosis múltiple. EMRR: esclerosis múltiple recurrente remitente. EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva. EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva.

Figura 10. Gráfico de sectores con los porcentajes de pacientes que recibían TME según su eficacia



Respecto al grado de discapacidad en la muestra, como se observa en la Tabla 18, más del 65% de los pacientes tenían una puntuación EDSS de 2 o menos, siendo la mediana de 1,5 puntos y la media de 2,06 puntos

Tabla 18. Estadísticos descriptivos para el grado de discapacidad según la EDSS

Variables	Min	Max	Media	DT	
EDSS	0	7,5	2,06	1,77	
Categoría EDSS				n	%
7,5				1	0,50
7				3	1,50
6,5				3	1,50
6				8	4,00
5,5				3	1,50
5				3	1,50
4,5				1	0,50
4				10	5,00
3,5				7	3,50
3				12	6,00
2,5				18	9,00
2				23	11,50
1,5				32	16,00
1				41	20,50
0				35	17,50

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad.

Siguiendo con el nivel de discapacidad del paciente, se observa en la Tabla 19 que la media del T25P (7,62 metros) indica que los pacientes tardaron una media de 6 segundos en recorrer una distancia de 25 pies. En cuanto a la destreza manual, se evaluó la mano dominante y no dominante. Se encontró que la media fue superior en esta última, indicando un peor rendimiento. Respecto al rendimiento cognitivo, el número promedio de respuestas correctas en la prueba SDMT fue de 45.

Tabla 19. Estadísticos descriptivos para la deambulaci3n, la funcionalidad de las extremidades superiores y el deterioro cognitivo

Variables	Min	Max	Media	DT
T25P (n = 191)	3,00	19,47	6,02	2,64
9-HTP Mano dominante (n = 194)	14,10	73,81	23,33	8,14
9-HTP Mano no dominante (n = 194)	14,00	65,18	24,73	8,76
SDMT (n = 193)	10,00	75,00	45,75	12,32

T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de S3mbolos y D3gitos.

En la Tabla 20 se muestran los estadísticos descriptivos para los test de fatiga, y los problemas del sue1o.

Tabla 20. Estadísticos descriptivos para la fatiga y los problemas de sue1o

Variables	Min	Max	Media	DT
MFIS Total (n = 197)	0,00	83	36,80	22,00
Fatiga F3sica	0,00	36	17,91	10,67
Fatiga Cognitiva	0,00	40	15,35	10,55
Fatiga Psicosocial	0,00	8	3,65	2,59
Calidad del sue1o seg3n escala Pittsburg (n = 197)	0,00	24	8,25	4,67
Somnolencia seg3n escala de Epworth	0,00	22	7,94	4,70

Variables	N	%
Presencia de fatiga significativa seg3n escala MFIS (n = 197)	95	48,22
Presencia de problemas de sue1o seg3n escala Pittsburg (n = 197)		
Ausencia de problemas de sue1o	48	24,37
Requiere atenci3n m3dica	59	29,95
Requiere atenci3n y tratamiento m3dico	64	32,49
Problema grave de sue1o	27	13,71

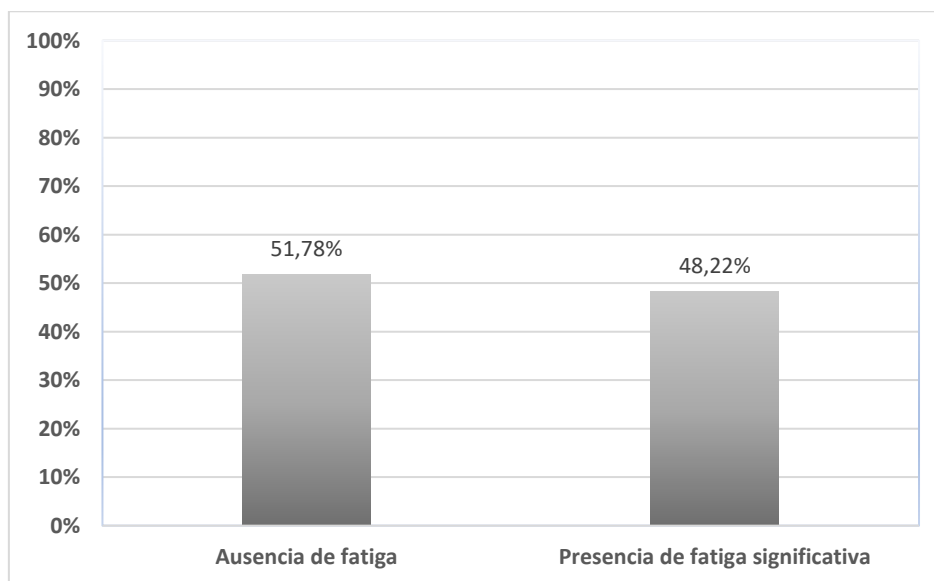
Presencia de somnolencia según escala de Epworth.

Sueño normal	144	72,00
Somnolencia patológica	56	28,00

MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth.

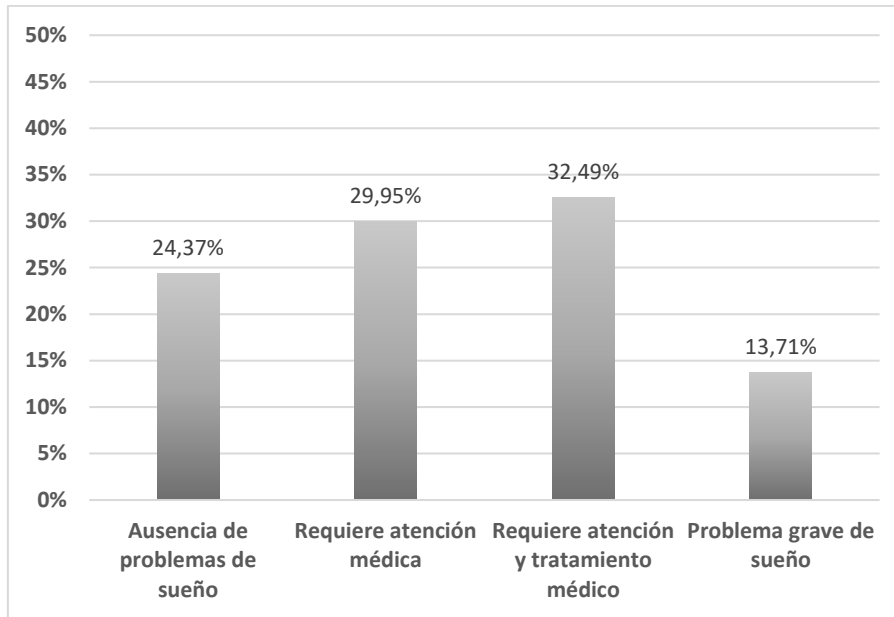
Respecto a la fatiga, la puntuación total promedio en el MFIS fue de 36,80. El porcentaje de pacientes que presentaron fatiga clínicamente significativa fue cercano al 50% (ver figura 11). Las dimensiones de la fatiga en las que los pacientes presentaron un mayor deterioro fueron la física y la cognitiva.

Figura 11. Clasificación de los pacientes de acuerdo con la presencia de fatiga según escala MFIS



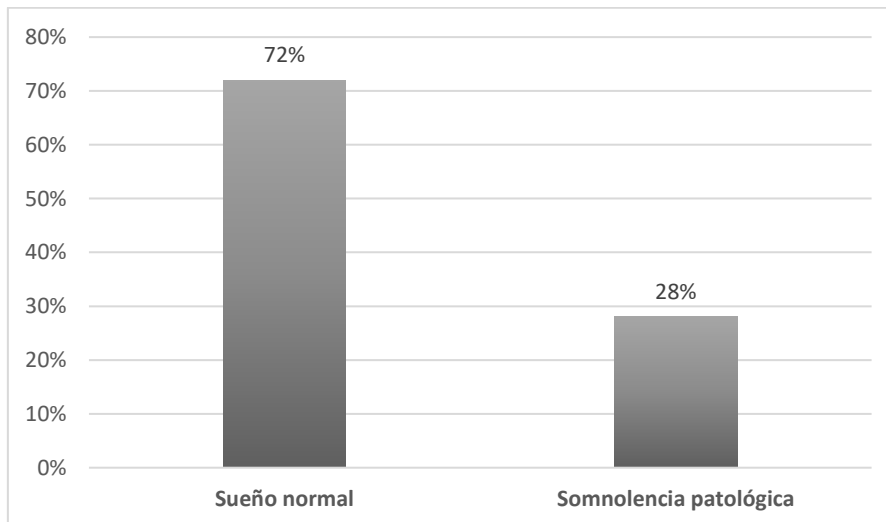
En relación con el sueño, los pacientes informaron de una puntuación promedio en el índice de Pittsburgh de 8,25. Un porcentaje cercano al 30% requeriría atención médica para sus problemas de sueño y cerca de un 14% de los pacientes tenían un problema grave de sueño, representando porcentajes más reducidos aquellos con ausencia de problemas de sueño (Figura 12).

Figura 12. Clasificación de los pacientes de acuerdo con la presencia de problemas de sueño según escala Pittsburg



En la escala de somnolencia de Epworth, la clasificación de los pacientes de acuerdo con el grado de somnolencia se ve que el 72% presentaban sueño normal y el 28% somnolencia patológica (Figura 13).

Figura 13. Clasificación de los pacientes de acuerdo con la presencia de somnolencia según escala de Epworth



En la Tabla 21 se presentan los estadísticos descriptivos para las diferentes dimensiones de la escala de calidad de vida MSQOL-54. Respecto a las escalas compuestas, se observa una mayor afectación de la calidad de vida en el ámbito físico (Media = 53,24) que en la dimensión de salud mental (Media = 64,93). A pesar de que la

variabilidad es elevada, los ámbitos con medias inferiores son el Cambio en la salud, la Percepción de la salud, la Energía y las Limitaciones por problemas físicos.

Tabla 21. Estadísticos descriptivos para la calidad de vida

MSQOL- 54 (n = 177)	Min	Max	Media	DT
Puntuación total Salud Física	5,78	92	53,24	21,77
Puntuación total Salud Mental	3,30	95	61,11	21,35
Función Física	0,00	400	67,74	39,50
Limitaciones problemas físicos	0,00	100	46,84	41,51
Limitaciones problemas emocionales	0,00	100	63,38	41,24
Dolor	0,00	100	65,49	27,55
Bienestar emocional	0,00	100	60,04	20,40
Energía	0,00	100	45,44	22,84
Percepción Salud	0,00	95	45,13	21,87
Función Social	0,00	100	67,93	25,74
Función Cognitiva	0,00	100	59,01	28,28
Distrés para la Salud	0,00	100	57,75	24,80
Disfunción Sexual	0,00	100	64,69	33,13
Cambio en la Salud	0,00	100	43,42	26,17
Satisfacción Función Sexual	0,00	100	59,29	34,37
Calidad de Vida	8,35	95	62,69	19,63

MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple.

4.2. Resultados en relación con los objetivos del presente estudio

El objetivo general de la presente tesis doctoral fue estudiar la prevalencia de la depresión y la ansiedad en una muestra de pacientes adultos con EM, así como su

relación con otras manifestaciones clínicas de la EM y su impacto en la calidad de vida. Para llevarlo a cabo, éste fue desglosado en siete objetivos específicos.

4.2.1. Objetivo específico 1: Prevalencia de la depresión y la ansiedad

Respecto a las afecciones psiquiátricas, en la Tabla 22 se muestra el análisis descriptivo de las diferentes medidas de depresión y ansiedad.

Tabla 22. Estadísticos descriptivos para las medidas de depresión y ansiedad

Variables	Min	Max	Media	DT
Depresión HDRS (<i>n</i> = 191)	0,00	38	12,69	8,65
Depresión BDI	0,00	50	13,04	10,50
Ansiedad HARS (<i>n</i> =156)	0,00	55	15,13	11,66

Variables	N	%
Presencia de depresión HDRS (<i>n</i> = 191)		
Ausencia de depresión	83	43,45
Depresión leve	32	16,75
Depresión moderada	22	11,52
Depresión grave	54	28,27
Presencia de depresión BDI		
Depresión mínima	119	59,50
Depresión leve	36	18,00
Depresión moderada	25	12,50
Depresión grave	20	10,00
Presencia de ansiedad HARS (<i>n</i> =156)		
Ausencia de ansiedad	104	66,67
Ansiedad leve	20	12,82

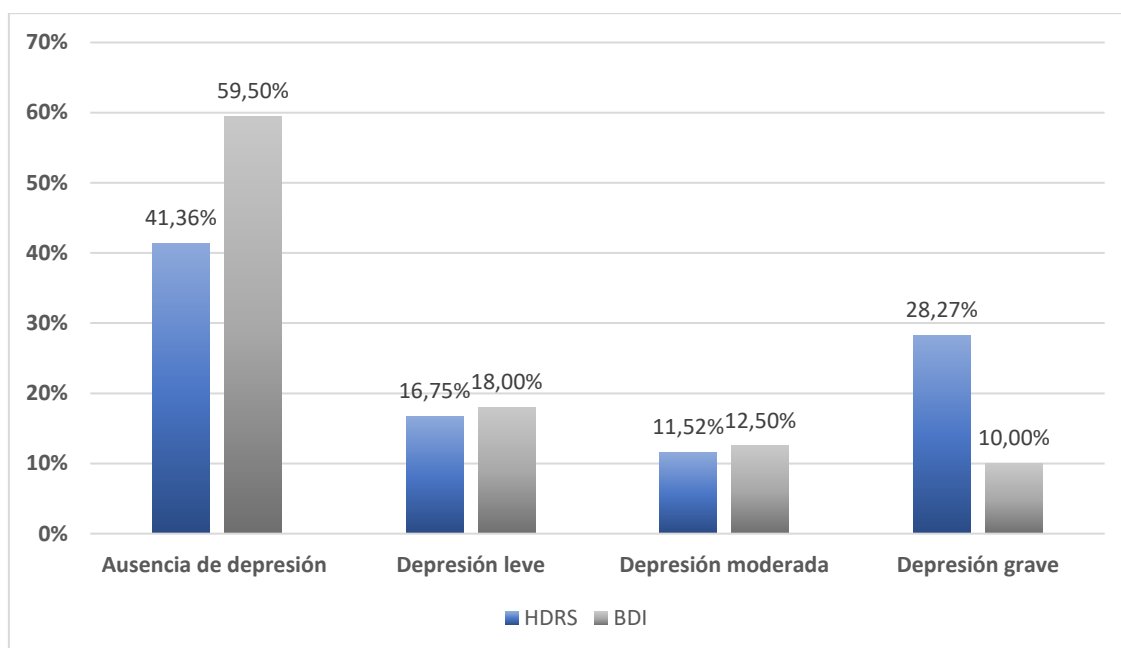
Ansiedad moderada	10	6,41
Ansiedad grave	22	14,10

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. BDI: Inventario de Depresión de Beck
HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton.

En relación con la depresión, se observa un amplio rango de puntuaciones en la escala de Hamilton, observándose desde pacientes con ausencia de síntomas depresivos a pacientes con depresión grave. Aunque la puntuación promedio obtenida en la HDRS es indicativa de depresión leve, existe amplia variabilidad. Según la clasificación por puntos de corte en la HDRS (ver Figura 14), 32 pacientes presentaron depresión leve (16,75%), 22 depresión moderada (11,52%) y 54 depresión grave (28,27%). Fueron un total de 108 (56,54%) pacientes los que presentaron sintomatología depresiva en el rango patológico de acuerdo con la HDRS.

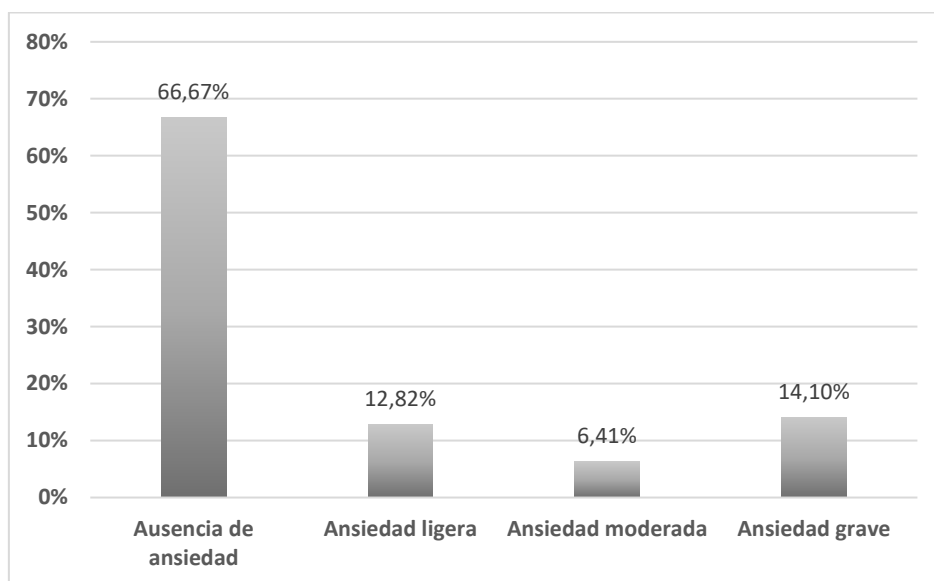
En el BDI, las puntuaciones también variaron desde la ausencia de síntomas a la depresión grave. La puntuación promedio se situó en el rango de sintomatología mínima o subclínica. Pero al igual que en la escala anterior, existió gran heterogeneidad entre los participantes. Según la clasificación por puntos de corte en el BDI (ver Figura 14), 36 pacientes presentaron depresión leve (18%), 25 depresión moderada (12,5%) y 20 depresión grave (10%). Fueron un total de 81 pacientes los que presentaron sintomatología depresiva en el rango patológico de acuerdo con el BDI (40,5%).

Figura 14. Clasificación de los pacientes de acuerdo con la presencia de depresión en las diferentes medidas



En cuanto a la ansiedad en la escala de Hamilton, el rango de puntuaciones fue amplio, observándose desde pacientes con ausencia de sintomatología ansiosa a pacientes con ansiedad grave. Aunque la puntuación promedio obtenida en la HARS fue indicativa de ausencia de ansiedad, existió amplia variabilidad. Según la clasificación por puntos de corte la HARS (ver Figura 15), 20 pacientes presentaron ansiedad leve (12,82%), 10 ansiedad moderada (6,41%) y 22 ansiedad grave (14,1%). Fueron un total de 52 pacientes los que presentaron sintomatología ansiosa en el rango patológico de acuerdo con la HARS (33,33%).

Figura 15. Clasificación de los pacientes de acuerdo con la presencia de ansiedad



En la Tabla 23 se muestran el porcentaje de pacientes que estaba recibiendo tratamiento farmacológico para la depresión en el momento del diagnóstico de la EM y en el momento de la evaluación para el presente estudio. Como se observa, el porcentaje de personas recibiendo tratamiento antidepresivo en el momento de la valoración es aproximadamente el doble que en el momento del diagnóstico de la EM.

Tabla 23. Frecuencia y porcentaje de pacientes que recibían tratamiento antidepresivo antes y después del diagnóstico.

Tratamiento	Momento del diagnóstico de EM		Momento de la evaluación	
	N	%	N	%
Recibiendo tratamiento	31	15,98	64	32,99
Sertralina	3	9,68	17	26,56
Duloxetina	7	22,58	10	15,63
Escitalopram	10	32,26	9	14,06
Fluoxetina	4	12,90	7	10,94
Desvenlafaxina	1	3,23	6	9,38
Paroxetina	3	9,68	5	7,81

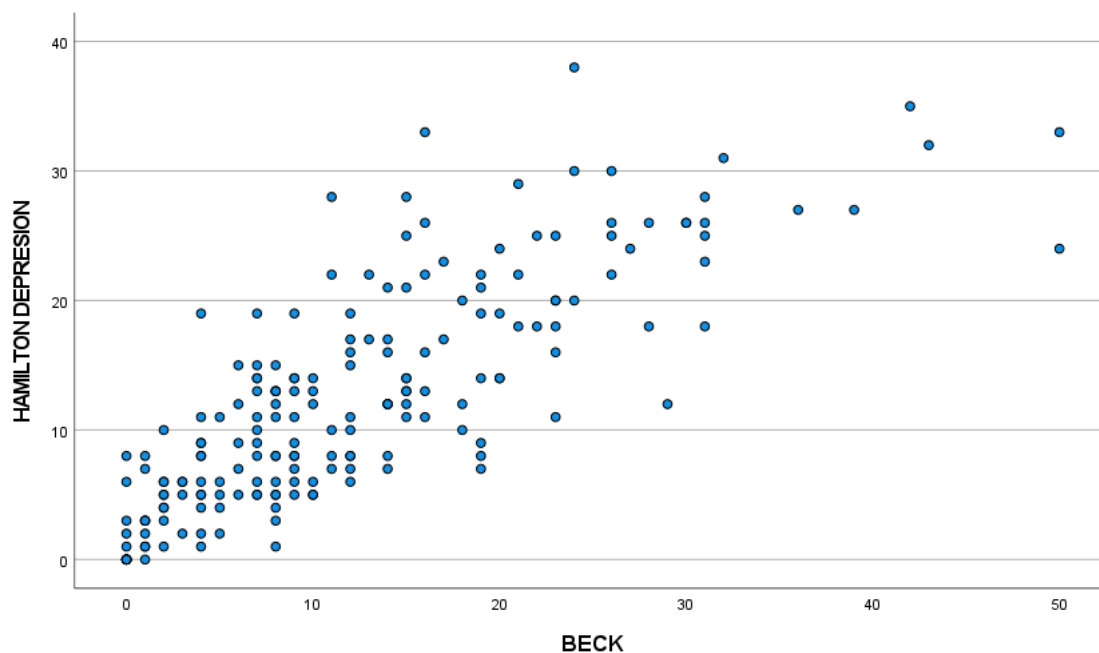
Vortioxetina	0	0,00	6	9,38
Venlafaxina	0	0,00	3	4,69
Bupropion	0	0,00	3	4,69
Mirtazapina	0	0,00	2	3,13
Amitriptilina	0	0,00	1	1,56
Citalopram	1	3,23	0	0,00

EM: esclerosis múltiple.

4.2.2. Objetivo específico 2: Estudio comparativo entre las escalas de Beck y Hamilton y la valoración por parte del clínico

Respecto al resultado del análisis de correlación entre la HDRS y el BDI, este fue de $r = 0,80$ ($n = 191$) lo que indica una relación directa de magnitud elevada entre ambas medidas de depresión. Además, esta fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En la Figura 16 se muestra la representación gráfica de la correlación entre ambas medidas.

Figura 16. Representación gráfica de la correlación entre la HDRS y el BDI



Respecto a los resultados arrojados por los cuestionarios en la detección de casos con sintomatología depresiva en el rango patológico (Tabla 24), fueron 191 pacientes los que respondieron a ambos cuestionarios. La HDRS identificó un porcentaje de 56,54% (108 casos) del total, mientras que el BDI indicó que serían el 39,27% (75 casos) del total, los que presentaría síntomas significativos. El porcentaje de casos del total identificados por ambas medidas fue de 36,6% (70 casos). La HDRS identificó el 93,3% de los casos identificados por el BDI (sensibilidad de la HDRS con respecto al BDI) mientras que el BDI identificó en 64,8% de los casos identificados por la HDRS (sensibilidad del BDI con respecto a la HDRS). La HDRS no identificó al 67,24% de los casos no identificados por el BDI (especificidad de la HDRS respecto al BDI). El BDI no identificó al 93,97% de los casos no identificados por la HDRS (especificidad del BDI con respecto a la HDRS).

Tabla 24. Casos identificados por cada una de las medidas en el rango de depresión patológica

BDI	HDRS		Total
	Síntomas significativos	No síntomas significativos	
Síntomas significativos	70	5	75
No síntomas significativos	38	78	116
Total	108	83	191

Un total de 24 pacientes fueron identificados por la HDRS, por el BDI o por el neurólogo especialista como casos potenciales de depresión grave, fueron evaluados por el clínico (psiquiatra). De los 24 casos señalados, 16 (66,67%) sí presentaron depresión, mientras que 8 (33,33%) no la presentaron de acuerdo con el criterio del clínico. De los 8 casos con señalados como depresión en las tablas y que según el clínico no tenían depresión, los diagnósticos fueron; distimia (2 casos), trastorno adaptativo (2 caso), ansiedad (2 casos), trastorno de personalidad (1 caso) y ausencia de trastorno psiquiátrico (1 caso).

Un total de 19 pacientes fueron identificados por las escalas como casos con depresión grave. La depresión fue confirmada por el clínico en 16 de estos pacientes, presentando 5(26,3%) de ellos un episodio depresivo leve, 9(47,4%) un episodio depresivo moderado/grave y 2(10,5%) un episodio depresivo grave. En 3 (15,79%) de estos 19 casos identificados como graves por las escalas, el clínico no identificó la existencia de trastorno depresivo.

4.2.3. Objetivo específico 3: Relación entre depresión y ansiedad con el resto de las manifestaciones clínicas de la EM

Respecto a la depresión, como se puede ver en la Tabla 25, esta presentó una relación significativa con todas las manifestaciones clínicas de la EM. La puntuación de la escala de Hamilton mostró una relación directa de magnitud elevada con la fatiga, en todas sus dimensiones y con la calidad del sueño. La asociación fue directa y moderada con el grado de discapacidad y la deambulacion, mientras que con la destreza manual y la somnolencia fue de magnitud baja. Asimismo, la puntuación en la HDRS se asoció de forma inversa con el rendimiento cognitivo, presentando una asociación de magnitud moderada. La puntuación en el BDI mostró una asociación directa y de magnitud elevada con la fatiga en todas sus dimensiones y con la calidad del sueño. La asociación fue directa pero débil con el grado de discapacidad, la deambulacion, la destreza manual y la somnolencia. Asimismo, la puntuación en el BDI se asoció de forma inversa con el rendimiento cognitivo, presentando una asociación de magnitud moderada.

En cuanto a la ansiedad, presentó una relación significativa con todas las manifestaciones clínicas de la EM, con excepción de la somnolencia, cuya asociación no alcanzó la significación estadística. La asociación fue directa y de magnitud elevada con la fatiga en todas sus dimensiones y con la calidad del sueño. La relación fue directa pero débil con el grado de discapacidad, la deambulacion y la destreza manual. La puntuación en HARS se asoció de forma inversa con el rendimiento cognitivo, presentando una asociación de magnitud moderada (Tabla 25).

Tabla 25. Resultados del análisis de la relación de las manifestaciones clínicas de la EM con medidas de depresión y ansiedad

Manifestaciones clínicas	Depresión HDRS	Depresión BDI	Ansiedad HARS
EDSS	0,31**	0,29**	0,24**
T25P	0,33**	0,25**	0,29**
9-HTP Dominante	0,19**	0,27**	0,21*
9-HTP No dominante	0,20**	0,25**	0,21*
SDMT	-0,39**	-0,30**	-0,28**
MFIS Total	0,70**	0,69**	0,75**
Fatiga Física	0,62**	0,63**	0,67**
Fatiga Cognitiva	0,66**	0,64**	0,70**
Fatiga Psicosocial	0,66**	0,68**	0,71**
Calidad del Sueño PSQ	0,63**	0,56**	0,74**
Somnolencia ESS	0,18*	0,23**	0,12

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. BDI: Inventario de Depresión de Beck. HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton. EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth.

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

En la Tabla 26 se muestran los resultados del análisis de comparación entre los pacientes con depresión patológica y sin depresión en la HDRS. Respecto a las manifestaciones clínicas de la EM, los pacientes que presentaron depresión en el rango patológico en la HDRS mostraron niveles significativamente superiores de discapacidad, tanto en la EDSS ($d = -0,41$; IC 95%: -0,70, -0,12) como en la deambulacion ($d = -0,44$; IC 95%: -0,74, -0,15), la destreza manual de la mano no dominante ($d = -0,34$; IC 95%: -0,63, -0,05) y el funcionamiento cognitivo ($d = 0,79$; IC 95%: 0,49, 1,09). También se observaron diferencias significativas tanto en fatiga total ($d = -1,34$; IC 95%: -1,66, -1,03) como en fatiga física ($d = -1,19$; IC 95%: -1,50, -0,88), cognitiva ($d = -1,15$; IC 95%: -1,45, -0,83) y psicosocial ($d = -1,33$; IC 95%: -1,65, -1,01) siendo los pacientes con

depresión los que presentaron mayores niveles de fatiga y peor calidad del sueño ($d = -1,14$; IC 95%: $-1,44, -0,83$). No hubo diferencias significativas en somnolencia.

Tabla 26. Estadísticos descriptivos y resultados de las pruebas t de Student en función de la presencia de depresión patológica en la HDRS

Manifestaciones clínicas	No depresión HDRS (n = 83)		Depresión HDRS (n = 108)		t	p
	M	DT	M	DT		
EDSS	1,60	1,58	2,30	1,78	-2,83	0,005
T25P	5,29	2,02	6,42	2,87	-3,11	0,002
9-HTP Dominante	22,05	7,52	23,28	6,52	-1,19	0,235
9-HTP No dominante	22,59	6,97	25,33	8,69	-2,32	0,021
SDMT	51,16	11,61	42,30	10,88	5,34	<0,001
MFIS Total	22,01	17,00	46,44	18,92	-9,19	<0,001
Fatiga Física	11,28	9,17	22,19	9,05	-8,16	<0,001
Fatiga Cognitiva	9,06	8,20	19,54	9,77	-8,01	<0,001
Fatiga Psicosocial	1,90	1,88	4,74	2,29	-9,36	<0,001
Calidad del Sueño PSQ	5,53	2,83	10,19	4,83	-8,33	<0,001
Somnolencia ESS	7,18	4,20	8,43	4,89	-1,89	0,060

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth. MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple. HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton.

En la Tabla 27 se muestran los resultados del análisis de comparación entre los pacientes con depresión patológica y sin depresión en el BDI. Respecto a las manifestaciones clínicas de la EM, los pacientes que presentaron depresión en el rango patológico en el BDI mostraron niveles significativamente superiores de discapacidad,

Tanto en la EDSS ($d = -0,40$; IC 95%: $-0,68, -0,12$) como en la deambulaci3n ($d = -0,37$; IC 95%: $-0,66, -0,08$), la destreza manual de la mano no dominante ($d = -0,34$; IC 95%: $-0,63, -0,05$) y el funcionamiento cognitivo ($d = 0,56$; IC 95%: $0,26, 0,85$). Tambi3n se observaron diferencias significativas tanto en fatiga total ($d = -1,38$; IC 95%: $-1,69, -1,06$) como en fatiga f3sica ($d = -1,18$; IC 95%: $-1,48, -0,87$), cognitiva ($d = -1,21$; IC 95%: $-1,52, -0,90$) y psicosocial ($d = -1,45$; IC 95%: $-1,77, -1,13$) siendo los pacientes con depresi3n los que presentaron mayores niveles de fatiga, peor calidad del sue1o ($d = -1,11$; IC 95%: $-1,41, -0,81$) y mayor somnolencia ($d = -0,41$; IC 95%: $-0,70, -0,13$).

Tabla 27. Estad3sticos descriptivos y resultados de las pruebas *t* de Student en funci3n de la presencia de depresi3n patol3gica en el BDI

Manifestaciones cl3nicas	No depresi3n BDI (n = 119)		Depresi3n BDI (n = 81)		<i>t</i>	<i>p</i>
	M	SD	M	SD		
EDSS	1,78	1,61	2,48	1,92	-2,81	0,006
T25P	5,63	2,07	6,60	3,24	-2,33	0,022
9-HTP Dominante	22,44	7,37	24,65	9,05	-1,87	0,063
9-HTP No dominante	23,54	7,59	26,51	10,04	-2,22	0,028
SDMT	48,36	12,15	41,72	11,54	3,78	<0,001
MFIS Total	26,81	18,30	52,04	18,15	-9,50	<0,001
Fatiga F3sica	13,58	9,73	24,53	8,46	-8,12	<0,001
Fatiga Cognitiva	10,97	8,61	22,03	9,75	-8,37	<0,001
Fatiga Psicosocial	2,43	2,07	5,51	2,17	-10,02	<0,001
Calidad del Sue1o PSQ	6,40	3,85	10,98	4,45	-7,49	<0,001
Somnolencia ESS	7,16	4,26	9,07	5,10	-2,78	0,006

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de S3mbolos y D3gitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: 3ndice de Calidad de sue1o de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth. BDI: Inventario de Depresi3n de Beck.

En la Tabla 28 se muestran los resultados del análisis de comparación entre los pacientes con ansiedad patológica y sin ansiedad en la HARS. Respecto a las manifestaciones clínicas de la EM, los pacientes que presentaron ansiedad en el rango patológico en la HARS mostraron niveles significativamente superiores de discapacidad, tanto en la EDSS ($d = -0,46$; IC 95%: $-0,80, -0,13$) como en la deambulaci3n ($d = -0,55$; IC 95%: $-0,90, -0,20$), la destreza manual de la mano dominante ($d = -0,39$; IC 95%: $-0,73, -0,05$) y no dominante ($d = -0,44$; IC 95%: $-0,78, -0,10$) y el funcionamiento cognitivo ($d = 0,46$; IC 95%: $0,11, 0,80$). Tambi3n se observaron diferencias significativas tanto en fatiga total ($d = -1,64$; IC 95%: $-2,02, -1,26$) como en fatiga f3sica ($d = -1,35$; IC 95%: $-1,71, -0,98$), cognitiva ($d = -1,47$; IC 95%: $-1,84, -1,09$) y psicosocial ($d = -1,49$; IC 95%: $-1,86, -1,11$) siendo los pacientes con ansiedad los que presentaron mayores niveles de fatiga, peor calidad del sue1o ($d = -1,82$; IC 95%: $-2,21, -1,43$) y mayor somnolencia ($d = -0,36$; IC 95%: $-0,70, -0,03$).

Tabla 28. estad3sticos descriptivos y resultados de las pruebas *t* de Student en funci3n de la presencia de ansiedad patol3gica en la HARS.

Manifestaciones cl3nicas	No ansiedad HARS (n = 104)		Ansiedad HARS (n = 81)		<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
EDSS	1,70	1,75	2,52	1,78	-2,74	0,007
T25P	5,40	2,04	6,89	3,70	-2,61	0,011
9-HTP Dominante	22,07	7,03	24,90	7,52	-2,26	0,025
9-HTP No dominante	23,30	7,72	27,01	9,53	-2,55	0,012
SDMT	49,00	12,36	43,48	11,23	2,63	0,010
MFIS Total	26,75	18,29	55,71	16,04	-9,62	<0,001
Fatiga F3sica	13,71	9,95	26,08	7,19	-8,81	<0,001
Fatiga Cognitiva	10,77	8,56	23,86	9,52	-8,61	<0,001

Fatiga Psicosocial	2,52	2,12	5,69	2,10	-8,74	<0,001
Calidad del Sueño PSQ	6,13	3,29	12,83	4,31	-9,88	<0,001
Somnolencia ESS	7,17	4,40	8,87	5,11	-2,15	0,034

HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton. EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth.

4.2.4. Modelos predictivos para la ansiedad y depresión en la EM

En este apartado se presentan los modelos de regresión lineal múltiple para analizar el efecto controlado de las manifestaciones clínicas de la EM (nivel de discapacidad, deambulación, destreza manual, funcionamiento cognitivo, fatiga, calidad del sueño y somnolencia) sobre la sintomatología ansiosa y depresiva

En cuanto a la depresión, se introdujeron en el modelo las manifestaciones clínicas que mostraron una relación significativa con la depresión en la HDRS. Al ser analizadas teniendo en cuenta el efecto de los demás predictores, el nivel de discapacidad ($\beta = 0,08$; $t = 1,37$; $p = 0,172$), la deambulación ($\beta = 0,03$; $t = 0,43$; $p = 0,670$), la destreza manual dominante ($\beta = -0,07$; $t = -1,11$; $p = 0,27$) y no dominante ($\beta = -0,08$; $t = -1,24$; $p = 0,216$), y la somnolencia ($\beta = 0,05$; $t = 1,00$; $p = 0,321$) dejaron de ser predictores significativos de la depresión en la escala de Hamilton. En la Tabla 29 se muestran los tres modelos obtenidos tras el análisis de regresión por pasos.

La adición de cada predictor arrojó un cambio significativo de la proporción de varianza explicada, por lo que se optó por el modelo 3. De acuerdo con este modelo, la depresión en la HRDS tendría como predictores significativos un mayor nivel de fatiga y una peor calidad del sueño y funcionamiento cognitivo. El modelo resultó estadísticamente significativo ($F = 80,91$; $p < 0,001$) y arrojó una proporción de varianza explicada de $R^2 = 0,58$. Los factores de inflación de la varianza (FIV) variaron entre 1,17 y 1,60, lo que permitió descartar la presencia de multicolinealidad.

Tabla 29. Resultados del análisis de regresión múltiple por pasos para la sintomatología depresiva en la HDRS

Modelo 1	β	SE	t	p	R^2
Constante		0,86	3,29	0,001	0,50
Fatiga	0,70	0,02	13,23	<0,001	
Modelo 2					
Constante		0,88	0,80	0,422	0,57
Fatiga	0,51	0,02	8,24	<0,001	
Calidad del sueño	0,33	0,11	5,44	<0,001	
Modelo 3					
Constante		2,24	2,37	0,019	0,58
Fatiga	0,48	0,02	7,78	<0,001	
Calidad del sueño	0,31	0,11	4,99	<0,001	
Funcionamiento cognitivo	-0,12	0,40	-2,23	0,027	

En las Figuras 17-19 se aprecia de forma gráfica la relación de la depresión en la HDRS con cada uno de los predictores del modelo, fatiga total ($r = 0,70$; $p > <0,001$), calidad del sueño ($r = 0,63$; $p > <0,001$) y funcionamiento cognitivo ($r = -0,39$; $p > <0,001$).

Figura 17. Diagrama de dispersión de la correlación entre fatiga total y depresión en la HDRS

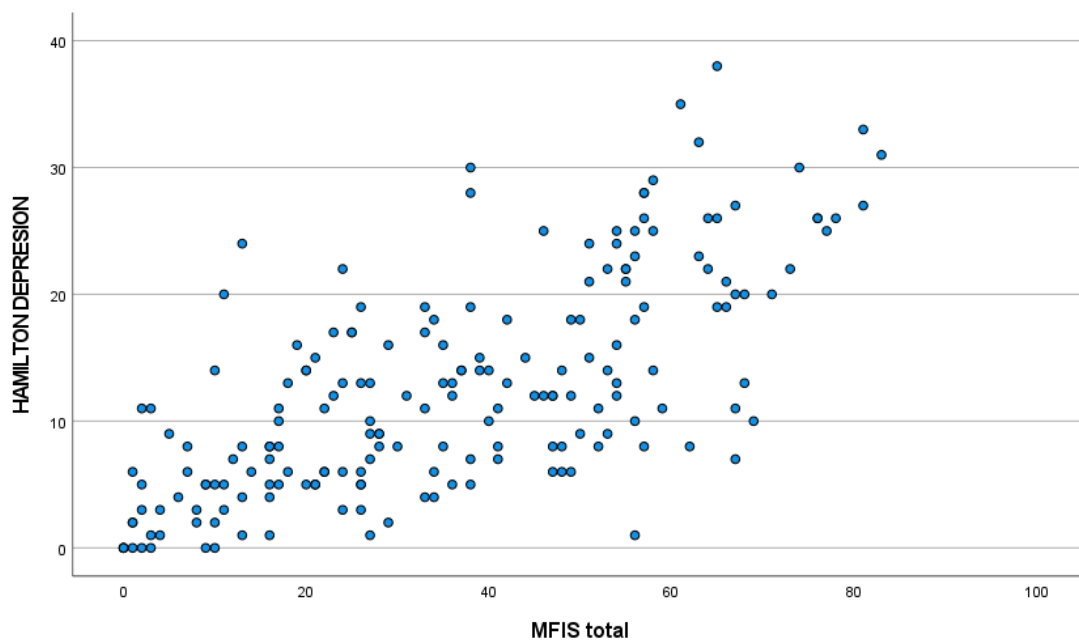


Figura 18. Diagrama de dispersión de la correlación entre calidad del sueño y depresión en la HDRS

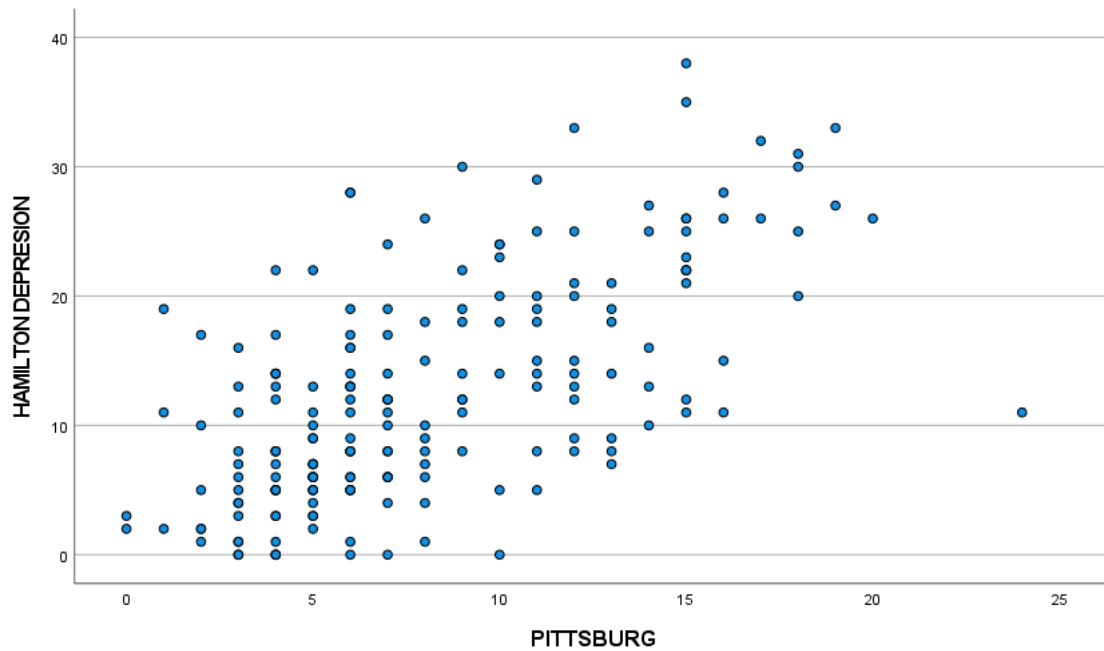
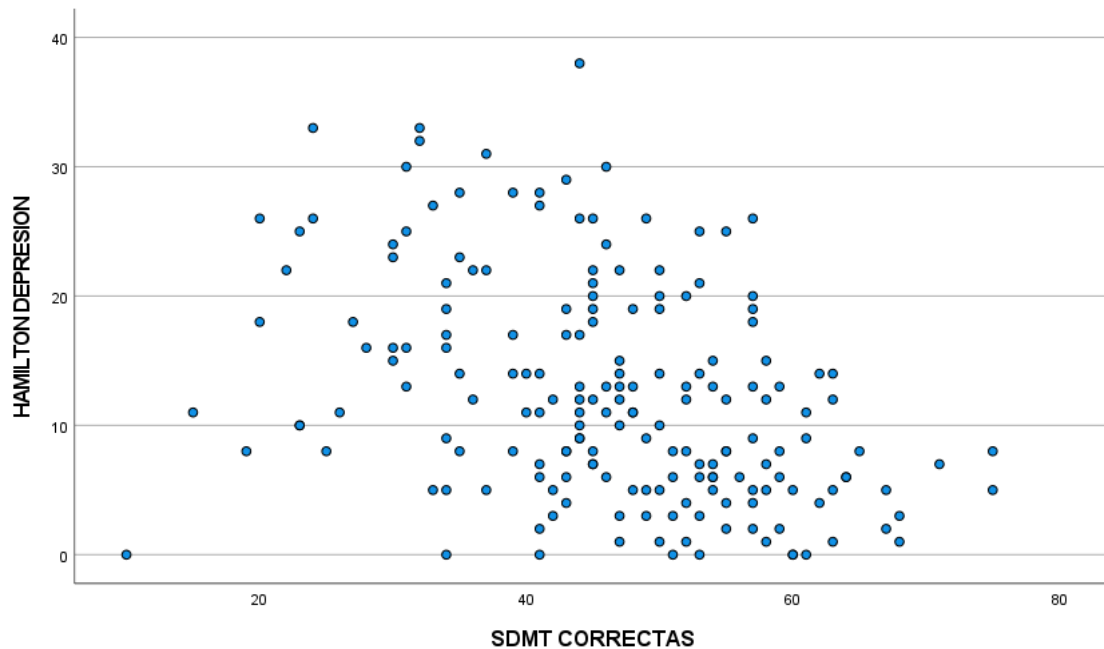


Figura 19. Diagrama de dispersión de la correlación entre funcionamiento cognitivo y depresión en la HDRS



Para profundizar más en la relación con estos predictores, se analizaron de forma dicotomizada, considerando la depresión patológica (presente o ausente) como variable

dependiente y los predictores con mayor peso, fatiga y sueño, como presentes o ausentes. En las Tablas 30 y 31 se muestran las distribuciones de frecuencias conjuntas para la presencia de depresión patológica en la HDRS y las manifestaciones clínicas con las que presentó mayor relación, la fatiga patológica y los problemas de sueño. De los pacientes con fatiga patológica, el 81,8% presentó síntomas de depresión en el rango patológico en la HDRS respecto al 34,7% de los que no presentaban fatiga, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). La presencia de fatiga aumentó el riesgo relativo de depresión según la HDRS 2,36 veces (IC 95%: 1,77; 3,14).

Tabla 30. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la depresión patológica en la HDRS en función de la presencia de fatiga patológica

	Fatiga patológica (n = 88)	No fatiga patológica (n = 101)
	<i>n (%)^a</i>	<i>n (%)^b</i>
Depresión HDRS (n = 107)	72(81,80)	35(34,70)
No depresión HDRS (n = 82)	16(18,20)	66(65,30)

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton.

^aPorcentaje sobre el total de pacientes con fatiga patológica.

^bPorcentaje sobre el total de pacientes sin fatiga patológica.

De los pacientes con problemas de sueño, el 65,3% presentó síntomas de depresión en el rango patológico en la HDRS respecto al 29,8% de los que no presentaban problemas de sueño, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Una baja calidad del sueño incrementó 2,19 veces (IC 95%: 1,39; 3,45) el riesgo de depresión patológica en la HDRS.

Tabla 31. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la depresión en la HDRS en función de la presencia de sueño patológico

	Problemas de sueño (n = 144)	No problemas de sueño (n = 47)
	<i>n (%)^a</i>	<i>n (%)^b</i>
Depresión HDRS (n = 108)	94(65,30)	14(29,80)
No depresión HDRS (n = 83)	50(34,70)	33(70,20)

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton.

^aPorcentaje sobre el total de pacientes con sueño patológico.

^bPorcentaje sobre el total de pacientes sin sueño patológico.

Se llevó a cabo el mismo proceso para la creación de un modelo predictivo para la depresión medida con el BDI. Al ser analizadas teniendo en cuenta el efecto de los demás predictores, el nivel de discapacidad ($\beta = 0,07$; $t = 1,23$; $p = 0,219$), la deambulaci3n ($\beta = -0,04$; $t = -0,57$; $p = 0,570$), la destreza manual dominante ($\beta = 0,07$; $t = 1,07$; $p = 0,28$) y no dominante ($\beta = -0,02$; $t = -0,39$; $p = 0,696$), el funcionamiento cognitivo ($\beta = -0,04$; $t = -0,64$; $p = 0,522$) y la somnolencia ($\beta = 0,08$; $t = 1,50$; $p = 0,135$) dejaron de ser predictores significativos de la depresi3n en la escala de Beck. En la Tabla 32 se muestran los dos modelos obtenidos tras el an3lisis de regresi3n por pasos.

Se opt3 por el modelo conformado por la fatiga y la calidad del sue1o como predictores de la depresi3n en el BDI (modelo 2), dado que supuso un incremento significativo en la proporci3n de varianza explicada respecto al primer modelo. El modelo result3 estadisticamente significativo ($F = 118,80$; $p < 0,001$) y arroj3 una proporci3n de varianza explicada de $R^2 = 0,56$. Los FIV presentaron un valor de 1,51 para ambos predictores, permitiendo descartar la presencia de multicolinealidad.

Tabla 32. Resultados del an3lisis de regresi3n m3ltiple por pasos para la sintomatolog3a depresiva en el BDI

Modelo 1	β	SE	t	p	R^2
Constante		0,98	0,906	0,366	0,51
Fatiga	0,72	0,02	13,921	<0,001	
Modelo 2					
Constante		1,03	-1,225	0,222	0,56
Fatiga	0,55	0,03	9,238	<0,001	
Calidad del sue1o	0,28	0,13	4,674	<0,001	

En las Figuras 20 y 21 se aprecia de forma gráfica la relación de la depresión en el BDI con cada uno de los predictores del modelo, fatiga total ($r = 0,69$; $p > <0,001$) y calidad del sueño ($r = 0,56$; $p > <0,001$).

Figura 20. Diagrama de dispersión de la correlación entre fatiga total y depresión en el BDI

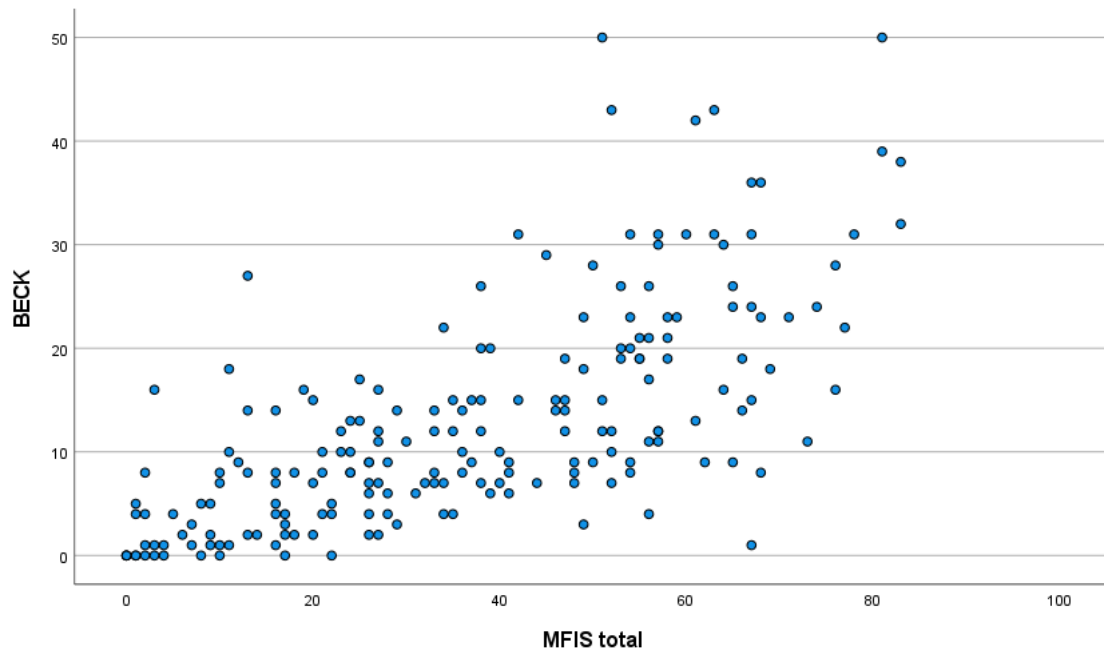
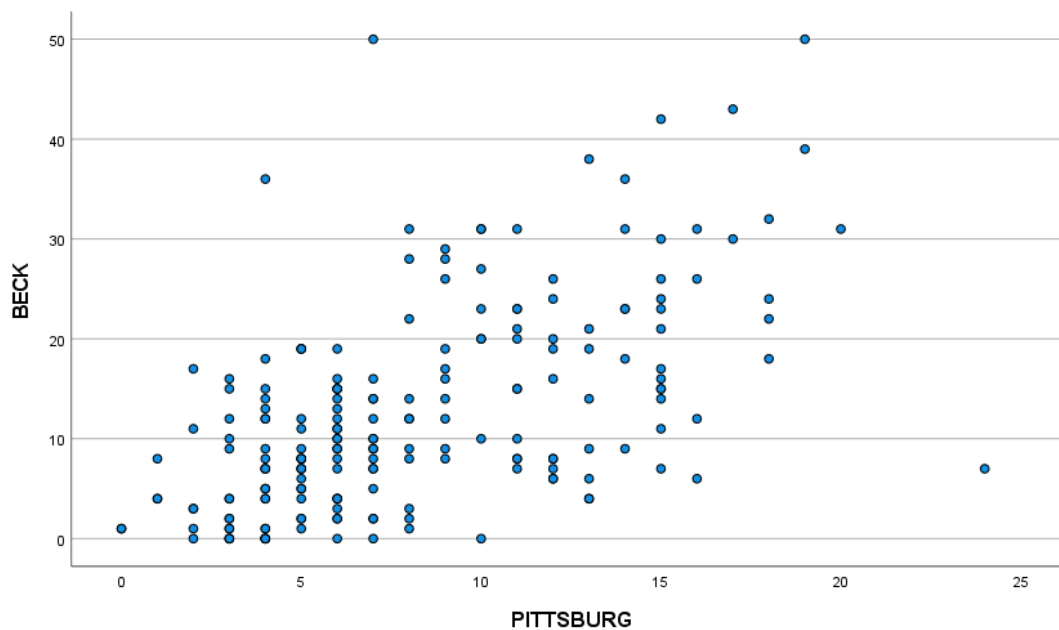


Figura 21. Diagrama de dispersión de la correlación entre calidad del sueño y depresión en el BDI



Para profundizar más en la relación con estos predictores, se analizaron de forma dicotomizada, considerando la depresión patológica (presente o ausente) como variable dependiente y los predictores fatiga y sueño como presentes o ausentes. En las Tablas 33 y 34 se muestran las distribuciones de frecuencias conjuntas para la presencia de depresión patológica en el BDI y las manifestaciones clínicas con las que presentó mayor relación, la fatiga patológica y los problemas de sueño. De los pacientes con fatiga patológica, el 66,3% presentó síntomas de depresión en el rango patológico en el BDI vs el 14,7% de los que no presentaban fatiga, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). La presencia de fatiga incrementó 4,51 veces (IC 95%: 2,77; 7,35) el riesgo relativo de depresión patológica según el BDI.

Tabla 33. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la depresión patológica en el BDI en función de la presencia de fatiga patológica

	Fatiga patológica (n = 95)	No fatiga patológica (n = 102)
	n (%) ^a	n (%) ^b
Depresión BDI (n = 78)	63(66,30)	15(14,70)
No depresión BDI (n = 119)	32(33,70)	87(85,30)

BDI: Inventario de Depresión de Beck

^aPorcentaje sobre el total de pacientes con fatiga patológica.

^bPorcentaje sobre el total de pacientes sin fatiga patológica.

De los pacientes con problemas de sueño, el 48,7% presentó síntomas de depresión en el rango patológico en el BDI frente al 29,8% de los que no presentaban problemas de sueño, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Una mala calidad del sueño incrementó 3,34 veces (IC 95%: 1,65; 6,75) el riesgo relativo de depresión patológica según el BDI.

Tabla 34. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la depresión patológica en el BDI función de la presencia de sueño patológico

	Problemas de sueño (n = 150)	No problemas de sueño (n = 48)
	n (%) ^a	n (%) ^b

Depresión BDI (n = 80)	73(48,70)	7(14,60)
No depresión BDI (n = 118)	77(51,30)	41(85,40)

BDI: Inventario de Depresión de Beck

^aPorcentaje sobre el total de pacientes con sueño patológico.

^bPorcentaje sobre el total de pacientes sin sueño patológico.

Finalmente se construyó un modelo predictivo para la ansiedad medida con la HARS. Al ser analizadas teniendo en cuenta el efecto de los demás predictores, el nivel de discapacidad ($\beta = -0,11$; $t = -2,18$; $p = 0,031$), la deambulaci3n ($\beta = 0,01$; $t = 0,08$; $p = 0,937$), la destreza manual dominante ($\beta = 0,02$; $t = 0,38$; $p = 0,703$) y no dominante ($\beta = -0,06$; $t = -0,95$; $p = 0,344$), el funcionamiento cognitivo ($\beta = 0,02$; $t = 0,43$; $p = 0,668$) y la somnolencia ($\beta = -0,06$; $t = -1,31$; $p = 0,192$) dejaron de ser predictores significativos de la sintomatología ansiosa. En la Tabla 35 se muestran los tres modelos obtenidos tras el análisis de regresión por pasos.

Al igual que en el caso anterior, se consideró más adecuado el modelo conformado por la fatiga y la calidad del sueño como predictores de la ansiedad, dado que este supuso un incremento significativo en la proporci3n de varianza explicada respecto al primer modelo. El modelo resultó estadísticamente significativo ($F = 192,06$; $p < 0,001$) y arrojó una proporci3n de varianza explicada de $R^2 = 0,70$. Los FIV presentaron un valor de 1,45 para ambos predictores, permitiendo descartar la presencia de multicolinealidad.

Tabla 35. Resultados del análisis de regresión múltiple por pasos para la sintomatología ansiosa en la HARS

Modelo 1	β	SE	t	p	R^2
Constante		1,20	0,71	0,477	0,56
Fatiga	0,75	0,03	13,86	<0,001	
Modelo 2					
Constante		1,11	-3,13	0,002	0,70
Fatiga	0,49	0,03	9,16	<0,001	
Calidad del sueño	0,46	0,13	8,58	<0,001	

En las Figuras 22 y 23 se aprecia de forma gráfica la relación de la ansiedad en la HARS con cada uno de los predictores del modelo, fatiga total ($r = 0,75$; $p > <0,001$) y calidad del sueño ($r = 0,74$; $p > <0,001$).

Figura 22. Diagrama de dispersión de la correlación entre fatiga total y ansiedad

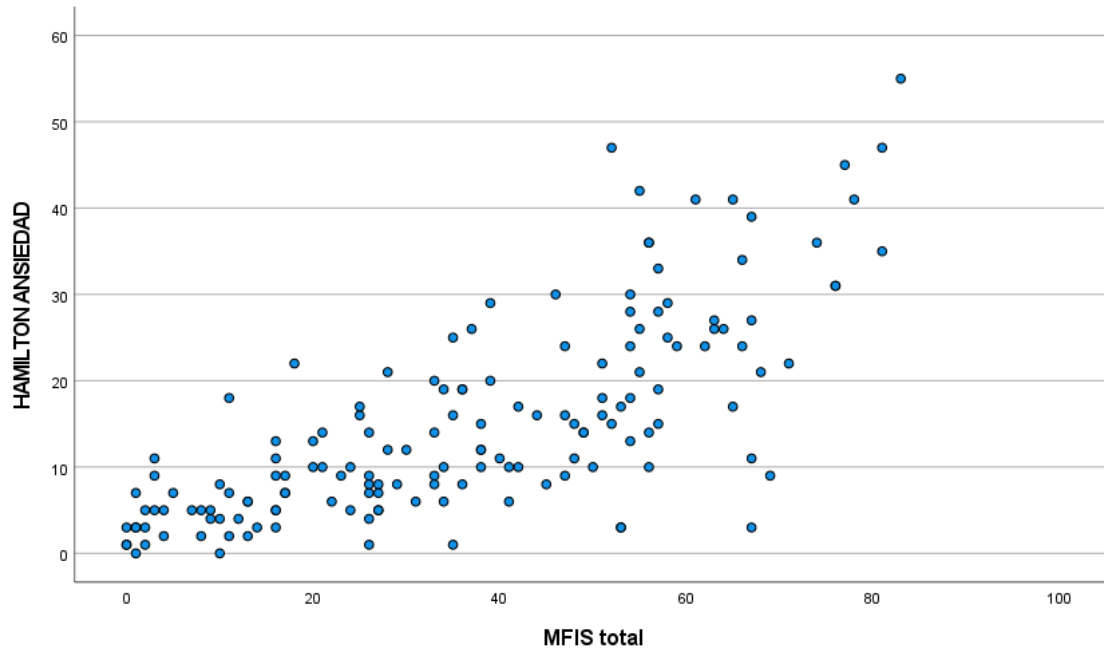
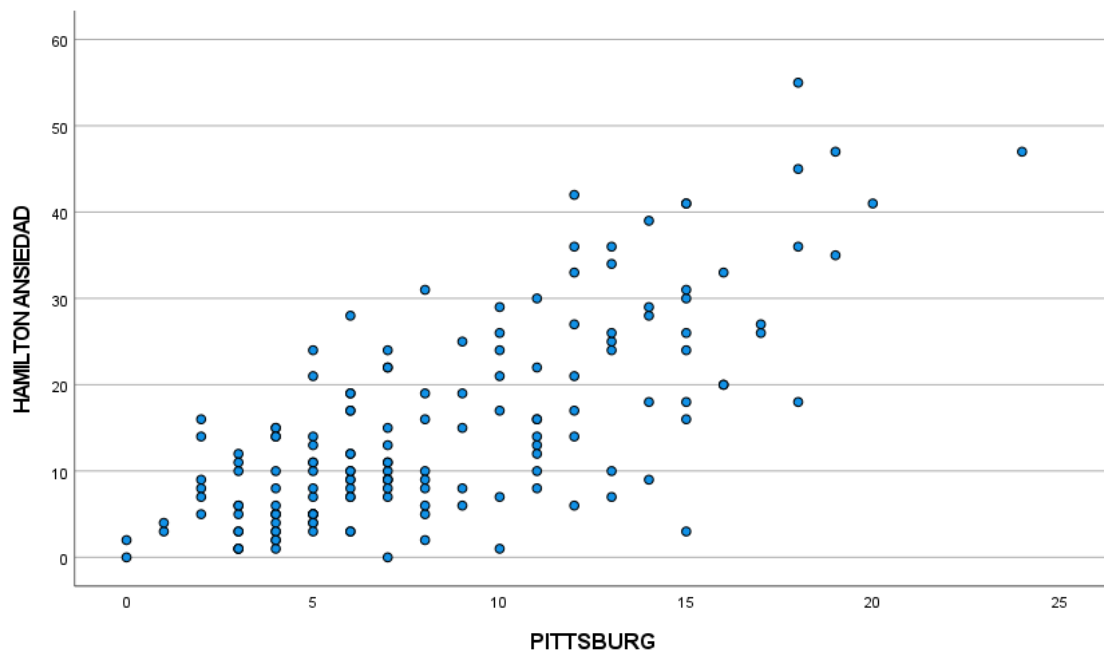


Figura 23. Diagrama de dispersión de la correlación entre calidad del sueño y ansiedad



Para profundizar más en la relación con estos predictores, se analizaron de forma dicotomizada, considerando la ansiedad patológica (presente o ausente) como variable dependiente y los predictores fatiga y sueño como presentes o ausentes. En las Tablas 36 y 37 se muestran las distribuciones de frecuencias conjuntas para la presencia de ansiedad patológica en la HARS y las manifestaciones clínicas con las que presentó mayor relación, la fatiga patológica y los problemas de sueño. De los pacientes con fatiga patológica, el 57,5% presentó síntomas de ansiedad en el rango patológico en comparación, con el 11,1% de los que no presentaban fatiga, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). La presencia de fatiga incrementó 5,18 veces (IC 95%: 2,71; 9,89) el riesgo relativo de ansiedad patológica según la HARS.

Tabla 36. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la ansiedad en función de la presencia de fatiga patológica

	Fatiga patológica (n = 81)	No fatiga patológica (n = 73)
	<i>n (%)^a</i>	<i>n (%)^b</i>
Ansiedad HARS (n = 51)	42(57,50)	9(11,10)
No ansiedad HARS (n = 103)	31(42,50)	72(88,90)

HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton.

^aPorcentaje sobre el total de pacientes con fatiga patológica.

^bPorcentaje sobre el total de pacientes sin fatiga patológica.

De los pacientes con problemas de sueño, el 43,7% presentó síntomas de ansiedad en el rango patológico en la HARS, mientras que entre los que no presentaban problemas de sueño no hubo ningún paciente con ansiedad, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Una baja calidad del sueño incrementó 1,55 veces (IC 95%: 1,34; 1,79) el riesgo relativo de ansiedad patológica según la HARS.

Tabla 37. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la ansiedad en función de la presencia de sueño patológico

	Problemas de sueño (n = 119)	No problemas de sueño (n = 37)
	<i>n (%)^a</i>	<i>n (%)^b</i>

Ansiedad HARS (n = 52)	52(43,70)	0(00,00)
No ansiedad HARS (n = 104)	67(56,30)	37(100,00)

HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton.

^aPorcentaje sobre el total de pacientes con sueño patológico.

^bPorcentaje sobre el total de pacientes sin sueño patológico.

4.2.5. Objetivo específico 4: Relación entre depresión y ansiedad

En la Tabla 38 se presentan las correlaciones entre ansiedad y depresión. Como se observa, en todos los casos se obtuvieron correlaciones directas, significativas y de magnitud elevada.

Tabla 38. Resultados del análisis de la relación entre ansiedad con ambas medidas de depresión

VARIABLES	Depresión HDRS	Depresión BDI
Ansiedad HARS	0,78**	0,69**

** $p < 0,001$

En las Figuras 24 y 25 se aprecia la representación gráfica de la relación entre la ansiedad con cada una de las medidas de depresión empleadas.

Figura 24. Diagrama de dispersión de la correlación entre ansiedad y depresión en la HDRS

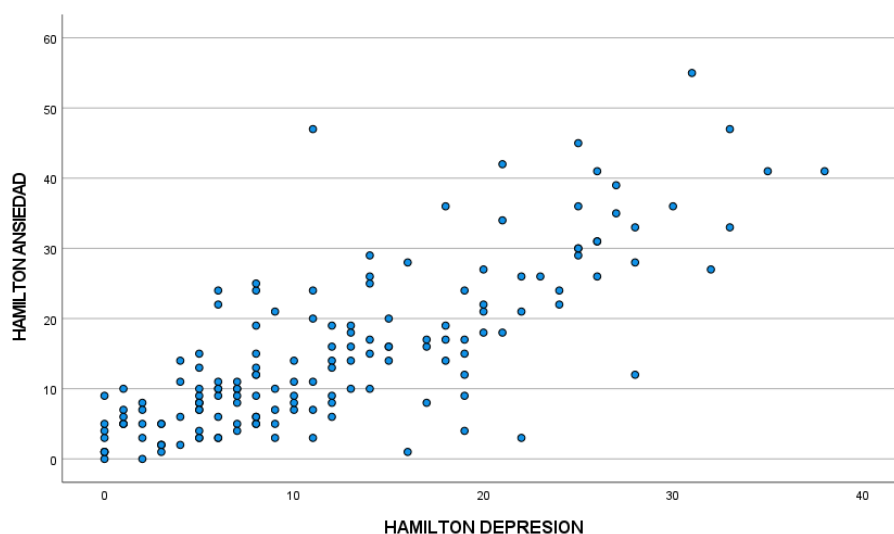
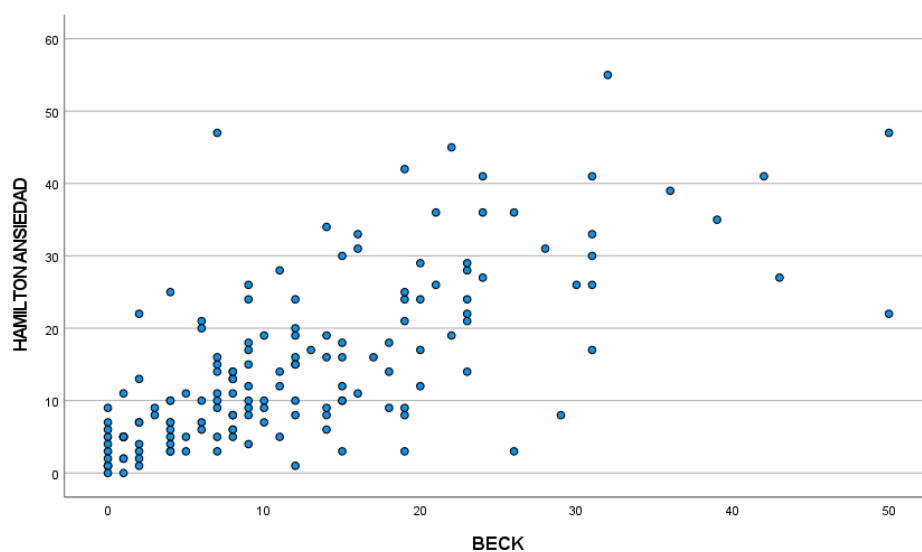


Figura 25. Diagrama de dispersión de la correlación entre ansiedad y depresión en el BDI



Respecto a los resultados del análisis en función de la presencia de síntomas de ansiedad y depresión en el rango patológico, vemos que el 56,1% de los pacientes con depresión en la HDRS presentaron ansiedad significativa frente al 8,1% en los que no presentaron depresión, estas diferencias fueron significativas ($p < 0,001$). El riesgo de padecer ansiedad en pacientes con depresión fue 2,55 veces (IC 95%: 1,93; 3,39) superior al de los pacientes sin depresión en la HDRS (Tabla 39).

Tabla 39. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la presencia de ansiedad en la en función de la presencia de depresión en la HDRS

	Ansiedad (n = 52)	No Ansiedad (n = 104)
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%) ^b
Depresión HDRS (n = 82)	46(56,10) ^a	36(43,90) ^b
No depresión HDRS (n = 74)	6(8,10) ^a	68(91,90) ^b

^aPorcentaje sobre el total de pacientes con depresión patológica

^bPorcentaje sobre el total de pacientes sin depresión patológica

Por otro lado, el 63,9% de los pacientes con depresión en el BDI presentaron ansiedad significativa frente al 13,7% en los que no presentaron depresión, estas diferencias fueron significativas ($p < 0,001$). El riesgo de padecer ansiedad en pacientes

con depresión fue 3,54 (IC 95%: 2,37; 5,30) veces superior al de los pacientes sin depresión en el BDI (Tabla 40).

Tabla 40. Distribuciones de frecuencias conjuntas para la presencia de depresión en el BDI en función de la presencia de ansiedad

	Ansiedad (n = 52)	No Ansiedad (n = 104)
	<i>n (%)^a</i>	<i>n (%)^b</i>
Depresión BDI (n = 61)	39(63,9)	22(36,1)
No depresión BDI (n = 95)	13(13,7)	82(86,3)

^aPorcentaje sobre el total de pacientes con depresión patológica

^bPorcentaje sobre el total de pacientes sin depresión patológica

4.2.6. Objetivo específico 5: Efecto de la ansiedad y la depresión sobre la calidad de vida

En la Tabla 41 se muestra el análisis de correlación entre las medidas de ansiedad y depresión con las diferentes dimensiones de la calidad de vida. Como se observa, la puntuación en la HDRS se asoció de forma inversa con la calidad de vida, mostrando una asociación elevada con Salud física total, Dolor, Energía, Percepción de la salud, Distrés para la salud, Función social, Salud mental total, Bienestar emocional, Función cognitiva y Calidad de vida. La relación fue indirecta de magnitud moderada con la puntuación en Función física, Limitaciones por problemas físicos, Disfunción sexual, Limitaciones por problemas emocionales, Cambio en la salud y Satisfacción con la función sexual. Con el BDI, se encontró una asociación inversa elevada con todas las áreas, a excepción de Función física y Limitaciones por problemas físicos con las que la asociación fue moderada.

En cuanto a la ansiedad en la HARS, mostró una relación inversa de magnitud elevada con Salud física total, Dolor, Energía, Percepción de la salud, Distrés para la Salud, Función Social, Salud mental total, Bienestar emocional, Función cognitiva, Calidad de vida general y Distrés para la salud. La asociación fue inversa de magnitud

moderada con Función física, Limitaciones por problemas, Disfunción sexual, Bienestar emocional y Cambio en la salud, siendo de magnitud baja con Satisfacción con la función sexual (Tabla 41).

Tabla 41. Resultados del análisis de la relación de las manifestaciones clínicas de la EM con medidas de depresión y ansiedad

Dimensiones MSQOL-54	Depresión HDRS	Depresión BDI	Ansiedad HARS
MSQOL-54 Total Salud Física	-0,59**	-0,64**	-0,60**
Función Física	-0,48**	-0,48**	-0,45**
Limitaciones problemas físicos	-0,45**	-0,49**	-0,48**
Dolor	-0,54**	-0,54**	-0,56**
Energía	-0,59**	-0,60**	-0,57**
Percepción Salud	-0,50**	-0,56**	-0,54**
Distrés para la Salud	-0,55**	-0,64**	-0,58**
Disfunción Sexual	-0,40**	-0,52**	-0,47**
Función Social	-0,56**	-0,60**	-0,53**
MSQOL-54 Total Salud Mental	-0,71**	-0,77**	-0,67**
Limitaciones problemas emocionales	-0,45**	-0,56**	-0,44**
Bienestar emocional	-0,68**	-0,68**	-0,59**
Función Cognitiva	-0,54**	-0,53**	-0,54**
Calidad de Vida	-0,70**	-0,76**	-0,61**
MSQOL-54 Cambio en la Salud	-0,37**	-0,32**	-0,27**
MSQOL-54 Satisfacción Función Sexual	-0,42**	-0,50**	-0,41**

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. BDI: Inventario de Depresión de Beck
HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton. MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple

También se consideró comparar las dimensiones de la calidad de vida entre los pacientes que presentaron ansiedad y depresión patológica en cada una de las medidas,

con aquellos en que los síntomas de depresión y ansiedad no alcanzaron el rango patológico.

Respecto a la HDRS, los resultados de la Tabla 42 muestran diferencias significativas en todas las dimensiones relacionadas con la salud física (Salud física total: $d = 1,17$; IC 95%: 0,84, 1,50; Función física: $d = 0,75$, 0,43; IC 95%: 1,06; Limitaciones por problemas físicos: $d = 0,82$; IC 95%: 0,51, 1,14; Dolor: $d = 0,99$; IC 95%: 0,67, 1,31; Energía: $d = 1,27$; IC 95%: 0,94, 1,60; Percepción Salud: $d = 0,86$; IC 95%: 0,54, 1,18; Distrés para la salud: $d = 1,11$; IC 95%: 0,79, 1,44; Disfunción sexual: $d = 0,80$; IC 95%: 0,48, 1,11; Función social: $d = 1,06$; IC 95%: 0,74, 1,38) y en todas las dimensiones relacionadas con la salud mental (Salud mental total: $d = 1,58$; IC 95%: 1,23, 1,92; Limitaciones problemas emocionales: $d = 0,89$; IC 95%: 0,58, 1,21; Bienestar emocional: $d = 1,64$; IC 95%: 1,29; Función Cognitiva: $d = 0,90$; IC 95%: 0,59, 1,22; Calidad de Vida: $d = 1,38$; IC 95%: 1,04, 1,73) así como en Cambio en la Salud ($d = 0,79$; IC 95%: 0,48, 1,11) y Satisfacción Función Sexual ($d = 0,82$; IC 95%: 0,51, 1,14).

Tabla 42. Estadísticos descriptivos y resultados de las pruebas t de Student en función de la presencia de depresión patológica en la HDRS

Dimensiones MSQOL-54	No depresión HDRS		Depresión HDRS		t	p
	M	DT	M	DT		
MSQOL-54 Total Salud Física	66,59	18,32	44,76	18,74	7,58	<0,001
Función Física	79,58	26,39	58,14	29,96	4,94	<0,001
Limitaciones problemas físicos	66,88	38,27	35,21	38,47	5,32	<0,001
Dolor	80,54	21,15	55,92	27,04	6,66	<0,001
Energía	60,49	19,43	35,98	19,01	8,23	<0,001
Percepción Salud	55,83	18,52	38,35	21,33	5,58	<0,001
Distrés para la Salud	72,22	18,25	47,81	24,03	7,53	<0,001
Disfunción Sexual	80,54	26,77	56,36	32,19	5,32	<0,001

Función Social	83,03	18,43	58,89	25,27	7,20	<0,001
MSQOL-54 Total Salud Mental	77,11	13,44	50,77	18,50	10,75	<0,001
Limitaciones problemas emocionales	84,26	29,59	50,52	42,29	6,12	<0,001
Bienestar emocional	75,28	12,83	49,43	17,52	10,60	<0,001
Función Cognitiva	73,03	25,34	49,90	25,56	5,85	<0,001
Calidad de Vida	76,24	11,44	53,88	18,89	9,57	<0,001
MSQOL-54 Cambio en la Salud	54,51	24,22	35,05	24,63	5,13	<0,001
MSQOL-54 Satisfacción Función Sexual	75,58	29,98	49,27	33,16	5,32	<0,001

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple

En cuanto a la presencia de depresión según la puntuación en el BDI. Los resultados de la Tabla 43 muestran diferencias significativas en todas las dimensiones relacionadas con la salud física (Salud física total: $d = 1,14$; IC 95%: 0,82, 1,46; Función física: $d = 0,78$; IC 95%: 0,47, 1,08; Limitaciones por problemas físicos: $d = 0,90$; IC 95%: 0,59, 1,21; Dolor: $d = 0,90$; IC 95%: 0,59, 1,21; Energía: $d = 1,14$; IC 95%: 0,81, 1,45; Percepción Salud: $d = 1,03$; IC 95%: 0,72, 1,35; Distrés para la salud: $d = 1,14$; IC 95%: 0,82, 1,46; Disfunción sexual: $d = 0,90$; IC 95%: 0,58, 1,21; Función social: $d = 1,05$; IC 95%: 0,73, 1,36) y en todas las dimensiones relacionadas con la salud mental (Salud mental total: $d = 1,71$; IC 95%: 1,36, 2,05; Limitaciones problemas emocionales: $d = 1,07$; IC 95%: 0,75, 1,39; Bienestar emocional: $d = 1,61$; IC 95%: 1,27, 1,95; Función Cognitiva: $d = 0,95$; IC 95%: 0,63, 1,26; Calidad de Vida: $d = 1,58$; IC 95%: 1,24, 1,92) así como en Cambio en la Salud ($d = 0,60$; IC 95%: 0,30, 0,91) y Satisfacción Función Sexual ($d = 0,97$; IC 95%: 0,65, 1,28).

Tabla 43. Estadísticos descriptivos y resultados de las pruebas t de Student en función de la presencia de depresión patológica en el BDI

	No depresión BDI (n = 119)	Depresión BDI (n = 81)

Dimensiones MSQOL-54	M	SD	M	SD	t	p
MSQOL-54 Total Salud Física	61,95	18,72	40,55	18,74	7,47	<0,001
Función Física	75,22	27,08	52,88	30,85	5,11	<0,001
Limitaciones problemas físicos	60,86	38,94	26,39	36,55	5,93	<0,001
Dolor	74,84	23,87	52,05	27,05	5,93	<0,001
Energía	54,77	21,28	32,03	17,87	7,48	<0,001
Percepción Salud	53,43	19,58	33,20	19,41	6,81	<0,001
Distrés para la Salud	67,95	19,98	43,08	23,78	7,55	<0,001
Disfunción Sexual	75,96	27,73	48,63	33,74	5,70	<0,001
Función Social	77,82	21,97	53,70	24,16	6,92	<0,001
MSQOL-54 Total Salud Mental	72,51	14,23	44,49	19,01	10,63	<0,001
Limitaciones problemas emocionales	79,36	32,48	40,07	41,73	6,72	<0,001
Bienestar emocional	70,63	15,70	44,82	16,38	10,60	<0,001
Función Cognitiva	69,00	25,30	44,63	26,20	6,23	<0,001
Calidad de Vida	72,78	12,99	48,19	18,48	9,81	<0,001
MSQOL-54 Cambio en la Salud	49,62	24,77	34,38	25,67	3,94	<0,001
MSQOL-54 Satisfacción Función Sexual	71,59	30,04	41,37	32,52	6,36	<0,001

BDI: Inventario de Depresión de Beck. MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple.

En la Tabla 44 se muestran los resultados del análisis de comparación entre los pacientes con ansiedad patológica y sin ansiedad en la HARS. Se observaron diferencias significativas en todas las dimensiones relacionadas con la salud física (Salud física total: $d = 1,03$; IC 95%: 0,65, 1,41; Función física: $d = 0,61$; IC 95%: 0,24, 0,97; Limitaciones por problemas físicos: $d = 0,68$; IC 95%: 0,31, 1,05; Dolor: $d = 1,08$; IC 95%: 0,69, 1,46; Energía: $d = 1,05$; IC 95%: 0,67, 1,43; Percepción Salud: $d = 0,81$; IC 95%: 0,44, 1,18;

Distrés para la salud: $d = 0,92$; IC 95%: 0,54, 1,29; Disfunción sexual: $d = 1,01$; IC 95%: 0,63, 1,39; Función social: $d = 1,00$; IC 95%: 0,62, 1,38) y en todas las dimensiones relacionadas con la salud mental (Salud mental total: $d = 1,22$; IC 95%: 0,83, 1,60; Limitaciones problemas emocionales: $d = 0,80$; IC 95%: 0,42, 1,17; $d = 1,12$; IC 95%: 0,73, 1,50; Función Cognitiva: $d = 1,06$; IC 95%: 0,68, 1,45; Calidad de Vida: $d = 1,18$; IC 95%: 0,79, 1,56) así como en Cambio en la Salud ($d = 0,41$; IC 95%: 0,04, 0,77) y Satisfacción Función Sexual ($d = 0,83$; IC 95%: 0,45, 1,20).

Tabla 44. Estadísticos descriptivos y resultados de las pruebas t de Student en función de la presencia de ansiedad patológica en la HARS.

Dimensiones MSQOL-54	No ansiedad HARS (n = 104)		Ansiedad HARS (n = 81)		t	p
	M	SD	M	SD		
MSQOL-54 Total Salud Física	58,73	19,91	38,69	17,81	5,60	0,000
Función Física	72,05	28,47	54,40	29,88	3,29	0,001
Limitaciones problemas físicos	54,42	40,68	27,38	36,55	3,85	0,000
Dolor	74,04	25,04	46,94	24,68	5,86	0,000
Energía	54,01	22,65	31,43	17,90	5,71	0,000
Percepción Salud	51,12	20,75	34,25	20,21	4,42	0,000
Distrés para la Salud	65,80	22,29	44,17	25,75	4,98	0,000
Disfunción Sexual	75,09	28,64	44,05	33,91	5,50	0,000
Función Social	75,05	23,00	51,27	24,64	5,45	0,000
MSQOL-54 Total Salud Mental	69,91	17,76	46,59	21,68	6,11	0,000
Limitaciones problemas emocionales	74,43	37,69	42,58	43,61	4,10	0,000
Bienestar emocional	68,38	18,41	47,24	19,70	6,06	0,000
Función Cognitiva	69,13	24,35	42,26	26,74	5,77	0,000

Calidad de Vida	69,41	16,31	48,97	19,24	6,38	0,000
MSQOL-54 Cambio en la Salud	46,12	24,72	35,12	31,26	2,02	0,048
MSQOL-54 Satisfacción Función Sexual	66,67	32,65	39,37	32,70	4,50	0,000

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth. MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple. HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton.

Como paso previo para la construcción de modelos multivariantes para analizar el efecto de la depresión y la ansiedad sobre la calidad de vida en el contexto de las manifestaciones clínicas de la EM, se llevó a cabo el análisis de correlación entre las manifestaciones clínicas de la EM y las dimensiones Salud física y Salud mental de la calidad de vida, cuyos resultados se presentan en la Tabla 45. Como se observa, la dimensión Salud física de la calidad de vida presentó correlaciones significativas e inversas con todas las variables, a excepción de la somnolencia. Las correlaciones fueron de magnitud elevada con fatiga y calidad del sueño, moderadas con discapacidad en la EDSS, deambulación y destreza manual, y baja con el funcionamiento cognitivo. La dimensión Salud mental presentó correlaciones significativas con todas las variables. Las correlaciones fueron de magnitud elevada con fatiga y calidad del sueño; moderada con funcionamiento cognitivo, y bajas, con discapacidad, deambulación, destreza manual y somnolencia.

Tabla 45. Resultados del análisis de correlación entre las manifestaciones clínicas de la EM y las dimensiones Salud física y Salud mental de la calidad de vida

Manifestaciones clínicas	Salud Física	Salud Mental
EDSS	-0.48**	-0.24*
T25P	-0.41**	-0.17*
9-HTP Dominante	-0.31**	-0.17*
9-HTP No dominante	-0.30**	-0.17*
SDMT	0.28**	0.32**

MFIS Total	-0.73**	-0.74**
Calidad del sueño PSQ	-0.56**	-0.53**
Somnolencia ESS	-0.13	-0.19*

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth.

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Para analizar el efecto de la depresión y la ansiedad sobre la calidad de vida controlando el efecto del resto de manifestaciones clínicas, se construyeron modelos de regresión múltiple para ambas dimensiones, Salud física y Salud mental, introduciendo como predictores las manifestaciones clínicas que resultaron significativas en el análisis bivariado. Estos se presentan en las Tablas 46 y 47.

Respecto a la dimensión de Salud Física, la depresión ($\beta = 0,03$; $t = 0,25$; $p = 0,805$) y la ansiedad ($\beta < 0,00$; $t = 0,04$; $p = 0,97$) medidas con el cuestionario de Hamilton, dejaron de ser predictores significativos una vez se introdujo el nivel de fatiga en el modelo. También resultaron no significativos al introducirse junto al resto de predictores, la discapacidad ($\beta = -0,08$; $t = -1,23$; $p = 0,220$), la destreza manual dominante ($\beta < -0,00$; $t = -0,05$; $p = 0,957$) y no dominante ($\beta = -0,01$; $t = -0,08$; $p = 0,939$), el funcionamiento cognitivo ($\beta = -0,03$; $t = -0,46$; $p = 0,647$) y la calidad del sueño ($\beta = -0,05$; $t = -0,62$; $p = 0,537$).

Dado que la adición de cada predictor arrojó un cambio significativo en la proporción de varianza explicada, se seleccionó el tercer modelo. De acuerdo con este modelo, la dimensión Salud física de la calidad de vida tendría como predictores significativos un mayor nivel de fatiga, un mayor deterioro de la deambulación y una mayor gravedad de la sintomatología depresiva. El modelo resultó estadísticamente significativo ($F = 73,08$; $p < 0,001$) y arrojó una proporción de varianza explicada de $R^2 = 0,63$. Los FIV variaron entre 1,06 y 2,10 permitiendo descartar la presencia de multicolinealidad.

Tabla 46. Resultados del análisis de regresión múltiple por pasos para dimensión Salud física de la calidad de vida

Modelo 1	β	SE	t	p	R^2
Constante		2,36	33,20	<0,001	0,54
Fatiga	-0,74	0,06	-12,25	<0,001	
Modelo 2					
Constante		3,15	28,14	<0,001	0,60
Fatiga	-0,68	0,05	-11,94	<0,001	
Deambulaci3n	-0,26	0,47	-4,63	<0,001	
Modelo 3					
Constante		3,05	28,99	<0,001	0,63
Fatiga	-0,51	0,07	-6,53	<0,001	
Deambulaci3n	-0,25	0,45	-4,44	<0,001	
Depresi3n BDI	-0,25	0,17	-3,13	0,002	

En las Figuras 26, 27 y 28, se aprecia de forma gr1fica la relaci3n entre la dimensi3n f1sica de la calidad de vida y cada uno de los predictores del modelo, fatiga total ($r = 0,73$; $p < 0,05$), deambulaci3n ($r = 0,41$; $p < 0,05$) y depresi3n en el BDI ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

Figura 26. Diagrama de dispersi3n de la correlaci3n entre la dimensi3n Salud f1sica de la calidad de vida y la fatiga total

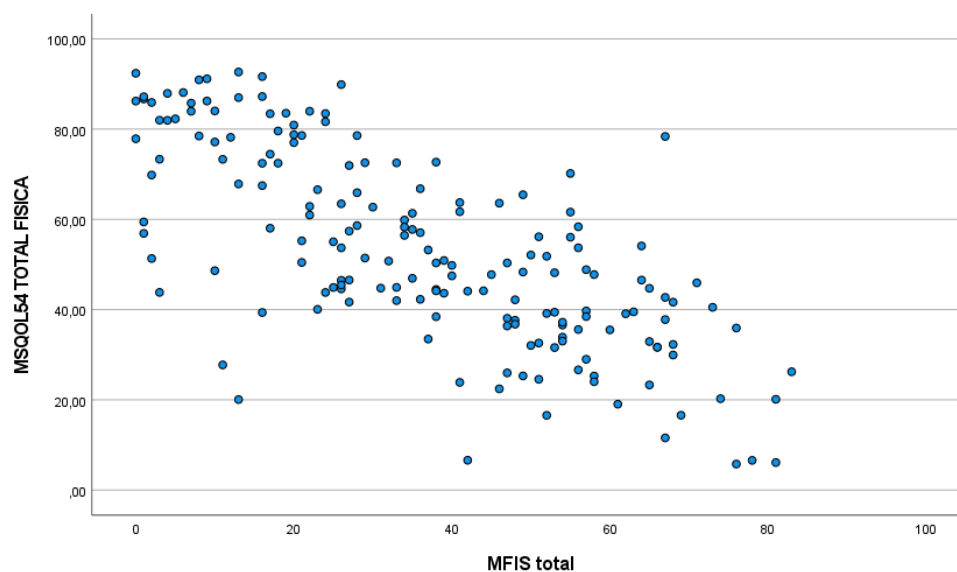


Figura 27. Diagrama de dispersión de la correlación entre la dimensión Salud física de la calidad de vida y la deambulación

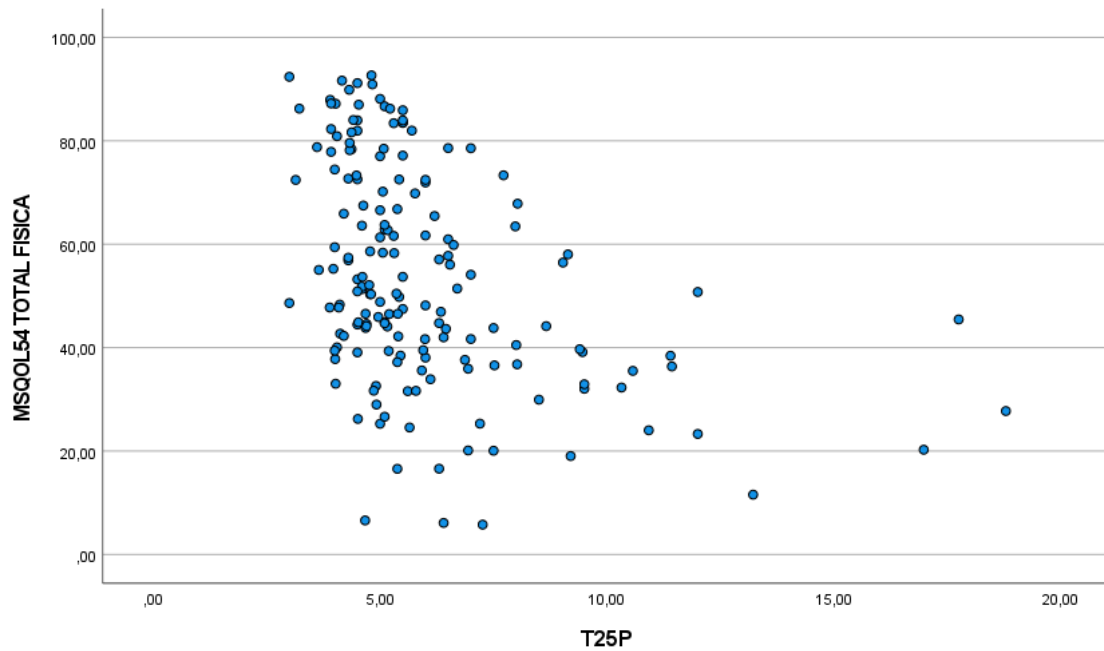
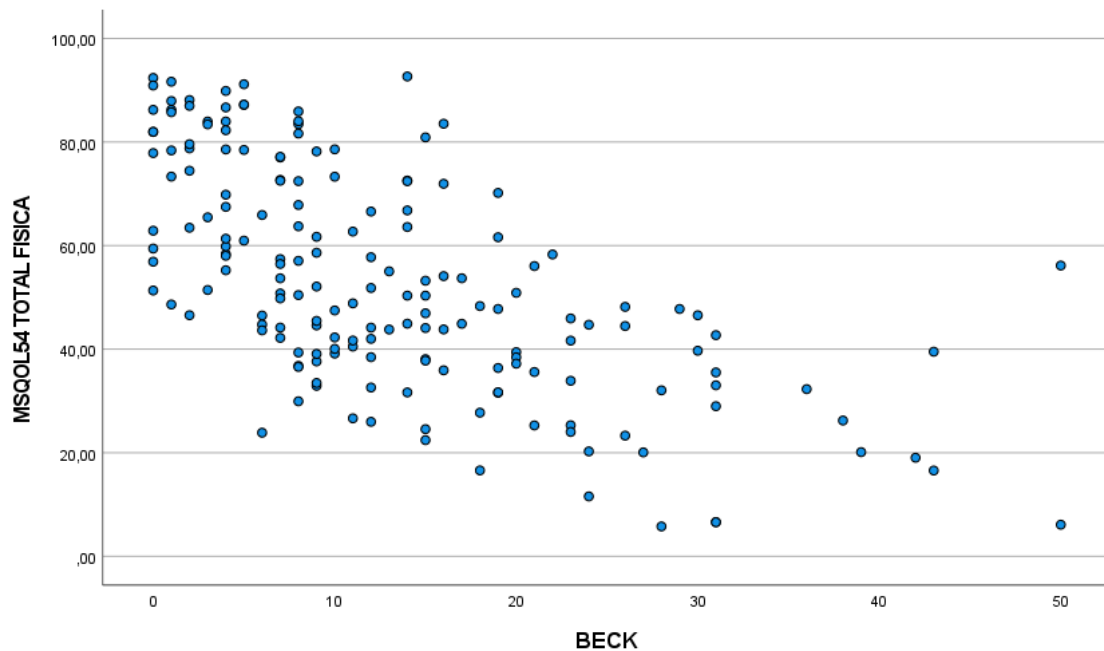


Figura 28. Diagrama de dispersión de la correlación entre la dimensión Salud física de la calidad de vida y la depresión en el BDI



Respecto a la dimensión Salud mental, la depresión ($\beta = -0,05$; $t = -0,43$; $p = 0,669$) y la ansiedad ($\beta = 0,01$; $t = 0,11$; $p = 0,912$), medidas con el cuestionario de

Hamilton, dejaron de ser predictores significativos una vez se introdujo el nivel de fatiga en el modelo. También resultaron no significativos al introducirse junto al resto de predictores, la discapacidad ($\beta = 0,04$; $t = 0,650$; $p = 0,517$), la deambulaci3n ($\beta = 0,04$; $t = 0,68$; $p = 0,500$), la destreza manual dominante ($\beta = 0,01$; $t = 0,07$; $p = 0,941$) y no dominante ($\beta = 0,01$; $t = 0,13$; $p = 0,897$), el funcionamiento cognitivo ($\beta = -0,06$; $t = 0,93$; $p = 0,356$), la calidad del sue1o ($\beta = -0,07$; $t = -0,85$; $p = 0,395$) y la somnolencia ($\beta = 0,10$; $t = 1,87$; $p = 0,065$).

En este caso se opt3 por el modelo conformado por la depresi3n medida por el BDI y la fatiga, como predictores de la Salud mental, ya que supuso un incremento significativo en la proporci3n de varianza explicada respecto al primer modelo. El modelo result3 estadisticamente significativo ($F = 140,48$; $p < 0,001$) y arroj3 una proporci3n de varianza explicada de $R^2 = 0,69$. Los FIV presentaron un valor de 2,08 para ambos predictores, permitiendo descartar la presencia de multicolinealidad.

Tabla 47. Resultados del an3lisis de regresi3n m3ltiple por pasos para dimensi3n Salud f3sica de la calidad de vida

Modelo 1	β	SE	t	p	R^2
Constante		1,94	43,37	<0,001	0,59
Depresi3n BDI	-0,77	0,13	-13,68	<0,001	
Modelo 2					
Constante		2,03	44,72	<0,001	0,69
Depresi3n BDI	-0,45	0,16	-6,34	<0,001	
Fatiga	-0,44	0,07	-6,20	<0,001	

En las Figuras 29 y 39, se aprecia de forma gr3fica la relaci3n entre la dimensi3n Salud mental de la calidad de vida y cada uno de los predictores del modelo, depresi3n en el BDI ($r = 0,77$; $p < 0,05$) y fatiga total ($r = 0,74$; $p < 0,05$).

Figura 29. Diagrama de dispersión de la correlación entre la dimensión Salud mental de la calidad de vida y la depresión en el BDI

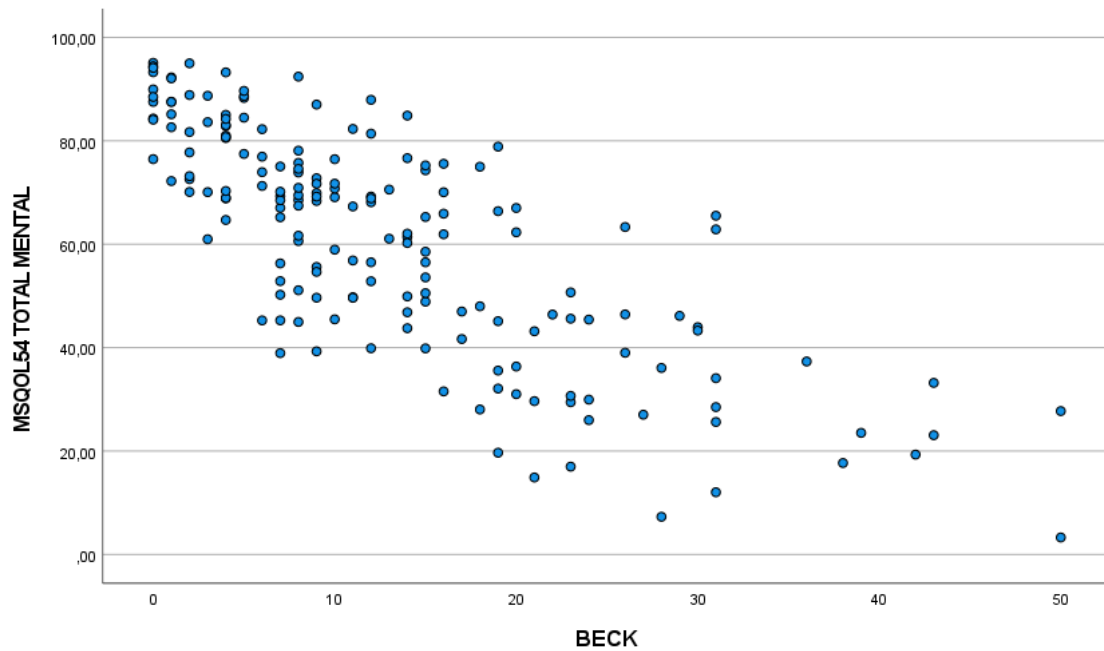
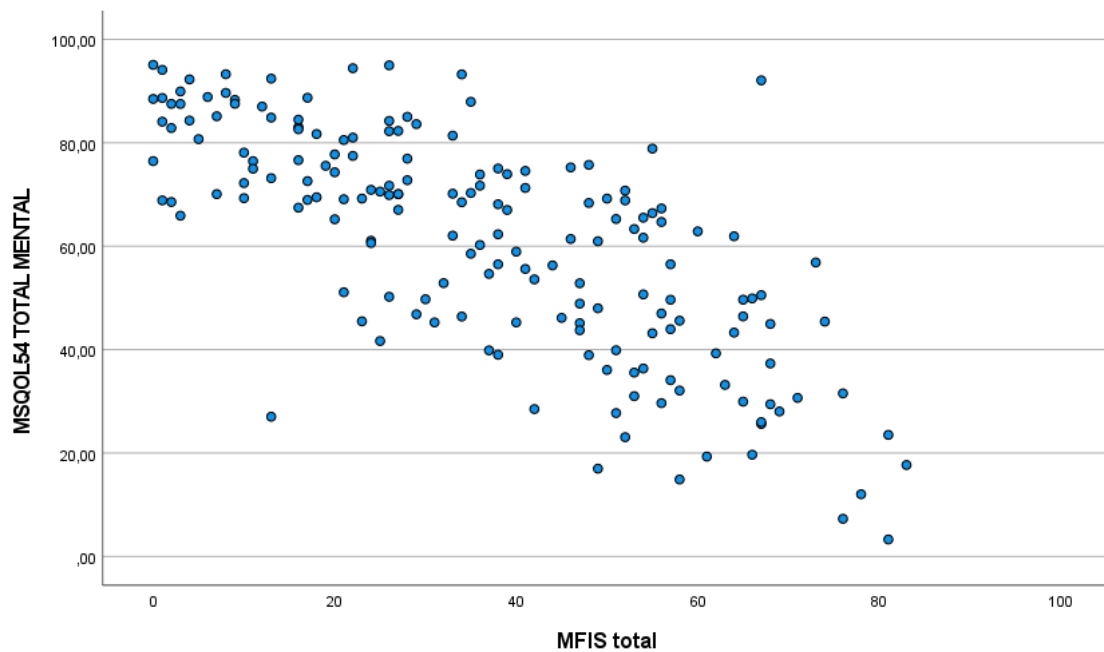


Figura 30. Diagrama de dispersión de la correlación entre la dimensión Salud mental de la calidad de vida y la fatiga total



4.2.7. Objetivo específico 6: Influencia de las variables demográficas y relacionadas con la historia clínica del paciente en la depresión, la ansiedad, las manifestaciones clínicas de la EM y la calidad de vida

Tal y como se muestra en la Tabla 48, no se observaron diferencias significativas entre mujeres y hombres en depresión y ansiedad. Tampoco se observaron en ninguna de las manifestaciones clínicas de la EM, con excepción de la dimensión Disfunción sexual de la calidad de vida, siendo mayor la disfunción en el caso de las mujeres que presentaron una puntuación media menor en la calidad de vida en esta dimensión con un tamaño del efecto $d = -0,36$ (IC 95%: $-0,71$; $-0,01$). El bienestar emocional estuvo cercano a la significación estadística, obteniendo las mujeres una menor puntuación en esta dimensión $d = -0,35$ (IC 95%: $-0,69$; $0,01$).

Tabla 48. Resultados del análisis de las diferencias de sexo en las manifestaciones clínicas de la EM

Manifestaciones clínicas	Mujeres (n = 152)		Hombres (n = 48)		t	p
	M	SD	M	SD		
Depresión HDRS	12,99	8,73	11,73	8,42	0,85	0,397
Depresión BDI	13,16	10,72	12,67	9,89	0,28	0,778
Ansiedad HARS	15,68	11,76	13,35	11,29	1,06	0,290
EDSS	2,01	1,67	2,23	2,08	-0,75	0,507
T25P	6,06	2,54	5,91	2,97	0,34	0,737
9-HTP Dominante	22,88	8,28	24,74	7,56	-1,34	0,180
9-HTP No dominante	24,36	8,41	25,91	9,80	-1,04	0,298
SDMT	45,51	12,29	46,47	12,52	-0,46	0,645
MFIS Total	36,99	21,86	36,21	22,64	0,21	0,832
Fatiga Física	17,89	10,58	17,98	11,08	-0,05	0,961

Fatiga Cognitiva	15,53	10,42	14,77	11,04	0,43	0,666
Fatiga Psicosocial	3,70	2,62	3,50	2,54	0,46	0,647
Calidad del Sueño PSQ	8,29	4,72	8,10	4,57	0,24	0,808
Somnolencia ESS	7,82	4,82	8,31	4,34	-0,64	0,525
MSQOL-54 Total Salud Física	53,10	22,04	53,73	19,60	-0,17	0,868
Función Física	65,02	31,25	69,51	28,68	-0,82	0,412
Limitaciones problemas físicos	45,88	42,19	50,00	39,53	-0,56	0,579
Dolor	64,90	27,63	67,47	27,50	-0,52	0,602
Energía	44,73	23,15	47,83	21,91	-0,76	0,448
Percepción Salud	44,91	22,44	45,85	20,06	-0,24	0,810
Distrés para la Salud	57,23	25,15	59,51	23,84	-0,52	0,606
Disfunción Sexual	61,95	33,94	73,78	28,84	-2,02	0,030
Función Social	68,13	25,90	67,28	25,51	0,19	0,854
MSQOL-54 Total Salud Mental	60,63	21,49	62,71	21,07	-0,54	0,587
Limitaciones problemas emocionales	64,59	41,73	59,35	39,08	0,71	0,477
Bienestar emocional	58,42	20,32	65,46	19,95	-1,95	0,052
Función Cognitiva	58,98	28,98	59,10	26,12	-0,02	0,981
Calidad de Vida	62,15	19,92	64,49	18,75	-0,67	0,505
MSQOL-54 Cambio en la Salud	47,27	26,64	43,90	24,86	-0,14	0,893
MSQOL-54 Satisfacción Función Sexual	59,15	34,89	59,76	33,01	-0,10	0,922

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. BDI: Inventario de Depresión de Beck
HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton. EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth. MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple.

Respecto a la influencia de la edad en la sintomatología depresiva y ansiosa, no se observaron correlaciones significativas con ninguna de las escalas, tal y como se muestra en la Tabla 49. En cuanto a la asociación de la edad y las manifestaciones clínicas de la EM, se muestra una relación significativa, directa y de magnitud moderada con el grado de discapacidad en la EDSS. También se encontró relación significativa y directa, aunque de magnitud baja, entre la edad y la capacidad de deambulación, la destreza manual en ambas extremidades, la fatiga física y la fatiga psicosocial. Por el contrario, la edad mostró una relación significativa inversa y de magnitud moderada con la Función cognitiva medida por la SDMT y la dimensión Función física de la calidad de vida. Esta relación fue de magnitud baja con la calidad de vida en el ámbito de la Salud física, las Limitaciones por problemas físicos, el Dolor y la Percepción de la salud. No se observó relación significativa con el resto de las manifestaciones clínicas.

De acuerdo con el análisis de correlación en la Tabla 49, el IMC de los pacientes no presentó relación significativa con la depresión, la ansiedad, ni con ninguna de las manifestaciones clínicas de la EM.

Tabla 49. Resultados del análisis de la relación de las manifestaciones clínicas de la EM con la edad y el IMC de los pacientes

Manifestaciones clínicas	Edad	IMC
Depresión HDRS	0,05	0,03
Depresión BDI	-0,01	0,02
Ansiedad HARS	0,00	-0,02
EDSS	0,36**	0,15
T25P	0,28**	0,12
9-HTP Dominante	0,23**	0,07
9-HTP No dominante	0,23**	0,11
SDMT	-0,39**	-0,15
MFIS Total	0,10	0,07
Fatiga Física	0,16*	0,09

Fatiga Cognitiva	0,01	0,02
Fatiga Psicosocial	0,16*	0,06
Calidad del Sueño PSQ	0,12	-0,03
Somnolencia ESS	0,00	0,05
MSQOL-54 Total Salud Física	-0,18*	-0,08
Función Física	-0,36**	-0,09
Limitaciones problemas físicos	-0,20**	-0,01
Dolor	-0,19*	-0,16
Energía	-0,05	-0,13
Percepción Salud	-0,16*	-0,04
Distrés para la Salud	-0,03	-0,08
Disfunción Sexual	-0,10	-0,01
Función Social	-0,14	-0,09
MSQOL-54 Total Salud Mental	0,00	-0,06
Limitaciones problemas emocionales	-0,03	-0,10
Bienestar emocional	0,15	0,04
Función Cognitiva	0,11	0,08
Calidad de Vida	-0,08	-0,07
MSQOL-54 Cambio en la Salud	-0,09	-0,06
MSQOL-54 Satisfacción Función Sexual	-0,11	-0,01

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. BDI: Inventario de Depresión de Beck
HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton. IMC: índice de masa corporal. EDSS:
Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9
palitos. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la
EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth.
MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple.

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Como se muestra en la Tabla 50, los pacientes mostraron diferencias significativas en depresión (HDRS: $d = -0.33$, IC 95%: $-0.61, -0.04$; BDI: $d = -0.36$, IC 95%: $-0.64, -0.08$) y ansiedad ($d = -0.40$, IC 95%: $-0.72, -0.08$) en función de la presencia de comorbilidad con enfermedad física, siendo los pacientes con comorbilidades los que

presentaron sintomatología de mayor gravedad. Estos también mostraron niveles de fatiga significativamente superiores a los presentados por los pacientes sin comorbilidad con otras enfermedades físicas, tanto en fatiga total ($d = -0.32$, IC 95%: $-0.60, -0.04$), como en fatiga física ($d = -0.36$, IC 95%: $-0.64, -0.08$) y psicosocial ($d = -0.29$, IC 95%: $-0.57, -0.01$). También se observaron diferencias significativas en la calidad del sueño ($d = -0.33$, IC 95%: $-0.61, -0.05$) presentando una peor calidad del sueño aquellos pacientes con otras enfermedades físicas. La calidad de vida también se vio empeorada significativamente por la presencia de comorbilidad en sus dimensiones Salud física total ($d = 0.52$, IC 95%: $0.22, 0.82$), Limitaciones por problemas físicos ($d = 0.35$, IC 95%: $0.05, 0.64$), Dolor ($d = 0.43$, IC 95%: $0.13, 0.72$), Energía ($d = 0.34$, IC 95%: $0.04, 0.64$), Percepción de la salud ($d = 0.33$, IC 95%: $0.03, 0.62$), Distrés para la salud ($d = 0.30$, IC 95%: $0.01, 0.59$), Disfunción sexual ($d = 0.37$, IC 95%: $0.07, 0.66$), Función social ($d = 0.45$, IC 95%: $0.16, 0.75$), Salud mental total ($d = 0.31$, IC 95%: $0.02, 0.61$), y Limitaciones por problemas emocionales ($d = 0.31$, IC 95%: $0.01, 0.60$), Calidad de vida general ($d = 0.44$, IC 95%: $0.15, 0.74$), Cambio en la salud ($d = 0.49$, IC 95%: $0.19, 0.79$) y Satisfacción con la función sexual ($d = 0.46$, IC 95%: $0.16, 0.75$). El resto de las manifestaciones clínicas no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con otras enfermedades físicas y los que no las presentaron.

Tabla 50. Resultados del análisis de las diferencias en las manifestaciones clínicas de la EM en función de la presencia de comorbilidad con enfermedades físicas

Manifestaciones clínicas	Sin comorbilidad con enfermedad física (n = 103)		Comorbilidad con enfermedad física (n = 97)		t	p
	M	SD	M	SD		
Depresión HDRS	11,39	7,95	14,18	9,15	-2,24	0,026
Depresión BDI	11,26	9,92	15,02	10,79	-2,56	0,011
Ansiedad HARS	12,62	9,67	17,25	12,65	-2,59	0,013
EDSS	1,87	1,46	2,22	2,01	-1,41	0,161
T25P	5,69	1,87	6,36	3,25	-1,75	0,087
9-HTP Dominante	22,61	7,63	24,05	8,65	-1,23	0,221

9-HTP No dominante	23,50	7,86	25,99	9,52	-1,99	0,050
SDMT	47,24	12,60	44,19	11,94	1,72	0,087
MFIS Total	33,44	21,24	40,48	22,41	-2,26	0,025
Fatiga Física	16,04	9,94	19,85	11,17	-2,53	0,012
Fatiga Cognitiva	14,16	10,22	16,77	10,72	-1,75	0,083
Fatiga Psicosocial	3,29	2,56	4,04	2,60	-2,05	0,042
Calidad del Sueño PSQ	7,53	4,08	9,07	5,13	-2,33	0,021
Somnolencia ESS	7,77	4,90	8,13	4,51	-0,54	0,591
MSQOL-54 Total Salud Física	58,47	19,37	47,53	22,31	3,48	0,001
Función Física	70,41	29,10	61,80	31,78	1,88	0,062
Limitaciones problemas físicos	54,01	40,04	39,71	41,96	2,32	0,022
Dolor	71,03	25,85	59,48	28,30	2,84	0,005
Energía	48,97	20,84	41,27	24,05	2,28	0,024
Percepción Salud	48,46	20,46	41,32	22,77	2,20	0,029
Distrés para la Salud	61,26	22,84	53,84	26,40	2,01	0,047
Disfunción Sexual	70,40	30,90	58,35	34,60	2,44	0,016
Función Social	73,31	22,52	61,86	27,61	3,03	0,003
MSQOL-54 Total Salud Mental	64,14	19,20	57,48	22,88	2,09	0,039
Limitaciones problemas emocionales	69,23	37,92	56,68	43,87	2,02	0,045
Bienestar emocional	61,45	19,61	58,09	20,84	1,10	0,271
Función Cognitiva	58,88	29,46	58,66	26,96	0,05	0,959
Calidad de Vida	66,74	18,46	58,19	19,98	2,96	0,004
MSQOL-54 Cambio en la Salud	49,56	26,63	37,06	24,28	3,25	0,001
MSQOL-54 Satisfacción Función Sexual	66,48	31,89	51,12	35,25	3,04	0,003

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. BDI: Inventario de Depresión de Beck
HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton. EDSS: Escala Expandida del Estado de
Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de Símbolos y
Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de

sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth. MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple.

Los resultados de la Tabla 51 muestran diferencias significativas en depresión (HDRS: $d = -0,65$, IC 95%: $-1,12, -0,17$; BDI: $d = -0,58$, IC 95%: $-1,02, -0,13$) y ansiedad ($d = -0,57$, IC 95%: $-1,07, -0,08$) siendo los pacientes con trastornos mentales los que presentaron sintomatología de mayor gravedad. Los pacientes que presentaron comorbilidad con trastornos mentales mostraron niveles de fatiga significativamente superiores a los presentados por los pacientes sin comorbilidad con estas condiciones, tanto en fatiga total ($d = -0,56$, IC 95%: $-1,00, -0,11$) como en fatiga física ($d = -0,38$, IC 95%: $-0,82, 0,07$), cognitiva ($d = -0,61$, IC 95%: $-1,06, -0,17$) y psicosocial ($d = -0,57$, IC 95%: $-1,01, -0,12$). También se observaron diferencias significativas en la calidad del sueño ($d = -0,64$, IC 95%: $-1,09, -0,20$), presentando una peor calidad del sueño aquellos pacientes con trastornos mentales. En calidad de vida, se observaron diferencias significativas en la dimensión Función cognitiva ($d = 0,37$, IC 95%: $-0,10, 0,84$) y Calidad de vida general ($d = 0,61$, IC 95%: $0,14, 1,08$).

Tabla 51. Resultados del análisis de las diferencias en las manifestaciones clínicas de la EM en función de la presencia de comorbilidad con trastornos mentales

Manifestaciones clínicas	Sin comorbilidad con trastorno mental (n = 178)		Comorbilidad con trastorno mental (n = 22)		t	p
	M	SD	M	SD		
Depresión HDRS	12,19	8,39	17,68	9,51	-2,67	0,008
Depresión BDI	12,43	9,96	18,45	13,18	-2,58	0,011
Ansiedad HARS	14,45	11,30	21,06	12,85	-2,29	0,023
EDSS	2,05	1,81	2,00	1,23	0,12	0,904
T25P	6,00	2,69	6,16	2,30	-0,26	0,792
9-HTP Dominante	23,08	7,58	25,18	11,96	-1,12	0,266
9-HTP No dominante	24,33	8,45	27,79	10,82	-1,71	0,088

SDMT	46,25	12,34	41,60	11,95	1,60	0,111
MFIS Total	35,48	22,01	47,68	19,58	-2,48	0,014
Fatiga Física	17,44	10,92	21,45	8,00	-2,12	0,042
Fatiga Cognitiva	14,71	10,30	21,09	10,81	-2,73	0,007
Fatiga Psicosocial	3,49	2,58	4,95	2,42	-2,53	0,012
Calidad del Sueño PSQ	7,94	4,51	10,91	5,15	-2,86	0,005
Somnolencia ESS	8,01	4,78	7,45	4,13	0,52	0,602
MSQOL-54 Total Salud Física	54,04	21,75	46,54	18,55	1,47	0,142
Función Física	66,13	31,59	67,00	22,50	-0,15	0,878
Limitaciones problemas físicos	48,33	41,90	37,50	37,61	1,10	0,273
Dolor	66,43	27,31	57,50	29,36	1,37	0,174
Energía	45,69	22,61	41,60	23,87	0,76	0,450
Percepción Salud	45,53	21,95	40,75	21,11	0,92	0,358
Distrés para la Salud	58,54	23,76	50,75	32,01	1,05	0,305
Disfunción Sexual	66,61	32,67	48,75	33,80	2,29	0,096
Función Social	68,89	25,55	58,75	25,72	1,67	0,196
MSQOL-54 Total Salud Mental	61,86	20,38	53,61	26,67	1,33	0,848
Limitaciones problemas emocionales	63,38	41,10	61,50	43,62	0,19	0,053
Bienestar emocional	60,87	19,50	51,60	24,28	1,94	0,119
Función Cognitiva	59,96	28,33	49,50	25,85	1,57	0,023
Calidad de Vida	63,92	18,61	52,12	24,41	2,57	0,011

MSQOL-54 Cambio en la Salud	43,97	25,96	40,00	28,56	0,64	0,525
MSQOL-54 Satisfacción Función Sexual	60,71	34,05	46,25	34,67	1,78	0,076

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. BDI: Inventario de Depresión de Beck
HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton. EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth. MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple.

4.2.8. Objetivo específico 7: Influencia de variables relacionadas con el grado de actividad y el tratamiento de la EM en la depresión, la ansiedad, las manifestaciones clínicas de la EM y la calidad de vida.

Como se observa en la Tabla 52, no hubo diferencias en las puntuaciones medias de las escalas de depresión y ansiedad entre las formas progresivas y la EMRR. Respecto a las manifestaciones clínicas de la EM, los pacientes que presentaron formas progresivas mostraron niveles significativamente superiores de discapacidad, tanto en la EDSS ($d = -2,60$, IC 95%: $-3,14$, $-2,07$) como en la deambulaci3n ($d = -1,46$, IC 95%: $-2,00$, $-0,91$), la destreza manual de ambas extremidades (dominante: $d = -0,58$, IC 95%: $-1,08$, $-0,08$; no dominante: $d = -0,805$, IC 95%: $-1,31$, $-0,30$) y el funcionamiento cognitivo ($d = 0,75$, IC 95%: $0,25$, $1,25$). Tambi3n se observaron diferencias significativas tanto en fatiga total ($d = -0,57$, IC 95%: $-1,07$, $-0,07$) como en fatiga f3sica ($d = -0,88$, IC 95%: $-1,38$, $-0,38$) y psicosocial ($d = -0,76$, IC 95%: $-1,26$, $-0,25$) siendo los pacientes con formas progresivas los que presentaron mayores niveles de fatiga. En calidad de vida, se observaron diferencias significativas en todas las dimensiones relacionadas con la salud f3sica (Salud f3sica total: $d = 1,10$, IC 95%: $0,58$, $1,61$; Funci3n f3sica: $d = 1,51$, IC 95%: $1,00$, $2,02$; Limitaciones por problemas f3sicos: $d = 0,92$, IC 95%: $0,41$, $1,43$; Dolor: $d = 0,90$, IC 95%: $0,41$, $1,40$; Energ3a: $d = 0,70$, IC 95%: $0,21$, $1,19$; Percepci3n Salud: $d = 0,71$, IC 95%: $0,22$, $1,20$; Distr3s para la salud: $d = 0,59$, IC 95%: $0,10$, $1,08$; Disfunci3n sexual: $d = 0,64$, IC 95%: $0,15$, $1,13$; Funci3n social: $d = 0,86$, IC

95%: 0,36, 1,35) y para las dimensiones Limitaciones por problemas emocionales ($d = 0,66$, IC 95%: 0,15, 1,16) y Cambio en la salud ($d = 0,60$, IC 95%: 0,09, 1,10).

Tabla 52. Resultados del análisis de las diferencias en las manifestaciones clínicas de la EM entre pacientes con EMRR y EM progresiva

Manifestaciones clínicas	EMRR (n = 181)		EM progresiva (n = 19)		t	p
	M	SD	M	SD		
Depresión HDRS	12,36	8,54	16,12	9,24	-1,72	0,087
Depresión BDI	12,66	10,53	16,63	9,82	-1,57	0,117
Ansiedad HARS	14,78	11,79	18,19	10,20	-1,11	0,269
EDSS	1,71	1,36	5,40	1,79	-10,86	<0,001
T25P	5,74	2,33	9,35	3,76	-3,65	0,002
9-HTP Dominante	22,92	8,10	27,59	7,42	-2,29	0,023
9-HTP No dominante	24,12	8,23	31,04	11,57	-3,18	0,002
SDMT	46,55	12,05	37,47	12,42	2,96	0,003
MFIS Total	35,73	21,97	48,12	19,45	-2,24	0,026
Fatiga Física	17,12	10,45	26,29	9,64	-3,48	0,001
Fatiga Cognitiva	15,24	10,56	16,41	10,75	-0,43	0,664
Fatiga Psicosocial	3,48	2,56	5,41	2,40	-2,99	0,003
Calidad del Sueño PSQ	8,04	4,60	10,16	5,01	-1,89	0,061
Somnolencia ESS	7,98	4,68	7,53	4,95	0,40	0,691
MSQOL-54 Total Salud Física	55,40	20,66	32,90	18,17	4,32	<0,001
Función Física	70,33	28,12	28,06	26,35	6,09	<0,001
Limitaciones problemas físicos	50,41	41,36	13,24	25,18	5,37	<0,001

Dolor	67,93	26,29	43,80	29,71	3,65	<0,001
Energía	47,03	22,30	31,33	23,33	2,82	0,005
Percepción Salud	46,68	21,52	31,39	20,64	2,87	0,005
Distrés para la Salud	59,22	24,75	44,72	21,86	2,38	0,018
Disfunción Sexual	66,83	31,76	45,83	39,63	2,59	0,010
Función Social	70,10	24,86	46,61	26,08	3,46	0,001
MSQOL-54 Total Salud Mental	61,89	21,29	53,75	21,12	1,50	0,135
Limitaciones problemas emocionales	65,95	40,53	39,22	41,22	2,58	0,011
Bienestar emocional	59,70	20,30	63,11	21,59	-0,67	0,503
Función Cognitiva	58,39	28,93	64,44	21,55	-0,86	0,391
Calidad de Vida	63,41	19,47	56,28	17,53	1,47	0,144
MSQOL-54 Cambio en la Salud	44,91	26,19	29,41	22,07	2,35	0,020
MSQOL-54 Satisfacción Función Sexual	60,59	33,67	47,06	39,41	1,55	0,123

EMRR: esclerosis múltiple recurrente remitente. EM: esclerosis múltiple. HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. BDI: Inventario de Depresión de Beck HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton. EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth. MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple.

En la Tabla 53 se muestra el análisis de la relación de las manifestaciones clínicas de la EM con los años de evolución de la EM, el número de brotes y los años desde el último brote. No se observó relación significativa entre los años de evolución con la sintomatología depresiva y ansiosa, en ninguna de las escalas utilizadas. Respecto a la relación entre los años de evolución EM y las manifestaciones clínicas, se observa una relación significativa, directa y de magnitud baja entre los años de evolución y el grado

de discapacidad en la EDSS, la destreza manual de la extremidad dominante y la fatiga psicosocial. Los años de evolución EM mostraron una relación significativa inversa y de magnitud baja con la función cognitiva en el SDMT y las dimensiones Función física, Percepción de la salud, Disfunción sexual y Satisfacción con la función sexual de la calidad de vida.

No se observó relación significativa entre el número de brotes con la sintomatología depresiva y ansiosa, en ninguna de las escalas utilizadas. Se observó una relación significativa, directa y de magnitud moderada entre el número total de brotes y el grado de discapacidad en la EDSS. La relación fue directa de magnitud baja con la destreza manual de ambas extremidades y con la fatiga total, la fatiga física y la fatiga psicosocial. El número de brotes mostró una relación significativa inversa y de magnitud baja con la función cognitiva en el SDMT y las dimensiones de la calidad de vida Salud física total, Función física, Limitaciones por problemas físicos, Dolor, Energía, Percepción de la salud, Disfunción sexual, Función social y Calidad de vida general.

No se observó relación significativa entre los años desde el último brote con la sintomatología depresiva y ansiosa, en ninguna de las escalas utilizadas. Respecto al tiempo desde el último brote sólo estuvieron asociados de forma significativa a la destreza manual con una correlación directa de magnitud baja y al funcionamiento cognitivo con una relación inversa de magnitud baja. No se observó relación significativa entre los años desde el último brote con el resto de las manifestaciones clínicas de la EM.

Tabla 53. Resultados del análisis de la relación de las manifestaciones clínicas de la EM con los años de evolución de la EM, el número de brotes y los años desde el último brote

Manifestaciones clínicas	Años de evolución EM	Número total de brotes	Años desde el último brote
Depresión HDRS	0,02	0,10	-0,03
Depresión BDI	0,01	0,10	-0,05
Ansiedad HARS	0,04	0,08	0,05
EDSS	0,21**	0,34**	0,06

T25P	0,13	0,19**	0,08
9-HTP Dominante	0,15*	0,23**	0,09
9-HTP No dominante	0,12	0,16*	0,14*
SDMT	-0,28**	-0,21**	-0,26**
MFIS Total	0,11	0,15*	0,05
Fatiga Física	0,13	,158*	0,05
Fatiga Cognitiva	0,07	0,10	0,03
Fatiga Psicosocial	0,16*	0,18*	0,07
Calidad del Sueño PSQ	0,06	0,10	-0,04
Somnolencia ESS	0,00	-0,02	-0,09
MSQOL-54 Total Salud Física	-0,12	-0,15*	-0,10
Función Física	-0,22**	-0,26**	-0,12
Limitaciones problemas físicos	-0,12	-0,16*	-0,03
Dolor	-0,12	-0,15*	-0,07
Energía	-0,07	-0,15*	0,01
Percepción Salud	-0,19**	-0,15*	-0,09
Distrés para la Salud	0,02	0,01	-0,03
Disfunción Sexual	-0,15*	-,180*	-0,13
Función Social	-0,10	-0,21**	-0,08
MSQOL-54 Total Salud Mental	-0,08	-0,11	-0,03
Limitaciones problemas emocionales	-0,09	-0,05	0,02
Bienestar emocional	-0,05	-0,12	-0,05
Función Cognitiva	0,00	-0,04	-0,02
Calidad de Vida	-0,09	-0,15*	-0,08
MSQOL-54 Cambio en la Salud	0,01	-0,04	0,05
MSQOL-54 Satisfacción Función Sexual	-0,15*	-0,09	-0,12

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. BDI: Inventario de Depresión de Beck
HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton. EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth. MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple.

*p < 0,05

**p < 0,01

La Tabla 54 muestra los resultados del ANOVA para el análisis de las diferencias en las manifestaciones clínicas de la EM en función de la clasificación del grado de eficacia de la TME recibida. Como se puede ver, a pesar de que no hubo diferencias significativas en los niveles de depresión y ansiedad en función de la eficacia de la TME administrada, las puntuaciones en ambas escalas de depresión arrojaron diferencias en el límite de la significación estadística. Si se encontraron diferencias significativas en el grado de discapacidad, presentando los pacientes que recibían TME de baja eficacia un grado de discapacidad significativamente inferior que los que recibieron fármacos de eficacia elevada ($p = <0,001$). También se observaron diferencias significativas en la fatiga total y en la fatiga física, presentando los pacientes que recibían TME de baja eficacia un grado de fatiga total ($p = 0,045$) y física ($p = 0,011$) significativamente inferior que los que recibieron fármacos de eficacia elevada. Respecto a la calidad de vida se observaron diferencias significativas en las dimensiones Salud física total ($p = 0,009$), Función Física Percepción Salud ($p = 0,046$), Disfunción Sexual ($p = 0,012$) y Función Social ($p = 0,025$), presentando los pacientes que recibían TME de baja eficacia un nivel de calidad de vida significativamente superior a los que recibieron fármacos de eficacia elevada.

Tabla 54. Resultados del análisis de las diferencias en las manifestaciones clínicas de la EM en función de la clasificación del grado de eficacia de la TME

Manifestaciones clínicas	Eficacia baja (n = 92)		Eficacia moderada (n = 21)		Eficacia elevada (n = 80)		F	p
	M	SD	M	SD	M	SD		
Depresión HDRS	11,25	7,71	15,33	9,23	13,82	9,44	2,83	0,062
Depresión BDI	11,37	8,85	16,62	15,11	14,18	10,52	2,92	0,056
Ansiedad HARS	13,83	11,12	17,83	12,21	16,30	12,16	1,18	0,312
EDSS	1,31	1,22	2,26	1,74	2,98	1,91	23,53	<0,001

T25P	5,78	2,64	6,25	2,39	6,33	2,72	0,95	0,388
9-HTP Dominante	22,12	6,06	25,04	7,61	23,90	8,54	1,91	0,151
9-HTP No dominante	24,18	8,95	25,76	7,24	24,95	8,71	0,33	0,717
SDMT	45,82	12,83	41,39	12,72	46,62	11,54	1,33	0,268
MFIS Total	32,42	21,24	40,90	21,31	40,36	21,66	3,36	0,037
Fatiga Física	15,48	10,62	19,81	10,53	20,18	10,15	4,67	0,011
Fatiga Cognitiva	13,88	9,79	16,71	9,79	16,42	11,10	1,51	0,224
Fatiga Psicosocial	3,29	2,56	4,19	2,73	3,82	2,52	1,53	0,219
Calidad del Sueño PSQ	7,86	4,62	9,86	4,79	8,40	4,70	1,59	0,206
Somnolencia ESS	7,82	4,08	8,43	5,62	7,84	5,05	0,16	0,856
MSQOL-54 Total Salud Física	58,87	20,68	46,48	19,91	48,57	21,31	5,74	0,004
Función Física	77,44	25,95	54,05	31,88	56,34	31,18	11,88	<0,001
Limitaciones problemas físicos	55,45	41,02	40,48	39,90	40,14	41,43	2,92	0,057
Dolor	69,17	26,21	55,09	25,44	63,15	28,74	2,47	0,087
Energía	47,81	22,34	39,81	19,29	44,11	23,67	1,20	0,303
Percepción Salud	49,53	21,34	39,76	22,77	41,10	21,54	3,51	0,032

Distrés para la Salud	61,86	23,73	48,33	27,99	54,73	24,24	3,16	0,045
Disfunción Sexual	73,61	28,35	60,50	27,93	57,97	36,81	4,71	0,010
Función Social	74,40	24,33	59,92	26,43	63,54	25,97	4,71	0,010
MSQOL-54 Total Salud Mental	64,29	19,27	53,97	22,38	59,33	22,72	2,32	0,100
Limitaciones problemas emocionales	69,04	37,94	50,79	44,25	60,65	42,73	1,91	0,151
Bienestar emocional	60,87	18,95	58,10	19,38	59,34	22,25	197,00	0,822
Función Cognitiva	59,72	27,03	52,86	28,35	60,48	29,94	0,61	0,546
Calidad de Vida	66,45	18,28	56,58	19,82	60,33	20,33	3,06	0,050
MSQOL-54 Cambio en la Salud	44,23	24,81	38,10	25,76	44,24	28,66	490,00	0,614
MSQOL-54 Satisfacción Función Sexual	64,36	31,53	61,90	32,23	55,21	36,32	1,41	0,247

HDRS: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. BDI: Inventario de Depresión de Beck
HARS: Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton. EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad. T25P: Test de los 25 pies. 9-HTP: Test de los 9 palitos. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh. ESS: Escala de Somnolencia de Epworth. MSQOL-54: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple.

CAPÍTULO V

Discusión

5. DISCUSIÓN

Los síntomas psiquiátricos son un fenómeno de especial relevancia en la EM dada su elevada frecuencia y su acusado impacto en el funcionamiento diario del paciente (Marrie, Fisk et al., 2013).

Entre estas manifestaciones, la sintomatología depresiva y los trastornos depresivos son el diagnóstico psiquiátrico más común en las personas con EM (Marrie et al., 2013; Silveira et al., 2019). Este hecho, unido al solapamiento de síntomas entre ambas condiciones, ha dado lugar a un creciente interés por el estudio de la depresión en estos pacientes, habiéndose propuesto la existencia de mecanismos etiológicos comunes, como los niveles de determinadas citocinas inflamatorias (Fan et al., 2017; Goldsmith et al., 2016; Nishuty et al., 2019; Rossi et al., 2017).

La ansiedad también ha sido un síntoma observado en personas con EM en mayor medida que en la población general (Marrie et al., 2017), sin embargo, las diferentes explicaciones acerca del origen de la sintomatología ansiosa en estos pacientes o cuentan con un apoyo empírico tan sólido como en el caso de la depresión, barajándose tanto un origen independiente al desarrollo de la EM, como una consecuencia del daño cerebral causado por la enfermedad (Ellwardt et al., 2022; Palotai et al., 2018) o una respuesta emocional a esta (Giordano et al., 2011).

Una de las líneas de investigación con mayor interés se ha centrado en la identificación de la prevalencia de los síntomas o trastornos de depresión y ansiedad en población con EM. El estudio de las relaciones existentes entre la depresión y la ansiedad con otras manifestaciones clínicas de la EM, como la discapacidad física, la fatiga, los problemas de sueño o la afectación cognitiva ha dado lugar a la realización de un número menor de estudios. Por otro lado, aunque el efecto de estas afecciones psiquiátricas en la calidad de vida en el paciente con EM ha sido también objeto de investigación, no existe evidencia consistente acerca de la importancia relativa de las alteraciones psiquiátricas teniendo en cuenta otros síntomas de la EM.

Es por todo ello, que con la realización del presente estudio se intentó solventar los vacíos de conocimiento que se han descrito, abordando tanto la prevalencia de la depresión y la ansiedad en pacientes con EM, como su interacción con el resto de las manifestaciones clínicas de la EM y su efecto relativo sobre la calidad de vida. En el presente estudio se incluyó una cohorte de 200 pacientes con EMRR, EMSP o EMPP. Este tamaño muestral ha sido superior a varios de los estudios realizados en otras series (ej., Avasarala et al., 2003; Beiske et al., 2008; Dahl et al., 2009; Garfield & Lincoln, 2012; Gay et al., 2017; Gottberg et al., 2007; Henry et al., 2019; Karimi et al., 2020; Patten et al., 2000; Wood et al., 2013) e inferior al de otros estudios, los cuales incluyeron muestras en torno a los 300 pacientes (ej., Alhussain et al., 2020; da Silva et al., 2011; Ferrando et al., 2007; Hakim et al., 2000; Mattioli et al., 2011; Marrie et al., 2018; Mohr et al., 2007; Spain et al., 2007).

La presente muestra estuvo conformada por un 76% de mujeres, presentado una edad media en torno a los 44 años. Nuestra muestra es representativa de la población de pacientes con EM, donde el número de mujeres es hasta cuatro veces superior al de hombres, constituyendo las mujeres con EM en España el 70% del total de pacientes (MSIF, 2020). La distribución por sexo de la muestra también sería coincidente con la observada para la región de Murcia, donde habría cerca de 3 mujeres por cada hombre con EM (Candelieri-Merlicco et al., 2016) y similar a otras áreas geográficas cercanas (Pérez Carmona et al., 2019). Respecto a los años de evolución de la EM, los pacientes de este estudio presentaron una amplia variabilidad, que fue desde algunos meses, a más de 30 años. El promedio se situó alrededor de los 10 años de evolución, lo que significa que recibieron el diagnóstico alrededor de los 34 años, coincidiendo con la edad promedio de diagnóstico a nivel poblacional, los 32 años (MSIF, 2020). En el caso de nuestra muestra, la presencia de antecedentes familiares con EM (3,7%) fue inferior a la observada por estudios previos, la cual se ha situado alrededor del 12% (Ehtesham et al., 2021; Harirchian et al., 2018). En España se ha descrito una prevalencia del 13,7% de la EM familiar (Amela Peris et al., 2004).

En esta muestra, una extensa mayoría de los pacientes (96,5%) se encontraban recibiendo TME. Este hecho refleja la situación real de los pacientes de EM, ya que desde su aprobación en los 90, el uso de las TME se encuentra ampliamente extendido, permitiendo reducir el número de recaídas y retrasar la acumulación de discapacidad (McGinley et al., 2021). De acuerdo con los datos del proyecto EMDATA de Esclerosis Múltiple España (2021) en una encuesta realizada en a 1.107 personas con EM en España, el 91,15% de los pacientes se encontraría recibiendo tratamiento, siendo este porcentaje más bajo en aquellos que presentaron EMSP (66,67%) y EMPP (72%). De acuerdo con los datos del barómetro de EM de 2020, en España el 75% de las personas con EM estarían recibiendo tratamiento adecuado, existiendo una amplia variabilidad entre los diferentes países (European Multiple Sclerosis Platform 2020). En el caso de los pacientes de este estudio, los fármacos administrados con mayor frecuencia fueron los clasificados como fármacos de alta eficacia, siendo natalizumab y ocrelizumab los más utilizados. También un amplio porcentaje recibían dimetilfumarato y teriflunomida los cuales se caracterizan por una eficacia menor y un perfil más seguro en cuanto a efectos adversos. Ambas estrategias terapéuticas son utilizadas en actualidad para el abordaje de la EM (Montalban et al., 2018; Mokry et al., 2022; Ontaneda et al., 2019) siendo las características del paciente (edad, sexo, gravedad de la EM, comorbilidades) o sus circunstancias personales (expectativas, estilo de vida, planificación del embarazo, etc.) las que guían la elección de uno u otro enfoque (Ghezzi, 2018).

Respecto a la presentación clínica de la EM, en la muestra del presente estudio, un 90,5% de los pacientes presentaron EMRR, mientras que el 6,5% presentó EMSP y el 3% EMPP. Esta distribución refleja la prevalencia de los diferentes subtipos en la población de pacientes con EM, mostrando un predominio de la forma recurrente-remitente, seguida por la forma secundaria progresiva y siendo la forma primaria progresiva, la más infrecuente. Se ha observado que cerca del 85% de pacientes debuta con EMRR (Lublin et al., 2014), siendo la prevalencia estimada en España para la EMSP del 11,89% en un metaanálisis de 13 estudios (Vasanthaprasad et al., 2022).

En relación con el grado de discapacidad en la muestra, de acuerdo con la escala EDSS, los pacientes mostraron desde un “examen neurológico normalizado” a un grado importante de discapacidad, en el que el paciente es “incapaz de caminar y requiere un vehículo motorizado para desplazarse”. Sin embargo, la media de la escala EDSS se situó en la puntuación 2 y la mediana en la puntuación 1,5. Lo que sugiere que la mayoría de los pacientes presentaron una discapacidad leve. Del mismo modo, la evaluación de la deambulación y de la destreza manual, no reveló un alto grado de deterioro en promedio, aunque presentó amplia variabilidad. Teniendo en cuenta que el tiempo medio de evolución de la EM en la muestra fue de 10 años, según el curso natural de la enfermedad, el nivel de discapacidad podría ser más elevado. Sin embargo, gracias al tratamiento precoz, al uso temprano de tratamientos de alta eficacia en pacientes de mal pronóstico, y a otros factores que afectan a la epidemiología de la enfermedad, el grado de discapacidad podría ser menor de lo esperado según estudios clásicos de historia natural antes de la implantación de TME de alta eficacia. Por ejemplo, se ha informado de una progresión a EDSS 6 en el 50% de los casos entre los 15 y 20 años (Tremlett et al., 2010), mientras que estudios más recientes en muestras expuestas a los tratamientos de alta eficacia muestran una menor proporción de pacientes con progresión de la discapacidad (Chalmer et al., 2018; Cree et al., 2016; Jokubaitis et al., 2016).

Otras manifestaciones clínicas como deterioro cognitivo, fatiga y problemas de sueño también fueron evaluadas en el presente estudio. En primer lugar, se observó una considerable heterogeneidad en el desempeño cognitivo y la velocidad de procesamiento de los pacientes. A pesar de que EM afecta de alguna manera al funcionamiento cognitivo de más del 50% de los pacientes (Nazareth et al., 2018; Silveira et al., 2019), los déficits más graves suelen ocurrir en las fases progresivas de la enfermedad (Chen et al., 2021) y debe tenerse en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio presentaban la forma remitente-recurrente. En el presente estudio se utilizó el SDMT para medición del deterioro cognitivo, ya que se ha recomendado utilizar este en vez del PASAT cuando se aplica la MSFC, siendo algunos de los motivos, sus mejores propiedades psicométricas (Strober et al., 2019), su buena

sensibilidad a la patología cerebral, un menor tiempo de realización (Benedict et al., 2020) y una mejor aceptación por parte de los pacientes. La prueba enfatiza la velocidad de procesamiento, pero el rendimiento del paciente también depende en cierta medida de otras funciones, como la memoria de trabajo, el aprendizaje asociativo y el escaneo visual (Benedict et al., 2020). La puntuación promedio en nuestro estudio fue de 45,75 puntos, esta es inferior a la obtenida en un estudio para población general de edad similar a la edad promedio de nuestra muestra, la cual varió entre los 55 y los 60 puntos, llegando a los 65 puntos en el caso de personas con mayor nivel educativo (Strober et al., 2020). Nuestra puntuación en SDMT también es algo inferior a la media obtenida (54,3 puntos) en un estudio español con una serie de 237 pacientes con EMRR (López-Góngora et al., 2015). Es posible que el mayor deterioro cognitivo observado en nuestra muestra sea debido a las características de los participantes, ya que nuestro estudio incluyó pacientes con formas progresivas y con una edad y duración de la enfermedad promedio superiores a las del estudio de López-Góngora et al. (2015).

En cuanto a la fatiga y de acuerdo con la puntuación total en el MFIS. Cerca del 50% de la muestra presentaron fatiga clínicamente significativa. Como se ha descrito, la fatiga es uno de los síntomas principales de la EM (Confavreux et al., 2000; Kister et al., 2013; Rommer et al., 2019) y uno de los más prevalentes (Broch et al., 2021). A pesar de poder estar relacionada con los problemas de sueño puede darse de forma independiente, no siendo una consecuencia de estos en la mayor parte de los casos (Riccitelli et al., 2021). En la revisión sistemática realizada por Oliva-Ramírez et al. (2021) la prevalencia de la fatiga en personas con EM se situó entre el 36,5% y el 78,0%. Si tenemos en cuenta solo estudios que han utilizado también la MFIS para valorar la fatiga, se observa que los porcentajes informados son similares al observado por nosotros, entre el 35% y el 60%, (Alvarenga-Filho, 2015; Larnaout, 2018; Rupprecht et al., 2018).

En nuestra muestra, el 45% de los pacientes presentaron problemas de sueño graves o que requerirían atención y tratamiento médico, de acuerdo con el Índice Pittsburgh. Recientemente, se ha informado en un metaanálisis de una elevada

prevalencia del insomnio en pacientes con EM, siendo esta significativamente superior cuando los síntomas se informaron por el propio paciente (52%) en comparación con las estimaciones obtenidas mediante herramientas de diagnóstico (22%) (Zeng et al., 2023). Como se observa, nuestra prevalencia obtenida mediante una escala de autoinforme coincide en gran medida con los resultados de este metaanálisis cuando los síntomas son informados de forma autónoma.

Por otro lado, existe cada vez una mayor evidencia de que la presencia de otras comorbilidades físicas y mentales puede aumentar el riesgo de brote, actividad radiológica, discapacidad y hospitalización (Kowalec et al., 2017; Marck et al., 2016; Marrie et al., 2009; Marrie et al., 2010; Marrie et al., 2015; Moccia et al., 2015; Salter et al., 2020). Además, la presencia de otras comorbilidades se relaciona con una peor calidad de vida de los pacientes (Berrigan et al., 2016). También se han descrito retrasos en el diagnóstico e incluso aumento de la mortalidad (Marrie et al., 2009; Thormann et al., 2017)

Cerca del 50% de la presente muestra sufría comorbilidad con otra enfermedad física, siendo las más comunes las afecciones endocrinas y cardiovasculares. Las enfermedades endocrinas en los pacientes con EM, como las relacionadas con el tiroides, ocurren más a menudo de lo esperado para la población general, habiéndose observado una frecuencia de hasta el 9% en un estudio de 353 pacientes (Niederwieser et al., 2003), porcentaje idéntico al obtenido en nuestra muestra para el hipotiroidismo (9%). Asimismo, al igual que en nuestra cohorte, la hipertensión es una de las patologías más frecuentes en los pacientes con EM en grandes estudios poblacionales (Consortium of Multiple Sclerosis Centers. NARCOMS Multiple Sclerosis Registry, 2008; Warren et al., 2009). Si exceptuamos los trastornos tiroideos, la prevalencia de otros trastornos autoinmunes fue del 5,5%, siendo la psoriasis la afección informada con más frecuencia. Al igual que la EM, la psoriasis es una enfermedad provocada por la disfunción de las células T, pudiendo estar el eje IL-23/Th17 implicado en la patogénesis de ambas condiciones (Brummer et al., 2021). La prevalencia de enfermedades autoinmunes tras el diagnóstico de EM oscila según los estudios entre el 3 y el 26% (Barcellos et al., 2006;

Ghadirian et al., 2001; Seyfert et al., 1990; Zorzon et al., 2003). En la revisión sistemática de Marrie et al. (2015), las comorbilidades autoinmunes más frecuentemente asociadas a la EM fueron la psoriasis (7,74%) y la enfermedad tiroidea (6,44%). Se observa, por tanto, que las diferencias con nuestro estudio son debidas en parte a diferencias entre las clasificaciones utilizadas, habiendo clasificado el hipotiroidismo en las enfermedades endocrinas.

En relación con las comorbilidades psiquiátricas informadas en el historial clínico de los pacientes de nuestra cohorte al comienzo del estudio, el 11% presentaban un diagnóstico psiquiátrico. Los más frecuentes fueron los trastornos de depresión y ansiedad, con una prevalencia del 5% y el 2,5% respectivamente. Asimismo, un 33% se encontraba recibiendo algún fármaco antidepresivo al inicio del estudio. Los psicofármacos más frecuentemente utilizados fueron los ISRS (sertralina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina) que eran consumidos por el 59,37% de los que tomaban medicación antidepresiva. La segunda categoría más consumida fueron los IRSN, seguidos de vortioxetina (modulador y estimulador de la serotonina), bupropion (IRND), mirtazapina (antidepresivo tetracíclico y antagonista de los receptores alfa-2) y amitriptilina (antidepresivo tricíclico). A pesar de la importancia de la depresión y los síntomas depresivos en la EM, hasta la fecha, solo se han publicado tres ECAs para la evaluación de la eficacia de los antidepresivos en muestras de pacientes con EM. El primer estudio, realizado por Schiffer y Wineman (1990) involucró a 28 pacientes y examinó los efectos de 5 semanas de tratamiento con desipramina y psicoterapia individual. Los resultados mostraron una mejora significativa en la HDRS, aunque no en el BDI. Sin embargo, los efectos adversos limitaron su uso en pacientes con EM. El segundo estudio, llevado a cabo por Mohr et al. (2001), incluyó a 63 pacientes y comparó 16 semanas de sertralina con TCC grupal. La sertralina mostró ser más eficaz que la terapia grupal en el BDI, pero no en la escala de Hamilton. No se encontraron diferencias significativas con la TCC. El tercer ensayo, realizado por Ehde et al. (2008) estudió a 42 pacientes durante 12 semanas con paroxetina o placebo. Aunque la paroxetina fue superior al placebo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los efectos adversos más comunes incluyeron náuseas, dolor de cabeza, boca seca y disfunción

sexual. Los neurólogos están cada vez más concienciados sobre la importancia de tratar los síntomas depresivos en pacientes con EM, incluso cuando no hay evidencia definitiva de depresión. Según Wallin et al. (2006) podría utilizarse un breve cuestionario de dos preguntas para el cribado de la depresión. Si la respuesta a una o ambas preguntas es positiva, deberían evaluarse el resto de los criterios para el diagnóstico de depresión mayor. Es importante tener en cuenta que algunos pacientes con EM presentan síntomas subclínicos, pero que aun así están asociados con un malestar significativo y pueden requerir tratamiento antidepresivo. También es posible que algunos pacientes tomaran antidepresivos para signos diferentes a la depresión o ansiedad como dolor, fatiga, alteraciones de sueño, etc.

La incidencia de trastornos psiquiátricos, en particular la depresión y la ansiedad, es más alta en individuos con EM que en la población en general (Marrie et al., 2015; Da Silva et al., 2011; Uhr et al., 2021). En investigaciones recientes, se ha observado una notable prevalencia de comorbilidades psiquiátricas en pacientes con EM. Según una revisión sistemática realizada por Marrie et al. (2015), se ha informado de una prevalencia del 23,7% para la depresión, 21,9% para la ansiedad, 5,83% para el trastorno bipolar y 4,3% para la psicosis. En un estudio más reciente de Boeschoten et al. (2017), que incluyó a más de 87,000 pacientes, se encontró una prevalencia del 30,5% para la depresión y del 22,1% para la ansiedad.

La depresión se destaca como la afección concurrente más frecuente en personas con EM, y los estudios sugieren que la probabilidad de que un paciente con EM desarrolle un episodio de depresión mayor a lo largo de su vida podría superar el 50% (Jose 2008, Sadovnik 1996, Feinstein 2004, Wilken & Sullivan 2007). Por otro lado, la incidencia anual de depresión en la EM se estima en un 4%, pero puede llegar hasta un 34,7% en un período de 5 años, según investigaciones de Patten et al. (2000) y Thielscher et al. (2013). Es relevante destacar que, al emplear entrevistas estructuradas, la prevalencia de depresión en pacientes con EM varía entre un 3,8% y un 68,4%. Sin embargo, al utilizar cuestionarios validados específicamente para detectar la depresión en la EM, la prevalencia oscila entre un 6,9% y un 70% (Marrie et al., 2015).

En parte, esta variabilidad se puede explicar porque en muchos estudios no se discrimina entre depresión presente o antecedente de depresión. Asimismo, el número de participantes, las herramientas de evaluación empleadas y si se considera un diagnóstico de trastorno depresivo o la presencia de síntomas depresivos detectados por diferentes cuestionarios, son también factores explicativos de la heterogeneidad de las tasas informadas. Entre los cuestionarios más utilizados para estimar la prevalencia de la depresión en pacientes con EM se encuentra el BDI (Avasarala et al., 2003; Gottberg et al., 2007; Mattioli et al., 2011; Smith & Young, 2000; Solaro et al., 2016; Tanriverdi et al., 2010). Sin embargo, tan solo se ha realizado un estudio para analizar el rendimiento psicométrico del cuestionario en pacientes con EM (Sacco et al., 2016). La escala de Hamilton ha sido menos usada para estimar las tasas de depresión en pacientes con EM, habiéndose localizado tan solo el estudio de Güner et al. (2020) y el estudio de Raimo et al. (2015) donde se analizaron algunas de las propiedades psicométricas del cuestionario en población con EM.

Por tanto, la depresión y la ansiedad son más frecuentes en EM que población sin EM y se han especulado varios mecanismos que justificarían su mayor prevalencia:

- Relación ansiedad-depresión con inflamación (Fan et al., 2017; Goldsmith et al., 2016; Miller y Raison, 2016; Nishuty et al., 2019; Saveanu & Nemeroff, 2012).
- Anomalías estructurales asociadas con depresión en EM (atrofia, número de lesiones) (Ellwardt et al., 2022; Feinstein et al., 2004; 2010; Gold et al., 2010; 2014; Rossi et al., 2017; Zorzon et al., 2001)
- Respuesta a la enfermedad crónica (Feinstein et al., 2014; Giordano et al., 2011; Janssens et al., 2004; Rossi et al., 2017)
- TME y tratamientos sintomáticos que pueden provocar comorbilidad psiquiátrica (por ejemplo, psicosis por esteroides o depresión con IFN) (Mohr et al., 1997; 1999).

- Factores riesgo psicosociales comunes a la EM y a los trastornos psiquiátricos.

Por todo ello, es importante detectar la depresión y la ansiedad en los pacientes con EM, ya que, a pesar de la existencia de investigaciones al respecto, los resultados obtenidos presentan una elevada heterogeneidad y no se han formulado modelos teniendo en cuenta todas las potenciales variables relacionadas (variables demográficas y relacionadas con la historia clínica del paciente, variables relacionadas con el nivel de actividad y el tratamiento de la EM y manifestaciones clínicas de la EM como el grado de discapacidad, la fatiga y los problemas de sueño). Solo conociendo las interacciones entre la sintomatología psiquiátrica y todas estas variables será posible identificar factores de riesgo de depresión y ansiedad en pacientes con EM. Este conocimiento también permitirá avanzar en el esclarecimiento del origen de los síntomas compartidos entre ambas condiciones. Asimismo, conocer el impacto de la sintomatología ansiosa y depresiva en la calidad de vida del paciente con EM independientemente del efecto de los síntomas de la enfermedad, incrementará la evidencia acerca de la relevancia de las afecciones psiquiátricas en la EM, las cuales son aún en gran medida infravaloradas en la práctica habitual.

Se ha descrito que las comorbilidades de tipo psiquiátrico actúan sinérgicamente con la EM y aumentan el riesgo de discapacidad (McKay et al., 2018; Tinghög et al., 2014). La existencia de patología psiquiátrica (Bruce et al., 2010) y en concreto de depresión (Higuera et al., 2016; Koskderelioglu et al., 2015; Munsell et al., 2016; Tarrant et al., 2011; Treadaway et al., 2009; Washington & Langdon, 2022) disminuye la adherencia a los tratamientos modificadores de la enfermedad. Por otra parte, la depresión y la ansiedad, directamente o a través de fatiga, se asocian a peor calidad de vida (Berrigan et al., 2016). Por todo ello, la detección de la depresión y la ansiedad en pacientes con EM podría aportar diferentes utilidades en el manejo de la EM como, por ejemplo, la identificación de pacientes con mayor riesgo de discapacidad futura y de pacientes con menor adherencia terapéutica, lo que permitiría una mayor vigilancia y la optimización de los TME en estos pacientes. Por otra parte, el tratamiento de la

depresión y la ansiedad en estos pacientes podría determinar una mejora en su calidad de vida (Ploughman et al., 2020) y mejorar la adherencia terapéutica (Mohr et al., 1997; Tarrants et al., 2011). Recientemente, se ha comunicado que la elección del TME podría influir en el riesgo subsecuente de depresión (Longinetti et al., 2022). Por tanto, la detección de la depresión en la EM tiene especial relevancia y puede aportar indudables beneficios para el bienestar y el futuro de los pacientes con EM y así, algunas guías de práctica clínica para médicos generales y neurólogos, recomiendan realizar de manera regular un cribado de depresión en todos los pacientes con EM (Fragoso et al., 2014; Goldman Consensus Group, 2005; Minden et al., 2014) y se recomienda que se investigue activamente la existencia de depresión en los pacientes con EM y su tratamiento cuando sea necesario (Fragoso et al., 2014).

El objetivo general de la presente tesis doctoral fue estudiar la prevalencia de la depresión y la ansiedad en una muestra de pacientes adultos con EM, así como su relación con otras manifestaciones clínicas y su impacto en la calidad de vida. Para llevarlo a cabo, este fue desglosado en siete objetivos específicos.

El primer objetivo específico fue conocer la prevalencia gravedad de la depresión y la ansiedad la muestra, planteando la hipótesis de que existiría una elevada prevalencia de la sintomatología ansiosa y depresiva clínicamente significativa y que el nivel de gravedad se situaría en el rango leve-moderado en la mayoría de los pacientes. Para llevar a cabo este objetivo, la sintomatología depresiva fue medida con dos escalas, encontrando diferencias en el patrón de resultados arrojado por cada una de ellas. Debe tenerse en cuenta que en la presente investigación no se exploró la presencia de trastornos depresivos, sino la presencia de síntomas clínicamente significativos. Si se comparan las tasas obtenidas en el presente estudio con las de los estudios que se basaron en criterios diagnósticos, se observa que estas últimas, son en general más reducidas, variando entre el 4,27% y el 26,4% (Ferrando et al., 2007; Fisk et al., 1998; Maric et al., 2021; Mohr et al., 2007; Patten et al., 2000; Patten et al., 2003; Zabad et al., 2005) con algunas excepciones donde se informaron de tasas superiores como Espinola-Nadurille et al. (2010) un 46% o Pandya et al. (2005) un 59,6%. Estos dos últimos estudios

tienen en común el empleo de muestras muy reducidas (<50 pacientes) por lo que sus resultados podrían ser poco representativos.

La prevalencia obtenida con la HDRS fue del 56,5% para la sintomatología clínicamente significativa (puntuación ≥ 10) y siguiendo un criterio más conservador (puntuación ≥ 14), del 39,8% para la sintomatología depresiva moderada o grave. La puntuación media fue de 12,69, la cual se encuentra en el límite entre los síntomas leves y moderados. Son pocos los estudios que han utilizado la HDRS para estudiar la prevalencia de la depresión en pacientes con EM. Güner et al. (2020) encontraron una prevalencia del 25,4% para la depresión en 63 pacientes con EM, utilizando un punto de corte de 14. Esta fue superior a la encontrada para controles sanos (15%). Respecto a la gravedad de los síntomas, en el estudio de Raimo et al. (2015) se aplicó la HDRS a 100 pacientes con EM, la media obtenida en la escala para pacientes con depresión según los criterios del DSM-5 fue de 19,7 puntos, mientras que la media en la HDRS para los pacientes que no cumplieron los criterios de depresión fue de 7,13. Como se observa, la puntuación de gravedad obtenida en nuestro estudio no es tan elevada como la de pacientes con un diagnóstico de depresión establecido. Más recientemente, Stojanov et al. (2020) informaron de una media de 16.7 en la HDRS en una muestra de 95 pacientes con EMRR, la cual, se vio incrementada durante la pandemia por COVID-19 hasta los 17.3, siendo superior en ambos casos a la presentada por un grupo de controles sanos (media = 10,2). Se observa por lo tanto que la gravedad promedio de los síntomas depresivos en nuestra serie, aunque es algo inferior, se aproxima bastante a la de este último estudio. En cualquier caso, nuestros hallazgos y los de la literatura previa confirman que la prevalencia de la depresión es elevada en los pacientes con EM, aunque la gravedad de los síntomas pueda variar generalmente entre leve y moderada.

El BDI ha sido mucho más utilizado para examinar la prevalencia de los síntomas depresivos en pacientes con EM. En el presente estudio la prevalencia de la sintomatología clínicamente significativa (puntuación ≥ 14) fue 40,5%, mientras que la de la sintomatología entre moderada y grave fue 22,5% (puntuación ≥ 20). Los estudios previos que han utilizado el BDI en pacientes con EM han informado de tasas de

prevalencia de síntomas clínicamente significativos entre el 19% y el 66% (Avasarala et al., 2003; Gottberg et al., 2007; Mattioli et al., 2011; Smith & Young, 2000; Solaro et al., 2016; Tanriverdi et al., 2010). Mientras que las tasas de prevalencia informadas para síntomas entre moderados y graves, según la puntuación en el BDI, han variado entre el 7% y el 59,4% (McGuigan & Hutchinson, 2006; Patti et al., 2003; Seyed-Saadat et al., 2013; Sundgren et al., 2013; Tanriverdi et al., 2010). Como se puede ver, a pesar de emplear el mismo instrumento y criterios similares, la variabilidad entre estudios es elevada, pudiendo ser debida a factores como las características de las muestras, el contexto cultural y otros aspectos metodológicos. En cuanto a la gravedad de los síntomas arrojada por el BDI, la puntuación promedio en nuestra muestra (13,05) indicó que la sintomatología era leve, aunque debe tenerse en cuenta la elevada heterogeneidad. En España, Ruiz-Sánchez et al. (2022) informaron de una media de 9,52 en el BDI en un grupo de 58 participantes con EM, esta fue mayor a la observada para un grupo de controles sanos (5.03 ± 5.14). Esta media fue menor a la observada por nosotros, posiblemente debido a que en el estudio de estos autores se excluyeron pacientes con otras comorbilidades neurodegenerativas, deterioro cognitivo y trastorno mental grave, lo que pudo conllevar un grado menor de depresión. Además de utilizar un tamaño muestral menor al nuestro, los participantes del estudio de Ruiz-Sánchez et al. (2022) también tenían una edad superior (47 vs 44) y mayor tiempo de evolución de la EM (22 vs 10) que los participantes de nuestro estudio. No se informó sobre grado de discapacidad y otras variables relacionadas con la EM (consumo de TME, fatiga, sueño, etc.).

Siguiendo con este primer objetivo específico, la prevalencia de la ansiedad en la muestra fue menor que la de la depresión. Utilizando el punto de corte ≥ 18 en la escala de Hamilton se obtuvo un porcentaje de 33,33% para la sintomatología clínicamente significativa, mientras que, con un criterio más restrictivo, puntuación ≥ 25 , el porcentaje para la sintomatología moderada o grave fue de 20,51%. Al igual que en el caso de la depresión, en el presente estudio se exploró la presencia y gravedad de la sintomatología ansiosa y no el diagnóstico de trastornos de ansiedad, es por ello, que los porcentajes obtenidos son en general superiores a los informados por los estudios

que utilizaron el diagnóstico de ansiedad como criterio. Por ejemplo, en el metaanálisis de Boeschoten et al. (2017) la prevalencia estimada para los trastornos de ansiedad fue del 9,8%. Estudios posteriores a este metaanálisis, como el de Marrie et al. (2018) o el de McKay et al. (2018) han informado de porcentajes de personas con trastornos de ansiedad del 17% y el 22% respectivamente. En todos estos casos, las prevalencias son inferiores a las obtenidas por nosotros, ya que se empleó como criterio el diagnóstico psiquiátrico. Estudios más recientes han arrojado prevalencias de síntomas clínicos de ansiedad entre el 12,9% y el 22,1% (Gay et al., 2017; Henry et al., 2019; Marrie et al., 2018; McKay et al., 2018). La heterogeneidad de estas cifras estaría explicada principalmente por las diferencias en las muestras estudiadas y los instrumentos de medida empleados.

Aunque la puntuación promedio en la HARS reflejó que la sintomatología ansiosa se encontraba por debajo del umbral clínico (15,13), esta fue muy variable entre los diferentes pacientes de la muestra. En este caso, los resultados presentan una alta coincidencia con los arrojados por el metaanálisis de Boeschoten et al. (2017) que informó de una tasa promedio ponderada para la sintomatología clínicamente significativa del 34,2%.

Los estudios que han utilizado también la HARS para valorar la ansiedad en pacientes con EM son más escasos y describen predominantemente el nivel de gravedad de la sintomatología más que de los porcentajes de prevalencia. En España, Benito-León et al. (2002) encontraron puntuaciones más bajas a las obtenidas en la presente investigación en una muestra de 209 pacientes, informando de una media de 10,7 en la HARS para los pacientes con EMRR y de 14,7 para los pacientes con formas progresivas. En un estudio realizado en Turquía se incluyó a 123 pacientes con EM, encontrando una puntuación promedio de 20,33, la cual fue superior a la observada en el presente estudio (Yilmaz & Ozdelikara, 2022). Se han relacionado mayores niveles de ansiedad en pacientes con diagnóstico o brotes recientes (Janssens et al 2003; Menculini 2023) además de con factores sociales como el desempleo (Tan-Kristanto & Kiropoulos, 2015) lo que relacionaría la ansiedad con una reacción psicológica a la enfermedad. Además,

aunque algunos autores han encontrado relación entre ansiedad y grado de discapacidad (Garfield & Lincoln, 2012; Tan-Kristanto & Kiropoulos, 2015b) otros han descrito mayores niveles de ansiedad en EMRR que en EMP (Jones et al., 2012). Por tanto, es posible que la variabilidad entre los niveles de ansiedad informados en los estudios se deba a las diferencias en relación con la distribución de estas variables.

Como se ha descrito, en el presente estudio se emplearon dos escalas para evaluar la sintomatología depresiva, la HDRS y el BDI. Es por ello, que el segundo objetivo específico de esta tesis fue llevar a cabo una comparación entre el rendimiento de las dos medidas de depresión utilizadas y el diagnóstico clínico a través de una entrevista siguiendo los criterios del DSM-V. Respecto a la comparación entre las escalas, los resultados han mostrado una elevada correlación entre ambas ($r = 0,80$) por lo tanto, es posible afirmar que el nivel de coincidencia a la hora de valorar la presencia de los síntomas depresivos es alto. En cuanto al rendimiento de las escalas a la hora de categorizar los casos, encontramos que la escala de Hamilton clasificó a un mayor porcentaje de pacientes como casos con síntomas clínicamente significativos que el BDI (56,54% vs. 39,27%). La sensibilidad y especificidad de la HDRS con respecto al diagnóstico del BDI fue del 93,3% y el 67,24% respectivamente. La sensibilidad y especificidad del BDI con respecto al diagnóstico de la HDRS fue del 64,8% y el 93,97% respectivamente. Se observa, por lo tanto, que el BDI arrojó unos resultados más conservadores, mostrando en consecuencia, una menor sensibilidad y mayor especificidad con respecto a la escala de Hamilton.

Tanto la HDRS como el BDI son escalas que han sido validadas en población clínica psiquiátrica y en población comunitaria, mostrando un buen rendimiento psicométrico (Bagby et al., 2004; Beck et al. 1996; Erford et al., 2016; Hamilton, 1960; von Glischinski et al., 2019). Un estudio de metaanálisis acerca de las propiedades psicométricas de la HDRS reveló resultados adecuados para validez convergente y discriminante, así como para consistencia interna. Sin embargo, se observó una fiabilidad deficiente en algunos de los ítems (Bagby et al., 2004). Respecto al BDI, es una de las escalas de depresión más estudiadas, de hecho, en uno de los últimos metaanálisis

realizados acerca de sus propiedades psicométricas se incluyeron 144 estudios, encontrando valores promedio de 0,89 y 0,75 para consistencia interna y fiabilidad test-retest respectivamente, mientras que la validez convergente fue adecuada con numerosas medidas de depresión, entre ellas la HDRS, con la que se encontró una validez convergente combinada de 8 estudios de $r = 0,53$ (Erford et al., 2016). Esta es inferior a la obtenida en el presente estudio, ya que la correlación entre BDI y HDRS fue de 0,80.

Ambas escalas han sido también validadas en muestras de pacientes con EM. En el estudio de Moran & Mohr (2005) se analizó la sensibilidad al cambio tras la intervención de ambas escalas. En dicho estudio se seleccionaron pacientes con EMRR o EMSP, con diagnóstico de episodio depresivo mayor basado en una entrevista clínica estructurada y una puntuación superior a 16 en la escala HDRS. Estos pacientes se aleatorizaron en 3 grupos de tratamiento para la depresión, en uno recibieron terapia cognitivo-conductual de forma semanal, en otro, terapia grupal de apoyo de forma semanal y el tercer grupo, tratamiento con sertralina. Los pacientes fueron seguidos durante 16 semanas. El objetivo fue comprobar qué ítems de cada escala reflejaron una mejoría, tras 16 semanas de tratamiento, en comparación con la entrevista clínica. Para la HDRS, los resultados mostraron que la mayoría de los ítems presentaron reducciones significativas, aunque la mejora no se reflejó en los ítems referentes a insomnio, insight, agitación y retardo psicomotor. En la escala BDI, todos y cada uno de los 21 ítems presentaron una mejoría significativa de los síntomas clínicos ($p < 0,05$). De acuerdo con los autores de este estudio es muy poco probable que las mejoras observadas en las puntuaciones de las escalas se debieran a la mejora de la EM, ya que esta es una enfermedad de carácter progresivo y crónico, y que por lo tanto, el cambio en los ítems podía asociarse a la mejora del episodio depresivo.

Más recientemente, se han analizado las propiedades psicométricas de la HDRS en una muestra de pacientes con EM, encontrando que su uso resulta viable en esta población ya que presentó elevada consistencia interna, validez convergente con medidas de depresión y validez divergente con medidas de otros desórdenes. El punto

de corte óptimo informado por este estudio fue de 14,5 puntos, con adecuada sensibilidad (93%) y especificidad (97%) (Raimo et al., 2015).

En uno de los estudios más recientes sobre el BDI en pacientes con EM, Sacco et al. (2016) validaron la versión italiana en una muestra de 141 pacientes con EM, encontrando una consistencia interna de 0,89. El análisis factorial en este estudio reveló una estructura interna del cuestionario compuesta por dos factores, el primero de ellos referente a síntomas afectivos y cognitivos y el segundo relacionado con los síntomas físicos de la depresión. El BDI también mostró una adecuada validez convergente y divergente. De acuerdo con los resultados de estos autores, el punto de corte óptimo en pacientes con EM sería 18,5 con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 88%. Al igual que en nuestro estudio, el BDI mostró una mejor especificidad en los pacientes con EM.

El uso de las escalas para el diagnóstico de la ansiedad, depresión u otras enfermedades psiquiátricas, está ampliamente extendido (APA, 2023; Read et al., 2017). Para la validación de una escala, esta es comparada con un *Gold Standard* que suele ser el diagnóstico realizado por un psiquiatra mediante una entrevista estandarizada. Es decir, las escalas tienen una utilidad alta, cuantifican la intensidad de los síntomas y facilitan el trabajo de múltiples profesionales, orientando el diagnóstico. Un estudio reciente comparó el rendimiento de cuatro escalas (HADS, CES-D, PHQ-9, PHQ-2) en relación con una entrevista semiestructurada y encontró buena sensibilidad y especificidad para todas las escalas (Patten et al., 2015).

Por otro lado, el uso de escalas puede producir inconsistencias, errores o sesgos. No se debe dejar de entender las escalas como un indicativo o guía que aporta una información complementaria. Por ejemplo, hay fármacos de distintas familias como antipsicóticos y antidepresivos de perfil sedante o ansiolítico entre otros, que mejoran la puntuación de las escalas de depresión, sin que ello tenga una relación directa con la mejora anímica del paciente. En las escalas se miden parámetros como ansiedad, sueño, apetito, etc. Por tanto, si se administran fármacos como el antidepresivo Mirtazapina (NaSSA), que posee unas propiedades anticolinérgicas, muscarínicas y, en consecuencia,

sedantes y ansiolíticas, mejorará el sueño y el descanso. Lo mismo ocurrirá si usamos antipsicóticos con perfil sedante o que abran el apetito.

En relación con las escalas de depresión más usadas en la práctica clínica: HDRS, BDI, MADRS, etc. Todas ellas tienen puntos débiles, y es que en cuanto mejore el apetito, el sueño y disminuya la ansiedad, la puntuación de dichas escalas puede variar de forma importante, aunque no haya una mejoría en el ánimo, en la tristeza, en las ideas de muerte, en la capacidad de planificar, etc. También, al contrario, se pueden encontrar a pacientes con mal descanso nocturno, ansiedad, intranquilidad, fatiga, etc., y dichos síntomas no tienen por qué ser debidos a un episodio depresivo. Es por ello, que el uso de escalas en pacientes con patología orgánica, en este caso inflamatoria o desmielinizante, podría arrojar resultados menos exactos que en la población general. Lo mismo ocurre atendiendo a los criterios diagnósticos del episodio depresivo según el DSM-5, estos incluyen insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor y disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones. Todas estas manifestaciones son síntomas característicos o frecuentes en la EM lo que puede hacer que se atribuyan a la EM síntomas de una depresión y que por tanto no se diagnostique o al revés, que se sospeche de trastorno depresivo cuando los síntomas son derivados de la EM.

En este sentido, son varias las consideraciones a las que se debe atenderse para la valoración de los síntomas de depresión en la EM. En primer lugar, más allá de la manifestación sintomática, es imperativo considerar la temporalidad y el contexto. La EM tiene una presentación clínica característica de brotes, mientras que la depresión manifiesta síntomas más persistentes y de al menos dos semanas de duración. Esta distinción temporal, aunque sutil, puede ofrecer una herramienta valiosa en el diagnóstico diferencial. En segundo lugar, el tratamiento y su respuesta también proporcionan pistas esenciales. Los brotes de EM, por ejemplo, a menudo muestran una respuesta positiva a intervenciones como los corticosteroides. Por otro lado, los síntomas depresivos se beneficiarán de intervenciones farmacológicas o psicoterapéuticas específicas para el trastorno depresivo. Por último, una anamnesis

detallada es indispensable. Un paciente con EM que presenta síntomas nuevos o exacerbados debe ser evaluado considerando su historia anterior. Si síntomas como el bajo estado de ánimo o la anhedonia preceden al diagnóstico de EM, podríamos estar frente a un patrón de comorbilidad o incluso a un trastorno del estado de ánimo preexistente. Algunos autores incluso han postulado que las alteraciones psiquiátricas, y más en concreto la depresión, podrían formar parte de los síntomas prodrómicos de la EM ya que se ha descrito extensamente un aumento en la proporción de depresión y otros trastornos psiquiátricos antes del diagnóstico de EM (Byatt et al., 2011; Disanto et al., 2018; Shail, 2017; Yusuf et al., 2020). Esto refuerza la idea de que la depresión en la EM puede producirse por daños o alteraciones estructurales o funcionales relacionadas con la enfermedad y no solo como reacción psicológica al diagnóstico y curso impredecible de la EM. Por todo ello, para abordar eficazmente la EM y sus manifestaciones relacionadas se requiere un enfoque multidisciplinar.

En el presente estudio se decidió incluir la valoración del psiquiatra en determinados pacientes considerados en alto riesgo de depresión, bien por su puntuación en las escalas o bien por el juicio clínico del neurólogo. El propósito de que se decidiera evaluar a estos pacientes fue, por un lado, atender la urgencia psiquiátrica que los pacientes pudieran tener al presentar dichas puntuaciones en las escalas y por otro, cotejar si había concordancia entre las puntuaciones de las escalas y el diagnóstico clínico. La concordancia resultó elevada, siendo un porcentaje reducido los pacientes que no presentaron depresión. Además, encontramos que los pacientes con puntuaciones más altas tenían más rasgos de personalidad desadaptativos, más problemas físicos, ansiosos o problemas de tipo social (económico, laboral, etc.). Por último, la entrevista clínica permitió identificar otros trastornos como ansiedad o trastorno de personalidad. Estos datos corroboran la vulnerabilidad de la salud mental del paciente con EM y refuerzan la conveniencia del cribado de trastornos psiquiátricos y la evaluación clínica psiquiátrica en pacientes con un perfil de riesgo.

Para llevar a cabo este cribado, las escalas son una herramienta rápida y fácil de administrar que permitirá detectar pacientes con episodios depresivos y que puede

ayudar a comprender por qué la evolución del paciente, los efectos secundarios, o la tolerancia a los TME, son diferentes a lo esperado. De hecho, en la mayoría de los pacientes que presentaban síntomas depresivos relevantes según las escalas, se confirmó la existencia de un trastorno depresivo según la entrevista psiquiátrica estructurada. Pero no hubo una coincidencia exacta entre una mayor puntuación en las escalas y un episodio depresivo más grave.

Nuestra conclusión después de valorar a los pacientes es que la puntuación encontrada en escala BDI es más ajustada a la valoración clínica y que, por lo tanto, la consideramos de cara a futuro, como la escala de referencia respecto a la HDRS en caso de tener que incluir una sola. Por otro lado, el que hayamos usado ambas escalas en este estudio, nos ha permitido ver que, pese a todo, hay una correlación buena entre ambas y hemos podido evaluar a pacientes que tenían puntuaciones límites en alguna de las dos escalas, pero más elevadas en la otra. Diferentes guías de práctica clínica, incluida la de la Academia Americana de Neurología, recomiendan el uso del BDI para la detección de la depresión en la EM (Minden et al., 2014).

El tercer objetivo específico del presente estudio fue analizar la relación entre la depresión y la ansiedad con el resto de las variables clínicas de la EM (grado de discapacidad, dificultad en la deambulación, dificultad en la destreza manual, deterioro cognitivo, fatiga, deterioro en la calidad del sueño y somnolencia) y construir modelos explicativos con aquellos predictores que resultaran significativos. Se planteó la hipótesis de que la depresión y la ansiedad se asociarían a una mayor discapacidad, deterioro en la deambulación y la destreza manual, deterioro cognitivo, fatiga, peor calidad del sueño y mayor somnolencia.

En cuanto a la depresión, se confirmó la hipótesis planteada, encontrando que, al relacionar las variables de forma individual, todas las manifestaciones clínicas de la EM presentaron una relación significativa con la sintomatología depresiva. En nuestros resultados, las correlaciones más elevadas con los síntomas depresivos fueron las observadas para la fatiga y la calidad del sueño. Esto ocurrió con ambas medidas de depresión, HDRS y BDI.

La fatiga es un síntoma compartido por la depresión y por la EM (APA, 2013; Broch et al., 2021; Corfield et al., 2016; Tarasiuk et al., 2022). Es por ello, que la relación entre ambas manifestaciones patológicas presenta una considerable complejidad. La fatiga es uno de los síntomas más prevalentes en la EM, de acuerdo con la literatura, la incidencia se encuentra entre el 35% y el 97% (Penner & Paul, 2017; Pokryszko-Dragan et al., 2012; Tarasiuk et al., 2022). Además, la fatiga coocurre generalmente con la depresión, por ejemplo, en el estudio de Valentine et al. (2022) investigaron la prevalencia y coexistencia de síntomas como el dolor, la fatiga, la depresión y la ansiedad en pacientes recién diagnosticados con EM. El 62,6% de los pacientes experimentó fatiga y el 47,4% experimentó depresión en algún momento del año siguiente al diagnóstico de EM. Además, el 36,2% presentó ambas afecciones.

Existen diversas explicaciones acerca de la interrelación de fatiga y depresión en la EM. En primer lugar, fatiga y depresión podrían aparecer de forma independiente y ambas ser consecuencia de la afectación del SNC causada por la EM. Como se ha descrito, ambas se han asociado con una mayor actividad proinflamatoria del sistema inmunitario. Este papel de la inflamación en ambas manifestaciones ha sido apoyado por los resultados de diversos estudios (Beiske et al., 2008; Seyed-Saadat et al., 2013; Vesic et al., 2020). Recientemente, se ha informado de asociación significativa entre los niveles plasmáticos de proteína C-reactiva (biomarcador de la inflamación) y los niveles de depresión y fatiga en pacientes con EM (Vesic et al., 2020). Por último, el efecto antiinflamatorio de los antidepresivos, así como la eficacia del tratamiento de los medicamentos focalizados en el sistema inmune para la reducción tanto de la fatiga como de la depresión, aportan evidencia que sugiere la relevancia de la inflamación en algunas formas de depresión y fatiga (Lee & Giuliani, 2019). En nuestro estudio, una amplia mayoría de los pacientes que presentaron fatiga patológica tenía también síntomas de depresión significativos, mientras que, por el contrario, en los que no presentaron fatiga, el porcentaje de pacientes con síntomas de depresión significativos fue reducido. Estos datos sugieren que tal como describen los estudios comentados, podrían existir vías comunes de afectación neurológica que dieran lugar a fatiga y a síntomas depresivos, pero estos no serían comunes a todos los pacientes.

En segundo lugar, la fatiga también podría constituir uno de los síntomas que integran el cuadro depresivo. Es importante recordar que la fatiga se encuentra presente en un alto porcentaje de personas que padecen depresión. Los pacientes deprimidos presentan el doble de probabilidad de presentar fatiga que individuos de la población general y las personas con fatiga tienen un riesgo dos veces superior de presentar depresión (Corfield et al., 2016). En este último supuesto, cuando la fatiga forma parte de la depresión y no es una consecuencia directa del daño en la EM, esta podría ser secundaria a las alteraciones del sueño, las cuales son también características de la depresión.

Por último, la fatiga persistente causada por la EM puede llevar a la frustración, la pérdida de interés en las actividades diarias y la disminución del estado de ánimo, lo que puede contribuir al desarrollo de síntomas depresivos. En este caso, la depresión aparecería como una reacción emocional desadaptativa a los síntomas de la EM.

Todas estas explicaciones son complementarias, pudiendo darse de manera más predominante unas u otras dependiendo del paciente. Sin embargo, en todos los casos son indicativas de la necesidad de valorar la presencia de depresión en los pacientes con EM, especialmente en los que presentan fatiga. La escala MFIS de fatiga podría indicarnos pacientes con riesgo de presentar síntomas depresivos, de tal forma que aquellos que no presentan fatiga patológica tendrán una probabilidad muy baja de padecer síntomas depresivos. Por tanto, recomendamos para una adecuada valoración de los síntomas depresivos, además de las escalas diseñadas específicamente para la depresión, utilizar escalas de fatiga, y dada la interrelación entre los 3 aspectos: depresión, fatiga y alteraciones del sueño, creemos que siempre que se quiera analizar uno de ellos deben considerarse los otros dos de manera conjunta.

La baja calidad del sueño ha sido el segundo predictor con mayor peso asociado a la depresión en nuestro estudio. La hipótesis de la asociación de los problemas de sueño con los cuadros depresivos en los pacientes con EM ha sido bastante apoyada por la literatura científica (Neau et al., 2012; Kotterba et al., 2018). En estos pacientes la

depresión podría ser considerada una causa potencial de los problemas de sueño, contribuyendo a la aparición de fatiga y somnolencia (Fleming & Pollak, 2005).

Otro de nuestros hallazgos más relevantes fue que un mayor deterioro cognitivo se asoció a mayor gravedad de la sintomatología depresiva en ambas medidas de depresión, siendo uno de los predictores de la sintomatología depresiva en la escala de Hamilton. También los pacientes con depresión patológica presentaron un peor funcionamiento cognitivo que aquellos sin depresión. Los estudios previos también han confirmado una afectación de las funciones cognitivas en personas con EM que presentaban depresión, por ejemplo, de la memoria de trabajo (Arnett et al., 1999), las funciones ejecutivas (Arnett et al., 2001) y la velocidad de procesamiento de la información (Lubrini et al., 2012). El deterioro en estas funciones ha sido confirmado en trabajos más recientes como el de Golan et al. (2018). Las correlaciones observadas en este estudio presentaron una magnitud baja, concluyendo que la depresión podría influenciar la función cognitiva en pacientes con EM principalmente cuando es grave, mientras que cuando la depresión es leve, es posible que el deterioro cognitivo se asocie a otras causas relacionadas con la enfermedad. En este sentido, la depresión puede influir negativamente en la motivación y la concentración, lo que a su vez puede dificultar la atención y el procesamiento de la información, interfiriendo con la capacidad de la persona para realizar tareas cognitivas (Dehn et al., 2020; Grahek et al., 2019; Scheurich et al., 2008). Por lo tanto, el deterioro en las funciones cognitivas podría ser un buen indicativo de depresión grave en pacientes con EM por lo que debería valorarse esta posibilidad. Al igual que con la fatiga y los problemas del sueño, la evaluación de las funciones cognitivas debe ser integrada en la recogida de datos de las investigaciones acerca de los trastornos depresivos en la EM.

Los pacientes de nuestro estudio presentaron una mayor gravedad de la sintomatología depresiva en la medida en que tuvieron mayor discapacidad en la EDSS y mayor deterioro en la deambulación y la destreza manual. También se ha podido comprobar que al clasificar a los pacientes de acuerdo con la presencia o ausencia de depresión en el rango patológico, fueron los pacientes con depresión los que

presentaron mayor nivel de discapacidad. Estos resultados concuerdan con los informados en la literatura científica, habiéndose encontrado en numerosos estudios una asociación directa entre moderada y alta entre la sintomatología depresiva y la puntuación en la EDSS (da Silva et al., 2011; Mattioli et al., 2011; Seyed-Saadat et al., 2013; Solaro et al., 2016; Sundgren et al., 2013). Asimismo, Kargarfard et al. (2012) encontraron que pacientes con puntuaciones elevadas en la EDSS presentaron una prevalencia superior de depresión grave que aquellos con puntuaciones bajas. Aunque la depresión no sería un resultado directo de la discapacidad física causada por la EM hay varias formas en las que la discapacidad puede afectar al nivel de depresión. En primer lugar, la presencia de discapacidad física debida a la EM puede limitar la movilidad y la independencia, lo cual puede generar sentimientos de tristeza y frustración. Además, la discapacidad puede dificultar la participación en actividades sociales o de ocio, lo que incrementa el riesgo de experimentar síntomas depresivos.

En cuanto a la ansiedad, confirmando la hipótesis planteada, los resultados han mostrado que todas las variables clínicas de la EM presentaron una relación significativa con la gravedad de los síntomas de ansiedad, excepto la somnolencia. Sin embargo, el modelo predictivo mostró que la fatiga y la calidad del sueño serían los únicos predictores significativos de la sintomatología ansiosa. La fatiga ha presentado una correlación positiva con la sintomatología ansiosa en la mayoría de los estudios en personas con EM (AlSaeed et al., 2022; Butler et al., 2016; Henry et al., 2019; Nociti et al., 2017), siendo escasos los estudios que no han encontrado relación (Bruce & Arnett, 2009; Butler et al., 2016). La presencia de ansiedad podría contribuir al empeoramiento de la fatiga debido a que generaría preocupación continuada, dificultad para relajarse y problemas de sueño, que a su vez resultarían en un agotamiento físico y mental más pronunciado (Nociti et al., 2017). Por otro lado, la fatiga puede generar preocupaciones y angustia relacionadas con la capacidad para cumplir con las responsabilidades diarias y gestionar los síntomas de la enfermedad. A pesar de que otras manifestaciones de la EM, como el deterioro cognitivo o la discapacidad, también podrían generar este tipo de preocupaciones ansiosas, los resultados de nuestro estudio sugieren que la fatiga podría tener el papel más relevante en el desarrollo de la sintomatología ansiosa.

Que la relación entre la ansiedad y la fatiga sea debida a mecanismos inflamatorios comunes no ha recibido tanto apoyo empírico como en el caso de la depresión. Por ejemplo, Milaneschi et al. (2021) analizaron los datos del Estudio UK Biobank con una cohorte comunitaria de 502.524 residentes del Reino Unido entre 40 y 69 años y del Estudio de depresión y ansiedad de los Países Bajos (NESDA) que incluyó una cohorte de 2981 participantes de 18 a 65 años con depresión y/o ansiedad y controles sanos. Los resultados proporcionaron evidencia de que la inflamación se asoció de manera más consistente con síntomas depresivos relacionados con la fatiga, la alteración del apetito, la hipersomnia y el estado de ánimo deprimido en comparación con los síntomas de ansiedad. Estos resultados, junto a las inconsistencias observadas en relación con la asociación entre ansiedad y discapacidad en la EM (Garfield & Lincoln, 2012; Jones et al., 2012; Tan-Kristanto & Kiropoulos, 2015b) respaldan la idea de que la inflamación sistémica podría estar específicamente relacionada con los síntomas depresivos en lugar de los de ansiedad. De hecho, los hallazgos acerca de la asociación de la sintomatología ansiosa con factores sociales como el desempleo (Tan-Kristanto & Kiropoulos, 2015a), un diagnóstico reciente de la enfermedad y recaídas recientes (Janssens et al., 2003; Menculini et al., 2023) sugieren que la ansiedad en la EM podría ser el resultado de la reacción psicológica a la enfermedad. En nuestra investigación la correlación entre la HARS y la EDSS fue baja y la puntuación media de la HARS no fue diferente entre formas progresivas y formas recurrentes.

El insomnio es uno de los problemas más estrechamente asociados a la sintomatología ansiosa en la EM. Al igual que en nuestro estudio, trabajos anteriores han informado de correlaciones significativas entre la gravedad de la ansiedad y las alteraciones del sueño (Bamer et al, 2008; Leonavicius & Adomaitiene, 2014). Además, se ha observado una relación significativa entre la ansiedad y el insomnio, pero no con la somnolencia (Labuz-Roszak et al., 2012) lo cual es consistente con nuestros hallazgos, ya que la somnolencia fue la única manifestación clínica que no presentó asociación significativa con la ansiedad. La ansiedad también se ha asociado a los problemas del sueño, independientemente de la presencia de depresión y discapacidad (Leonavicius & Adomaitiene, 2014). Es posible que la ansiedad y los trastornos del sueño pudieran tener

mecanismos etiológicos comunes tal y como se ha sugerido para la población general debido a la alta comorbilidad entre ambas afecciones (Uhde et al., 2009). Sin embargo, esta hipótesis no ha sido aún comprobada en la población de personas con EM.

Con un papel menos relevante que en la depresión, el funcionamiento cognitivo también se asoció positivamente a la sintomatología ansiosa en el análisis bivalente. Según lo informado en una revisión sistemática, el deterioro cognitivo en diferentes áreas (pensamiento, memoria, razonamiento, etc.) se asociaría de forma significativa con niveles elevados de ansiedad, aunque también existen estudios con hallazgos contradictorios (Butler et al., 2016). Se ha informado de que pacientes más conscientes de sus déficits cognitivos presentarían una menor gravedad de la sintomatología ansiosa (van der Hiele et al., 2012), aunque también se ha descrito de lo contrario, que el deterioro cognitivo global percibido de forma subjetiva por el paciente se asociaría a una mayor ansiedad (Middleton et al., 2006). A pesar de que los resultados en la literatura científica son mixtos, la relación entre ansiedad y deterioro cognitivo podría tener un carácter bidireccional. Por un lado, la ansiedad puede influir negativamente en el rendimiento cognitivo al afectar la atención, la concentración y la memoria de trabajo. Por otro lado, el deterioro cognitivo en la EM puede actuar como un factor de estrés adicional que contribuye al desarrollo o empeoramiento de la ansiedad.

Aunque las correlaciones fueron bajas, los pacientes con mayores niveles de discapacidad y deterioro en la deambulación y en la destreza manual presentaron una mayor gravedad de la sintomatología ansiosa. Este hallazgo coincide con la mayoría de los estudios (Butler et al., 2016; Garfield & Lincoln, 2012; Tan-Kristanto & Kiropoulos, 2015b). Al contrario que en nuestra investigación, en algunos estudios la discapacidad también se ha mostrado como un predictor significativo de la sintomatología ansiosa independientemente del nivel de depresión en un modelo multivariante (Askari et al., 2014). Cabría pensar que la relación entre ansiedad y discapacidad informada en la literatura científica podría estar mediada por factores psicológicos. Por ejemplo, en el estudio de Bruce y Arnett (2009) encontraron que la discapacidad se asoció a la preocupación generalizada, pero no a la sintomatología ansiosa, concluyendo que la

preocupación podría ser el mecanismo principal de la ansiedad en los pacientes con EM. Por un lado, es probable que aquellos pacientes con un mayor grado de discapacidad se enfrenten a múltiples desafíos cotidianos, lo cual conlleva un incremento de sus preocupaciones. Asimismo, personas con mayor tendencia a la preocupación podrían participar en menos actividades físicamente exigentes, aumentando su condición y percepción de discapacidad (Bruce y Arnett, 2009). También en relación con los aspectos psicológicos que median la relación entre ansiedad y discapacidad, se ha observado que la identidad del paciente como persona con discapacidad fue predictor de menor ansiedad en pacientes con EM (Bogart, 2015).

La asociación de la sintomatología depresiva y ansiosa con las diferentes variables clínicas de la EM debe entenderse atendiendo a la estrecha relación existente entre ambas afecciones psiquiátricas. Es por ello, que el cuarto objetivo de este estudio estuvo dirigido a explorar la relación existente entre depresión y ansiedad en los pacientes con EM. De acuerdo con nuestros resultados, la ansiedad mostró correlaciones positivas de magnitud elevada con ambas medidas de depresión, siendo algo superior la asociación obtenida con la escala de Hamilton ($r = 0,78$) que la obtenida con el BDI ($r = 0,69$). El 56,1% de los pacientes con depresión en la HDRS presentaron ansiedad significativa frente al 8,1% en los que no presentaron depresión. Estas cifras fueron del 63,9% y del 13,7% respectivamente para el BDI. También se encontró que el riesgo de padecer ansiedad significativa fue entre 2,55 y 3,54 veces superior en pacientes que presentaban al menos síntomas leves de depresión que en aquellos con ausencia de síntomas depresivos.

Al igual que en la población general, la relación entre ansiedad y depresión en la EM es estrecha. Como en nuestro estudio, la mayoría de los trabajos previos informan de la coocurrencia de ambos síntomas en la mayoría de los pacientes, siendo menor el porcentaje de pacientes que no exhiben este patrón de comorbilidad (Valentine et al., 2022, Wood et al., 2013). Como se ha mostrado en nuestros resultados, la ansiedad puede aumentar el riesgo de desarrollar depresión, y la depresión puede aumentar la probabilidad de experimentar síntomas de ansiedad. Sin embargo, debe tenerse en

cuenta que tanto la sintomatología ansiosa como la depresiva en este estudio fueron evaluadas a través de medidas de autoinforme. Es, por lo tanto, posible que la alta correlación pudiera estar en parte causada por un solapamiento entre los aspectos valorados en los instrumentos de medida, ya que ansiedad y depresión comparten una serie características similares, como la alteración del estado de ánimo, la preocupación excesiva, o los problemas de sueño. A pesar de ello, dada la elevada comorbilidad, la detección de sintomatología depresiva o ansiosa sugiere la necesidad de aplicar otras medidas de evaluación psiquiátrica.

El quinto objetivo de esta tesis fue analizar el efecto de la depresión y la ansiedad en la calidad de vida de los pacientes con EM y comprobar si este fue independiente del efecto del resto de variables clínicas de la enfermedad. Como hipótesis, se planteó que la calidad de vida estaría deteriorada en los pacientes con EM, tanto en las dimensiones relacionadas con la salud física, como en las dimensiones relacionadas con la salud mental, y que depresión y ansiedad serían predictores significativos de peor calidad de vida. En nuestra serie observamos una puntuación más reducida en la calidad de vida en el ámbito físico que en la dimensión de salud mental. Teniendo en cuenta las diferentes subdimensiones, las menores puntuaciones fueron observadas en el Cambio en la salud, la Percepción de la salud, la Energía y las Limitaciones por problemas físicos. Al realizar una comparativa con otras series en estudios españoles vemos, por ejemplo, que Martínez-Espejo et al. (2021) también observaron una calidad de vida en la dimensión física alrededor de los 53 puntos en el MSQOL-54, sin embargo, la calidad de vida relacionada con la salud mental de su muestra estuvo más afectada que la de los pacientes de nuestro estudio (57,1 vs. 64,93). Los pacientes del estudio de Martínez-Espejo et al. (2021) tenían una menor edad y una duración promedio de la enfermedad muy inferior a la de nuestra serie (3 años vs. 10 años). Como se ha descrito, algunos síntomas psiquiátricos como los de ansiedad pueden verse acentuados en las primeras etapas de la enfermedad debido a la reacción emocional del paciente ante el diagnóstico (Giordano et al., 2011; Hanna & Strober, 2020; Leonavičius & Adomaitienė, 2013) y como consecuencia, pueden afectar a la calidad de vida del paciente. También Soria et al. (2023) estudiaron la calidad de vida en una serie de 152 pacientes con EM en las

dimensiones Limitaciones por problemas emocionales, Bienestar emocional, Función cognitiva y Calidad de vida general, encontrando puntuaciones inferiores a las informadas por nosotros en Limitaciones por problemas emocionales y Bienestar emocional, superiores en Función cognitiva y similares en Calidad de vida general. En un estudio multicéntrico realizado en Europa que incluyó 182 pacientes de varios países (Países Bajos, Francia, Reino Unido, España y otras regiones), las puntuaciones compuestas físicas y mentales del MSQOL-54, 42.5 y 58.3 respectivamente, fueron inferiores a las encontradas en nuestro estudio, siendo las puntuaciones de los pacientes españoles las más similares a las nuestras. Además, en el estudio se observaron diferencias significativas entre los diferentes países en la mayoría de las dimensiones, lo que sugiere la influencia de factores culturales en la calidad de vida de los pacientes con EM (Visser et al., 2021). Por otro lado, la variabilidad en la calidad de vida también puede ser explicada por otras manifestaciones clínicas no analizadas en estos estudios, por ejemplo, depresión, ansiedad, fatiga, problemas de sueño, etc., que, como hemos visto en nuestros resultados, tienen efectos importantes sobre la calidad de vida.

En este sentido, los resultados encontrados en relación con este objetivo han mostrado que tanto la depresión (en ambos instrumentos de medida) como la ansiedad, se asociaron de forma significativa a una menor calidad de vida en todas las dimensiones. Siendo las correlaciones en su mayoría de magnitud elevada. Tanto la dimensión Salud Física, como la dimensión Salud mental, presentaron relación significativa con el resto de las manifestaciones clínicas de la EM. Los resultados de los modelos multivariantes mostraron que la fatiga, el deterioro en la deambulaci3n y la depresión en el BDI fueron predictores de la calidad de vida en el 3mbito de la salud f3sica, siendo la fatiga el predictor con mayor peso. La depresión en el BDI y la fatiga fueron los predictores que conformaron el modelo para la calidad de vida en el 3mbito de la salud mental, siendo la depresión el principal predictor.

Nuestros resultados coinciden en parte con los de Amato et al. (2001) los cuales estudiaron los predictores de la calidad de vida en una serie de 103 pacientes con características demogr3ficas similares a las de la muestra de nuestro estudio y

empleando también el MSQOL-54 para evaluar la calidad de vida. De acuerdo con los resultados de este estudio, la depresión, la fatiga y la discapacidad fueron predictores de la calidad de vida en el ámbito de la salud física, siendo la depresión y la fatiga los predictores de la salud mental. Los porcentajes de varianza explicada por estos modelos fueron 65% y 67% respectivamente, muy similares a los obtenidos por nosotros (Salud física: 63% y Salud Mental: 69%). Estos resultados han sido corroborados por estudios posteriores, por ejemplo, Göksel Karatepe et al. (2011) también observaron en una serie de 79 pacientes que la discapacidad, la depresión y la fatiga fueron los predictores de la dimensión física y la depresión y la fatiga los predictores de la dimensión mental del MSQOL-54.

La sintomatología psiquiátrica podría conformar un marco psicológico por el cual la EM y sus efectos son percibidos de forma más desfavorable. La depresión ha sido uno de los factores de riesgo de una pobre calidad de vida confirmado por un mayor número de estudios (Gil-González et al., 2020). La sintomatología depresiva puede ser tanto o más discapacitante que los síntomas físicos, afectando enormemente a la calidad de vida del paciente con EM. De hecho, en nuestro estudio las correlaciones de la calidad de vida con la depresión y la ansiedad fueron superiores a las observadas para la discapacidad en la EDSS. Al contrario que en los estudios comentados (Amato et al., 2001), en el modelo multivariante la EDSS no se mantuvo como predictor significativo de una peor calidad de vida, aunque sí lo hizo el deterioro en la deambulación como predictor de la calidad de vida en la dimensión física. Este hecho invita a pensar que las dificultades en la deambulación son el componente de la discapacidad física que podría causar un mayor deterioro en la vida del paciente.

El efecto nocivo de la fatiga en la calidad de vida también ha sido comprobado en varios estudios de una reciente revisión sistemática (Gil-González et al., 2020). También se ha informado de que la fatiga ha sido valorada por los pacientes con EM como uno de los síntomas más graves y discapacitantes (Gullo et al. 2019; Kos et al., 2008). Al igual que en nuestra investigación, la fatiga tuvo mayor peso que la discapacidad y la depresión en la calidad de vida a nivel físico en el estudio de Göksel

Karatepe et al. (2011). Las limitaciones en la actividad diaria de la persona causadas por la fatiga serían el principal motivo del impacto en la calidad de vida. Estos hallazgos sugieren el abordaje terapéutico de la fatiga como una de las potenciales vías para la mejora de la calidad de vida en los pacientes con EM.

Resulta sorprendente que la ansiedad no se haya mostrado finalmente como un predictor significativo de una peor calidad de vida al tener en cuenta el efecto del resto de variables en el modelo multivariante. Estos resultados contradicen lo observado en otros estudios que informan de un impacto de la ansiedad en la calidad de vida similar o superior al de la depresión (Hanna & Strober, 2020; Salehpoor et al., 2014). En el caso nuestro estudio este hallazgo puede deberse, por un lado, a que los síntomas de ansiedad en nuestra muestra no eran notables, ya que como se ha descrito, la puntuación promedio en la HARS fue indicativa de ausencia de ansiedad patológica y por lo tanto, el efecto de la ansiedad sobre la calidad de vida pudo no ser tan notable como el de la depresión. Por otro lado, nuestros hallazgos indican una fuerte correlación entre depresión y ansiedad. Dado que los modelos de regresión múltiple presuponen que no debe haber correlación entre los predictores, el modelo que excluyó la puntuación de la HARS tuvo un ajuste superior. Esta misma razón podría explicar por qué el modelo solo consideró la puntuación de depresión en el BDI y no en el HDRS, debido a la alta correlación entre estas dos puntuaciones.

El sexto objetivo de esta tesis fue analizar la Influencia de las variables sexo, edad, IMC, presencia de comorbilidad con enfermedad física y presencia de comorbilidad con trastorno mental en la depresión, la ansiedad, las manifestaciones clínicas de la EM y la calidad de vida.

Comenzando con la depresión, se ha confirmado nuestra hipótesis y lo observado en los estudios previos, al comprobar que no existieron diferencias entre hombres y mujeres en el nivel de sintomatología depresiva. Como se ha comentado, la mayoría de los estudios no han observado en los pacientes con EM las diferencias de género observadas en la población general, dónde frecuentemente la gravedad de los síntomas depresivos es superior en las mujeres (Beiske et al., 2008; Chwastiak et al.,

2002; Dahl et al., 2009; Théaudin et al., 2016; Wood et al., 2013). Este hecho apoya la hipótesis del rol causal de la patología propia de la EM en el desarrollo de la depresión, que en el caso de estos pacientes podría ser incluso más relevante que los factores culturales y hormonales que causan las diferencias de género en la prevalencia y gravedad de la depresión en la población general. En cuanto a la edad, en nuestro estudio no hemos encontrado relación entre depresión. En la literatura se encuentran tanto resultados que encuentran una relación entre estas variables (da Silva et al., 2011; Seyed-Saadat et al., 2013; Solaro et al., 2016; Viguera et al., 2018; Williams et al., 2005) como otros en las que no se encuentran (Kargarfard et al., 2012; Karimi et al., 2020; Wood et al., 2013). Como era de esperar y confirmando la hipótesis inicial, la presencia de comorbilidades físicas o de trastornos mentales, sí agravó la sintomatología depresiva de forma significativa. La depresión es una de las comorbilidades más comunes de muchas enfermedades médicas, como el cáncer y los trastornos cardiovasculares, inflamatorios y neurológicos, siendo numerosos los factores que pueden contribuir a su aparición (factores genéticos, mecanismos biológicos convergentes, factores sociales, conductas de salud y factores psicológicos) (Gold et al., 2020).

En el caso de la ansiedad, contrariamente a lo informado, tanto en estudios en población general (Alonso et al., 2004; Kessler et al., 2012) como en la mayoría de los estudios realizados en pacientes con EM (Dahl et al, 2009; Da Silva et al, 2011, Giordano et al, 2011; Korostil & Feinstein, 2007; Theaudin et al, 2016; Wood et al, 2013) no hemos encontrado diferencias de género en la gravedad de los síntomas de ansiedad en nuestros pacientes, aunque las mujeres mostraron una ansiedad promedio en la HARS ligeramente superior esta no fue significativa, ni tampoco hubo diferencias en la proporción de hombres y mujeres con ansiedad patológica. Tampoco en el caso de la edad, se confirmó la hipótesis que se planteó en la línea de lo informado por otros estudios en pacientes con EM (Wood et al, 2013; Hakim et al, 2000; Beiske et al, 2008), ya que la edad no mostró asociación con la sintomatología ansiosa. Es posible que diferencias en las características de nuestra muestra, o en la medida de ansiedad utilizada, hayan llevado a la obtención de resultados contradictorios en estos aspectos.

Al igual que en el caso de la depresión, la presencia de comorbilidades físicas y psiquiátricas sí agravó de forma significativa la sintomatología ansiosa. Estos hallazgos confirman nuestra hipótesis y coinciden con los estudios previos realizados en población general. Por ejemplo, Härter et al. (2003) encontraron que personas que a lo largo de su vida habían sido diagnosticadas de ataque de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobia simple o fobia social, informaron de tasas más elevadas de ocurrencia de condiciones médicas en comparación con personas sin trastornos de ansiedad. La interacción entre los trastornos de ansiedad y las enfermedades médicas es compleja, ya que como se ha descrito, por un lado, los trastornos médicos pueden ser una causa directa o indirecta de los síntomas de ansiedad. Por otro lado, la ansiedad puede ser una respuesta emocional a la presencia de enfermedad, dado que esta constituye una amenaza potencial para la vida o el bienestar del individuo. Finalmente, no se pueden obviar, los efectos sobre el organismo de la ansiedad continuada. Al igual que el estrés, la ansiedad se asocia con efectos sobre el sistema inmunitario, alterando la producción de citocinas inflamatorias (Munshi et al., 2020).

En cuanto a la relación de factores demográficos y de la historia clínica con las manifestaciones clínicas de la EM, las variables relacionadas con la discapacidad (puntuación en la EDSS, deambulaci3n, destreza manual y deterioro cognitivo) se vieron afectadas significativamente por la edad del paciente. Aunque este es un hallazgo intuitivo, es relevante para la evaluaci3n de la discapacidad física y cognitiva en la EM en pacientes de edad avanzada, en los que se debe intentar separar los efectos de la enfermedad de los propios de la edad del paciente. Por ejemplo, Ruano et al. (2017) observaron que la edad estuvo más estrechamente relacionada con el deterioro cognitivo que el nivel de discapacidad.

En el caso de la fatiga, esta también se vio afectada por una edad más avanzada y por la presencia de comorbilidades físicas o mentales. Estos resultados son similares a los de otros estudios que han analizado los correlatos de la fatiga en la EM, encontrando que una edad más avanzada se asoció a mayor presencia de fatiga significativa (Weiland et al., 2015). La relación de la fatiga con las enfermedades comórbidas corrobora la idea

de que la fatiga en la EM podría estar causada tanto por esta, como por otras condiciones. También una pobre calidad del sueño se asoció a la presencia de comorbilidades, lo que también da cuenta del origen multifactorial de los problemas de sueño.

El último objetivo de la presente tesis doctoral fue el análisis de la influencia de variables relacionadas con la actividad y el tratamiento de la EM en la ansiedad, la depresión y otras manifestaciones clínicas. En primer lugar, y contrariamente a las hipótesis planteadas, los síntomas de ansiedad y depresión no se asociaron de forma significativa a ninguna variable relacionada con la actividad y el curso de la EM, no observándose diferencias en depresión y ansiedad entre pacientes con EMRR y pacientes con formas progresivas, ni relación significativa con la duración de la enfermedad, el número total de brotes y los años desde el último brote. Los resultados en la literatura previa a este respecto han sido mixtos. Por ejemplo, Beiske et al. (2008) encontraron una asociación significativa de la sintomatología depresiva al curso recurrente-remitente y a la duración de la EM en una muestra de 140 pacientes. Sin embargo, estudios más recientes y con muestras superiores como el de Engelhard et al. (2022) han observado resultados contrarios, presentando los pacientes con un curso secundario progresivo una prevalencia de la depresión significativamente superior (44%) en comparación con los pacientes con EMRR (35%) y EMPP (37%). Es importante señalar el carácter retrospectivo de este último estudio. Nuestros resultados sí han coincidido con los del estudio transversal de Knowles et al. (2020) que no encontraron diferencias significativas en el nivel de depresión en función del subtipo de EM en una amplia muestra de 573 pacientes. En este estudio, una mayor duración de la enfermedad se asoció a síntomas depresivos más leves. Las diferencias en las características de las muestras y otros factores no estudiados en relación con la depresión (ej., consumo de fármacos antidepresivos, aplicación de psicoterapias, etc.) podrían explicar la elevada heterogeneidad entre los resultados de los estudios.

En cuanto a la relación de la ansiedad con el curso de la EM, nuestra hipótesis de asociación a un mayor número de brotes, un mayor tiempo de evolución, un menor tiempo desde el último brote y a formas progresivas de EM, no se ha visto confirmada, dado que la sintomatología ansiosa no presentó relación significativa con ninguno de estos parámetros. En este sentido, la ausencia de relación con la duración de la enfermedad sí ha sido observada en otros estudios (Butler et al., 2016; Dahl et al., 2009; Espinola – Nadurille et al., 2010; Hakim et al., 2000; Wood et al.; 2013). Un estudio reciente con una cohorte de 5084 pacientes encontró que las personas con EM tienen un mayor riesgo de ansiedad tanto en los períodos previo y posterior al diagnóstico, (Hoang et al., 2016). Estos hallazgos sugieren, que la aparición de la ansiedad puede estar ligada a la incertidumbre alrededor del proceso diagnóstico en la EM que como se describió en la introducción, es un proceso complejo y que requiere tiempo para su confirmación definitiva. Nuestros resultados son también contrarios al hallazgo de que un mayor número de recaídas estaría relacionado con niveles superiores de ansiedad (Potagas et al, 2008). A este respecto, no está claro si la ansiedad sería una consecuencia de las recaídas en la EM o, por el contrario, los estados ansiosos favorecerían que las recaídas aumentaran en estos pacientes. En cualquier caso, dada la escasez de evidencia previa, tampoco se puede descartar que en general no haya una asociación entre recaídas y ansiedad, tal y como se ha observado en nuestro estudio. Por último, nuestros resultados han mostrado la ausencia de diferencias significativas en el nivel de ansiedad entre pacientes con EMRR y pacientes con formas progresivas. Este hallazgo coincide con lo informado por una revisión sistemática que integró los resultados de tres estudios, encontrando que la prevalencia media de la ansiedad en la EMRR fue de 23,1% y de 24,9% en las formas progresivas Peres et al. (2022).

De acuerdo con lo esperado, las variables relacionadas con el curso de la EM influyeron en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En primer lugar, todas las variables relacionadas con la discapacidad, la fatiga y la calidad del sueño, mostraron un mayor deterioro en los pacientes con formas progresivas, así como en aquellos que experimentaron un mayor número de brotes a lo largo de la enfermedad. Esta relación no fue tan clara para los años de duración de la enfermedad que solo se asociaron a la

EDSS, el deterioro cognitivo y la fatiga psicosocial. En este último resultado debe tenerse en cuenta que el efecto de la duración de la enfermedad sobre estas variables puede ser un reflejo del efecto de la edad del paciente (pacientes de mayor edad presentan una mayor duración de la enfermedad, más comorbilidades y mayor deterioro físico asociado a la edad) y que, por lo tanto, sería el número de brotes el principal factor responsable del empeoramiento de los síntomas en la EM y no la duración en el tiempo.

La clasificación de la eficacia de la TME recibida solo se asoció a al nivel de discapacidad en la EDSS y a la fatiga. Este hecho resulta lógico teniendo en cuenta que son los principales factores a tener en cuenta para la elección de tratamiento.

5.1. Limitaciones

Los resultados de este estudio deben ser interpretados atendiendo a algunas limitaciones. En primer lugar, se ha utilizado un diseño transversal, esto implica que todos los participantes fueron evaluados en un solo momento temporal. La ausencia de evaluaciones de seguimiento ha impedido valorar posibles fluctuaciones de los síntomas de ansiedad y depresión y su relación con parámetros relacionados con la actividad de la EM que no son estables (fase activa respecto a no activa, progresión, cambios en el tratamiento, etc.). A pesar de ello, la inclusión en nuestro estudio de pacientes con diferentes niveles de discapacidad, así como de pacientes con EMRR y formas progresivas, ha permitido hacer una aproximación a la relación entre la actividad de la EM y los síntomas de depresión y ansiedad.

Otro de los factores que puede conllevar un sesgo en los resultados obtenidos es la utilización de medidas de autoinforme para la valoración de la sintomatología depresiva y ansiosa. En primer lugar, las medidas informadas por el paciente están basadas en la percepción subjetiva de los síntomas, la cual depende las expectativas, las creencias y los sesgos individuales. En segundo lugar, los autoinformes dependen de la capacidad del paciente para recordar eventos o experiencias pasadas, por lo que la información recopilada puede incluir sesgos debidos al olvido, la distorsión o la

selectividad de la memoria. Por último, existe el conocido como sesgo de deseabilidad social, por el que los pacientes tienden a responder a un test de la forma en la que sería socialmente deseable. Para superar algunas de estas limitaciones relacionadas con el uso de autoinformes, en el presente estudio se emplearon dos medidas diferentes de depresión y un porcentaje de pacientes (aquellos identificados como más graves) fueron evaluados por el clínico, encontrando una buena convergencia con los autoinformes. Con relación a esto, el que no todos hubieran recibido una evaluación por parte del clínico (ciega a los resultados de los autoinformes) ha impedido calcular la sensibilidad y especificidad de las escalas utilizadas en relación con el juicio clínico.

También en relación con la medición de las variables, en el presente estudio se ha empleado una sola medida para valorar el deterioro cognitivo. Aunque el SDMT es un instrumento comúnmente usado para evaluar la función cognitiva en pacientes con EM, el creciente reconocimiento de que las personas con deterioro cognitivo son una población heterogénea que pueden presentar déficits diversos, sugiere que una única evaluación podría proporcionar información limitada (Leach et al., 2022).

Otro aspecto que pudo tener influencia en los resultados y que no pudo ser controlado en el presente estudio, es la recepción de tratamiento psiquiátrico o psicológico para la depresión y la ansiedad. Aunque el consumo de antidepresivos si fue registrado al inicio del estudio.

Finalmente, en el presente estudio no se han incluido algunas variables sociales y demográficas que podrían ser relevantes para el estudio de los síntomas de depresión y ansiedad en la EM. Algunas de estas variables podrían ser el nivel de estudios, el nivel socioeconómico, estatus laboral, información relacionada con la red de apoyo del paciente, dieta, actividad física, consumo de tóxicos, etc.

5.2. Implicaciones para la práctica clínica

La presencia de trastornos psiquiátricos en general y de depresión y ansiedad en particular en personas con enfermedades médicas como la EM tiene importantes implicaciones para la evaluación y el tratamiento, tanto de la sintomatología psiquiátrica como de la enfermedad médica.

El diagnóstico de depresión en pacientes con un trastorno médico puede ser particularmente desafiante debido a la superposición de síntomas. También, los síntomas depresivos leves pueden pasar desapercibidos en los pacientes con EM. Los resultados de nuestro estudio nos llevan a indicar que sería recomendable realizar el cribado de los síntomas de ansiedad y depresión en la evaluación rutinaria del paciente con EM, pero muy especialmente, ante la presencia de fatiga y/o problemas de sueño significativos.

Para ello, las escalas de depresión en esta población son una buena herramienta para la detección. Permitirán que el neurólogo detecte los casos en la consulta, pudiendo iniciar el tratamiento desde y con ello, mejorar la calidad de vida del paciente y su evolución a múltiples niveles, incluido el pronóstico de la depresión en sí misma que mejora con el tratamiento precoz (Kraus et al., 2019; Picardi et al., 2016). Incluso en casos dudosos, se podría crear una batería específica de preguntas que el neurólogo podría introducir en su práctica clínica habitual. Además, el neurólogo está perfectamente entrenado en el uso de antidepresivos, por lo que las derivaciones a psiquiatría serían puntuales y siempre a decisión del neurólogo responsable del caso. Por otro lado, sería interesante que el psiquiatra de referencia para estos casos tuviese conocimientos sobre la EM, fisiopatología, evolución, tratamientos, etc.

Por supuesto, con cualquier escala hay un riesgo de que el clínico sobreestime los síntomas depresivos o bien, no les de importancia debido a una puntuación baja. Pero nuestra experiencia es que estos riesgos son asumibles, al contrario, habremos detectado la mayoría de los pacientes con depresión, y hemos visto que los pacientes con síntomas depresivos que no han sido detectados en las escalas han pedido ayuda a su neurólogo o médico de familia y habían sido valorados por ellos y en muchos casos iban a ser derivados a Salud Mental o a iniciar tratamiento farmacológico. Consideramos

que la MFIS se es una herramienta crucial para la detección de pacientes que podrían estar experimentando síntomas de depresión. Dada la alta correlación entre las puntuaciones de la MFIS y las escalas de depresión, el uso del MFIS no solo podría ayudar a evaluar el impacto de la fatiga en la vida diaria del paciente, sino que también sería útil como un indicador temprano de posibles trastornos del estado de ánimo mostraría la necesidad de aplicar instrumentos específicos de depresión como el BDI.

En el ámbito del tratamiento de la depresión, aunque los tratamientos farmacológicos y psicológicos pueden ser efectivos, es posible que sea necesario realizar ajustes para los pacientes con un trastorno médico comórbido como la EM. Además, los síntomas o tratamientos de trastornos médicos podrían interferir con el tratamiento de la depresión. Asimismo, desde el punto de vista del tratamiento de la EM, los síntomas de depresión pueden disminuir la adherencia a las TME empeorado a través de esta vía, las manifestaciones clínicas de la propia enfermedad. Es por ello, que el abordaje temprano de esta sintomatología se hace especialmente necesario en los pacientes con EM.

5.3. Líneas de investigación futura

En líneas generales, la investigación de la depresión y la ansiedad en la EM se beneficiaría de la realización de estudios que incluyeran ciertas mejoras a nivel metodológico. En primer lugar, a pesar de que existe un número considerable de estudios realizados en cohortes retrospectivas, extrayendo la información de bases de datos nacionales en diferentes países. Resulta necesario llevar a cabo estudios que incluyan series clínicas amplias, con criterios de inclusión definidos y uniformidad en los métodos de recogida de datos. En este sentido, se considera importante que los estudios presenten un carácter multicéntrico, al igual que el presente estudio, incluyendo pacientes de distintos centros para aumentar la representatividad de la muestra.

En segundo lugar, dado que la EM es una condición que presenta un curso que pasa por diferentes etapas, los estudios longitudinales resultan imprescindibles en esta población. Solo a través de la incorporación de evaluaciones de seguimiento se podrán valorar las fluctuaciones de la sintomatología depresiva y ansiosa en función de la actividad y evolución de la EM.

En tercer lugar, es necesario incluir en un mismo estudio tanto instrumentos de autoinforme, como herramientas basadas en el juicio clínico, para poder obtener resultados más precisos en la medición de la sintomatología psiquiátrica. En relación que este último punto, resulta de particular importancia, no solo validar y estudiar las escalas de depresión y ansiedad al uso, en pacientes con EM. Si no que también es necesario desarrollar instrumentos específicos para valorar la sintomatología psiquiátrica en esta población. Por ejemplo, deben elaborarse ítems que permitan discriminar entre fatiga y síntomas depresivos. Además, en la mayoría de los instrumentos que sí han sido validados en pacientes con EM no se ha estudiado el amplio abanico de propiedades psicométricas.

Adicionalmente a las mejoras en los aspectos metodológicos de los estudios, existen áreas de la investigación en este campo que requieren una mayor atención. Por ejemplo, la relación entre la ansiedad y el curso de la EM cuenta con escasa evidencia y los resultados obtenidos hasta el momento resultan contradictorios. Esclarecer si la ansiedad se asocia a fases activas, si aumenta cuando se produce el diagnóstico o si se relaciona con el nivel de discapacidad, podría dar pistas sobre el origen de la sintomatología ansiosa en la EM. De esta forma sería posible determinar si es consecuencia del impacto emocional, tal como apuntan algunos hallazgos, o si definitivamente se relaciona con la fisiopatología de la EM, como parece más claro en el caso de la depresión.

Otra línea de investigación necesaria e interesante es el análisis de la influencia de la depresión, la ansiedad y su tratamiento, en el abordaje terapéutico de la EM. Los futuros ensayos clínicos para evaluar la eficacia de las TME deberían incorporar la

medida de estas variables, analizando su efecto en la eficacia, la adherencia y la evolución del paciente a largo plazo.

Siguiendo con la investigación relacionada con la evaluación de tratamientos, la realización de ensayos clínicos para valorar la eficacia de los fármacos antidepresivos en pacientes con EM cuenta aún con escasa evidencia. Sin embargo, como hemos observado en nuestra muestra, los antidepresivos son consumidos por un amplio porcentaje de pacientes. En estos ensayos podrían esclarecerse cuestiones como la de si la eficacia de los antidepresivos es similar en pacientes con EM, a la observada en la población general. También podría aportarse evidencia acerca de si la administración de antidepresivos tiene efectos beneficiosos sobre los síntomas de la EM y si estos, son secundarios a la reducción de la depresión o son debidos a los mecanismos de acción del propio fármaco.

CAPITULO VI

Conclusiones

6. CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio nos llevan a establecer las siguientes conclusiones:

- La sintomatología depresiva tiene una elevada prevalencia en los pacientes con EM, tanto teniendo en cuenta la presencia de síntomas leves, como cuando se tiene en cuenta solo la sintomatología moderada o grave. A pesar de la elevada prevalencia, la gravedad de los síntomas estaría en el rango entre leve y moderado en promedio.
- La prevalencia de la sintomatología ansiosa es menor que la de la sintomatología depresiva, aunque esta es también elevada, tanto teniendo en cuenta la presencia de síntomas leves, como cuando se tuvo en cuenta solo la sintomatología moderada o grave. La gravedad promedio para los síntomas de ansiedad se situó por debajo del umbral clínico en nuestra muestra.
- Respecto a la comparación de las dos escalas de depresión utilizadas, HDRS y BDI, estas mostraron una alta correlación y elevados porcentajes de coincidencia. El BDI identificó un menor número de casos con síntomas clínicamente significativos que la HDRS, posiblemente por un sobrediagnóstico en esta última. Ambas escalas presentaron elevados porcentajes de coincidencia con el diagnóstico clínico en casos moderados y graves.
- La depresión se asoció de forma significativa a todas las manifestaciones clínicas de la EM. La fatiga y una mala calidad del sueño fueron los predictores de mayor peso para la sintomatología depresiva, aunque el deterioro cognitivo también fue un predictor significativo de la depresión en la escala de Hamilton. El riesgo de presentar depresión es más del doble en pacientes que presentan fatiga y problemas de sueño que en aquellos que no los presentan.

- La ansiedad se asoció de forma significativa a todas las manifestaciones clínicas de la EM, excepto con la somnolencia. Al igual que para la sintomatología depresiva, la fatiga y una mala calidad del sueño son los predictores de mayor peso para la ansiedad.
- Ansiedad y depresión estuvieron estrechamente relacionadas. El riesgo de presentar depresión aumenta al presentar ansiedad y viceversa.
- Ansiedad y depresión tuvieron un impacto elevado y significativo en la calidad de vida de los pacientes con EM. El resto de las manifestaciones clínicas de la EM también influyeron negativamente la calidad de vida. La depresión en el BDI fue uno de los predictores de mayor peso para una reducción de la calidad de vida, junto a la fatiga y la deambulaci3n para la Salud F3sica y junto a la fatiga para la Salud Mental.
- Las variables demogr3ficas no influyeron sobre los niveles de depresión y ansiedad, solo la presencia de trastornos f3sicos o mentales com3rbidos produjo un incremento significativo de los s3ntomas psiqui3tricos. La edad s3 produjo un efecto negativo sobre la discapacidad, la fatiga y el sue1o.
- Las variables relacionadas con el curso y el tratamiento de la EM no se asociaron a los s3ntomas de depresión y ansiedad y s3 a otras manifestaciones clínicas como discapacidad, fatiga y problemas de sue1o.

En resumen, los resultados de este estudio han mostrado que la depresión y la ansiedad son afecciones psiqui3tricas muy comunes y que producen un gran impacto en la calidad de vida del paciente con EM, especialmente la sintomatología depresiva. Adem3s, la presencia de estos s3ntomas parece ser independiente en cierta medida de las características sociodemogr3ficas o relacionadas con el curso de la EM. La fatiga, los problemas de sue1o y en menor medida el deterioro cognitivo, aumentan exponencialmente la probabilidad de que el paciente padezca depresión y/o ansiedad. Es por ello, que se hace necesario el cribado de esta sintomatología a trav3s de instrumentos validados y adaptados a esta poblaci3n, para con ello iniciar el tratamiento

de la sintomatología psiquiátrica de forma temprana y revertir los efectos negativos de esta sobre el curso y tratamiento de la EM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alhussain, H., Aldayel, A. A., Alenazi, A., & Alowain, F. (2020). Multiple sclerosis patients in Saudi Arabia: Prevalence of depression and its extent of severity. *Cureus*, *12*(2), e7005. <https://doi.org/10.7759/cureus.7005>
- Allison, R. S., & Millar, J. H. (1954). Prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *The Ulster Medical Journal*, *23*(Suppl. 2), 1–27.
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., de Girolamo, G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J. M., Katz, S. J., Kessler, R. C., Kovess, V., Lépine, J. P., Ormel, J., Polidori, G., Russo, L. J., Vilagut, G., ... ESEMeD/MHEDEA 2000 Scientific Committee. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, *109*(420), 21–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>
- Alonso, Jordi, Lépine, J.P., & ESEMeD/MHEDEA 2000 Scientific Committee. (2007). Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *The Journal of Clinical Psychiatry*, *68* Suppl 2, 3–9.
- AlSaeed, S., Aljouee, T., Alkhawajah, N. M., Alarieh, R., AlGarni, H., Aljarallah, S., Ayyash, M., & Abu-Shaheen, A. (2022). Fatigue, depression, and anxiety among ambulating multiple sclerosis patients. *Frontiers in Immunology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.844461>
- Altemus, M., Sarvaiya, N., & Neill Epperson, C. (2014). Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *35*(3), 320–330. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.004>
- Alvarenga-Filho, H., Papais-Alvarenga, R. M., Carvalho, S. R., Clemente, H. N., Vasconcelos, C. C., & Dias, R. M. (2015). Does fatigue occur in MS patients without disability? *The International Journal of Neuroscience*, *125*(2), 107–115. <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.909415>
- Amato, M. P., Ponziani, G., Rossi, F., Liedl, C. L., Stefanile, C., & Rossi, L. (2001). Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability. *Multiple Sclerosis*, *7*(5), 340–344. <https://doi.org/10.1177/135245850100700511>
- Amela-Peris, R., Pinel-González, A. B., Conde-Sendín, M. Á., Alemany-Rodríguez, M. J., Muñoz-Fernández, C., Reyes-Yáñez, M. del P., Déniz-Naranjo, M. C., & Sánchez

- García, F. (2004). Esclerosis múltiple familiar en Canarias. *Revista de neurología*, 39(10), 911. <https://doi.org/10.33588/rn.3910.2004280>
- American Psychiatric Association – APA – (2023). Depression Guideline: Depression Assessment Instruments. <https://www.apa.org/depression-guideline/assessment/>
- American Psychiatric Association – APA –. (1994). *DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed). American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association – APA –. (2013). *DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- Amtmann, D., Askew, R. L., Kim, J., Chung, H., Ehde, D. M., Bombardier, C. H., Kraft, G. H., Jones, S. M., & Johnson, K. L. (2015). Pain affects depression through anxiety, fatigue, and sleep in multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*, 60(1), 81–90. <https://doi.org/10.1037/rep0000027>
- Amtmann, D., Kim, J., Chung, H., Bamer, A. M., Askew, R. L., Wu, S., Cook, K. F., & Johnson, K. L. (2014). Comparing CESD-10, PHQ-9, and PROMIS depression instruments in individuals with multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*, 59(2), 220–229. <https://doi.org/10.1037/a0035919>
- Antony, M. M., Bieling, P. J., Cox, B. J., Enns, M. W., & Swinson, R. P. (1998). Psychometric properties of the 42-item and 21-item versions of the Depression Anxiety Stress Scales in clinical groups and a community sample. *Psychological Assessment*, 10(2), 176–181. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.10.2.176>
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., & Randolph, J. J. (2001). Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 7(6), 665–674. <https://doi.org/10.1017/s1355617701766027>
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Bender, W. I., Wurst, J. M., & Tippin, J. M. (1999). Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology*, 13(4), 546–556. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.13.4.546>
- Arrambide, G., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tur, C., Castilló, J., Río, J., Vidal-Jordana, A., Galán, I., Rodríguez-Acevedo, B., Midaglia, L., Nos, C., Mulero, P., Arévalo, M. J., Comabella, M., Huerga, E., Auger, C., Montalban, X., & Tintore, M. (2018). Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Multiple Sclerosis*, 24(3), 301–312. <https://doi.org/10.1177/1352458517697830>
- Arroll, B., Macgillivray, S., Ogston, S., Reid, I., Sullivan, F., Williams, B., & Crombie, I. (2005). Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared

- with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Annals of Family Medicine*, 3(5), 449–456. <https://doi.org/10.1370/afm.349>
- Arroyo, R., Massana, M., & Vila, C. (2013). Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANDLE study. *The International Journal of Neuroscience*, 123(12), 850–858. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.812084>
- Ascherio, A., Munger, K. L., & Simon, K. C. (2010). Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 9(6), 599–612. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70086-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70086-7)
- Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Köchert, K., Simon, K. C., Polman, C. H., Freedman, M. S., Hartung, H.-P., Miller, D. H., Montalbán, X., Edan, G., Barkhof, F., Pleimes, D., Radü, E.-W., Sandbrink, R., Kappos, L., & Pohl, C. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*, 71(3), 306–314. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5993>
- Atmaca, M. (2020). Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: Current management perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 1043–1050. <https://doi.org/10.2147/NDT.S185757>
- Augustine, A., Avarachan, J., Shinde, P. M., & Gunasekaran, V. (2020). Mechanistic Approach on Impact of Different Animal Models of Depression in Depressive State. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(6), 757-762.
- Avasarala, J. R., Cross, A. H., & Trinkaus, K. (2003). Comparative assessment of Yale Single Question and Beck Depression Inventory Scale in screening for depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9(3), 307–310. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms900oa>
- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *The American Journal of Psychiatry*, 161(12), 2163–2177. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2163>
- Bakshi, R., Czarnecki, D., Shaikh, Z. A., Priore, R. L., Janardhan, V., Kaliszky, Z., & Kinkel, P. R. (2000). Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport*, 11(6), 1153–1158. <https://doi.org/10.1097/00001756-200004270-00003>
- Baldwin, D. S., Ajel, K., Masdrakis, V. G., Nowak, M., & Rafiq, R. (2013). Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 883–892. <https://doi.org/10.2147/NDT.S36453>

- Bamer, A. M., Johnson, K. L., Amtmann, D., & Kraft, G. H. (2008). Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *14*(8), 1127–1130. <https://doi.org/10.1177/1352458508092807>
- Bandelow, B. (2020) Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. En Y.K. Kim (ed.), *Anxiety Disorders Rethinking and Understanding Recent Discoveries* (pp. 347-365). Springer
- Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *17*(3), 327–335. <https://doi.org/10.31887/dcns.2015.17.3/bbandelow>
- Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *19*(2), 93–107. <https://doi.org/10.31887/dcns.2017.19.2/bbandelow>
- Bandelow, B., Reitt, M., Röver, C., Michaelis, S., Görlich, Y., & Wedekind, D. (2015). Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis: A meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, *30*(4), 183–192. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000078>
- Barcellos, L. F., Kamdar, B. B., Ramsay, P. P., DeLoa, C., Lincoln, R. R., Caillier, S., Schmidt, S., Haines, J. L., Pericak-Vance, M. A., Oksenberg, J. R., & Hauser, S. L. (2006). Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurology*, *5*(11), 924–931. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70552-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70552-X)
- Barnes, N. M., Ahern, G. P., Becamel, C., Bockaert, J., Camilleri, M., Chaumont-Dubel, S., Claeysen, S., Cunningham, K. A., Fone, K. C., Gershon, M., Di Giovanni, G., Goodfellow, N. M., Halberstadt, A. L., Hartley, R. M., Hassaine, G., Herrick-Davis, K., Hovius, R., Lacivita, E., Lambe, E. K., ... Hoyer, D. (2021). International union of basic and clinical pharmacology. CX. Classification of receptors for 5-hydroxytryptamine; Pharmacology and function. *Pharmacological Reviews*, *73*(1), 310–520. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015552>
- Bar-Or, A., & Li, R. (2021). Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurology*, *20*(6), 470–483. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00063-6)
- Bauer, M., & Whybrow, P. C. (2021). Role of thyroid hormone therapy in depressive disorders. *Journal of Endocrinological Investigation*, *44*(11), 2341–2347. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01600-w>
- Bayas, A., Berthele, A., Hemmer, B., Warnke, C., & Wildemann, B. (2021). Controversy on the treatment of multiple sclerosis and related disorders: positional statement of the expert panel in charge of the 2021 DGN Guideline on diagnosis and treatment of multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum diseases and

- MOG-IgG-associated disorders. *Neurological Research and Practice*, 3(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00139-8>
- Beck, A. T. (1987). Cognitive models of depression. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 1(1), 5–37.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–897. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *BDI-II manual*. Psychological Corporation.
- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (2000). *BDI-Fast Screen for Medical Patients Manual*. Psychological Corporation.
- Beck, Aaron T., & Clark, D. A. (1988). Anxiety and depression: An information processing perspective. *Anxiety Research*, 1(1), 23–36. <https://doi.org/10.1080/10615808808248218>
- Beckerman, H., Eijssen, I. C., van Meeteren, J., Verhulsdonck, M. C., & de Groot, V. (2020). Fatigue profiles in patients with Multiple Sclerosis are based on severity of fatigue and not on dimensions of fatigue. *Scientific Reports*, 10(1), 4167. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61076-1>
- Beiske, A. G., Svensson, E., Sandanger, I., Czujko, B., Pedersen, E. D., Aarseth, J. H., & Myhr, K. M. (2008). Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 15(3), 239–245. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.02041.x>
- Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., & Tzoulaki, I. (2020). Environmental factors and risk of multiple sclerosis: Findings from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Multiple Sclerosis*, 26(4), 397–404. <https://doi.org/10.1177/1352458519872664>
- Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurology*, 19(10), 860–871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
- Benedict, R. H. B., Fishman, I., McClellan, M. M., Bakshi, R., & Weinstock-Guttman, B. (2003). Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9(4), 393–396. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms902oa>
- Benedict, R. H., Priore, R. L., Miller, C., Munschauer, F., & Jacobs, L. (2001). Personality disorder in multiple sclerosis correlates with cognitive impairment. *The Journal*

- of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13(1), 70–76. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.1.70>
- Benito-León, J., Morales, J. M., & Rivera-Navarro, J. (2002). Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 9(5), 497–502. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00450.x>
- Berrigan, L. I., Fisk, J. D., Patten, S. B., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S., Fiest, K. M., McKay, K. A., Marrie, R. A., & For the CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). (2016). Health-related quality of life in multiple sclerosis: Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*, 86(15), 1417–1424. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002564>
- Berrios, G. E., & Quemada, J. I. (1990). Andre G. Ombredane and the psychiatry of multiple sclerosis: A conceptual and statistical history. *Comprehensive psychiatry*, 31(5), 438–446. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(90\)90029-R](https://doi.org/10.1016/0010-440X(90)90029-R)
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*, 52(2), 69–77. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00296-3)
- 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>
- Bjornevik, K., Münz, C., Cohen, J.I., & Ascherio, A. (2023). Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol*, 19(3), 160–171. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00775-5>.
- Boeschoten, R. E., Braamse, A. M. J., Beekman, A. T. F., Cuijpers, P., van Oppen, P., Dekker, J., & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>
- Bombardier, C. H., Blake, K. D., Ehde, D. M., Gibbons, L. E., Moore, D., & Kraft, G. H. (2004). Alcohol and drug abuse among persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 10(1), 35–40. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms989oa>
- Bonaventura, J., Gomez, J. L., Carlton, M. L., Lam, S., Sanchez-Soto, M., Morris, P. J., Moaddel, R., Kang, H. J., Zanos, P., Gould, T. D., Thomas, C. J., Sibley, D. R., Zarate, C. A., Jr, & Michaelides, M. (2022). Target deconvolution studies of (2R,6R)-

- hydroxynorketamine: an elusive search. *Molecular Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01673-w>
- Border, R., Johnson, E. C., Evans, L. M., Smolen, A., Berley, N., Sullivan, P. F., & Keller, M. C. (2019). No support for historical candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples. *The American Journal of Psychiatry*, *176*(5), 376–387.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070881>
- Brandão, M. L., & Coimbra, N. C. (2019). Understanding the role of dopamine in conditioned and unconditioned fear. *Reviews in the Neurosciences*, *30*(3), 325–337. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0023>
- Brehl, A. K., Kohn, N., Schene, A. H., & Fernández, G. (2020). A mechanistic model for individualised treatment of anxiety disorders based on predictive neural biomarkers. *Psychological Medicine*, *50*(5), 727–736.
<https://doi.org/10.1017/S0033291720000410>
- Brennan, C., Worrall-Davies, A., McMillan, D., Gilbody, S., & House, A. (2010). The Hospital Anxiety and Depression Scale: a diagnostic meta-analysis of case-finding ability. *Journal of Psychosomatic Research*, *69*(4), 371–378.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.04.006>
- Briggs, F. B. S., Thompson, N. R., & Conway, D. S. (2019). Prognostic factors of disability in relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *30*, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.045>
- Broch, L., Simonsen, C. S., Flemmen, H. Ø., Berg-Hansen, P., Skardhamar, Å., Ormstad, H., & Celius, E. G. (2021). High prevalence of fatigue in contemporary patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, *7*(1), 2055217321999826.
<https://doi.org/10.1177/2055217321999826>
- Brochet, B., & Ruet, A. (2019). Cognitive impairment in multiple sclerosis with regards to disease duration and clinical phenotypes. *Frontiers in Neurology*, *10*, 261.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00261>
- Brochet, B., Deloire, M. S. A., Bonnet, M., Salort-Campana, E., Ouallet, J. C., Petry, K. G., & Dousset, V. (2008). Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis*, *14*(9), 1242–1249.
<https://doi.org/10.1177/1352458508094398>
- Brownlee, W. J., & Miller, D. H. (2014). Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *21*(12), 2065–2071.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.02.026>

- Bruce, J. M., & Arnett, P. (2009). Clinical correlates of generalized worry in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*(6), 698–705. <https://doi.org/10.1080/13803390802484789>
- Bruce, J. M., Hancock, L. M., Arnett, P., & Lynch, S. (2010). Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *Journal of Behavioral Medicine*, *33*(3), 219–227. <https://doi.org/10.1007/s10865-010-9247-y>
- Brummer, T., Ruck, T., Meuth, S. G., Zipp, F., & Bittner, S. (2021). Treatment approaches to patients with multiple sclerosis and coexisting autoimmune disorders. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *14*, 17562864211035542. <https://doi.org/10.1177/17562864211035542>
- Brunello, N., Mendlewicz, J., Kasper, S., Leonard, B., Montgomery, S., Nelson, J., Paykel, E., Versiani, M., & Racagni, G. (2002). The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *12*(5), 461–475. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(02\)00057-3](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(02)00057-3)
- Bsteh, G., Ehling, R., Lutterotti, A., Hegen, H., Di Pauli, F., Auer, M., Deisenhammer, F., Reindl, M., & Berger, T. (2016). Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: Insights from a 10-year observational study. *PLoS One*, *11*(7), e0158978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158978>
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(9), 846–856. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.02.010>
- Butler, E., Matcham, F., & Chalder, T. (2016). A systematic review of anxiety amongst people with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *10*, 145–168. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.10.003>
- Butler, M. A., & Bennett, T. L. (2003). In search of a conceptualization of multiple sclerosis: a historical perspective. *Neuropsychology Review*, *13*(2), 93–112. <https://doi.org/10.1023/a:1023884322540>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Buysse, Daniel J. (2014). Sleep health: can we define it? Does it matter? *Sleep*, *37*(1), 9–17. <https://doi.org/10.5665/sleep.3298>

- Byatt, N., Rothschild, A. J., Riskind, P., Ionete, C., & Hunt, A. T. (2011). Relationships between multiple sclerosis and depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *23*(2), 198–200. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.2.jnp198>
- Calabresi, P. A., Kieseier, B. C., Arnold, D. L., Balcer, L. J., Boyko, A., Pelletier, J., Liu, S., Zhu, Y., Seddighzadeh, A., Hung, S., Deykin, A., & ADVANCE Study Investigators. (2014). Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurology*, *13*(7), 657–665. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7)
- Camara-Lemarroy, C. R., Ibarra-Yruegas, B. E., Rodriguez-Gutierrez, R., Berrios-Morales, I., Ionete, C., & Riskind, P. (2017). The varieties of psychosis in multiple sclerosis: A systematic review of cases. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *12*, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.12.012>
- Candelieri-Merlicco, A., Valero-Delgado, F., Martínez-Vidal, S., Lastres-Arias, M. D. C., Aparicio-Castro, E., Toledo-Romero, F., & Villaverde-González, R. (2016). Prevalence of multiple sclerosis in Health District III, Murcia, Spain. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *9*, 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.06.003>
- Cao, Y., Goods, B. A., Raddassi, K., Nepom, G. T., Kwok, W. W., Love, J. C., & Hafler, D. A. (2015). Functional inflammatory profiles distinguish myelin-reactive T cells from patients with multiple sclerosis. *Science Translational Medicine*, *7*(287), 287ra74. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa8038>
- Capuron, L., Raison, C. L., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Nemeroff, C. B., & Miller, A. H. (2003). Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(7), 1342–1345. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.7.1342>
- Carta, M. G., Moro, M. F., Lorefice, L., Trincas, G., Cocco, E., Del Giudice, E., Fenu, G., Colom, F., & Marrosu, M. G. (2014). The risk of Bipolar Disorders in Multiple Sclerosis. *Journal of Affective Disorders*, *155*, 255–260. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.008>
- Carta, S., Ferraro, D., Ferrari, S., Briani, C., & Mariotto, S. (2022). Oligoclonal bands: clinical utility and interpretation cues. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 1–14. <https://doi.org/10.1080/10408363.2022.2039591>
- Castillo-Álvarez, F., & Marzo-Sola, M. E. (2017). Role of intestinal microbiota in the development of multiple sclerosis. *Neurología*, *32*(3), 175–184. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.07.010>
- Chalmer, T. A., Baggesen, L. M., Nørgaard, M., Koch-Henriksen, N., Magyari, M., Sorensen, P. S., & Danish Multiple Sclerosis Group. (2018). Early versus later

- treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 25(10), 1262-e110. <https://doi.org/10.1111/ene.13692>
- Charcot, J.M. (1877). *Lectures on the disease of the nervous system*. New Sydenham Society.
- Chen, M. H., Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2021). Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 268(12), 4908–4914. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10618-2>
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 7(12), 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)
- Chu, F., Shi, M., Zheng, C., Shen, D., Zhu, J., Zheng, X., & Cui, L. (2018). The roles of macrophages and microglia in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, 318, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.02.015>
- Chwastiak, L. A., & Ehde, D. M. (2007). Psychiatric issues in multiple sclerosis. *The Psychiatric Clinics of North America*, 30(4), 803–817. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.07.003>
- Chwastiak, L., Ehde, D. M., Gibbons, L. E., Sullivan, M., Bowen, J. D., & Kraft, G. H. (2002). Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *The American Journal of Psychiatry*, 159(11), 1862–1868. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1862>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P. T., Churchill, R., Watanabe, N., Nakagawa, A., Omori, I. M., McGuire, H., Tansella, M., & Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373(9665), 746–758. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60046-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60046-5)
- Clafin, S. B., Broadley, S., & Taylor, B. V. (2018). The effect of disease modifying therapies on disability progression in multiple sclerosis: A systematic overview of meta-analyses. *Frontiers in Neurology*, 9, 1150. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01150>
- Clark, D. A., & Beck, A. T. (2010). Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: convergence with neurobiological findings. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(9), 418–424. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.06.007>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Erlbaum.

- Cohen, J. A., Coles, A. J., Arnold, D. L., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H.-P., Havrdova, E., Selmaj, K. W., Weiner, H. L., Fisher, E., Brinar, V. V., Giovannoni, G., Stojanovic, M., Ertik, B. I., Lake, S. L., Margolin, D. H., Panzara, M. A., Compston, D. A. S., & CARE-MS I investigators. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, *380*(9856), 1819–1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
- Cohen, J. A., Comi, G., Selmaj, K. W., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Steinman, L., Hartung, H.-P., Montalban, X., Kubala Havrdová, E., Cree, B. A. C., Sheffield, J. K., Minton, N., Raghupathi, K., Huang, V., Kappos, L., & RADIANCE Trial Investigators. (2019). Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, *18*(11), 1021–1033. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30238-8)
- Cohen, J. A., Reingold, S. C., Polman, C. H., & Wolinsky, J. S. (2012). Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurology*, *11*(5), 467–476. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70059-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70059-5)
- Cohen, M., Bresch, S., Thommel Rocchi, O., Morain, E., Benoit, J., Levrout, M., Fakir, S., Landes, C., & Lebrun-Fréney, C. (2021). Should we still only rely on EDSS to evaluate disability in multiple sclerosis patients? A study of inter and intra rater reliability. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *54*(103144), 103144. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103144>
- Coles, A. J., Twyman, C. L., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H.-P., Havrdova, E., Selmaj, K. W., Weiner, H. L., Miller, T., Fisher, E., Sandbrink, R., Lake, S. L., Margolin, D. H., Oyuela, P., Panzara, M. A., Compston, D. A. S., & CARE-MS II investigators. (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, *380*(9856), 1829–1839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
- Collins, C. D. E., Ivry, B., Bowen, J. D., Cheng, E. M., Dobson, R., Goodin, D. S., Lechner-Scott, J., Kappos, L., & Galea, I. (2016). A comparative analysis of Patient-Reported Expanded Disability Status Scale tools. *Multiple Sclerosis*, *22*(10), 1349–1358. <https://doi.org/10.1177/1352458515616205>
- Collins, S. M., Surette, M., & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews. Microbiology*, *10*(11), 735–742. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>
- Comi, G., Kappos, L., Selmaj, K. W., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Steinman, L., Hartung, H.-P., Montalban, X., Kubala Havrdová, E., Cree, B. A. C., Sheffield, J. K., Minton, N., Raghupathi, K., Ding, N., Cohen, J. A., & SUNBEAM Study Investigators. (2019).

- Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, *18*(11), 1009–1020. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30239-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30239-X)
- Confavreux, C., O'Connor, P., Comi, G., Freedman, M. S., Miller, A. E., Olsson, T. P., Wolinsky, J. S., Bagulho, T., Delhay, J.-L., Dukovic, D., Truffinet, P., Kappos, L., & TOWER Trial Group. (2014). Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, *13*(3), 247–256. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70308-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70308-9)
- Confavreux, C., Vukusic, S., & Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain: A Journal of Neurology*, *126*(4), 770–782. <https://doi.org/10.1093/brain/awg081>
- Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., & Adeleine, P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, *343*(20), 1430–1438. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432001>
- Conradi, H. J., Ormel, J., & de Jonge, P. (2011). Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychological Medicine*, *41*(6), 1165–1174. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001911>
- Consortium of Multiple Sclerosis Centers. NARCOMS Multiple Sclerosis Registry (2008). <http://www.ms-care.org/cm-sc/CMSCNARCOMS-Information.html>
- Conway, D. S., & Cohen, J. A. (2010). Multiple sclerosis: Mechanisms of disability accumulation in multiple sclerosis: Multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, *6*(12), 654–655. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.175>
- Cook, M., & Mineka, S. (1990). Selective associations in the observational conditioning of fear in monkeys. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *16*, 372–389.
- Cordeau, D., & Courtois, F. (2014). Sexual disorders in women with MS: assessment and management. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *57*(5), 337–347. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2014.05.008>
- Corfield, E. C., Martin, N. G., & Nyholt, D. R. (2016). Co-occurrence and symptomatology of fatigue and depression. *Comprehensive Psychiatry*, *71*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.08.004>

- Correale, J., Ysraelit, M. C., & Fiol, M. P. (2012). Benign Multiple Sclerosis: Does it exist? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *12*(5), 601–609. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0292-5>
- Cosci, F., & Chouinard, G. (2019). The monoamine hypothesis of depression revisited: Could it mechanistically novel antidepressant strategies? In *Neurobiology of Depression* (pp. 63–73). Elsevier.
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). *Professional manual: revised NEO personality inventory (NEO-PI-R) and NEO five-factor inventory (NEO-FFI)*. Psychological Assessment Resources.
- Costantini, L., Pasquarella, C., Odone, A., Colucci, M. E., Costanza, A., Serafini, G., Aguglia, A., Belvederi Murri, M., Brakoulias, V., Amore, M., Ghaemi, S. N., & Amerio, A. (2021). Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *279*, 473–483. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.131>
- Cottrell, S. S., & Wilson, S. A. (1926). The affective symptomatology of disseminated sclerosis.: a study of 100 cases. *The Journal of Neurology and Psychopathology*, *7*(25), 1–30. <https://doi.org/10.1136/jnnp.s1-7.25.1>
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*, *398*(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Cree, B. A. C., Gourraud, P.-A., Oksenberg, J. R., Bevan, C., Crabtree-Hartman, E., Gelfand, J. M., Goodin, D. S., Graves, J., Green, A. J., Mowry, E., Okuda, D. T., Pelletier, D., von Büdingen, H.-C., Zamvil, S. S., Agrawal, A., Caillier, S., Ciocca, C., Gomez, R., Kanner, R., ... Hauser, S. L. (2016). Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of Neurology*, *80*(4), 499–510. <https://doi.org/10.1002/ana.24747>
- Criste, G., Trapp, B., & Dutta, R. (2014). Axonal loss in multiple sclerosis. In *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 101–113). Elsevier.
- Cutter, G. R., Baier, M. L., Rudick, R. A., Cookfair, D. L., Fischer, J. S., Petkau, J., Syndulko, K., Weinshenker, B. G., Antel, J. P., Confavreux, C., Ellison, G. W., Lublin, F., Miller, A. E., Rao, S. M., Reingold, S., Thompson, A., & Willoughby, E. (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain: A Journal of Neurology*, *122*(5), 871–882. <https://doi.org/10.1093/brain/122.5.871>
- Da Silva, A. M., Vilhena, E., Lopes, A., Santos, E., Gonçalves, M. A., Pinto, C., Moreira, I., Mendonça, D., & Cavaco, S. (2011). Depression and anxiety in a Portuguese MS population: associations with physical disability and severity of disease. *Journal*

- of the Neurological Sciences*, 306, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.03.042>
- Dahl, O.-P., Stordal, E., Lydersen, S., & Midgard, R. (2009). Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trøndelag County, Norway. *Multiple Sclerosis*, 15(12), 1495–1501. <https://doi.org/10.1177/1352458509351542>
- Damasceno, A., Von Glehn, F., Brandão, C. O., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2013). Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 324(1–2), 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.09.020>
- Davidescu, E. I., Odajiu, I., Tulbă, D., Cucu, C., & Popescu, B. O. (2021). Characteristic personality traits of multiple sclerosis patients-an unicentric prospective observational cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(24), 5932. <https://doi.org/10.3390/jcm10245932>
- De Andrés, J., Pérez-Cajaraville, J., Lopez-Alarcón, M. D., López-Millán, J. M., Margarit, C., Rodrigo-Royo, M. D., Franco-Gay, M. L., Abejón, D., Ruiz, M. A., López-Gomez, V., & Pérez, M. (2012). Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. *The Clinical Journal of Pain*, 28(3), 243–253. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31822bb35b>
- De la Portilla Maya, S. R., Lubert, C. D., & Londoño, D. M. M. (2017). Caracterización de la calidad del sueño y de la somnolencia diurna excesiva en una muestra estudiantes del programa de medicina de la universidad de Manizales (Colombia). *Archivos de Medicina (Manizales)*, 17(2), 278-289.
- De Silvestri, A., Capittini, C., Mallucci, G., Bergamaschi, R., Rebuffi, C., Pasi, A., Martinetti, M., & Tinelli, C. (2019). The involvement of HLA class II alleles in multiple Sclerosis: A systematic review with meta-analysis. *Disease Markers*, 2019, 1409069. <https://doi.org/10.1155/2019/1409069>
- Debouverie, M. (2009). Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France. *Journal of the Neurological Sciences*, 286(1–2), 14–17. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.07.012>
- Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S., Guillemin, F., & LORSEP Group. (2008). Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 15(9), 916–921. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02241.x>
- Degenhardt, A., Ramagopalan, S. V., Scalfari, A., & Ebers, G. C. (2009). Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nature Reviews. Neurology*, 5(12), 672–682. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.178>

- Dehn, L. B., Driessen, M., & Beblo, T. (2020). Patients with major depression show greater memory improvement if motivation is increased: An exploratory study under real-life-like conditions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 42(3), 307–318. <https://doi.org/10.1080/13803395.2020.1711874>
- Devonshire, V., Lapierre, Y., Macdonell, R., Ramo-Tello, C., Patti, F., Fontoura, P., Suchet, L., Hyde, R., Balla, I., Frohman, E. M., Kieseier, B. C., & GAP Study Group. (2011). The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Global Adherence Project: adherence to DMTs in MS. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 18(1), 69–77. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03110.x>
- Di Legge, S., Piattella, M. C., Pozzilli, C., Pantano, P., Caramia, F., Pestalozza, I. F., Paolillo, A., & Lenzi, G. L. (2003). Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9(3), 302–306. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms9210a>
- DiMatteo, M. R., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of Internal Medicine*, 160(14), 2101. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.14.2101>
- Disanto, G., Zecca, C., MacLachlan, S., Sacco, R., Handunnetthi, L., Meier, U. C., Simpson, A., McDonald, L., Rossi, A., Benkert, P., Kuhle, J., Ramagopalan, S. V., & Gobbi, C. (2018). Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care: Prodromal Symptoms of MS. *Annals of Neurology*, 83(6), 1162–1173. <https://doi.org/10.1002/ana.25247>
- Doosti-Irani, A., Tamtaji, O. R., Mansournia, M. A., Ghayour-Mobarhan, M., Ferns, G., Daneshvar Kakhaki, R., Rezaei Shahmirzadi, A., & Asemi, Z. (2019). The effects of vitamin D supplementation on expanded disability status scale in people with multiple sclerosis: A critical, systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 187(105564), 105564. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105564>
- Dörr, J., Bäcker-Koduah, P., Wernecke, K.-D., Becker, E., Hoffmann, F., Faiss, J., Brockmeier, B., Hoffmann, O., Anvari, K., Wuerfel, J., Piper, S. K., Bellmann-Strobl, J., Brandt, A. U., & Paul, F. (2020). High-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis - results from the randomized EVIDIMS (efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis) trial. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 6(1), 2055217320903474. <https://doi.org/10.1177/2055217320903474>

- Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Medicine*, *22*(3), 238–249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>
- Ehde, D. M., Kraft, G. H., Chwastiak, L., Sullivan, M. D., Gibbons, L. E., Bombardier, C. H., & Wadhvani, R. (2008). Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry*, *30*(1), 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2007.08.002>
- Ehtesham, N., Rafie, M. Z., & Mosallaei, M. (2021). The global prevalence of familial multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*, *21*(246), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02267-9>
- Ellwardt, E., Muthuraman, M., Gonzalez-Escamilla, G., Chirumamilla, V. C., Luessi, F., Bittner, S., Zipp, F., Groppa, S., & Fleischer, V. (2022). Network alterations underlying anxiety symptoms in early multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*, *19*(119), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02476-0>
- Engelhard, J., Oleske, D. M., Schmitting, S., Wells, K. E., Talapala, S., & Barbato, L. M. (2022). Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *57*, 103326. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103326>
- Engelhardt, B., Vajkoczy, P., & Weller, R. O. (2017). The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nature Immunology*, *18*(2), 123–131. <https://doi.org/10.1038/ni.3666>
- Eran, A., García, M., Malouf, R., Bosak, N., Wagner, R., Ganelin-Cohen, E., Artsy, E., Shifrin, A., & Rozenberg, A. (2018). MRI in predicting conversion to multiple sclerosis within 1 year. *Brain and Behavior*, *8*(9), e01042. <https://doi.org/10.1002/brb3.1042>
- Erford, B. T., Johnson, E., & Bardoshi, G. (2016). Meta-analysis of the English version of the beck depression inventory—second edition. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development: The Official Publication of the Association for Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, *49*(1), 3–33. <https://doi.org/10.1177/0748175615596783>
- Esclerosis Múltiple España. EMDATA. (2021). *Tratamiento farmacológico en Esclerosis Múltiple*. <https://emdata.esclerosismultiple.com/datos-recogidos-a-traves-de-la-participacion-activa-de-las-personas-con-esclerosis-multiple-en-espana/tratamiento-farmacologico-en-esclerosis-multiple/>
- Espinola-Nadurille, M., Colin-Piana, R., Ramirez-Bermudez, J., Lopez-Gomez, M., Flores, J., Arrambide, G., & Corona, T. (2010). Mental disorders in Mexican patients with multiple sclerosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *22*(1), 63–69. <https://doi.org/10.1176/jnp.2010.22.1.63>

- Etemadifar, M., & Janghorbani, M. (2015). Efficacy of high-dose vitamin D3 supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial. *Iranian Journal of Neurology*, *14*(2), 67–73.
- Ettman, C. K., Abdalla, S. M., Cohen, G. H., Sampson, L., Vivier, P. M., & Galea, S. (2020). Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Network Open*, *3*(9), e2019686. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19686>
- European Medicines Agency (2018). Summary of product characteristics. Ocrevus 300 mg concentrate for solution for infusion. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf
- European Multiple Sclerosis Platform (2020). *MS Barometer 2020* <https://barometer.ams3.digitaloceanspaces.com/55ac809262a6e9ad124ecb0dc813d225.pdf>
- Evans, E., Levasseur, V., Cross, A. H., & Piccio, L. (2019). An overview of the current state of evidence for the role of specific diets in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *36*(101393), 101393. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101393>
- Eysenck, M. W., & Derakshan, N. (2011). New perspectives in attentional control theory. *Personality and Individual Differences*, *50*(7), 955–960. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.08.019>
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion*, *7*(2), 336–353. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.336>
- Fagerland, M. W. (2012). T-tests, non-parametric tests, and large studies--a paradox of statistical practice? *BMC Medical Research Methodology*, *12*(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-78>
- Fan, N., Luo, Y., Ou, Y., & He, H. (2017). Altered serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients. *Human Psychopharmacology*, *32*(4), e2588. <https://doi.org/10.1002/hup.2588>
- Faravelli, C., Lo Sauro, C., Lelli, L., Pietrini, F., Lazzeretti, L., Godini, L., Benni, L., Fioravanti, G., Talamba, G. A., Castellini, G., & Ricca, V. (2012). The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(35), 5663–5674. <https://doi.org/10.2174/138161212803530907>
- Feinstein, A. (2002). An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, *59*(5), 674–678. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.5.674>

- Feinstein, A. (2007). Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254, 1173–11736. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2017-2>
- Feinstein, A., du Boulay, G., & Ron, M. A. (1992). Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 161, 680–685. <https://doi.org/10.1192/bjp.161.5.680>
- Feinstein, A., & Feinstein, K. (2001). Depression associated with multiple sclerosis. *Journal of Affective Disorders*, 66(2–3), 193–198. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00298-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00298-6)
- Feinstein, A., Freeman, J., & Lo, A. C. (2015). Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurology*, 14(2), 194–207. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70231-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70231-5)
- Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J.F., Audet, B., & Moore, C. (2014). The link between multiple sclerosis and depression. *Nature Reviews. Neurology*, 10(9), 507–517. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.139>
- Feinstein, A., O'Connor, P., Akbar, N., Moradzadeh, L., Scott, C. J. M., & Lobaugh, N. J. (2010). Diffusion tensor imaging abnormalities in depressed multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(2), 189–196. <https://doi.org/10.1177/1352458509355461>
- Feinstein, A., Roy, P., Lobaugh, N., Feinstein, K., O'Connor, P., & Black, S. (2004). Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*, 62(4), 586–590. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000110316.12086.0c>
- Ferrando, S. J., Samton, J., Mor, N., Nicora, S., Findler, M., & Apatoff, B. (2007). Patient Health Questionnaire-9 to screen for depression in outpatients with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 9(3), 99–103. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-9.3.99>
- Filippi, M., Preziosa, P., Meani, A., Dalla Costa, G., Mesaros, S., Drulovic, J., Ivanovic, J., Rovira, A., Tintorè, M., Montalban, X., Ciccarelli, O., Brownlee, W., Miszkiel, K., Enzinger, C., Khalil, M., Barkhof, F., Strijbis, E. M. M., Frederiksen, J. L., Cramer, S. P., ... MAGNIMS Study Group. (2022). Performance of the 2017 and 2010 revised McDonald Criteria in predicting MS diagnosis after a clinically isolated syndrome: A MAGNIMS study: A MAGNIMS study. *Neurology*, 98(1), e1–e14. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013016>
- Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintorè, M., Frederiksen, J. L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D. S., Banwell, B., Montalban, X., & Barkhof, F. (2016). MRI criteria for the

- diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurology*, 15(3), 292–303. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00393-2)
- Fischer, J. S., Rudick, R. A., Cutter, G. R., & Reingold, S. C. (1999). The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Multiple Sclerosis*, 5(4), 244–250. <https://doi.org/10.1177/135245859900500409>
- Fisk, J. D., Morehouse, S. A., Brown, M. G., Skedgel, C., & Murray, T. J. (1998). Hospital-based psychiatric service utilization and morbidity in multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 25(3), 230–235.
- Fleming, W. E., & Pollak, C. P. (2005). Sleep disorders in multiple sclerosis. *Seminars in Neurology*, 25(1), 64–68. <https://doi.org/10.1055/s-2005-867075>
- Fletcher, J. M., Lalor, S. J., Sweeney, C. M., Tubridy, N., & Mills, K. H. G. (2010). T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: T cells in MS and EAE. *Clinical and Experimental Immunology*, 162(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04143.x>
- Fogaça, M. V., & Duman, R. S. (2019). Cortical GABAergic dysfunction in stress and depression: new insights for therapeutic interventions. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 87. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00087>
- Fogarty, E., Schmitz, S., Tubridy, N., Walsh, C., & Barry, M. (2016). Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.060,001>
- Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Raghupathi, K., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiotta, V., Dawson, K. T., & CONFIRM Study Investigators. (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 367(12), 1087–1097. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
- Fragoso, Y. D., Adoni, T., Anacleto, A., da Gama, P. D., Goncalves, M. V. M., Matta, A. P. da C., & Parolin, M. F. K. (2014). Recommendations on diagnosis and treatment of depression in patients with multiple sclerosis. *Practical Neurology*, 14(4), 206–209. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000735>
- Fragoso, Y. D., Carra, A., & Macias, M. A. (2020). Cannabis and multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(8), 849–854. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1776610>

- Fuh-Ngwa, V., Zhou, Y., Charlesworth, J. C., Ponsonby, A.-L., Simpson-Yap, S., Lechner-Scott, J., Taylor, B. V., & AusLong/Ausimmune Investigators Group. (2021). Developing a clinical-environmental-genotypic prognostic index for relapsing-onset multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Brain Communications*, 3(4), fcab288. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab288>
- Gafson, A., Giovannoni, G., & Hawkes, C. H. (2012). The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 1(1), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2011.08.002>
- Garfield, A. C., & Lincoln, N. B. (2012). Factors affecting anxiety in multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*, 34(24), 2047–2052. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.667503>
- Gay, M. C., Bungener, C., Thomas, S., Vrignaud, P., Thomas, P. W., Baker, R., Montel, S., Heinzlef, O., Papeix, C., Assouad, R., & Montreuil, M. (2017). Anxiety, emotional processing and depression in people with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 17(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0803-8>
- Gerhards, R., Pfeffer, L. K., Lorenz, J., Starost, L., Nowack, L., Thaler, F. S., Schlüter, M., RübSamen, H., Macrini, C., Winklmeier, S., Mader, S., Bronge, M., Grönlund, H., Feederle, R., Hsia, H.-E., Lichtenthaler, S. F., Merl-Pham, J., Hauck, S. M., Kuhlmann, T., ... Meinl, E. (2020). Oligodendrocyte myelin glycoprotein as a novel target for pathogenic autoimmunity in the CNS. *Acta Neuropathologica Communications*, 8(1), 207. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01086-2>
- Ghadirian, P., Dadgostar, B., Azani, R., & Maisonneuve, P. (2001). A case-control study of the association between Socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Canadian Journal of Public Health. Revue Canadienne de Sante Publique*, 92(4), 281–285. <https://doi.org/10.1007/bf03404961>
- Ghezzi, A. (2018). European and American guidelines for Multiple Sclerosis treatment. *Neurology and Therapy*, 7(2), 189–194. <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0112-1>
- Gianfrancesco, M. A., Glymour, M. M., Walter, S., Rhead, B., Shao, X., Shen, L., Quach, H., Hubbard, A., Jónsdóttir, I., Stefánsson, K., Strid, P., Hillert, J., Hedström, A., Olsson, T., Kockum, I., Schaefer, C., Alfredsson, L., & Barcellos, L. F. (2017). Causal effect of genetic variants associated with body mass index on multiple sclerosis susceptibility. *American Journal of Epidemiology*, 185, 162–171. <https://doi.org/10.1093/aje/kww120>
- Gil-González, I., Martín-Rodríguez, A., Conrad, R., & Pérez-San Gregorio, M. Á. (2020). Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open*, 10(11), e041249. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041249>

- Giordano, A., Granella, F., Lugaresi, A., Martinelli, V., Trojano, M., Confalonieri, P., Radice, D., Solari, A., & SIMS-Trial group. (2011). Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 307(1–2), 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.008>
- Giordano, A., Testa, S., Bassi, M., Cilia, S., Bertolotto, A., Quartuccio, M. E., Pietrolongo, E., Falautano, M., Grobberio, M., Niccolai, C., Allegri, B., Viterbo, R. G., Confalonieri, P., Giovannetti, A. M., Cocco, E., Grasso, M. G., Lugaresi, A., Ferriani, E., Nocentini, U., ... Rosato, R. (2021). Viability of a MSQOL-54 general health-related quality of life score using bifactor model. *Health and Quality of Life Outcomes*, 19(1), 224. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01857-y>
- Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Soelberg Sørensen, P., Vermersch, P., Chang, P., Hamlett, A., Musch, B., Greenberg, S. J., & CLARITY Study Group. (2010). A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 362(5), 416–426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>
- Giovannoni, G., Tomic, D., Bright, J. R., & Havrdová, E. (2017). “No evident disease activity”: The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 23(9), 1179–1187. <https://doi.org/10.1177/1352458517703193>
- Göksel Karatepe, A., Kaya, T., Günaydn, R., Demirhan, A., Çe, P., & Gedizlioğlu, M. (2011). Quality of life in patients with multiple sclerosis: The impact of depression, fatigue, and disability. *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Für Rehabilitationsforschung. Revue Internationale de Recherches de Readaptation*, 34(4), 290–298. <https://doi.org/10.1097/mrr.0b013e32834ad479>
- Golan, D., Doniger, G. M., Wissemann, K., Zarif, M., Bumstead, B., Buhse, M., Fafard, L., Lavi, I., Wilken, J., & Gudesblatt, M. (2018). The impact of subjective cognitive fatigue and depression on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 24(2), 196–204. <https://doi.org/10.1177/1352458517695470>
- Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M. T., Yang, M., Sheikh, S. I., Dawson, K. T., & DEFINE Study Investigators. (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 367(12), 1098–1107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
- Gold, S. M., Kern, K. C., O'Connor, M.-F., Montag, M. J., Kim, A., Yoo, Y. S., Giesser, B. S., & Sicotte, N. L. (2010). Smaller cornu ammonis 2-3/dentate gyrus volumes and elevated cortisol in multiple sclerosis patients with depressive symptoms. *Biological Psychiatry*, 68(6), 553–559. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.025>

- Gold, S. M., Köhler-Forsberg, O., Moss-Morris, R., Mehnert, A., Miranda, J. J., Bullinger, M., Steptoe, A., Whooley, M. A., & Otte, C. (2020). Comorbid depression in medical diseases. *Nature Reviews. Disease Primers*, *6*(1), 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0200-2>
- Gold, S. M., O'Connor, M.-F., Gill, R., Kern, K. C., Shi, Y., Henry, R. G., Pelletier, D., Mohr, D. C., & Sicotte, N. L. (2014). Detection of altered hippocampal morphology in multiple sclerosis-associated depression using automated surface mesh modeling: Hippocampal Morphology and Depression in MS. *Human Brain Mapping*, *35*(1), 30–37. <https://doi.org/10.1002/hbm.22154>
- Goldman Consensus Group. (2005). The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *11*(3), 328–337. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1162oa>
- Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Molecular Psychiatry*, *21*(12), 1696–1709. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.3>
- Gonçalves, M. T., Malafaia, S., Moutinho dos Santos, J., Roth, T., & Marques, D. R. (2023). Epworth sleepiness scale: A meta-analytic study on the internal consistency. *Sleep Medicine*, *109*, 261–269. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.07.008>
- Goodin, D. S., Arnason, B. G., Coyle, P. K., Frohman, E. M., Paty, D. W., & Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. (2003). The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *61*(10), 1332–1338. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000095425.84407.39>
- Goodin, D. S., Khankhanian, P., Gourraud, P.-A., & Vince, N. (2021). The nature of genetic and environmental susceptibility to multiple sclerosis. *PloS One*, *16*(3), e0246157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246157>
- Goodin, D. S., Reder, A. T., Ebers, G. C., Cutter, G., Kremenchutzky, M., Oger, J., Langdon, D., Rametta, M., Beckmann, K., DeSimone, T. M., & Knappertz, V. (2012). Survival in MS: A randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology*, *78*(17), 1315–1322. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182535cf6>
- Gottberg, K., Einarsson, U., Fredrikson, S., von Koch, L., & Holmqvist, L. W. (2007). A population-based study of depressive symptoms in multiple sclerosis in Stockholm County: association with functioning and sense of coherence. *Journal*

- of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(1), 60–65.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.090654>
- Grahek, I., Shenhav, A., Musslick, S., Krebs, R. M., & Koster, E. H. W. (2019). Motivation and cognitive control in depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 102, 371–381. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.011>
- Grech, L. B., Butler, E., Stuckey, S., & Hester, R. (2019). Neuroprotective benefits of antidepressants in multiple sclerosis: Are we missing the Mark? *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 31(4), 289–297. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18070164>
- Gullo, H. L., Fleming, J., Bennett, S., & Shum, D. H. K. (2019). Cognitive and physical fatigue are associated with distinct problems in daily functioning, role fulfilment, and quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 31, 118–123. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.03.024>
- Güner, M. C., Yazar, M. S., & Meterelliyoç, K. Ş. (2020). Cognitive predictors of depression and anxiety in individuals with newly diagnosed Multiple Sclerosis. *The European Journal of Psychiatry*, 34(4), 202–210. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.06.004>
- Gupta, D. & Mahesh, R. (2018). Antidepressant Therapy for Depression: An Update. En Y. K. Kim (Ed.), *Understanding depression volume II: clinical manifestations, diagnosis, and treatment* (235-251). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-6577-4>
- Hakim, E. A., Bakheit, A. M., Bryant, T. N., Roberts, M. W., McIntosh-Michaelis, S. A., Spackman, A. J., Martin, J. P., & McLellan, D. L. (2000). The social impact of multiple sclerosis--a study of 305 patients and their relatives. *Disability and Rehabilitation*, 22(6), 288–293. <https://doi.org/10.1080/096382800296755>
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50–55.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hamilton, M. (1969). Diagnosis and rating of anxiety. *British Journal of Psychiatry*, 3, 76–79.
- Hanna, M., & Strober, L. B. (2020). Anxiety and depression in Multiple Sclerosis (MS): Antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 44(102261). <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102261>

- Harel, Y., Barak, Y., & Achiron, A. (2007). Dysregulation of affect in multiple sclerosis: new phenomenological approach. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *61*(1), 94–98. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01616.x>
- Harirchian, M. H., Fatehi, F., Sarraf, P., Honarvar, N. M., & Bitarafan, S. (2018). Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *20*, 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.015>
- Haro, J. M., Arbabzadeh-Bouchez, S., Brugha, T. S., de Girolamo, G., Guyer, M. E., Jin, R., Lepine, J. P., Mazzi, F., Reneses, B., Vilagut, G., Sampson, N. A., & Kessler, R. C. (2006). Concordance of the Composite International Diagnostic Interview Version 3.0 (CIDI 3.0) with standardized clinical assessments in the WHO World Mental Health surveys. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *15*(4), 167–180. <https://doi.org/10.1002/mpr.196>
- Harroud, A., Mitchell, R. E., Richardson, T. G., Morris, J. A., Forgetta, V., Davey Smith, G., Baranzini, S. E., & Richards, J. B. (2021). Childhood obesity and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *Multiple Sclerosis*, *27*(14), 2150–2158. <https://doi.org/10.1177/13524585211001781>
- Härter, M. C., Conway, K. P., & Merikangas, K. R. (2003). Associations between anxiety disorders and physical illness. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *253*(6), 313–320. <https://doi.org/10.1007/s00406-003-0449-y>
- Hauser, S. L., & Cree, B. A. C. (2020). Treatment of multiple sclerosis: A review. *The American Journal of Medicine*, *133*(12), 1380-1390.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
- Hauser, S. L., Bar-Or, A., Cohen, J. A., Comi, G., Correale, J., Coyle, P. K., Cross, A. H., de Seze, J., Leppert, D., Montalban, X., Selmaj, K., Wiendl, H., Kerloeguen, C., Willi, R., Li, B., Kakarieka, A., Tomic, D., Goodyear, A., Pingili, R., ... ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. (2020). Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, *383*(6), 546–557. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917246>
- Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H.-P., Hemmer, B., Lublin, F., Montalban, X., Rammohan, K. W., Selmaj, K., Traboulsee, A., Wolinsky, J. S., Arnold, D. L., Klingelschmitt, G., Masterman, D., Fontoura, P., Belachew, S., Chin, P., Mairon, N., ... OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. (2017). Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, *376*(3), 221–234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
- Hedges, L. V. (1981). Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *Journal of Educational Statistics*, *6*(2), 107–128. <https://doi.org/10.3102/10769986006002107>

- Hedström, A. K., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2016). Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 22(8), 1021–1026. <https://doi.org/10.1177/1352458515609794>
- Hempel, S., Graham, G. D., Fu, N., Estrada, E., Chen, A. Y., Miake-Lye, I., Miles, J. N. V., Shanman, R., Shekelle, P. G., Beroes, J. M., & Wallin, M. T. (2017). A systematic review of modifiable risk factors in the progression of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 23(4), 525–533. <https://doi.org/10.1177/1352458517690270>
- Henry, A., Tourbah, A., Camus, G., Deschamps, R., Mailhan, L., Castex, C., Gout, O., & Montreuil, M. (2019). Anxiety and depression in patients with multiple sclerosis: The mediating effects of perceived social support. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 27, 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.039>
- Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1568–1578. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1568>
- Higuera, L., Carlin, C. S., & Anderson, S. (2016). Adherence to disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 22(12), 1394–1401. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.12.1394>
- Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 23(1), 1–21. <https://doi.org/10.1037/a0038550>
- Honarmand, K., & Feinstein, A. (2009). Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 15(12), 1518–1524. <https://doi.org/10.1177/1352458509347150>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shiralil, M., Coleman, J. R. I., Hagenaars, S. P., Ward, J., Wigmore, E. M., Alloza, C., Shen, X., Barbu, M. C., Xu, E. Y., Whalley, H. C., Marioni, R. E., Porteous, D. J., Davies, G., Deary, I. J., ... McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature Neuroscience*, 22(3), 343–352. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
- Hoyo-Becerra, C., Schlaak, J. F., & Hermann, D. M. (2014). Insights from interferon- α -related depression for the pathogenesis of depression associated with inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 42, 222–231. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.06.200>
- Huang, J.-S., Chang, C.-C., Tai, Y.-M., Huang, C.-P., Chen, S.-J., & Tzeng, N.-S. (2020). Rapid-onset psychotic symptoms after interferon- β -1a treatment of multiple sclerosis. *American Journal of Therapeutics*, 27(6), e631–e632. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001017>

- Hulst, H. E., & Geurts, J. J. G. (2011). Gray matter imaging in multiple sclerosis: what have we learned? *BMC Neurology*, *11*, 153. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-153>
- Hunter, A., Marck, C. H., Butler, E., Allan, M., Edward, K.-L., Giles, A., Kulkarni, J., Rajendran, D., Shaw, S., & Grech, L. B. (2021). Improving the detection and treatment of depression in Australians with multiple sclerosis: A qualitative analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *56*(103290), 103290. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103290>
- Inojosa, H., Proschmann, U., Akgün, K., & Ziemssen, T. (2021). A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *Journal of Neurology*, *268*(4), 1210–1221. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09489-5>
- Inojosa, H., Schriefer, D., & Ziemssen, T. (2020). Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmunity Reviews*, *19*(5), 102512. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102512>
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. (2019). Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*, *365*(6460), eaav7188. <https://doi.org/10.1126/science.aav7188>
- Ipsier, J. C., Singh, L., & Stein, D. J. (2013). Meta-analysis of functional brain imaging in specific phobia: Imaging meta-analysis of specific phobia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *67*(5), 311–322. <https://doi.org/10.1111/pcn.12055>
- Jacobs, B. M., Giovannoni, G., Cuzick, J., & Dobson, R. (2020). Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors. *Multiple Sclerosis*, *26*(11), 1281–1297. <https://doi.org/10.1177/1352458520907901>
- Jakubovski, E., Johnson, J. A., Nasir, M., Müller-Vahl, K., & Bloch, M. H. (2019). Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, *36*(3), 198–212. <https://doi.org/10.1002/da.22854>
- Jangi, S., Gandhi, R., Cox, L. M., Li, N., von Glehn, F., Yan, R., Patel, B., Mazzola, M. A., Liu, S., Glanz, B. L., Cook, S., Tankou, S., Stuart, F., Melo, K., Nejad, P., Smith, K., Topçuoğlu, B. D., Holden, J., Kivisäkk, P., ... Weiner, H. L. (2016). Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nature Communications*, *7*(1), 12015. <https://doi.org/10.1038/ncomms12015>
- Janssens, A. C. J. W., van Doorn, P. A., de Boer, J. B., Kalkers, N. F., van der Meche, F. G. A., Passchier, J., & Hintzen, R. Q. (2003). Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *9*(4), 397–403. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms930oa>

- Janssens, A. Cecile J. W., van Doorn, P. A., de Boer, J. B., van der Meché, F. G. A., Passchier, J., & Hintzen, R. Q. (2004). Perception of prognostic risk in patients with multiple sclerosis: the relationship with anxiety, depression, and disease-related distress. *Journal of Clinical Epidemiology*, *57*(2), 180–186. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(03\)00260-9](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(03)00260-9)
- Jasse, L., Vukusic, S., Durand-Dubief, F., Vartin, C., Piras, C., Bernard, M., Péliesson, D., Confavreux, C., Vighetto, A., & Tilikete, C. (2013). Persistent visual impairment in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms and resulting disability. *Multiple Sclerosis*, *19*(12), 1618–1626. <https://doi.org/10.1177/1352458513479840>
- Jerković, A., Mikac, U., Matijaca, M., Košta, V., Čurković Katić, A., Dolić, K., Vujović, I., Šoda, J., Đogaš, Z., Pavelin, S., & Rogić Vidaković, M. (2022). Psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with multiple sclerosis: Factor structure, reliability, correlates, and discrimination. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(7), 2037. <https://doi.org/10.3390/jcm11072037>
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, *14*(6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., Ford, C. C., Goldstein, J., Lisak, R. P., Myers, L. W., Panitch, H. S., Rose, J. W., & Schiffer, R. B. (1995). Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, *45*(7), 1268–1276. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.7.1268>
- Johnson, S. U., Ulvenes, P. G., Øktedalen, T., & Hoffart, A. (2019). Psychometric properties of the general anxiety disorder 7-item (GAD-7) scale in a heterogeneous psychiatric sample. *Frontiers in Psychology*, *10*, 1713. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01713>
- Jokubaitis, V. G., Spelman, T., Kalincik, T., Lorscheider, J., Havrdova, E., Horakova, D., Duquette, P., Girard, M., Prat, A., Izquierdo, G., Grammond, P., Van Pesch, V., Pucci, E., Grand'Maison, F., Hupperts, R., Granella, F., Sola, P., Bergamaschi, R., Iuliano, G., ... MSBase Study Group. (2016). Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *80*(1), 89–100. <https://doi.org/10.1002/ana.24682>
- Jones, K. H., Ford, D. V., Jones, P. A., John, A., Middleton, R. M., Lockhart-Jones, H., Osborne, L. A., & Noble, J. G. (2012). A large-scale study of anxiety and depression in people with Multiple Sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register. *PloS One*, *7*(7), e41910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041910>
- Jønsson, A., Dock, J., & Ravnborg, M. H. (1996). Quality of life as a measure of rehabilitation outcome in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica*

- Scandinavica*, 93(4), 229–235. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb00512.x>
- Jørgensen, M. L. K., Dalgas, U., Wens, I., & Hvid, L. G. (2017). Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis – A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 376, 225–241. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.022>
- Joseph, B., Nandakumar, A. L., Ahmed, A. T., Gopal, N., Murad, M. H., Frye, M. A., Tobin, W. O., & Singh, B. (2021). Prevalence of bipolar disorder in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Mental Health*, 24(2), 88–94. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2020-300207>
- Kadowaki, A., Saga, R., Lin, Y., Sato, W., & Yamamura, T. (2019). OUP accepted manuscript. *Brain: A Journal of Neurology*, 142(4), 916–931. <https://doi.org/10.1093/brain/awz012>
- Kalb, R., Feinstein, A., Rohrig, A., Sankary, L., & Willis, A. (2019). Depression and suicidality in multiple sclerosis: red flags, management strategies, and ethical considerations. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(10), 77. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0992-1>
- Kallaur, A. P., Lopes, J., Oliveira, S. R., Simão, A. N. C., Reiche, E. M. V., de Almeida, E. R. D., Morimoto, H. K., de Pereira, W. L. C. J., Alfieri, D. F., Borelli, S. D., Kaimen-Maciel, D. R., & Maes, M. (2016). Immune-inflammatory and oxidative and nitrosative stress biomarkers of depression symptoms in subjects with multiple sclerosis: Increased peripheral inflammation but less acute neuroinflammation. *Molecular Neurobiology*, 53(8), 5191–5202. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9443-4>
- Kappos, L., Bar-Or, A., Cree, B. A. C., Fox, R. J., Giovannoni, G., Gold, R., Vermersch, P., Arnold, D. L., Arnould, S., Scherz, T., Wolf, C., Wallström, E., Dahlke, F., Achiron, A., Achtnichts, L., Agan, K., Akman-Demir, G., Allen, A. B., Antel, J. P., ... Ziemssen, T. (2018). Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 391(10127), 1263–1273. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30475-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30475-6)
- Kappos, L., Butzkueven, H., Wiendl, H., Spelman, T., Pellegrini, F., Chen, Y., Dong, Q., Koendgen, H., Belachew, S., & Trojano, M.; Tysabri® Observational Program (TOP) Investigators. (2018). Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study. *Multiple Sclerosis*, 24(7), 963–973. <https://doi.org/10.1177/1352458517709619>.
- Kappos, L., Fox, R. J., Burcklen, M., Freedman, M. S., Havrdová, E. K., Hennessy, B., Hohlfeld, R., Lublin, F., Montalban, X., Pozzilli, C., Scherz, T., D'Ambrosio, D., Linscheid, P., Vaclavkova, A., Pirozek-Lawniczek, M., Kracker, H., & Sprenger, T.

- (2021). Ponesimod compared with teriflunomide in patients with Relapsing Multiple Sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 78(5), 558–567. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0405>
- Kappos, L., Radue, E.-W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., Selmaj, K., Agoropoulou, C., Leyk, M., Zhang-Auberson, L., Burtin, P., & FREEDOMS Study Group. (2010). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 362(5), 387–401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>
- Kappos, L., Wolinsky, J. S., Giovannoni, G., Arnold, D. L., Wang, Q., Bernasconi, C., Model, F., Koendgen, H., Manfrini, M., Belachew, S., & Hauser, S. L. (2020). Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurology*, 77(9), 1132–1140. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1568>.
- Kargarfard, M., Eetemadifar, M., Mehrabi, M., Maghzi, A. H., & Hayatbakhsh, M. R. (2012). Fatigue, depression, and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 19(3), 431–437. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03535.x>
- Karimi, S., Andayeshgar, B., & Khatony, A. (2020). Prevalence of anxiety, depression, and stress in patients with multiple sclerosis in Kermanshah-Iran: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 20(1), 166. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02579-z>
- Katarina, V., Gordana, T., Svetlana, M. D., & Milica, B. (2020). Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*, 120(4), 853–861. <https://doi.org/10.1007/s13760-018-1015-8>
- Kehler, M. D., & Hadjistavropoulos, H. D. (2009). Is health anxiety a significant problem for individuals with multiple sclerosis? *Journal of Behavioral Medicine*, 32(2), 150–161. <https://doi.org/10.1007/s10865-008-9186-z>
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Lichtenstein, P., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2018). The genetic epidemiology of treated major depression in Sweden. *The American Journal of Psychiatry*, 175(11), 1137–1144. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111251>
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A. J., MacQueen, G. M., McInerney, S. J., McIntosh, D., Milev, R. V., Müller, D. J., Parikh, S. V., Pearson, N. L., Ravindran, A. V., Uher, R., & CANMAT Depression Work Group. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of

- adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry*, *61*(9), 540–560. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>
- Kessler, R. C., & Üstün, T. B. (2004). The World Mental Health (WMH) Survey Initiative version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *13*(2), 93–121. <https://doi.org/10.1002/mpr.168>
- Kessler, R. C., Abelson, J., Demler, O., Escobar, J. I., Gibbon, M., Guyer, M. E., Howes, M. J., Jin, R., Vega, W. A., Walters, E. E., Wang, P., Zaslavsky, A., & Zheng, H. (2004). Clinical calibration of DSM-IV diagnoses in the world mental health (WMH) version of the world health organization (WHO) composite international diagnostic interview (WMHCIDI). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *13*(2), 122–139. <https://doi.org/10.1002/mpr.169>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., Wang, P. S., & National Comorbidity Survey Replication. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *289*(23), 3095–3105. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, *62*(6), 593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Kessler, R. C., Petukhova, M., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Wittchen, H.-U. (2012). Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States: Anxiety and mood disorders in the United States. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *21*(3), 169–184. <https://doi.org/10.1002/mpr.1359>
- Kister, I., Bacon, T. E., Chamot, E., Salter, A. R., Cutter, G. R., Kalina, J. T., & Herbert, J. (2013). Natural history of multiple sclerosis symptoms. *International Journal of MS Care*, *15*(3), 146–158. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-053>
- Klineova, S., & Lublin, F. D. (2018). Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *8*(9). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, *80*(4), 409–416. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f07be>

- Kneebone, I. I., Fife-Schaw, C., Lam, L. T., & das Nair, R. (2020). The factor structure of the Center for Epidemiological Study - Depression Scale in people with multiple sclerosis. *F1000Research*, *9*, 1038. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25129.1>
- Knowles, L. M., Esselman, E. C., Turner, A. P., Phillips, K. M., Herring, T. E., Alschuler, K. N., & Ehde, D. M. (2021). Depressive symptoms and suicidal ideation in progressive multiple sclerosis compared with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from a cross-sectional survey. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *102*(4), 694–701. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.09.385>
- Koch, M., Kingwell, E., Rieckmann, P., & Tremlett, H. (2009). The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, *73*(23), 1996–2002. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c5b47f>
- Koch-Henriksen, N., Sørensen, P. S., & Magyari, M. (2021). Relapses add to permanent disability in relapsing multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Related Disorders*, *53*, 103029. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103029>.
- Kolesar, T. A., Bilevicius, E., Wilson, A. D., & Kornelsen, J. (2019). Systematic review and meta-analyses of neural structural and functional differences in generalized anxiety disorder and healthy controls using magnetic resonance imaging. *NeuroImage. Clinical*, *24*(102016), 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102016>
- Korostil, M., & Feinstein, A. (2007). Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, *13*(1), 67–72. <https://doi.org/10.1177/1352458506071161>
- Köşkdereioğlu, A., Gedizlioğlu, M., Ortan, P., & Öcek, Ö. (2015). Evaluation of the adherence to immunomodulatory treatment in patients with multiple sclerosis. *Noro Psikiyatri Arsivi*, *52*(4), 376–379. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.8825>
- Kosmidis, M. H., Giannakou, M., Messinis, L., & Papathanasopoulos, P. (2010). Psychotic features associated with multiple sclerosis. *International Review of Psychiatry*, *22*(1), 55–66. <https://doi.org/10.3109/09540261003589612>
- Kotterba, S., Neusser, T., Norenberg, C., Bussfeld, P., Glaser, T., Dörner, M., & Schürks, M. (2018). Sleep quality, daytime sleepiness, fatigue, and quality of life in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b: results from a prospective observational cohort study. *BMC Neurology*, *18*(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1113-5>
- Kowalec, K., McKay, K. A., Patten, S. B., Fisk, J. D., Evans, C., Tremlett, H., Marrie, R. A., & For the CIHR Team in Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). (2017). Comorbidity increases the risk of relapse in multiple

- sclerosis: A prospective study. *Neurology*, 89(24), 2455–2461. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000004716>
- Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate, C. A., & Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), 606–613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Monahan, P. O., & Löwe, B. (2007). Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Annals of Internal Medicine*, 146(5), 317–325. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004>
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- Kryst, J., Kawalec, P., Mitoraj, A. M., Pilc, A., Lason, W., & Brzostek, T. (2020). Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacological Reports: PR*, 72(3), 543–562. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00097-z>
- Kuhle, J., Disanto, G., Dobson, R., Adutori, R., Bianchi, L., Topping, J., Bestwick, J. P., Meier, U.-C., Marta, M., Dalla Costa, G., Runia, T., Evdoshenko, E., Lazareva, N., Thouvenot, E., Iaffaldano, P., Drenzo, V., Khademi, M., Piehl, F., Comabella, M., ... Giovannoni, G. (2015). Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Multiple Sclerosis*, 21(8), 1013–1024. <https://doi.org/10.1177/1352458514568827>
- Kurtzke, J. F. (1955). A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*, 5(8), 580–583. <https://doi.org/10.1212/wnl.5.8.580>
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
- Labuz-Roszak, B., Kubicka-Baczyk, K., Pierzchała, K., Machowska-Majchrzak, A., & Skrzypek, M. (2012). Fatigue and its association with sleep disorders, depressive symptoms, and anxiety in patients with multiple sclerosis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 46(4), 309–317. <https://doi.org/10.5114/ninp.2012.30261>

- Langer-Gould, A., Popat, R. A., Huang, S. M., Cobb, K., Fontoura, P., Gould, M. K., & Nelson, L. M. (2006). Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review: A systematic review. *Archives of Neurology*, *63*(12), 1686–1691. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.12.1686>
- Larnaout, F., Mrabet, S., Nasri, A., Hmissi, L., Djabara, M. B., Gargouri, A., Kacem, I., & Gouider, R. (2018). Interplay between fatigue and sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *26*, 252. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.072>
- Laslett, L. L., Honan, C., Turner, J. A., Dagnew, B., Campbell, J. A., Gill, T. K., Appleton, S., Blizzard, L., Taylor, B. V., & van der Mei, I. (2022). Poor sleep and multiple sclerosis: associations with symptoms of multiple sclerosis and quality of life. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *93*(11), 1162–1165. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329227>
- Laursen, J. H., Søndergaard, H. B., Sørensen, P. S., Sellebjerg, F., & Oturai, A. B. (2016). Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *10*, 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.10.005>
- Lázaro, C., Caseras, X., Whizar-Lugo, V. M., Wenk, R., Baldioceda, F., Bernal, R., Ovalle, A., Torrubia, R., & Baños, J. E. (2001). Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in gravel Spanish-speaking countries. *The Clinical Journal of Pain*, *17*(4), 365–374. <https://doi.org/10.1097/00002508-200112000-00012>
- Le, M., Malpas, C., Sharmin, S., Horáková, D., Havrdova, E., Trojano, M., Izquierdo, G., Eichau, S., Ozakbas, S., Lugaresi, A., Prat, A., Girard, M., Duquette, P., Larochelle, C., Alroughani, R., Bergamaschi, R., Sola, P., Ferraro, D., Grammond, P., ... Kalincik, T. (2021). Disability outcomes of early cerebellar and brainstem symptoms in multiple sclerosis. *Multiple*, *27*(5), 755–766. <https://doi.org/10.1177/1352458520926955>
- Leach, J. M., Cutter, G., Golan, D., Doniger, G., Zarif, M., Bumstead, B., Buhse, M., Kaczmarek, O., Sethi, A., Covey, T., Penner, I.-K., Wilken, J., & Gudesblatt, M. (2022). Measuring cognitive function by the SDMT across functional domains: Useful but not sufficient. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *60*(103704), 103704. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103704>
- Leach, L. S., Christensen, H., Mackinnon, A. J., Windsor, T. D., & Butterworth, P. (2008). Gender differences in depression and anxiety across the adult lifespan: the role of psychosocial mediators. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *43*(12), 983–998. <https://doi.org/10.1007/s00127-008-0388-z>

- Learmonth, Y. C., Dlugonski, D., Pilutti, L. A., Sandroff, B. M., Klaren, R., & Motl, R. W. (2013). Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale. *Journal of the Neurological Sciences, 331*(1–2), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.023>
- Lee, C.-H., & Giuliani, F. (2019). The role of inflammation in depression and fatigue. *Frontiers in Immunology, 10*, 1696. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01696>
- Lee, J., Lee, E.-H., & Moon, S. H. (2019). Systematic review of the measurement properties of the Depression Anxiety Stress Scales-21 by applying updated COSMIN methodology. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation, 28*(9), 2325–2339. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02177-x>
- Leocani, L., Guerrieri, S., & Comi, G. (2018). Visual evoked potentials as a biomarker in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society, 38*(3), 350–357. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000704>
- Leonavičius, R., & Adomaitienė, V. (2013). Anxiety and social activities in multiple sclerosis patients. *Open Medicine, 8*(1), 56–61. <https://doi.org/10.2478/s11536-012-0072-2>
- Leonavičius, R., & Adomaitiene, V. (2014). Features of sleep disturbances in multiple sclerosis patients. *Psychiatria Danubina, 26*(3), 249–255.
- Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J., & Edan, G. (2010). Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology, 133*(7), 1900–1913. <https://doi.org/10.1093/brain/awq076>
- Lew-Starowicz, M., & Rola, R. (2014). Sexual dysfunctions and sexual quality of life in men with multiple sclerosis. *The Journal of Sexual Medicine, 11*(5), 1294–1301. <https://doi.org/10.1111/jsm.12474>
- Liu, J. J., Wei, Y. B., Strawbridge, R., Bao, Y., Chang, S., Shi, L., Que, J., Gadad, B. S., Trivedi, M. H., Kelsoe, J. R., & Lu, L. (2020). Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry, 25*(2), 339–350. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0474-5>
- Liu, Y., Zhao, J., & Guo, W. (2018). Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Frontiers in Psychology, 9*, 2201. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02201>
- Longinetti, E., Frisell, T., Englund, S., Reutfors, J., Fang, F., & Piehl, F. (2022). Risk of depression in multiple sclerosis across disease-modifying therapies. *Multiple*

- Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 28(4), 632–641. <https://doi.org/10.1177/13524585211031128>
- López-Góngora, M., Querol, L., & Escartín, A. (2015). A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0296-2>
- Lorefice, L., Fenu, G., Carta, E., Frau, J., Coghe, G., Contu, F., Barracciu, M. A., Carta, M. G., & Cocco, E. (2020). Bipolar disorders and deep grey matter in multiple sclerosis: A preliminary quantitative MRI study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 46, 102564. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102564>
- Łosiak, W., Blaut, A., Kłosowska, J., & Łosiak-Pilch, J. (2019). Stressful life events, cognitive biases, and symptoms of depression in young adults. *Frontiers in Psychology*, 10, 2165. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02165>
- Lubetzki, C., Zalc, B., Williams, A., Stadelmann, C., & Stankoff, B. (2020). Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurology*, 19(8), 678–688. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30140-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30140-X)
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907–911. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.907>
- Lublin, F. D., Häring, D. A., Ganjgahi, H., Ocampo, A., Hatami, F., Čuklina, J., Aarden, P., Dahlke, F., Arnold, D. L., Wiendl, H., Chitnis, T., Nichols, T. E., Kieseier, B. C., & Bermel, R. A. (2022). How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*, 145(9), 3147–3161. <https://doi.org/10.1093/brain/awac016>.
- Lublin, Fred D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr, Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
- Lubrini, G., Periañez Morales, J. A., Ríos Lago, M., & Frank García, A. (2012). Velocidad de procesamiento en la esclerosis múltiple remitente recurrente: el papel de los síntomas depresivos. *Revista de Neurología*, 55(10), 585. <https://doi.org/10.33588/rn.5510.2012301>
- Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the

- pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*, 47(6), 707–717. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q)
- Lunde, H. M. B., Assmus, J., Myhr, K.-M., Bø, L., & Grytten, N. (2017). Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(8), 621–625. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315238>
- Macías-Islas, M. Á., & Ciampi, E. (2019). Assessment and impact of cognitive impairment in multiple sclerosis: An overview. *Biomedicines*, 7(1), 22. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010022>
- Mahad, D. H., Trapp, B. D., & Lassmann, H. (2015). Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 14(2), 183–193. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70256-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70256-X)
- Majmudar, S., & Schiffer, R. B. (2009). Why depression goes unrecognized in multiple sclerosis patients. *International Journal of MS Care*, 11(4), 154–159. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-11.4.154>
- Manca, R., Sharrack, B., Paling, D., Wilkinson, I. D., & Venneri, A. (2018). Brain connectivity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 388, 115–127. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.03.003>
- Manjaly, Z. M., Harrison, N. A., Critchley, H. D., Do, C. T., Stefanics, G., Wenderoth, N., Lutterotti, A., Müller, A., & Stephan, K. E. (2019). Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90(6), 642–651. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320050>
- Manouchehrinia, A., Tanasescu, R., Tench, C. R., & Constantinescu, C. S. (2016). Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(3), 324–331. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310361>
- Manouchehrinia, A., Weston, M., Tench, C. R., Britton, J., & Constantinescu, C. S. (2014). Tobacco smoking and excess mortality in multiple sclerosis: a cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(10), 1091–1095. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307187>
- Marck, C. H., das Nair, R., Grech, L. B., Borland, R., & Constantinescu, C. S. (2020). Modifiable risk factors for poor health outcomes in multiple sclerosis: The urgent need for research to maximise smoking cessation success. *Multiple Sclerosis*, 26(3), 266–271. <https://doi.org/10.1177/1352458519858730>

- Marck, C. H., Neate, S. L., Taylor, K. L., Weiland, T. J., & Jelinek, G. A. (2016). Prevalence of comorbidities, overweight and obesity in an international sample of people with multiple sclerosis and associations with modifiable lifestyle factors. *PLoS One*, *11*(2), e0148573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148573>
- Maric, G. D., Pekmezovic, T. D., Mesaros, S. T., Tamas, O. S., Ivanovic, J. B., Martinovic, V. N., Andabaka, M. M., Jovanovic, A. L., Veselinovic, N. D., Kusic-Tepavcevic, D. B., & Drulovic, J. S. (2021). The prevalence of comorbidities in patients with multiple sclerosis: population-based registry data. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *42*(5), 1887–1893. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04727-5>
- Marrie, R. A., & Horwitz, R. I. (2010). Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, *9*(8), 820–828. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70135-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70135-6)
- Marrie, R. A., Elliott, L., Marriott, J., Cossoy, M., Tennakoon, A., & Yu, N. (2015). Comorbidity increases the risk of hospitalizations in multiple sclerosis. *Neurology*, *84*(4), 350–358. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001187>
- Marrie, R. A., Fisk, J. D., Yu, B. N., Leung, S., Elliott, L., Caetano, P., Warren, S., Evans, C., Wolfson, C., Svenson, L. W., Tremlett, H., Blanchard, J. F., Patten, S. B., & CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. (2013). Mental comorbidity and multiple sclerosis: validating administrative data to support population-based surveillance. *BMC Neurology*, *13*(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-16>
- Marrie, R. A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., & Vollmer, T. (2009). Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology*, *72*(2), 117–124. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000333252.78173.5f>
- Marrie, R. A., Reider, N., Cohen, J., Stuve, O., Sorensen, P. S., Cutter, G., Reingold, S. C., & Trojano, M. (2015). A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *21*(3), 282–293. <https://doi.org/10.1177/1352458514564490>
- Marrie, R. A., Rudick, R., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., & Vollmer, T. (2010). Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, *74*(13), 1041–1047. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181d6b125>
- Marrie, R. A., Walld, R., Bolton, J. M., Sareen, J., Walker, J. R., Patten, S. B., Singer, A., Lix, L. M., Hitchon, C. A., El-Gabalawy, R., Katz, A., Fisk, J. D., Bernstein, C. N., &

- CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. (2017). Estimating annual prevalence of depression and anxiety disorder in multiple sclerosis using administrative data. *BMC Research Notes*, 10(1), 619. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2958-1>
- Marrie, R. A., Zhang, L., Lix, L. M., Graff, L. A., Walker, J. R., Fisk, J. D., Patten, S. B., Hitchon, C. A., Bolton, J. M., Sareen, J., El-Gabalawy, R., Marriott, J. J., & Bernstein, C. N. (2018). The validity and reliability of screening measures for depression and anxiety disorders in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 20, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.007>
- Martin, R., Sospedra, M., Rosito, M., & Engelhardt, B. (2016). Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. *European Journal of Immunology*, 46(9), 2078–2090. <https://doi.org/10.1002/eji.201646485>
- Martinelli, V., Rocca, M. A., Annovazzi, P., Pulizzi, A., Rodegher, M., Boneschi, F. M., Scotti, R., Falini, A., Sormani, M. P., Comi, G., & Filippi, M. (2009). A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology*, 73(22), 1842–1848. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181c3fd5b>
- Martínez-Espejo, M. D., Limiñana-Gras, R. M., Patró-Hernández, R. M., Meca Lallana, J. E., Aznar Robles, E., & Márquez Rebollo, M. del C. (2021). Evaluación de la calidad de vida en Esclerosis Múltiple a través del MSQOL-54 y su relación con la salud de la persona. *Enfermería Global*, 20(4), 217–249. <https://doi.org/10.6018/eglobal.474161>
- Masjuan, J., Alvarez-Cermeño, J. C., García-Barragán, N., Díaz-Sánchez, M., Espiño, M., Sádaba, M. C., González-Porqué, P., Martínez San Millán, J., & Villar, L. M. (2006). Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology*, 66(4), 576–578. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000198253.35119.83>
- Masuccio, F. G., Gamberini, G., Calabrese, M., & Solaro, C. (2021). Imaging and depression in multiple sclerosis: a historical perspective. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 42(3), 835–845. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04951-z>
- Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., Parrinello, G., & Capra, R. (2011). Depression, disability, and cognitive impairment in multiple sclerosis: a cross sectional Italian study. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 32(5), 825–832. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0624-2>

- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinschenker, B. Y., & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *50*(1), 121–127. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>
- McGinley, M. P., Goldschmidt, C. H., & Rae-Grant, A. D. (2021). Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: A review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *325*(8), 765–779. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858>
- McGuigan, C., & Hutchinson, M. (2006). Unrecognized symptoms of depression in a community-based population with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *253*(2), 219–223. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0963-0>
- McIntosh, A. M., Sullivan, P. F., & Lewis, C. M. (2019). Uncovering the genetic architecture of major depression. *Neuron*, *102*(1), 91–103. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.022>
- McIntyre, R. S., Xiao, H. X., Syeda, K., Vinberg, M., Carvalho, A. F., Mansur, R. B., Maruschak, N., & Cha, D. S. (2015). The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder. *CNS Drugs*, *29*(7), 577–589. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0263-x>
- McKay, K. A., Tremlett, H., Fisk, J. D., Zhang, T., Patten, S. B., Kastrukoff, L., Campbell, T., Marrie, R. A., & CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. (2018). Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, *90*(15), e1316–e1323. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005302>
- Menculini, G., Gentili, L., Gaetani, L., Mancini, A., Sperandei, S., Di Sabatino, E., Chipi, E., Salvadori, N., Tortorella, A., Parnetti, L., & Di Filippo, M. (2023). Clinical correlates of state and trait anxiety in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *69*(104431), 104431. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104431>
- Mexhitaj, I., Nyirenda, M. H., Li, R., O'Mahony, J., Rezk, A., Rozenberg, A., Moore, C. S., Johnson, T., Sadvnick, D., Collins, D. L., Arnold, D. L., Gran, B., Yeh, E. A., Marrie, R. A., Banwell, B., & Bar-Or, A. (2019). Abnormal effector and regulatory T cell subsets in paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, *142*(3), 617–632. <https://doi.org/10.1093/brain/awz017>
- Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W., & Kohlmann, T. (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, *14*(1), 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>

- Michael B. First, M.D., Janet B. W. Williams, Ph.D., Rhonda S. Karg, Ph.D., & Robert L. Spitzer, M.D. (2016). *Structured Clinical Interview for DSM-5® Disorders—Clinician Version (SCID-5-CV)*. American Psychiatric Publishing
- Middleton, L. S., Denney, D. R., Lynch, S. G., & Parmenter, B. (2006). The relationship between perceived and objective cognitive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 21(5), 487–494. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.06.008>
- Milak, M. S., Proper, C. J., Mulhern, S. T., Parter, A. L., Kegeles, L. S., Ogden, R. T., Mao, X., Rodriguez, C. I., Oquendo, M. A., Suckow, R. F., Cooper, T. B., Keilp, J. G., Shungu, D. C., & Mann, J. J. (2016). A pilot in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of amino acid neurotransmitter response to ketamine treatment of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 21(3), 320–327. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.83>
- Milaneschi, Y., Kappelmann, N., Ye, Z., Lamers, F., Moser, S., Jones, P. B., Burgess, S., Penninx, B. W. J. H., & Khandaker, G. M. (2021). Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. *Molecular Psychiatry*, 26(12), 7393–7402. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01188-w>
- Milinis, K., Tennant, A., Young, C. A., & TONiC study group. (2016). Spasticity in multiple sclerosis: Associations with impairments and overall quality of life. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 5, 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.10.007>
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews. Immunology*, 16(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurology*, 4(5), 281–288. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70071-5)
- Minden, S. L., Feinstein, A., Kalb, R. C., Miller, D., Mohr, D. C., Patten, S. B., Bever, C., Jr, Schiffer, R. B., Gronseth, G. S., Narayanaswami, P., & Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. (2014). Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(2), 174–181. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000013>

- Mineka, S., & Zinbarg, R. (2006). A contemporary learning theory perspective on the etiology of anxiety disorders: it's not what you thought it was. *The American Psychologist*, *61*(1), 10–26. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.61.1.10>
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Maniscalco, G. T., De Rosa, A., Russo, C., Massarelli, M., Carotenuto, A., Postiglione, E., Caporale, O., Triassi, M., & Brescia Morra, V. (2015). The Framingham cardiovascular risk score in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, *22*(8), 1176–1183. <https://doi.org/10.1111/ene.12720>
- Mohr, D. C., Boudewyn, A. C., Goodkin, D. E., Bostrom, A., & Epstein, L. (2001). Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *69*(6), 942–949. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.69.6.942>
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Likosky, W., Gatto, N., Baumann, K. A., & Rudick, R. A. (1997). Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *54*(5), 531–533. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550170015009>
- Mohr, D. C., Hart, S. L., Julian, L., & Tasch, E. S. (2007). Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough. *Multiple Sclerosis*, *13*(2), 215–219. <https://doi.org/10.1177/1352458506070926>
- Mohr, D. C., Likosky, W., Dwyer, P., Van Der Wende, J., Boudewyn, A. C., & Goodkin, D. E. (1999). Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *56*(10), 1263–1265. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.10.1263>
- Mokry, L. E., Ross, S., Timpson, N. J., Sawcer, S., Davey Smith, G., & Richards, J. B. (2016). Obesity and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *PLoS Medicine*, *13*(6), e1002053. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002053>
- Möller, A., Wiedemann, G., Rohde, U., Backmund, H., & Sonntag, A. (1994). Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *89*(2), 117–121. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01497.x>
- Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., Clanet, M., Comi, G., Derfuss, T., Fazekas, F., Hartung, H. P., Havrdova, E., Hemmer, B., Kappos, L., Liblau, R., Lubetzki, C., Marcus, E., Miller, D. H., Olsson, T., ... Zipp, F. (2018).ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *24*(2), 96–120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>

- Montalban, X., Hemmer, B., Rammohan, K., Giovannoni, G., De Saze, J., Bar-Or, A., Arnold, D., Sauter, A., Masterman, D., Fontoura, P., Garren, H., Chin, P., & Wolinsky, J. (2016). Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Primary Progressive Multiple Sclerosis: Results of the Phase III Double-Blind, Placebo-Controlled ORATORIO Study. *Neurology*, *86*, S490,001
- Montalban, X., Tintoré, M., Swanton, J., Barkhof, F., Fazekas, F., Filippi, M., Frederiksen, J., Kappos, L., Palace, J., Polman, C., Rovaris, M., de Stefano, N., Thompson, A., Yousry, T., Rovira, A., & Miller, D. H. (2010). MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, *74*(5), 427–434. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cec45c>
- Moore, P., Hirst, C., Harding, K. E., Clarkson, H., Pickersgill, T. P., & Robertson, N. P. (2012). Multiple sclerosis relapses and depression. *Journal of Psychosomatic Research*, *73*(4), 272–276. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.08.004>
- Moran, P. J., & Mohr, D. C. (2005). The validity of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression items in the assessment of depression among patients with multiple sclerosis. *Journal of Behavioral Medicine*, *28*(1), 35–41. <https://doi.org/10.1007/s10865-005-2561-0>
- Moreau, T., Schmidt, N., Joyeux, O., Bungener, C., & Souvignet, V. (2009). Coping strategy and anxiety evolution in multiple sclerosis patients initiating interferon-beta treatment. *European Neurology*, *62*(2), 79–85. <https://doi.org/10.1159/000222777>
- Morgese, M. G., & Trabace, L. (2019). Monoaminergic system modulation in depression and Alzheimer's disease: A new standpoint? *Frontiers in Pharmacology*, *10*, 483. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00483>
- Morrow, S. A., Rosehart, H., & Pantazopoulos, K. (2016). Anxiety and depressive symptoms are associated with worse performance on objective cognitive tests in MS. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *28*(2), 118–123. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15070167>
- Mufford, M. S., van der Meer, D., Andreassen, O. A., Ramesar, R., Stein, D. J., & Dalvie, S. (2021). A review of systems biology research of anxiety disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *43*(4), 414–423. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1090>
- Multiple Sclerosis Council (1998). *Fatigue and multiple sclerosis - clinical practice guidelines*. Paralyzed Veterans of America. <https://pva.org/wp-content/uploads/2021/09/fatigue1b772.pdf>
- Multiple Sclerosis International Federation – MSIF–. (2013). *Atlas of Multiple Sclerosis 2013*. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>

- Multiple Sclerosis International Federation – MSIF–. (2020). *Atlas of Multiple Sclerosis*. www.atlasofms.org.
- Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *296*(23), 2832–2838. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2832>
- Munk Nielsen, N., Corn, G., Frisch, M., Stenager, E., Koch-Henriksen, N., Wohlfahrt, J., Magyari, M., & Melbye, M. (2019). Multiple sclerosis among first- and second-generation immigrants in Denmark: a population-based cohort study. *Brain: A Journal of Neurology*, *142*(6), 1587–1597. <https://doi.org/10.1093/brain/awz088>
- Munsell, M., Frean, M., Menzin, J., & Phillips, A. L. (2017). An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. *Patient Preference and Adherence*, *11*, 55–62. <https://doi.org/10.2147/PPA.S118107>
- Naismith, R. T., Wundes, A., Ziemssen, T., Jasinska, E., Freedman, M. S., Lembo, A. J., Selmaj, K., Bidollari, I., Chen, H., Hanna, J., Leigh-Pemberton, R., Lopez-Bresnahan, M., Lyons, J., Miller, C., Rezendes, D., Wolinsky, J. S., & EVOLVE-MS-2 Study Group. (2020). Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs*, *34*(2), 185–196. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00700-0>
- Nathoo, N., & Mackie, A. (2017). Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: A brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *18*, 177–180. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.10.004>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2019). *Depression in adults: treatment and management* (NICE Guideline NG222). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2020). *Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management* (NICE Guideline CG113). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113>
- Nazareth, T. A., Rava, A. R., Polyakov, J. L., Banfe, E. N., Waltrip, R. W., Li, Zerkowski, K. B., & Herbert, L. B. (2018). Relapse prevalence, symptoms, and health care engagement: patient insights from the Multiple Sclerosis in America 2017 survey. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *26*, 219–234. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.002>

- Nazari-Kamal, M., Samouei, R., Sarrafzadeh, S., Tamannaefifar, S., Ghaebi, N., & Behrouzi, R. (2018). Relation between personality disorders and characteristics of multiple sclerosis patients and their parents. *Journal of Education and Health Promotion, 7*, 106-113. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_185_17
- Neau, J. P., Paquereau, J., Aucho, V., Mathis, S., Godeneche, G., Ciron, J., Moinot, N., & Bouche, G. (2012). Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study. *European Neurology, 68*(1), 8-15. <https://doi.org/10.1159/000335076>
- Nerrant, E., & Tilikete, C. (2017). Ocular motor manifestations of multiple sclerosis. *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society, 37*(3), 332-340. <https://doi.org/10.1097/wno.0000000000000507>
- Nicholl, C. R., Lincoln, N. B., Francis, V. M., & Stephan, T. F. (2001). Assessment of emotional problems in people with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation, 15*(6), 657-668. <https://doi.org/10.1191/0269215501cr427oa>
- Nishuty, N. L., Khandoker, M. M. H., Karmoker, J. R., Ferdous, S., Shahriar, M., Qusar, M. M. A. S., Islam, M. S., Kadir, M. F., & Islam, M. R. (2019). Evaluation of serum interleukin-6 and C-reactive protein levels in drug-naïve Major depressive disorder patients. *Cureus, 11*(1), e3868. <https://doi.org/10.7759/cureus.3868>
- Nociti, V., Losavio, F. A., Gnoni, V., Losurdo, A., Testani, E., Vollono, C., Frisullo, G., Brunetti, V., Mirabella, M., & Della Marca, G. (2017). Sleep and fatigue in multiple sclerosis: A questionnaire-based, cross-sectional, cohort study. *Journal of the Neurological Sciences, 372*, 387-392. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.040>
- Norbye, A. D., Midgard, R., & Thrane, G. (2020). Spasticity, gait, and balance in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Physiotherapy Research International: The Journal for Researchers and Clinicians in Physical Therapy, 25*(1), e1799. <https://doi.org/10.1002/pri.1799>
- O'Brien, R. M. (2007). A caution regarding rules of thumb for variance inflation factors. *Quality & Quantity, 41*(5), 673-690. <https://doi.org/10.1007/s11135-006-9018-6>
- O'Connor, P., Wolinsky, J. S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T. P., Benzerdjeb, H., Truffinet, P., Wang, L., Miller, A., Freedman, M. S., & TEMSO Trial Group. (2011). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine, 365*(14), 1293-1303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014656>
- Oh, J., Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2018). Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current Opinion in Neurology, 31*(6), 752-759. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>

- Olatunji, B. O., Cisler, J. M., & Tolin, D. F. (2007). Quality of life in the anxiety disorders: a meta-analytic review. *Clinical Psychology Review, 27*(5), 572–581. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.01.015>
- Oliva Ramirez, A., Keenan, A., Kalau, O., Worthington, E., Cohen, L., & Singh, S. (2021). Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurology, 21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02396-1>
- Ontaneda, D., Tallantyre, E., Kalincik, T., Planchon, S. M., & Evangelou, N. (2019). Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurology, 18*(10), 973–980. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30151-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30151-6)
- Organización Mundial de la Salud – OMS – (2022). *CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad*. <https://icd.who.int/browse11/l-m/es>
- Orsolini, L., Tomasetti, C., Valchera, A., Iasevoli, F., Buonaguro, E. F., Fornaro, M., Fiengo, A. L. C., Martinotti, G., Vellante, F., Matarazzo, I., Vecchiotti, R., Perna, G., Di Nicola, M., Carano, A., Di Bartolomeis, A., De Giannantonio, M., & De Berardis, D. (2017). Current and future perspectives on the Major Depressive Disorder: Focus on the new multimodal antidepressant vortioxetine. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets, 16*(1), 65–92. <https://doi.org/10.2174/1871527315666161025140111>
- Osório, F. L., Loureiro, S. R., Hallak, J. E. C., Machado-de-Sousa, J. P., Ushirohira, J. M., Baes, C. V. W., Apolinario, T. D., Donadon, M. F., Bolsoni, L. M., Guimarães, T., Fracon, V. S., Silva-Rodrigues, A. P. C., Pizeta, F. A., Souza, R. M., Sanches, R. F., Dos Santos, R. G., Martin-Santos, R., & Crippa, J. A. S. (2019). Clinical validity and interrater and test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version (SCID-5-CV). *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 73*(12), 754–760. <https://doi.org/10.1111/pcn.12931>
- Ota, K., Matsui, M., Milford, E. L., Mackin, G. A., Weiner, H. L., & Hafler, D. A. (1990). T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature, 346*(6280), 183–187. <https://doi.org/10.1038/346183a0>
- Pais-Ribeiro, J. L., Martins da Silva, A., Vilhena, E., Moreira, I., Santos, E., & Mendonça, D. (2018). The hospital anxiety and depression scale, in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 14*, 3193–3197. <https://doi.org/10.2147/NDT.S184260>
- Palé, L. A., Caballero, J.L., Buxareu, B. S., Salgado-Serrano, P., & Pérez-Solà, V. (2017). Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon β treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders, 17*, 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.008>

- Palmer, A. J., van der Mei, I., Taylor, B. V., Clarke, P. M., Simpson, S., Jr, & Ahmad, H. (2020). Modelling the impact of multiple sclerosis on life expectancy, quality-adjusted life years and total lifetime costs: Evidence from Australia. *Multiple Sclerosis*, 26(4), 411–420. <https://doi.org/10.1177/1352458519831213>
- Palotai, M., Mike, A., Cavallari, M., Strammer, E., Orsi, G., Healy, B. C., Schregel, K., Illes, Z., & Guttmann, C. R. (2018). Changes to the septo-fornical area might play a role in the pathogenesis of anxiety in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 24(8), 1105–1114. <https://doi.org/10.1177/1352458517711273>
- Pandya, R., Metz, L., & Patten, S. B. (2005). Predictive value of the CES-D in detecting depression among candidates for disease-modifying multiple sclerosis treatment. *Psychosomatics*, 46(2), 131–134. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.46.2.131>
- Parmar, K., Stadelmann, C., Rocca, M. A., Langdon, D., D'Angelo, E., D'Souza, M., Burggraaff, J., Wegner, C., Sastre-Garriga, J., Barrantes-Freer, A., Dorn, J., Uitdehaag, B. M. J., Montalban, X., Wuerfel, J., Enzinger, C., Rovira, A., Tintore, M., Filippi, M., Kappos, L., ... MAGNIMS study group. (2018). The role of the cerebellum in multiple sclerosis-150 years after Charcot. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 89, 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.012>
- Patrick, S., & Connick, P. (2019). Psychometric properties of the PHQ-9 depression scale in people with multiple sclerosis: A systematic review. *PloS One*, 14(2), e0197943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197943>
- Patten, S. B. (2020). Current perspectives on co-morbid depression and multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(8), 867–874. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1806062>
- Patten, S. B., & Metz, L. M. (2002). Hopelessness ratings in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 32(2), 155–165. <https://doi.org/10.2190/2G2N-WE19-NM47-JNY8>
- Patten, S. B., Beck, C. A., Williams, J. V. A., Barbui, C., & Metz, L. M. (2003). Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*, 61(11), 1524–1527. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000095964.34294.b4>
- Patten, S. B., Burton, J. M., Fiest, K. M., Wiebe, S., Bulloch, A. G. M., Koch, M., Dobson, K. S., Metz, L. M., Maxwell, C. J., & Jetté, N. (2015). Validity of four screening scales for major depression in MS. *Multiple Sclerosis*, 21(8), 1064–1071. <https://doi.org/10.1177/1352458514559297>
- Patten, S. B., Burton, J. M., Fiest, K. M., Wiebe, S., Bulloch, A. G. M., Koch, M., Dobson, K. S., Metz, L. M., Maxwell, C. J., & Jetté, N. (2015). Validity of four screening

- scales for major depression in MS. *Multiple Sclerosis*, 21(8), 1064–1071. <https://doi.org/10.1177/1352458514559297>
- Patten, S. B., Metz, L. M., & Reimer, M. A. (2000). Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Multiple Sclerosis*, 6(2), 115–120. <https://doi.org/10.1177/135245850000600210>
- Patten, S. B., Metz, L. M., & SPECTRIMS Study Group. (2002). Interferon beta1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology*, 59(5), 744–746. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.5.744>
- Patti, F., Amato, M. P., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M. R., Picconi, O., Cilia, S., Cottone, S., Centonze, D., Gasperini, C., & COGIMUS Study Group. (2011). Quality of life, depression, and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COgnitive Impairment in MUltiple Sclerosis) study. *Multiple Sclerosis*, 17(8), 991–1001. <https://doi.org/10.1177/1352458511401943>
- Patti, F., Cacopardo, M., Palermo, F., Ciancio, M. R., Lopes, R., Restivo, D., & Reggio, A. (2003). Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 211(1–2), 55–62. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(03\)00040-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(03)00040-6)
- Paz-Ballesteros, W. C., Monterrubio-Flores, E. A., de Jesús Flores-Rivera, J., Corona-Vázquez, T., & Hernández-Girón, C. (2017). Cigarette smoking, alcohol consumption and overweight in multiple sclerosis: Disability progression. *Archives of Medical Research*, 48(1), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.03.002>
- Penner, I.-K., & Paul, F. (2017). Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nature Reviews. Neurology*, 13(11), 662–675. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.117>
- Peres, D. S., Rodrigues, P., Viero, F. T., Frare, J. M., Kudsi, S. Q., Meira, G. M., & Trevisan, G. (2022). Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 24(100484), 100484. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100484>
- Peres, D. S., Rodrigues, P., Viero, F. T., Frare, J. M., Kudsi, S. Q., Meira, G. M., & Trevisan, G. (2022). Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 24(100484), 100484. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100484>

- Pérez Carmona, N., Fernández Jover, E., & Pérez Sempere, Á. (2019). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Revista de neurología*, *69*(01), 32. <https://doi.org/10.33588/rn.6901.2018477>
- Pérez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Mico, J. A., & Berrocoso, E. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and Tissue Research*, *377*(1), 107–113. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>
- Perini, G., Cotta Ramusino, M., Sinfioriani, E., Bernini, S., Petrachi, R., & Costa, A. (2019). Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *15*, 1249–1258. <https://doi.org/10.2147/NDT.S199746>
- Picardi, A., Lega, I., Tarsitani, L., Caredda, M., Matteucci, G., Zerella, M. P., Miglio, R., Gigantesco, A., Cerbo, M., Gaddini, A., Spandonaro, F., Biondi, M., & The SET-DEP Group. (2016). A randomised controlled trial of the effectiveness of a program for early detection and treatment of depression in primary care. *Journal of Affective Disorders*, *198*, 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.025>
- Poder, K., Ghatavi, K., Fisk, J. D., Campbell, T. L., Kisely, S., Sarty, I., Stadnyk, K., & Bhan, V. (2009). Social anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *Multiple Sclerosis*, *15*(3), 393–398. <https://doi.org/10.1177/1352458508099143>
- Pokryszko-Dragan, A., Frydecka, I., Kosmaczewska, A., Ciszak, L., Bilińska, M., Gruszka, E., Podemski, R., & Frydecka, D. (2012). Stimulated peripheral production of interferon-gamma is related to fatigue and depression in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *114*(8), 1153–1158. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.02.048>
- Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M. A., Sandrock, A. W., & AFFIRM Investigators. (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, *354*(9), 899–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, *69*(2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., & Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria

- for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Annals of Neurology*, 58(6), 840–846. <https://doi.org/10.1002/ana.20703>
- Pompili, M., Forte, A., Palermo, M., Stefani, H., Lamis, D. A., Serafini, G., Amore, M., & Girardi, P. (2012). Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *Journal of Psychosomatic Research*, 73(6), 411–417. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.09.011>
- Pomrenze, M. B., Giovanetti, S. M., Maiya, R., Gordon, A. G., Kreeger, L. J., & Messing, R. O. (2019). Dissecting the roles of GABA and neuropeptides from rat central amygdala CRF neurons in anxiety and fear learning. *Cell Reports*, 29(1), 13–21.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.083>
- Popescu, B. F. G., & Lucchinetti, C. F. (2012). Pathology of demyelinating diseases. *Annual Review of Pathology*, 7(1), 185–217. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132443>
- Popescu, B. F. G., Pirko, I., & Lucchinetti, C. F. (2013). Pathology of multiple sclerosis: Where do we stand? *Continuum*, 19, 901–921. <https://doi.org/10.1212/01.con.0000433291.23091.65>
- Popp, R. F. J., Fierlbeck, A. K., Knüttel, H., König, N., Rupprecht, R., Weissert, R., & Wetter, T. C. (2017). Daytime sleepiness versus fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review on the Epworth sleepiness scale as an assessment tool. *Sleep Medicine Reviews*, 32, 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.03.004>
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K. P., Sibley, W. A., Silberberg, D. H., & Tourtellotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13(3), 227–231. <https://doi.org/10.1002/ana.410130302>
- Possa, M. F., Minacapelli, E., Canale, S., Comi, G., Martinelli, V., & Falautano, M. (2017). The first year after diagnosis: psychological impact on people with multiple sclerosis. *Psychology, Health & Medicine*, 22(9), 1063–1071. <https://doi.org/10.1080/13548506.2016.1274043>
- Potagas, C., Mitsonis, C., Watier, L., Dellatolas, G., Retziou, A., Mitropoulos, P., Sfagos, C., & Vassilopoulos, D. (2008). Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Multiple Sclerosis*, 14(9), 1262–1268. <https://doi.org/10.1177/1352458508095331>
- Preziosa, P., Rocca, M. A., & Filippi, M. (2020). Current state-of-art of the application of serum neurofilaments in multiple sclerosis diagnosis and monitoring. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(8), 747–769. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1760846>

- Prosperini, L., Ruggieri, S., Haggiag, S., Tortorella, C., Pozzilli, C., & Gasperini, C. (2021). Prognostic accuracy of NEDA-3 in long-term outcomes of multiple sclerosis. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 8(6), e1059. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001059>
- Proulx, S. T., & Engelhardt, B. (2022). Central nervous system zoning: How brain barriers establish subdivisions for CNS immune privilege and immune surveillance. *Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/joim.13469>
- Pujol, J., Bello, J., Deus, J., Martí-Vilalta, J. L., & Capdevila, A. (1997). Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*, 49(4), 1105–1110. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.4.1105>
- Qaseem, A., Barry, M. J., Kansagara, D., & Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. (2016). Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 164(5), 350–359. <https://doi.org/10.7326/M15-2570>
- Quesnel, S., & Feinstein, A. (2004). Multiple sclerosis and alcohol: a study of problem drinking. *Multiple Sclerosis*, 10(2), 197–201. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms992oa>
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385–401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
- Rae-Grant, A., Day, G. S., Marrie, R. A., Rabinstein, A., Cree, B. A., Gronseth, G. S., Haboubi, M., Halper, J., Hosey, J. P., Jones, D. E., Lisak, R., Pelletier, D., Potrebic, S., Sitcov, C., Sommers, R., Stachowiak, J., Getchius, T. S. D., Merillat, S. A., Pringsheim, T. (2019). Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 92(2), 112. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006722>
- Raimo, S., Trojano, L., Spitaleri, D., Petretta, V., Grossi, D., & Santangelo, G. (2015). Psychometric properties of the Hamilton Depression Rating Scale in multiple sclerosis. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality-of-Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 24(8), 1973–1980. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-0940-8>
- Raissi, A., Bulloch, A. G. M., Fiest, K. M., McDonald, K., Jetté, N., & Patten, S. B. (2015). Exploration of undertreatment and patterns of treatment of depression in multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 17(6), 292–300. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-084>

- Ramanujam, R., Hedström, A.-K., Manouchehrinia, A., Alfredsson, L., Olsson, T., Bottai, M., & Hillert, J. (2015). Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. *JAMA Neurology*, 72(10), 1117–1123. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1788>
- Read, J. R., Sharpe, L., Modini, M., & Dear, B. F. (2017). Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 221, 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.009>
- Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 378(2), 169–180. <https://doi.org/10.1056/nejmra1401483>
- Reuter, F., Zaaraoui, W., Crespy, L., Faivre, A., Rico, A., Malikova, I., Soulier, E., Viout, P., Ranjeva, J.-P., Pelletier, J., & Audoin, B. (2011). Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(10), 1157–1159. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.213744>
- Reynders, T., D'haeseleer, M., De Keyser, J., Nagels, G., & D'hooghe, M. B. (2017). Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *ENeurologicalSci*, 7, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2017.05.002>
- Riazi, A. (2006). Patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *International MS Journal*, 13(3), 92–99.
- Riccio, P., & Rossano, R. (2018). Diet, gut Microbiota, and vitamins D + A in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 15(1), 75–91. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0581-4>
- Riccitelli, G. C., Disanto, G., Sacco, R., Sparasci, D., Sacco, L., Castelnovo, A., Miano, S., Manconi, M., Gobbi, C., & Zecca, C. (2021). Contribution of sleep disturbances to fatigue in multiple sclerosis: a prospective study using clinical and polysomnographic parameters. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 28(9), 3139–3146. <https://doi.org/10.1111/ene.14984>
- Rice, C. M., Cottrell, D., Wilkins, A., & Scolding, N. J. (2013). Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(10), 1100–1106. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304140>
- Richards, D. (2011). Prevalence and clinical course of depression: a review. *Clinical Psychology Review*, 31(7), 1117–1125. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.07.004>

- Riemann, D. & Nissen, C. (2012). Sleep and psychotropic drugs. En Morin C. M. & Espie C. A. (Eds.), *The Oxford Handbook of sleep and sleep disorders* (pp. 190–222). Oxford University Press.
- Riemann, D., Krone, L. B., Wulff, K., & Nissen, C. (2020). Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(1), 74–89. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0411-y>
- Rizzo, M. A., Hadjimichael, O. C., Preiningerova, J., & Vollmer, T. L. (2004). Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 10(5), 589–595. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1085oa>
- Robins, L. N., Wing, J., Wittchen, H. U., Helzer, J. E., Babor, T. F., Burke, J., ... & Towle, L. H. (1988). The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Archives of General Psychiatry*, 45(12), 1069-1077. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360017003>
- Robinson, O. J., Pike, A. C., Cornwell, B., & Grillon, C. (2019). The translational neural circuitry of anxiety. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90(12), 1353–1360. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321400>
- Rodgers, S., Manjaly, Z. M., Calabrese, P., Steinemann, N., Kaufmann, M., Salmen, A., Chan, A., Kesselring, J., Kamm, C. P., Kuhle, J., Zecca, C., Gobbi, C., von Wyl, V., & Ajdacic-Gross, V. (2021). The effect of depression on health-related quality of life is mediated by fatigue in persons with multiple sclerosis. *Brain Sciences*, 11(6), 751. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060751>
- Rogić Vidaković, M., Šimić, N., Poljičanin, A., Nikolić Ivanišević, M., Ana, J., & Đogaš, Z. (2021). Psychometric properties of the Croatian version of the depression, anxiety, and stress scale-21 and multiple sclerosis impact scale-29 in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 50(102850), 102850. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102850>
- Romero-Delgado, F., Povedano-Margarit, B., Carvalho-Monteiro, G., & Yusta-Izquierdo A. (2019). Protocolo diagnóstico y terapéutico del brote de esclerosis múltiple. *Medicine*, 12(78),4630–4633. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.014>
- Rommer, P. S., Eichstädt, K., Ellenberger, D., Flachenecker, P., Friede, T., Haas, J., Kleinschnitz, C., Pöhlau, D., Rienhoff, O., Stahmann, A., & Zettl, U. K. (2019). Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Multiple Sclerosis*, 25(12), 1641–1652. <https://doi.org/10.1177/1352458518799580>

- Rooney, S., McFadyen, D. A., Wood, D. L., Moffat, D. F., & Paul, P. L. (2019). Minimally important difference of the fatigue severity scale and modified fatigue impact scale in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *35*, 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.028>
- Rooney, S., Wood, L., Moffat, F., & Paul, L. (2019). Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *28*, 276–282. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.011>
- Rossi, S., Studer, V., Motta, C., Polidoro, S., Perugini, J., Macchiarulo, G., Giovannetti, A. M., Pareja-Gutierrez, L., Calò, A., Colonna, I., Furlan, R., Martino, G., & Centonze, D. (2017). Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, *89*(13), 1338–1347. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004411>
- Rosso, M., & Chitnis, T. (2020). Association between cigarette smoking and multiple sclerosis: A review: A review. *JAMA Neurology*, *77*(2), 245–253. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4271>
- Rottoli, M., La Gioia, S., Frigeni, B., & Barcella, V. (2017). Pathophysiology, assessment, and management of multiple sclerosis fatigue: an update. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *17*(4), 373–379. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1247695>
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis*, *23*(9), 1258–1267. <https://doi.org/10.1177/1352458516674367>
- Ruiz-Sánchez, F. J., do Rosário Martins, M., Soares, S., Romero-Morales, C., López-López, D., Gómez-Salgado, J., & Jiménez-Cebrián, A. M. (2022). Impact of multiple sclerosis and its association with depression: An analytical case-control investigation. *Healthcare*, *10*(11), 2218. <https://doi.org/10.3390/healthcare10112218>
- Runmarker, B., & Andersen, O. (1993). Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain: A Journal of Neurology*, *116*(1), 117–134. <https://doi.org/10.1093/brain/116.1.117>
- Rupert, D. D., Jones, T. S., & Young, R. A. (2019). Interferon-beta 1a-induced bipolar disorder with psychotic features. *Psychiatric Annals*, *49*(1), 33–35. <https://doi.org/10.3928/00485713-20181203-03>

- Rupprecht, S., Kluckow, S., Witte, O., & Schwab, M. (2018, September). Sleep disturbances, fatigue, anxiety, and depression in multiple sclerosis (MS): Results of the German SLEEP-MS Survey. *Journal of Sleep Research*, 27. Wiley.
- Sacco, R., Santangelo, G., Stamenova, S., Bisecco, A., Bonavita, S., Lavorgna, L., Trojano, L., D'Ambrosio, A., Tedeschi, G., & Gallo, A. (2016). Psychometric properties and validity of Beck Depression Inventory II in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 23(4), 744–750. <https://doi.org/10.1111/ene.12932>
- Sakkas, G. K., Giannaki, C. D., Karatzaferi, C., & Manconi, M. (2019). Sleep abnormalities in multiple sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, 21(1). <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0544-7>
- Salehpoor, G., Rezaei, S., & Hosseininezhad, M. (2014). Quality of life in multiple sclerosis (MS) and role of fatigue, depression, anxiety, and stress: A bicenter study from north of Iran. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 19(6), 593–599.
- Salter, A., Kowalec, K., Fitzgerald, K. C., Cutter, G., & Marrie, R. A. (2020). Comorbidity is associated with disease activity in MS: Findings from the CombiRx trial: Findings from the CombiRx trial. *Neurology*, 95(5), e446–e456. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010024>
- Sanchez-Nuñez, M., Fernández-Berrocal, P., Montañés, J., & Latorre, J. M. (2008). Does emotional intelligence depend on gender? The socialization of emotional competencies in men and women and its implications. *Electronic Journal of Research in Educational Psychology*, 6, 455-474.
- Santarsieri, D., & Schwartz, T. L. (2015). Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. *Drugs in Context*, 4(212290), 1-12. <https://doi.org/10.7573/dic.212290>
- Sapko, K., Jamroz-Wiśniewska, A., Marciniak, M., Kulczyński, M., Szczepańska-Szerej, A., & Rejdak, K. (2020). Biomarkers in Multiple Sclerosis: a review of diagnostic and prognostic factors. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 54(3), 252–258. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0037>
- Sarkar, S., Kemper, J., Sarkar, R., Brants, L., Friebe, A., Spengler, U., Schläpfer, T., Reimer, J., Buggisch, P., Ockenga, J., Link, R., Rentrop, M., Weidenbach, H., Fromm, G., Lieb, K., Baumert, T. F., Discher, T., Zeuzem, S., Berg, T., & Schaefer, M. (2021). Influence of gender on cytokine induced depression and treatment: Gender aspects of IFN- α -induced depression. *Journal of Affective Disorders*, 292, 766–772. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.087>
- Sartori, S. B., & Singewald, N. (2019). Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders.

- Pharmacology & Therapeutics*, 204(107402), 1-33.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107402>
- Saveanu, R. V., & Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of depression: genetic and environmental factors. *The Psychiatric Clinics of North America*, 35(1), 51–71.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.120,001>
- Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M., & Ebers, G. C. (2010). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(7), 1914–1929. <https://doi.org/10.1093/brain/awq118>
- Schepici, G., Silvestro, S., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). The gut Microbiota in multiple sclerosis: An overview of clinical trials. *Cell Transplantation*, 28(12), 1507–1527. <https://doi.org/10.1177/0963689719873890>
- Scheurich, A., Fellgiebel, A., Schermuly, I., Bauer, S., Wölfiges, R., & Müller, M. J. (2008). Experimental evidence for a motivational origin of cognitive impairment in major depression. *Psychological Medicine*, 38(2), 237–246.
<https://doi.org/10.1017/S0033291707002206>
- Schiffer, R. B., & Wineman, N. M. (1990). Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *The American Journal of Psychiatry*, 147(11), 1493–1497. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.11.1493>
- Schmidt, S., & Jöstingmeyer, P. (2019). Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple Sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 35, 262–269. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.029>
- Schwenkenbecher, P., Sarikidi, A., Bönig, L., Wurster, U., Bronzlik, P., Sühs, K.-W., Pul, R., Stangel, M., & Skripuletz, T. (2017). Clinically isolated syndrome according to McDonald 2010: Intrathecal IgG synthesis still predictive for conversion to multiple sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2061. <https://doi.org/10.3390/ijms18102061>
- Schwenkenbecher, P., Wurster, U., Konen, F. F., Gingele, S., Sühs, K.-W., Wattjes, M. P., Stangel, M., & Skripuletz, T. (2019). Impact of the McDonald criteria 2017 on early diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 10, 188. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019,00188>
- Segal, B. M. (2019). The diversity of encephalitogenic CD4+ T cells in multiple sclerosis and its animal models. *Journal of Clinical Medicine*, 8(1), 120.
<https://doi.org/10.3390/jcm8010120>

- Sellebjerg, F., Frederiksen, J. L., Nielsen, P. M., & Olesen, J. (1998). Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology*, *51*(2), 529–534. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.2.529>
- Serana, F., Imberti, L., Amato, M. P., Comi, G., Gasperini, C., Ghezzi, A., Martinelli, V., Provinciali, L., Rottoli, M. R., Sotgiu, S., Stecchi, S., Vecchio, M., Zaffaroni, M., Cordioli, C., & Capra, R. (2014). MxA mRNA quantification and disability progression in interferon beta-treated multiple sclerosis patients. *PLoS One*, *9*(4), e94794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094794>
- Seyed Saadat, S. M., Hosseini-zhad, M., Bakhshayesh, B., Seyed Saadat, S. N., & Nabizadeh, S. P. (2013). Prevalence and predictors of depression in Iranian patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *35*(5), 735–740. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1593-4>
- Seyfert, S., Klapps, P., Meisel, C., Fischer, T., & Junghan, U. (2009). Multiple sclerosis and other immunologic diseases. *Acta Neurologica Scandinavica*, *81*(1), 37–42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb00928.x>
- Shaabani, A., Atari, M. J., Panaghi, L., & Sedigh, A. (2007). Anxiety disorders in multiple sclerosis: significance of obsessive-compulsive disorder comorbidity. *Journal of Research in Medical Sciences*, *12*(4), 172–177.
- Shadrina, M., Bondarenko, E. A., & Slominsky, P. A. (2018). Genetics factors in major depression disease. *Frontiers in Psychiatry*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>
- Shail, M. S. (2017). Neuropsychiatry in demyelination disease: Using depression as a prodrome for early diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Cureus*, *9*(11), e1813. <https://doi.org/10.7759/cureus.1813>
- Sharp, T., & Barnes, N. M. (2020). Central 5-HT receptors and their function; present and future. *Neuropharmacology*, *177*(108155). <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108155>
- Shi, R., Sharpe, L., & Abbott, M. (2019). A meta-analysis of the relationship between anxiety and attentional control. *Clinical Psychology Review*, *72*(101754), 101754. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2019.101754>
- Sidhom, Y., Ben Djebara, M., Hizem, Y., Abdelkefi, I., Kacem, I., Gargouri, A., & Gouider, R. (2014). Bipolar disorder and multiple sclerosis: a case series. *Behavioural Neurology*, *2014*(536503), 1–4. <https://doi.org/10.1155/2014/536503>

- Silveira, C., Guedes, R., Maia, D., Curral, R., & Coelho, R. (2019). Neuropsychiatric symptoms of multiple Sclerosis: State of the art. *Psychiatry Investigation*, *16*(12), 877–888. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0106>
- Simó-Castelló, M., Alcalá, C., Mathur, D., López-Rodas, G., Marti, M. B., & Casanova, B. (2015). Immunodetection of oligoclonal bands in serum and CSF of Multiple Sclerosis patients. *Annals of Neurosciences*, *22*(1), 54. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.220213>
- Simpson, S., Jr, Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I., & Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *82*(10), 1132–1141. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2011.240432>
- Simpson, S., Jr, Taylor, B., Blizzard, L., Ponsonby, A.-L., Pittas, F., Tremlett, H., Dwyer, T., Gies, P., & van der Mei, I. (2010). Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *68*(2), 193–203. <https://doi.org/10.1002/ana.22043>
- Simpson, S., Jr, Wang, W., Otahal, P., Blizzard, L., van der Mei, I. A. F., & Taylor, B. V. (2019). Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *90*(11), 1193–1200. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320189>
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual (revised)*. Western Psychological Services.
- Smith, S. J., & Young, C. A. (2000). The role of affect on the perception of disability in multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*, *14*(1), 50–54. <https://doi.org/10.1191/026921500676724210>
- Smoller, J. W. (2016). The genetics of stress-related disorders: PTSD, depression, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *41*(1), 297–319. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.266>
- Sociedad Española de Neurología (SEN). (2023). *Manual de práctica clínica en Esclerosis Múltiple, NMO y MOGAD*. <https://www.sen.es/profesionales/guias-y-protocolos>
- Soilu-Hänninen, M., Aivo, J., Lindström, B.-M., Elovaara, I., Sumelahti, M.-L., Färkkilä, M., Tienari, P., Atula, S., Sarasoja, T., Herrala, L., Keskinarkaus, I., Kruger, J., Kallio, T., Rocca, M. A., & Filippi, M. (2012). A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *83*(5), 565–571. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301876>

- Solaro, C., Trabucco, E., Signori, A., Martinelli, V., Radaelli, M., Centonze, D., Rossi, S., Grasso, M. G., Clemenzi, A., Bonavita, S., D'Ambrosio, A., Patti, F., D'Amico, E., Cruccu, G., & Truini, A. (2016). Depressive symptoms correlate with disability and disease course in multiple sclerosis patients: An Italian multi-center study using the Beck Depression Inventory. *PloS One*, *11*(9), e0160261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160261>
- Solà-Valls, N., Vicente-Pascual, M., Blanco, Y., Solana, E., Llufríu, S., Martínez-Heras, E., Martínez-Lapiscina, E. H., Sepúlveda, M., Pulido-Valdeolivas, I., Zubizarreta, I., & Saiz, A. (2019). Spanish validation of the telephone assessed Expanded Disability Status Scale and Patient Determined Disease Steps in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *27*, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.11.018>
- Sollom, A. C., & Kneebone, I. I. (2007). Treatment of depression in people who have multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *13*(5), 632–635. <https://doi.org/10.1177/1352458507072384>
- Sonder, J. M., Burggraaff, J., Knol, D. L., Polman, C. H., & Uitdehaag, B. M. J. (2014). Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *20*(4), 481–488. <https://doi.org/10.1177/1352458513501570>
- Soria, C., Prieto, L., Lázaro, E., & Ubeda, A. (2023). Factors associated with therapeutic adherence in multiple sclerosis in Spain. *Patient Preference and Adherence*, *17*, 679–688. <https://doi.org/10.2147/PPA.S401962>
- Spain, L. A., Tubridy, N., Kilpatrick, T. J., Adams, S. J., & Holmes, A. C. N. (2007). Illness perception and health-related quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *116*(5), 293–299. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00895.x>
- Sparaco, M., Lavorgna, L., & Bonavita, S. (2021). Psychiatric disorders in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *268*(1), 45–60. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09426-6>
- Sparaco, M., Miele, G., Lavorgna, L., Abbadessa, G., & Bonavita, S. (2022). Association between relapses, stress, and depression in people with multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *43*(5), 2935–2942. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05917-z>
- Spielberger, C. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press.
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7: The GAD-7. *Archives of*

- Internal Medicine*, 166(10), 1092–1097.
<https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>
- Srikajon, J., Siritho, S., Ngamsombat, C., Prayoonwiwat, N., Chirapapaisan, N., & Siriraj Neuroimmunology Research Group. (2018). Differences in clinical features between optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders and in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 4(3), 2055217318791196. <https://doi.org/10.1177/2055217318791196>
- Stampanoni Bassi, M., Iezzi, E., Buttari, F., Gilio, L., Simonelli, I., Carbone, F., Micillo, T., De Rosa, V., Sica, F., Furlan, R., Finardi, A., Fantozzi, R., Storto, M., Bellantonio, P., Pirollo, P., Di Lemme, S., Musella, A., Mandolesi, G., Centonze, D., & Matarese, G. (2020). Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 26(10), 1237–1246.
<https://doi.org/10.1177/1352458519853473>
- Starcevic, V. (2014). The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14(11), 1275–1286.
<https://doi.org/10.1586/14737175.2014.963057>
- Stein, D. & Vythilingum, B. (2015). *Anxiety Disorders and Gender*. Springer
- Stern, A. F. (2014). The hospital anxiety and depression scale. *Occupational Medicine*, 64(5), 393–394. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqu024>
- Stojanov, A., Malobabic, M., Milosevic, V., Stojanov, J., Vojinovic, S., Stanojevic, G., & Stevic, M. (2020). Psychological status of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during coronavirus disease-2019 outbreak. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 45(102407), 102407.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102407>
- Strober, L. B., Bruce, J. M., Arnett, P. A., Alschuler, K. N., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., Lebkuecher, A., Di Benedetto, M., Cozart, J., Thelen, J., Guty, E., & Román, C. A. F. (2020). Tired of not knowing what that fatigue score means? Normative data of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 46(102576), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102576>
- Strober, L. B., Bruce, J. M., Arnett, P. A., Alschuler, K. N., Lebkuecher, A., Di Benedetto, M., Cozart, J., Thelen, J., Guty, E., & Roman, C. (2020). A new look at an old test: Normative data of the symbol digit modalities test -Oral version. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 43(102154), 102154.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102154>
- Strober, L., DeLuca, J., Benedict, R. H. B., Jacobs, A., Cohen, J. A., Chiaravalloti, N., Hudson, L. D., Rudick, R. A., LaRocca, N. G., & Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium (MSOAC). (2019). Symbol Digit Modalities Test: A valid

- clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 25(13), 1781–1790. <https://doi.org/10.1177/1352458518808204>
- Stuke, H., Hanken, K., Hirsch, J., Klein, J., Wittig, F., Kastrup, A., & Hildebrandt, H. (2016). Cross-sectional and longitudinal relationships between depressive symptoms and brain atrophy in MS patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 622. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00622>
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Sumowski, J. F., Benedict, R., Enzinger, C., Filippi, M., Geurts, J. J., Hamalainen, P., Hulst, H., Inglese, M., Leavitt, V. M., Rocca, M. A., Rosti-Otajarvi, E. M., & Rao, S. (2018). Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*, 90(6), 278–288. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>
- Sundgren, M., Maurex, L., Wahlin, Å., Piehl, F., & Brismar, T. (2013). Cognitive impairment has a strong relation to nonsomatic symptoms of depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 28(2), 144–155. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs113>
- Swanton, J. K., Fernando, K., Dalton, C. M., Miszkiel, K. A., Thompson, A. J., Plant, G. T., & Miller, D. H. (2006). Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(7), 830–833. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.073247>
- Swanton, Josephine K., Rovira, A., Tintore, M., Altmann, D. R., Barkhof, F., Filippi, M., Huerga, E., Miszkiel, K. A., Plant, G. T., Polman, C., Rovaris, M., Thompson, A. J., Montalban, X., & Miller, D. H. (2007). MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurology*, 6(8), 677–686. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70176-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70176-X)
- Tanguay Bernard, M.-M., Luc, M., Carrier, J.-D., Fournier, L., Duhoux, A., Côté, E., Lessard, O., Gibeault, C., Bocti, C., & Roberge, P. (2018). Patterns of benzodiazepines use in primary care adults with anxiety disorders. *Heliyon*, 4(7), e00688. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00688>
- Tan-Kristanto, S., & Kiropoulos, L. A. (2015). Resilience, self-efficacy, coping styles and depressive and anxiety symptoms in those newly diagnosed with multiple sclerosis. *Psychology, Health & Medicine*, 20(6), 635–645. <https://doi.org/10.1080/13548506.2014.999810>
- Tanriverdi, D., Okanli, A., Sezgin, S., & Ekinci, M. (2010). Quality of life in patients with multiple sclerosis in Turkey: relationship to depression and fatigue. *The Journal*

- of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses, 42(5), 267–273. <https://doi.org/10.1097/jnn.0b013e3181ecb019>
- Tarasiuk, J., Kapica-Topczewska, K., Czarnowska, A., Chorąży, M., Kochanowicz, J., & Kułakowska, A. (2022). Co-occurrence of fatigue and depression in people with multiple sclerosis: A mini-review. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.817256>
- Tarrants, M., Oleen-Burkey, M., Castelli-Haley, J., & Lage, M. J. (2011). The impact of comorbid depression on adherence to therapy for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis International*, 2011, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2011/271321>
- Taştekin, N., Kırşavoğlu, B., & Yalçın, M. (2018). Steroid-induced psychotic depression in a multiple sclerosis patient. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 28, 263-264.
- Taylor, K. L., Simpson, S., Jr, Jelinek, G. A., Neate, S. L., De Livera, A. M., Brown, C. R., O’Kearney, E., Marck, C. H., & Weiland, T. J. (2018). Longitudinal associations of modifiable lifestyle factors with positive depression-screen over 2.5-years in an international cohort of people living with multiple sclerosis. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 526. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00526>
- Taylor, M. J., Freemantle, N., Geddes, J. R., & Bhagwagar, Z. (2006). Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1217–1223. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1217>
- Tedeholm, H., Lycke, J., Skoog, B., Lisovskaja, V., Hillert, J., Dahle, C., Fagius, J., Fredrikson, S., Landtblom, A.-M., Malmeström, C., Martin, C., Piehl, F., Runmarker, B., Stawiarz, L., Vrethem, M., Nerman, O., & Andersen, O. (2013). Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Multiple Sclerosis*, 19(6), 765–774. <https://doi.org/10.1177/1352458512463764>
- Terrill, A. L., Hartoonian, N., Beier, M., Salem, R., & Alschuler, K. (2015). The 7-item generalized anxiety disorder scale as a tool for measuring generalized anxiety in multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 17(2), 49–56. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-008>
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993). Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 43(4), 655–661. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.655>
- Théaudin, M., Romero, K., & Feinstein, A. (2016). In multiple sclerosis anxiety, not depression, is related to gender. *Multiple Sclerosis*, 22(2), 239–244. <https://doi.org/10.1177/1352458515588582>

- Thielscher, C., Thielscher, S., & Kostev, K. (2013). The risk of developing depression when suffering from neurological diseases. *German Medical Science: GMS e-Journal*, *11*, Doc02. <https://doi.org/10.3205/000170>
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*, *17*(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30470-2)
- Thormann, A., Sørensen, P. S., Koch-Henriksen, N., Laursen, B., & Magyari, M. (2017). Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology*, *89*(16), 1668–1675. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004508>
- Tinghög, P., Björkenstam, C., Carstensen, J., Jansson, C., Glaser, A., Hillert, J., & Alexanderson, K. (2014). Co-morbidities increase the risk of disability pension among MS patients: a population-based nationwide cohort study. *BMC Neurology*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-117>
- Tintoré, M., Rovira, A., Martínez, M. J., Río, J., Díaz-Villoslada, P., Brieva, L., Borrás, C., Grivé, E., Capellades, J., & Montalban, X. (2000). Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *21*(4), 702–706.
- Tintoré, M., Rovira, À., Río, J., Otero-Romero, S., Arrambide, G., Tur, C., Comabella, M., Nos, C., Arévalo, M. J., Negrotto, L., Galán, I., Vidal-Jordana, A., Castelló, J., Palavra, F., Simon, E., Mitjana, R., Auger, C., Sastre-Garriga, J., & Montalban, X. (2015). Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, *138*, 1863–1874. <https://doi.org/10.1093/brain/awv105>
- Tisavipat, N., Siritho, S., Prayoonwiwat, N., & Jitprapaikulsan, J. (2020). Cannabis extract for the treatment of painful tonic spasms in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *44*(102278), 102278. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102278>
- Toschi, N., Cerdá, A. C., Treaba, C. A., Barletta, V., Herranz, E., Mehndiratta, A., Canals, S., Mainero, C., & De Santis, S. (2022). A translational MRI approach to validate acute axonal damage detection in multiple sclerosis. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.04.27.489694>
- Treadaway, K., Cutter, G., Salter, A., Lynch, S., Simsarian, J., Corboy, J., Jeffery, D., Cohen, B., Mankowski, K., Guarnaccia, J., Schaeffer, L., Kanter, R., Brandes, D., Kaufman, C., Duncan, D., Marder, E., Allen, A., Harney, J., Cooper, J., ... Frohman, E. M.

- (2009). Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *Journal of Neurology*, *256*(4), 568–576. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0096-y>
- Tremlett, H., Yousefi, M., Devonshire, V., Rieckmann, P., Zhao, Y., & UBC Neurologists. (2009). Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*, *73*(20), 1616–1623. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c1e44f>
- Tremlett, Helen, Zhao, Y., Rieckmann, P., & Hutchinson, M. (2010). New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*, *74*(24), 2004–2015. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e3973f>
- Tyson, S. F., & Brown, P. (2014). How to measure pain in neurological conditions? A systematic review of psychometric properties and clinical utility of measurement tools. *Clinical Rehabilitation*, *28*(7), 669–686. <https://doi.org/10.1177/0269215513514231>
- Tzelepis, G. E., & McCool, F. D. (2015). Respiratory dysfunction in multiple sclerosis. *Respiratory Medicine*, *109*(6), 671–679. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.01.018>
- Tzellos, S., & Farrell, P. J. (2012). Epstein-barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens*, *1*(2), 156–174. <https://doi.org/10.3390/pathogens1020156>
- Uhde, T. W., Cortese, B. M., & Vedeniapin, A. (2009). Anxiety and sleep problems: emerging concepts and theoretical treatment implications. *Current Psychiatry Reports*, *11*(4), 269–276. <https://doi.org/10.1007/s11920-009-0039-4>
- Uhr, L., Rice, D. R., & Mateen, F. J. (2021). Sociodemographic and clinical factors associated with depression, anxiety, and general mental health in people with multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *56*(103327), 103327. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103327>
- Urits, I., Adamian, L., Fiocchi, J., Hoyt, D., Ernst, C., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2019). Advances in the understanding and management of chronic pain in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Current Pain and Headache Reports*, *23*(8), 59. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0800-2>
- Valentine, T. R., Alschuler, K. N., Ehde, D. M., & Kratz, A. L. (2022). Prevalence, co-occurrence, and trajectories of pain, fatigue, depression, and anxiety in the year following multiple sclerosis diagnosis. *Multiple Sclerosis*, *28*(4), 620–631. <https://doi.org/10.1177/13524585211023352>
- Van der Hiele, K., Spliethoff-Kamminga, N. G., Ruimschotel, R. P., Middelkoop, H. A., & Visser, L. H. (2012). Daily hassles reported by Dutch multiple sclerosis patients.

- Journal of the Neurological Sciences*, 320(1–2), 85–90.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.06.023>
- Van Schependom, J., D'hooghe, M. B., Cleynhens, K., D'hooge, M., Haelewyck, M.-C., De Keyser, J., & Nagels, G. (2015). Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple Sclerosis*, 21(1), 83–91.
<https://doi.org/10.1177/1352458514537012>
- Vasanthaprasad, V., Khurana, V., Vadapalle, S., Palace, J., & Adlard, N. (2022). Systematic literature review and meta-analysis of the prevalence of secondary progressive multiple sclerosis in the USA, Europe, Canada, Australia, and Brazil. *BMC Neurology*, 22(1), 301. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02820-0>
- Veauthier, C., & Paul, F. (2012). Fatigue in multiple sclerosis: which patient should be referred to a sleep specialist? *Multiple Sclerosis*, 18(2), 248–249.
<https://doi.org/10.1177/1352458511411229>
- Veauthier, C., Gaede, G., Radbruch, H., Wernecke, K.-D., & Paul, F. (2015). Sleep disorders reduce health-related quality of Life in multiple sclerosis (Nottingham Health Profile data in patients with multiple sclerosis). *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), 16514–16528.
<https://doi.org/10.3390/ijms160716514>
- Verdier-Taillefer, M. H., Gourlet, V., Fuhrer, R., & Alperovitch, A. (2001). Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies-Depression scale in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 20(4), 262–267.
<https://doi.org/10.1159/000054800>
- Vickrey, B. G., Hays, R. D., Harooni, R., Myers, L. W., & Ellison, G. W. (1995). A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality-of-Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 4(3), 187–206. <https://doi.org/10.1007/bf02260859>
- Viguera, A. C., Fan, Y., Thompson, N. R., Lapin, B., Chaitoff, A., Griffith, S. D., Miller, D. M., Jehi, L., & Katzan, I. L. (2018). Prevalence and predictors of depression among patients with epilepsy, stroke, and multiple sclerosis using the Cleveland Clinic Knowledge Program within the Neurological Institute. *Psychosomatics*, 59(4), 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.12.003>
- Vilagut, G., Forero, C. G., Barbaglia, G., & Alonso, J. (2016). Screening for depression in the general population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A systematic review with meta-analysis. *PloS One*, 11(5), e0155431.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155431>
- Visser, L. A., Louapre, C., Uyl-de Groot, C. A., & Redekop, W. K. (2021). Health-related quality of life of multiple sclerosis patients: a European multi-country study.

- Archives Belges de Sante Publique [Archives of Public Health]*, 79(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13690-021-00561-z>
- Von Glischinski, M., von Brachel, R., & Hirschfeld, G. (2019). How depressed is “depressed”? A systematic review and diagnostic meta-analysis of optimal cut points for the Beck Depression Inventory revised (BDI-II). *Quality of Life Research: An International Journal of Quality-of-Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 28(5), 1111–1118. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-2050-x>
- Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis*, 26(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Wang, X., Cheng, B., Luo, Q., Qiu, L., & Wang, S. (2018). Gray matter structural alterations in social anxiety disorder: A voxel-based meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 449. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00449>
- Warren, S. A., Turpin, K. V. L., Pohar, S. L., Jones, C. A., & Warren, K. G. (2009). Comorbidity and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 11(1), 6–16. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-11.1.6>
- Washington, F., & Langdon, D. (2022). Factors affecting adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: systematic review. *Journal of Neurology*, 269(4), 1861–1872. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10850-w>
- Watson, J. B., & Rayner, R. (1920). Conditioned emotional reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 3, 1–14.
- Watson, J. B., & Rayner, R. (2000). Conditioned emotional reactions. *The American Psychologist*, 55(3), 313–317. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.55.3.313>
- Watson, T. M., Ford, E., Worthington, E., & Lincoln, N. B. (2014). Validation of mood measures for people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 16(2), 105–109. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2013-013>
- Wattjes, M. P., Ciccarelli, O., Reich, D. S., Banwell, B., de Stefano, N., Enzinger, C., Fazekas, F., Filippi, M., Frederiksen, J., Gasperini, C., Hacoen, Y., Kappos, L., Li, D. K. B., Mankad, K., Montalban, X., Newsome, S. D., Oh, J., Palace, J., Rocca, M. A., ... North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. (2021). 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 20(8), 653–670. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00095-8)

- Waubant, E., Lucas, R., Mowry, E., Graves, J., Olsson, T., Alfredsson, L., & Langer-Gould, A. (2019). Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *6*(9), 1905–1922. <https://doi.org/10.1002/acn3.50862>
- Weiland, T. J., Jelinek, G. A., Marck, C. H., Hadgkiss, E. J., van der Meer, D. M., Pereira, N. G., & Taylor, K. L. (2015). Clinically significant fatigue: Prevalence and associated factors in an international sample of adults with multiple sclerosis recruited via the internet. *PLoS One*, *10*(2), e0115541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115541>
- Weinshenker, B. G., Rice, G. P. A., Noseworthy, J. H., Carriere, W., Baskerville, J., & Ebers, G. C. (1991). The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study: 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain: A Journal of Neurology*, *114*(2), 1045–1056. <https://doi.org/10.1093/brain/114.2.1045>
- Westerdahl, E., Gunnarsson, M., Wittrin, A., & Nilsagård, Y. (2021). Pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis International*, *2021*, 5532776. <https://doi.org/10.1155/2021/5532776>
- WHOQOL Group. (1995). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine* (1982), *41*(10), 1403–1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)
- Wilken, J. A., & Sullivan, C. (2007). Recognizing and treating common psychiatric disorders in multiple sclerosis. *The Neurologist*, *13*(6), 343–354. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31806dc2e8>
- Williams, R. M., Turner, A. P., Hatzakis, M., Jr, Bowen, J. D., Rodriguez, A. A., & Haselkorn, J. K. (2005). Prevalence and correlates of depression among veterans with multiple sclerosis. *Neurology*, *64*(1), 75–80. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148480.31424.2A>
- Wolinsky, J. S., Arnold, D. L., Brochet, B., Hartung, H.-P., Montalban, X., Naismith, R. T., Manfrini, M., Overell, J., Koendgen, H., Sauter, A., Bennett, I., Hubeaux, S., Kappos, L., & Hauser, S. L. (2020). Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, *19*(12), 998–1009. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30342-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30342-2)
- Wood, B., van der Mei, I. A. F., Ponsonby, A.-L., Pittas, F., Quinn, S., Dwyer, T., Lucas, R. M., & Taylor, B. V. (2013). Prevalence and concurrence of anxiety, depression, and fatigue over time in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *19*(2), 217–224. <https://doi.org/10.1177/1352458512450351>

- Wu, Y., Zhong, Y., Ma, Z., Lu, X., Zhang, N., Fox, P. T., & Wang, C. (2018). Gray matter changes in panic disorder: A voxel-based meta-analysis and meta-analytic connectivity modeling. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, *282*, 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.09.009>
- Yilmaz, A.T., & Ozdelikara, A. (2022). The effect on the anxiety level of the social support given to multiple sclerosis patients. *Perspectives in Psychiatric Care*, *58*(1), 411–417. <https://doi.org/10.1111/ppc.12807>
- Yilmazer, C., Lamers, I., Solaro, C., & Feys, P. (2022). Clinical perspective on pain in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *28*(4), 502–511. <https://doi.org/10.1177/1352458520952015>
- You, Y., Klistorner, A., Thie, J., & Graham, S. L. (2011). Latency delay of visual evoked potential is a real measurement of demyelination in a rat model of optic neuritis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *52*(9), 6911–6918. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7434>
- Young, E., & Korszun, A. (2010). Sex, trauma, stress hormones and depression. *Molecular Psychiatry*, *15*(1), 23–28. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.94>
- Ysraelit, M. C., Fiol, M. P., Gaitán, M. I., & Correale, J. (2017). Quality of life assessment in multiple sclerosis: Different perception between patients and neurologists. *Frontiers in Neurology*, *8*, 729. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00729>
- Yuan, X., Guo, L., Jiang, C., Yang, X., & Huang, J. (2021). The effect of different administration time and dosage of vitamin D supplementation in patients with multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroimmunomodulation*, *28*(3), 118–128. <https://doi.org/10.1159/000515131>
- Yusuf, F. L. A., Ng, B. C., Wijnands, J. M. A., Kingwell, E., Marrie, R. A., & Tremlett, H. (2020). A systematic review of morbidities suggestive of the multiple sclerosis prodrome. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *20*(8), 799–819. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1746645>
- Zabad, R. K., Patten, S. B., & Metz, L. M. (2005). The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology*, *64*(2), 359–360. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149760.64921.AA>
- Zafeiropoulos, P., Katsanos, A., Kitsos, G., Stefaniotou, M., & Asproudis, I. (2021). The contribution of multifocal visual evoked potentials in patients with optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, *142*(3), 283–292. <https://doi.org/10.1007/s10633-020-09799-4>
- Zeng, X., Dorstyn, D. S., Edwards, G., & Kneebone, I. (2023). The prevalence of insomnia in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *101842*, 101842. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101842>

- Zhang, Y., Xu, Y., Xu, T., Yin, H., Zhu, Y., Peng, B., & Cui, L. (2020). Prediction of long-term disability in Chinese patients with multiple sclerosis: A prospective cohort study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 46(102461), 102461. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102461>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- Zorzon, M., de Masi, R., Nasuelli, D., Ukmar, M., Mucelli, R. P., Cazzato, G., Bratina, A., & Zivadinov, R. (2001). Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *Journal of Neurology*, 248(5), 416-421. <https://doi.org/10.1007/s004150170184>
- Zorzon, M., Zivadinov, R., Nasuelli, D., Dolfini, P., Bosco, A., Bratina, A., Tommasi, M. A., Locatelli, L., & Cazzato, G. (2003). Risk factors of multiple sclerosis: a case-control study. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 24(4), 242-247. <https://doi.org/10.1007/s10072-003-0147-6>

ANEXOS

8. ANEXOS

8.1. Anexo I: Consentimiento Informado

Hoja de Información al Paciente

Título del estudio: Afectaciones psiquiátricas en pacientes con esclerosis múltiple. Asociación entre ansiedad, depresión y marcadores de la actividad clínica de la enfermedad.

Estamos realizando un estudio dirigido a enfermos de esclerosis múltiple (EM), enfermedad en la que es frecuente encontrar síntomas psiquiátricos concomitantes tales, como ansiedad, depresión, fatiga, insomnio, etc.

Queremos informarle y pedirle permiso para participar en la investigación clínica que desde el servicio de neurología y psiquiatría estamos realizando. En este estudio se pretende detectar la aparición de síntomas psiquiátricos tales como los ya descritos en pacientes con diagnóstico previo de EM. Para ello se pasarán una serie de escalas que son habituales en la práctica clínica habitual a los pacientes de EM que de forma voluntaria deseen participar. Además, en aquellos pacientes que obtengan una puntuación elevada, en ambas escalas de depresión Beck y Hamilton, si lo desean serán valorados y seguidos por un psiquiatra participante en el estudio.

Antes de que acepte participar en este estudio, es importante que comprenda por qué se va a realizar esta investigación y en qué consistirá. Por favor, lea esta información con detenimiento y pregunte todo lo que no entienda. Tómese su tiempo para decidir si desea o no participar. Su decisión no afectará a la atención médica que reciba ni al tratamiento que pueda necesitar. Si desea participar, su médico le pedirá que confirme por escrito que ha leído y comprendido la información contenida en este documento, que todas sus dudas han quedado resueltas y que acepta que sus datos sean recogidos. Se le entregará una copia de este documento por si desea volver a consultarlo.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

Conocer las posibles afectaciones psiquiátricas en pacientes con esclerosis múltiple. Ver si hay una asociación entre ansiedad, depresión y marcadores de la actividad clínica de la enfermedad. En caso de que se encuentren puntuaciones patológicas en las escalas administradas, se intentará tratar dichos síntomas para poder mejorar así la calidad de vida de los pacientes con EM y mejorar la evolución de la enfermedad.

¿Estoy obligado a participar?

Usted puede decidir voluntariamente si desea o no que sus datos sean utilizados con fines de investigación.

Si accede a tomar parte en el estudio, se le entregará este documento informativo para que lo guarde y se le pedirá que firme un formulario de consentimiento. Esta decisión no afectará a los cuidados que reciba ni a su tratamiento.

¿Qué sucederá si participo?

Si accede a participar en el estudio, deberá cumplimentar unos cuestionarios sobre calidad de vida, fatiga, ansiedad, cognición, depresión, etc. De los que se le dará y comentará los resultados con usted. Si a raíz de dichos datos se precisase de otra entrevista se le comunicara.

¿Cuáles son las ventajas de participar?

Analizando la información recogida, podremos conocer las características de la muestra participante y realizar los esfuerzos necesarios para garantizar el mejor seguimiento y calidad de vida posible a nuestros pacientes.

¿Cuáles son los inconvenientes de participar?

Ninguno. No tendrá que acudir a ninguna visita adicional si no desea seguimiento por parte de nuestro servicio.

¿Será confidencial mi participación en el estudio?

En cumplimiento con lo establecido en el Real Decreto-ley 5/2018, de 27 de julio que actualiza la Ley de Protección de Datos LO 15/99, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, sus datos médicos serán confidenciales. Su médico los recogerá de forma anónima. Esto significa que no se utilizará su nombre. Sus datos médicos sólo se identificarán mediante un código numérico. Se adoptarán las medidas oportunas para garantizar la debida protección de los datos en todo momento, sin violación alguna de la confidencialidad. Ni usted ni ninguna otra persona que pueda ver los resultados del estudio podrán identificar a las personas que han participado en el mismo.

¿Qué se hará con los resultados del estudio?

Si los resultados de la investigación llegan a publicarse, su identidad será confidencial. Si es necesario referirse a usted, se utilizarán códigos numéricos que no permitan su identificación.

¿Quién organiza la investigación?

El estudio está organizado por el Servicio de Neurología y psiquiatría del Hospital Morales Meseguer, sin la participación de ninguna entidad privada ni de la industria farmacéutica. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto, no recibiendo tampoco compensación económica alguna por participar en el mismo.

Información adicional

Si desea comentar en algún momento con detalle este estudio, puede dirigirse al

Dr. D. _____ en el teléfono _____

Gracias por su atención. Si accede a participar en este estudio, su médico le entregará una copia de esta hoja de información para el paciente y una copia firmada del formulario del consentimiento.

Formulario de Consentimiento Informado

Título del estudio: “Afectaciones psiquiátricas en pacientes con esclerosis múltiple. Asociación entre ansiedad, depresión y marcadores de la actividad clínica de la enfermedad.”

Nombre del médico: Dr. _____

Por favor, marque las casillas correspondientes:

1. Confirmando que he leído y comprendido la hoja informativa del estudio. Se me ha entregado una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento y la hoja de información para el paciente. Se me ha concedido tiempo y la oportunidad de formular preguntas sobre el estudio y todas ellas han quedado contestadas.	
2. Comprendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirar el consentimiento, sin que ello afecte a mis derechos legales ni a mi tratamiento médico en el futuro.	
3. Soy consciente de que, al participar en el estudio, se recogerán y procesarán datos personales confidenciales. Se me ha informado con detalle de los motivos por los que se recogen y procesan estos datos y de quien tendrá acceso a estos. Los datos de mi persona estarán protegidos según lo establecidos conforme al Real Decreto-ley 5/2018, de 27 de julio que actualiza la Ley de Protección de Datos LO 15/99, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal	
4. Comprendo que mis ficheros médicos podrán ser revisados por las personas designadas por los investigadores implicados en este estudio si ello es importante para la investigación. Concedo permiso a estas personas para acceder a estos ficheros.	
5. Accedo a participar en el estudio mencionado y autorizo la recogida, procesamiento y transferencia de mis datos personales.	

Nombre del paciente: _____

Fecha: __/__/__

Firma:

Confirmando que he explicado la naturaleza, los objetivos y los efectos previsibles del estudio a la persona cuyo nombre figura arriba. La persona expresó su consentimiento firmando y fechando este documento.

Nombre del médico: _____

Fecha: __/__/__

Firma:

Ejemplar para el paciente

Formulario de Consentimiento Informado

Título del estudio: Afectaciones psiquiátricas en pacientes con esclerosis múltiple. Asociación entre ansiedad, depresión y marcadores de la actividad clínica de la enfermedad.

Nombre del médico: Dr. _____

Por favor, marque las casillas correspondientes:

1. Confirmando que he leído y comprendido la hoja informativa del estudio. Se me ha entregado una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento y la hoja de información para el paciente. Se me ha concedido tiempo y la oportunidad de formular preguntas sobre el estudio y todas ellas han quedado contestadas.	
2. Comprendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirar el consentimiento, sin que ello afecte a mis derechos legales ni a mi tratamiento médico en el futuro.	
3. Soy consciente de que, al participar en el estudio, se recogerán y procesarán datos personales confidenciales. Se me ha informado con detalle de los motivos por los que se recogen y procesan estos datos y de quien tendrá acceso a estos. Los datos de mi persona estarán protegidos según lo establecidos conforme al Real Decreto-ley 5/2018, de 27 de julio que actualiza la Ley de Protección de Datos LO 15/99, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal	
4. Comprendo que mis ficheros médicos podrán ser revisados por las personas designadas por los investigadores implicados en este estudio si ello es importante para la investigación. Concedo permiso a estas personas para acceder a estos ficheros.	
5. Accedo a participar en el estudio mencionado y autorizo la recogida, procesamiento y transferencia de mis datos personales.	

Nombre del paciente: _____

Fecha: ___/___/___

Firma:

Confirmando que he explicado la naturaleza, los objetivos y los efectos previsibles del estudio a la persona cuyo nombre figura arriba. La persona expresó su consentimiento firmando y fechando este documento.

Nombre del médico: _____

Fecha: ___/___/___

Firma:

Ejemplar para el investigador

8.2. Anexo II: Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS)

Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.

Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

Escala Funcional (FS)

Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

+ . añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólomente signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.

- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga
 - 1. función normal.
 - 2. ligero titubeo, urgencia o retención.
 - 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal.
 - 6. incontinencia diaria.
 - 7. catéter vesical.
- Intestino
 - 1. función normal.
 - 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
 - 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal pero no a diario.
 - 6. ningún control intestinal.
 - 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

- es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
 - 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
 - 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 sóloamente.
 - 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
 - 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
 - 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
 - 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
 - 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
 - 10= muerte por esclerosis múltiple.

8.3. Anexo III: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga en la EM (MFIS)

Nombre _____ Edad _____

Fecha _____

Por favor, lea las siguientes preguntas relacionadas con su fatiga, y señale la respuesta que considere más apropiada. Señale únicamente una respuesta para cada pregunta. Si tiene dudas de cómo contestar a alguna pregunta, por favor pida ayuda.

Durante las últimas cuatro semanas, debido a mi fatiga...	Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
He estado menos alerta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He tenido dificultades para prestar atención durante largos períodos de tiempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No he podido pensar claramente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He estado torpe y descoordinado/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He estado olvidadizo/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He tenido que bajar el ritmo en mis actividades físicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He tenido menos motivación para realizar actividades que requieran esfuerzo físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He estado menos motivado para participar en actividades sociales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He tenido una capacidad limitada para realizar tareas fuera de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tengo problemas para mantener un esfuerzo físico durante largos períodos de tiempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He tenido dificultad para tomar decisiones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

He estado menos motivado para realizar actividades que requieran pensar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He sentido mis músculos débiles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No me he encontrado bien físicamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He tenido problemas para terminar tareas que requieren pensar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He tenido dificultad para ordenar mis pensamientos cuando realizaba tareas en casa o en el trabajo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He tenido más dificultades para completar tareas que requieren esfuerzo físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mi pensamiento está enlentecido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He tenido problemas para concentrarme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He limitado mis actividades físicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He necesitado descansar con mayor frecuencia o por períodos de tiempo más largos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8.4. Anexo IV: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI)

Nombre: Fecha: Edad:

Instrucciones:

Las siguientes cuestiones sólo tienen que ver con sus hábitos de sueño durante el **último** mes. En sus respuestas debe reflejar cual ha sido su comportamiento durante la mayoría de los días y noches del pasado mes. Por favor, conteste a todas las cuestiones. Escriba sólo una respuesta para cada pregunta.

1.- Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse? (Marque con una X la casilla correspondiente)

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3

2.- ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes?

(Marque con una X la casilla correspondiente)

Menos de 15 min	Entre 16-30 min	Entre 31-60 min	Más de 60 min

3.- Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana? (Marque con una X la casilla correspondiente)

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3

4.- ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes?

Más de 7 horas	Entre 6 y 7 horas	Entre 5 y 6 horas	Menos de 5 horas

5.-Durante el último mes, cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:

a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

b) Despertarse durante la noche o de madrugada:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

c) Tener que levantarse para ir al servicio:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

d) No poder respirar bien:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

e) Toser o roncar ruidosamente:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

f) Sentir frío:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

g) Sentir demasiado calor:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

h) Tener pesadillas o malos sueños:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

i) Sufrir dolores:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

j) Otras razones. Por favor describalas:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

6) Durante el último mes, ¿cómo valoraría en conjunto, la calidad de su sueño?

Muy buena

Bastante buena

Bastante mala

Muy mala

7) Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

8) Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

9) Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el tener ánimos para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?

Ningún problema

Sólo un leve problema

Un problema

Un grave problema

10) ¿Duerme usted solo o acompañado?

Solo

Con alguien en otra habitación

En la misma habitación, pero en otra cama

En la misma cama

8.5. Anexo V: Escala de Somnolencia de Epworth (ESS)

Nombre: Fecha: Edad:

Este cuestionario pretende valorar la facilidad para amodorrarse o quedarse dormido en cada una de las diferentes situaciones. Aunque no haya vivido alguna de estas situaciones recientemente, intente imaginar cómo le habría afectado. Marque con un redondel la opción que considere más adecuada en cada caso. Sólo puede marcar una respuesta para cada pregunta.

Situación

Probabilidad de que le dé sueño

1.- Sentado y leyendo

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

2.- Viendo la televisión

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

3.- Sentado, inactivo en un lugar público (ej: cine, teatro, conferencia, etc.)

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

4.- Como pasajero de un coche en un viaje de 1 hora sin paradas

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño

c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

5.- Estirado para descansar al mediodía cuando las circunstancias lo permiten

a) Nunca tengo sueño

b) Ligera probabilidad de tener sueño

c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

6.- Sentado y hablando con otra persona

a) Nunca tengo sueño

b) Ligera probabilidad de tener sueño

c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

7.- Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol

a) Nunca tengo sueño

b) Ligera probabilidad de tener sueño

c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

8.- En un coche, estando parado por el tránsito unos minutos (ej., semáforo, retención, etc.)

a) Nunca tengo sueño

b) Ligera probabilidad de tener sueño

c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

8.6. Anexo VI: Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple (MSQOL-54)

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una cruz la casilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

ACTIVIDADES	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
3. <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
4. <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
5. Coger o llevar la bolsa de la compra	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
6. Subir <u>varios</u> pisos por la escalera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
7. Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
8. Agacharse o arrodillarse	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
9. Caminar <u>un kilómetro o más</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
10. Caminar varios centenares de metros	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
11. Caminar unos 100 metros	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
12. Bañarse o vestirse por sí mismo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
13. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
15. ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16. ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
17. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer, por algún <u>problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19. Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

DOLOR

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
23. se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
24. estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
25. se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
26. se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
27. tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
28. se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
29. se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
30. se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
31. se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
32. se sintió descansado al despertarse por la mañana?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

33. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

SALUD EN GENERAL

Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
34. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
35. Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
36. Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
37. Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

PREOCUPACIÓN POR LOS PROBLEMAS DE SALUD

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
38. estuvo desanimado por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
39. se sintió frustrado por su salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
40. fue su salud una preocupación en su vida?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
41. se sintió agobiado por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

FUNCIÓN COGNITIVA

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
42. le costó concentrarse y pensar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
43. le costó mantener la atención en una actividad durante mucho tiempo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
44. tuvo problemas de memoria?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
45. notaron otras personas, como familiares o amigos que tiene problemas de memoria o concentración?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

FUNCIÓN SEXUAL

Las preguntas que siguen se refieren a su función sexual y su satisfacción con ésta. Por favor, conteste con la mayor exactitud posible refiriéndose sólo a las 4 últimas semanas.

Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto fue para usted un problema cada uno de los siguientes aspectos?

HOMBRE	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
46. Falta de interés sexual	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
47. Dificultad para conseguir o mantener la erección	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
48. Dificultad para tener un orgasmo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
MUJER	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
46. Falta de interés sexual	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
47. Tener una lubricación vaginal insuficiente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
48. Dificultad para tener un orgasmo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

50. En general, durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto estuvo satisfecho con su función sexual?

Muy satisfecho	Algo satisfecho	Ni satisfecho ni insatisfecho	Algo insatisfecho	Muy insatisfecho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

51. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto problemas intestinales (estreñimiento, etc) o urinarios han dificultado sus actividades sociales habituales con familiares, amigos, vecinos u otras personas?







Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

52. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha limitado para disfrutar de la vida?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

CALIDAD DE VIDA

53. En general, ¿cómo valoraría usted su calidad de vida? Marque un número en la escala siguiente:

										
10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La mejor calidad de vida posible					La peor calidad de vida posible, igual o peor que estar muerto					

54. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor cómo se siente con su vida en general?

Horrible	Infeliz	En general, insatisfecho	A veces satisfecho y a veces insatisfecho	En general, satisfecho	Contento	Encantado
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

8.7. Anexo VII: Escala de valoración de la depresión de Hamilton (HDRS)

<i>Ítems</i>	<i>Criterios operativos de valoración</i>
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

11. Ansiedad somática	0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, como: <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones • Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias • Respiratorios: hiperventilación, suspiros • Frecuencia urinaria • Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	0. Ninguno 1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales
13. Síntomas somáticos generales	0. Ninguno 1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad 2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2
14. Síntomas genitales	0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante Síntomas como <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la libido • Trastornos menstruales
15. Hipocondría	0. No la hay 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas
16. Pérdida de peso (completar A o B)	A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación) 0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo) B. Según peso evaluado por el psiquiatra (evaluaciones siguientes) 0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana 2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. 2. Niega que esté enfermo

8.8. Anexo VIII: Escala de valoración de la ansiedad de Hamilton (HARS)

<i>Definición operativa de los ítems</i>	<i>Puntos</i>				
1. <i>Humor ansioso</i> (inquietud, espera de lo peor, aprensión [anticipación temerosa], irritabilidad)	0	1	2	3	4
2. <i>Tensión</i> (sensación de tensión, fatigabilidad, imposibilidad de relajarse, llanto fácil, temblor, sensación de no poder quedarse en un lugar)	0	1	2	3	4
3. <i>Miedos</i> (a la oscuridad, a la gente desconocida, a quedarse solo, a los animales grandes, a las multitudes, etc.)	0	1	2	3	4
4. <i>Insomnio</i> (dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido, sueño no satisfactorio con cansancio al despertar, malos sueños, pesadillas, terrores nocturnos)	0	1	2	3	4
5. <i>Funciones intelectuales</i> (dificultad de concentración, mala memoria)	0	1	2	3	4
6. <i>Humor deprimido</i> (falta de interés, no disfruta con sus pasatiempos, depresión, despertar precoz, variaciones del humor a lo largo del día)	0	1	2	3	4
7. <i>Síntomas somáticos generales (musculares)</i> (dolores y molestias musculares, rigidez muscular, sacudidas clónicas, rechinar de dientes, voz poco firme o insegura)	0	1	2	3	4
8. <i>Síntomas somáticos generales (sensoriales)</i> (zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos o escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo)	0	1	2	3	4
9. <i>Síntomas cardiovasculares</i> (taquicardia, palpitaciones, dolores en el pecho, latidos vasculares, extrasístoles)	0	1	2	3	4
10. <i>Síntomas respiratorios</i> (peso en el pecho o sensación de opresión torácica, sensación de ahogo, suspiros, falta de aire)	0	1	2	3	4
11. <i>Síntomas gastrointestinales</i> (dificultad para tragar, meteorismo, dispepsia, dolor antes o después de comer, sensación de ardor, distensión abdominal, pirosis, náuseas, vómitos, sensación de estómago vacío, cólicos abdominales, borborigmos, diarrea, estreñimiento)	0	1	2	3	4
12. <i>Síntomas genitourinarios</i> (amenorrea, metrorragia, micciones frecuentes, urgencia de la micción, desarrollo de frigidez, eyaculación precoz, impotencia)	0	1	2	3	4
13. <i>Síntomas del sistema nervioso autónomo</i> (sequedad de boca, enrojecimiento, palidez, sudoración excesiva, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección)	0	1	2	3	4
14. <i>Comportamiento durante la entrevista</i> – General: el sujeto se muestra tenso, incómodo, agitación nerviosa de las manos, se frota los dedos, aprieta los puños, inestabilidad, postura cambiante, temblor de manos, ceño fruncido, facies tensa, aumento del tono muscular, respiración jadeante, palidez facial – Fisiológico: traga saliva, eructa, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria superior a 20 resp./min, reflejos tendinosos vivos, temblor, dilatación pupilar, exoftalmía, mioclonías palpebrales	0	1	2	3	4

8.9. Anexo IX: Informe del Comité de Ética



Informe Dictamen Protocolo Favorable Otros Estudios

C.P. No consta - C.I. EST: 06/22

09 de marzo de 2022

CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

CERTIFICA

1º. Que el CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su Reunión del día 09/03/2022, Acta EXTRAORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Estudio: "Afectaciones psiquiátricas en pacientes con esclerosis múltiple. Asociación entre ansiedad, depresión y marcadores de la actividad clínica de la enfermedad".

Código Promotor: No consta Código Interno: EST: 06/22

Promotor: Investigadores

- **Versión Protocolo Evaluada:** Versión 1.0 de Enero de 2022. **Tras Aclaraciones:** Versión 1.1. de Marzo de 2022.
- **Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:**
 - GENERAL / Versión 1.0 de Enero de 2022.
 - **Tras Aclaraciones:** Versión 1.1. de Marzo de 2022.

Fecha Entrada: 25/01/2022. Fecha Entrada ACLARACIONES: 07/03/2022

✦ **Investigador Principal:** Dr. Eladio APARICIO CASTRO, F.E.A., Psiquiatría.

✦ **Coordinador en el Área VI:** Dr. Ramón VILLAVERDE GONZÁLEZ, F.E.A., Sección de Neurología.

1º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

2º. Por lo que este CEIm/CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 09 de Marzo de 2022

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIm-CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Nota: Se recuerda la obligación de:

- Enviar un **informe de seguimiento anual** y el **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente).



**Informe Dictamen Protocolo Favorable
Otros Estudios**

C.P. No consta - C.I. EST: 06/22

09 de marzo de 2022

CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

**RELACIÓN DE MIEMBROS DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEI-CEIm)
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO "JOSÉ MARÍA MORALES MESEGUER"-ÁREA VI**

Presidenta: Dra. María Dolores Nájera Pérez
Especialista de Farmacia Hospitalaria
Miembro del Comité de Ética Asistencial

Vicepresidente: Dr. Juan Belchi Hernández
Especialista Alergología. Jefe de Sección de Alergia.

Secretaria Técnica: Dra. Ana Aranda García
Especialista de Farmacia Hospitalaria.

Vocales:

Facultativos:

Dr. Francisco Piqueras Pérez
Jefe de Servicio de Otorrinolaringología

Dr. José Antonio Macías Cerrolaza
F.E.A de Oncología.

Dra. M^a Luz Amigo Lozano
F.E.A. Servicio Hematología.

Dra. María Martínez Gálvez
F.E.A. Servicio de Radiodiagnóstico

Dra. Gloria García Parra.
F.E.A. Servicio Medicina Interna

Farmacóloga Clínica:

Dra. M^a Peña Bernal Lajusticia

Bioestadísticos de la Universidad Murcia:

D. Diego Salmerón Martínez
D. Julián Jesús Areñe Gonzalo

**Informe Dictamen Protocolo Favorable
Otros Estudios**

C.P. No consta - C.I. EST: 06/22

09 de marzo de 2022

CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer**Miembro Lego-Representante de los pacientes:**D^ª. Ana Reviejo Pérez**Licenciadas en Derecho:**D^ª. M^ª de la Concepción Serrano Jiménez
D^ª. Caridad del Toro Iniesta
Miembro del Comité de Ética Asistencial**Profesional de Atención Primaria:**Dr. Pedro Pérez López
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria**Especialista en Farmacia Hospitalaria:**

Dr. José Carlos Titos Arcos

Diplomados Universitarios en Enfermería:D^ª. Concepción Giménez Cortes**Facultativos Residentes de Farmacia Hospitalaria:**Dra. Pilar Pacheco López
Dr. Miguel Angel Carvajal Sánchez**Administrativa:**D^ª. Rosa M^ª Moya Guerrero