

Prevalencia de sintomatología depresiva y síndrome de "burnout" en la fase prodrómica de la esclerosis múltiple y su asociación con el retraso diagnóstico

Máster Universitario en Psicología General Sanitaria por La Universidad de La Laguna, curso académico 2022-2023

Trabajo de fin de máster realizado por

Alejandra Machado Fernández

bajo la supervisión de la profesora

Teresa Olivares Pérez

Resumen

Objetivo: Explorar la presencia de sintomatología depresiva y síndrome del quemado o “burnout”, entre otros diagnósticos, durante el periodo previo al inicio clínico de la esclerosis múltiple (EM) o periodo prodrómico. Además, se investigará la asociación entre la presencia de estos diagnósticos y una mayor dilación entre el inicio de la EM y su diagnóstico.

Método: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de más de 7000 personas con EM residentes en Suecia, utilizando registros clínicos y de la seguridad social. En base a las bajas laborales, se obtuvieron los diagnósticos clínicos obtenidos un año, cinco y diez años antes del inicio de la EM. Se comparó el cómputo total de días de baja laborales para cada diagnóstico por persona y en cada periodo prodrómico entre mujeres y hombres. Además, se estimó el retraso diagnóstico en función de la presencia de estos diagnósticos en distintos periodos prodrómicos.

Conclusiones: Los resultados muestran que las mujeres están más días de baja por sintomatología depresiva y burnout que los hombres, independientemente del periodo prodrómico. Sin embargo, estas diferencias no están asociadas a un mayor retraso diagnóstico.

Palabras claves:

Esclerosis Múltiple, Fase prodrómica, Sintomatología depresiva, Burnout, Retraso diagnóstico

Summary

Objective: To explore the presence of depressive symptomatology and burnout syndrome, among other diagnoses, prior to the clinical onset of multiple sclerosis (MS) or prodromal period. Further, to investigate the association of these diagnoses with a delayed time between onset and diagnosis of MS.

Methods: A longitudinal cohort study of more than 7,000 people with MS living in Sweden was conducted using clinical and social security national registries. Based on sickness absences (SA) information, we obtained the clinical diagnoses one year, five and ten years prior to MS onset. The total number of SA days per person and per diagnosis was calculated for each prodromal period. Averaged measures were then compared between women and men. In addition, the diagnostic delay was estimated based on the indication of these diagnoses in different prodromal periods.

Conclusions: The results indicate that, regardless of the prodromal period, women have more SA days in total, but also due to depressive symptomatology and burnout, when compared to men. However, these differences are not associated with a longer diagnostic delay.

Key words:

Multiple Sclerosis, prodromal phase, Depressive symptomatology, Burnout, diagnostic delay

Introducción

1.1. Esclerosis múltiple y sintomatología

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro y la médula espinal. En la EM, el sistema inmunitario ataca por error la cubierta protectora de las fibras nerviosas llamada mielina, lo que provoca inflamación, desmielinización (pérdida de mielina) y la formación de tejido cicatricial. Esto interrumpe el flujo normal de impulsos eléctricos a lo largo de los nervios, lo que puede resultar en síntomas clínicos.

Los síntomas de la esclerosis múltiple pueden variar ampliamente entre los individuos y dependen de la ubicación y la extensión del daño al SNC (National Multiple Sclerosis Society, n.d.). Los síntomas comunes incluyen:

- *Fatiga*: Sensación de cansancio abrumador y falta de energía.
- *Síntomas motores*: Debilidad, espasmos musculares, problemas de coordinación y dificultades con el equilibrio y la marcha.
- *Síntomas sensoriales*: entumecimiento, hormigueo o dolor en varias partes del cuerpo.
- *Alteraciones visuales*: visión borrosa o doble, dolor ocular y pérdida de la visión.
- *Cambios cognitivos*: problemas de memoria, atención y concentración, así como dificultades para resolver problemas y tomar decisiones.
- *Cambios emocionales*: depresión, ansiedad, cambios de humor y risa o llanto incontrolable.
- *Problemas de vejiga e intestinos*: micción frecuente, urgencia, dificultad para vaciar la vejiga, estreñimiento y pérdida del control intestinal.
- *Disfunción sexual*: libido reducida y disfunción eréctil.

1.2. Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple

En el 2020, se estimaron unos 2.8 millones de personas con EM en el mundo, correspondiente con una prevalencia estimada de 35.9 casos por 100,000 personas (MS International Federation, n.d.). En Suecia, la incidencia (7-9 casos nuevos por 100,000 personas por año) y la prevalencia (140-180 casos por 100,000 habitantes) de la esclerosis múltiple es relativamente alta en comparación con otros países (Brundin et al., 2017).

1.3. Fase prodrómica de la Esclerosis múltiple

La fase prodrómica de la esclerosis múltiple se refiere al período que precede al inicio de los síntomas clínicamente reconocidos, durante el cual las personas pueden experimentar signos sutiles o síntomas inespecíficos que pueden estar asociados con la enfermedad (Makhani & Tremlett, 2021). Se considera una etapa preclínica que precede a la presentación clínica típica de la EM. Durante la fase prodrómica, las personas pueden experimentar varios síntomas que no son específicos de la EM, como fatiga, alteraciones sensoriales leves, cambios cognitivos o alteraciones del estado de ánimo. Estos síntomas suelen ser sutiles y pueden atribuirse a otros factores, lo que lleva a un diagnóstico tardío de EM (Disanto et al., 2018; Wijnands et al., 2019; Yusuf et al., 2020, 2021).

La posibilidad de un pródromo en la EM ha recibido menos atención hasta los últimos años (Makhani & Tremlett, 2021). Algunos estudios recientes han examinado el período anterior a la aparición de los síntomas típicos de la EM desde perspectivas diferentes. Por ejemplo, se ha sugerido un mayor uso de los servicios médicos, lo cual sugiere una tendencia de deterioro de la salud previa al inicio clínico de la EM (Disanto et al., 2018; Marrie et al., 2019). Un estudio en

Canadá utilizó datos administrativos del sistema de Salud pública, de más de 14,000 personas con EM, comparando estos datos con más de 72,000 personas sin EM (controles), y emparejados por edad, sexo, región y nivel socioeconómico (Yusuf et al., 2021). Los hallazgos de este estudio revelaron que, durante los cinco años previos al primer evento clínico de la enfermedad, los pacientes con EM tenían una mayor demanda de atención sanitaria en comparación a los controles. Estas altas tasas en el uso de servicios de salud, se debieron a problemas relacionados con salud mental, fatiga, dolor, fibromialgia, migraña, problemas intestinales, problemas de la vejiga, trastornos del sueño y anemia (Yusuf et al., 2021). En esta misma línea, otros estudios también han sugerido la aparición de depresión o trastornos del estado de ánimo en algún momento antes del inicio de la EM (Patten, 2020; Disanto et al., 2018). Otro estudio, por ejemplo, sugirió la ansiedad, la depresión y la migraña, así como el bajo rendimiento cognitivo, como comorbilidades que se manifiestan en la fase prodrómica de la EM (Yusuf et al., 2021).

1.4. Evolución e impacto de la Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad progresiva y a menudo incapacitante que afecta principalmente a la población en edad laboral (20 y los 50 años) (Brundin et al., 2017). El curso clínico de la EM se caracteriza, generalmente, por un aumento agudo de los síntomas (recaídas), seguido de un grado variable de recuperación. Gracias a los recientes avances médicos, el pronóstico de la enfermedad a largo plazo ha mejorado significativamente, así como la prevención de la discapacidad progresiva (Claflin et al., 2019). No obstante, la reducción en la capacidad laboral es un resultado común entre las personas con EM (Landfeldt et al., 2016) y una gran proporción de pacientes con EM eventualmente dejará el mercado laboral debido a una mayor incapacidad laboral (Goodwin et al., 2021). Esta incapacidad laboral se puede deber a un

período temporal de ausencia por enfermedad (o SA, del inglés “Sickness absence”), o un período a largo plazo temporal o permanente definido como pensión de invalidez (o DP, del inglés “Disability Pension”). Los niveles y patrones de progresión de la discapacidad cambian a lo largo del curso clínico de la EM, constatando un mayor grado de SA y DP en personas con EM en comparación con personas sin EM (Gyllensten et al., 2016; Landfeldt et al., 2016; Murley et al., 2020). Estas diferencias han llegado incluso a observarse en la prevalencia de SA años antes del diagnóstico de la EM (Landfeldt et al., 2016).

1.5. Depresión

La depresión es un trastorno de salud mental caracterizado por sentimientos persistentes de tristeza, pérdida de interés o placer en las actividades y una variedad de síntomas físicos y cognitivos. Puede afectar significativamente la capacidad de una persona para funcionar en la vida diaria y puede tener consecuencias graves si no se trata. Se estima que el 3,8% de la población experimenta sintomatología depresiva, incluido el 5% de los adultos, con una mayor afectación entre mujeres que en hombres (OMS, n.d.). En Suecia, como en muchos otros países, la depresión es una condición de salud mental frecuente. Se estima que un 8,75% de la población sueca padece depresión, donde las mujeres tienen una prevalencia superior a la de los hombres (11.08% vs 6.46%, respectivamente) (Arias-de la Torre et al., 2021).

1.6. Síndrome del quemado o “Burnout”

El síndrome del quemado o “burnout” – término anglosajón, también conocido como burnout ocupacional, es una condición psicológica caracterizada por agotamiento físico y emocional crónico o despersonalización hacia el trabajo y reducción de la realización personal

(Burn-out an “Occupational Phenomenon” n.d.). Por lo general, es causado por el estrés crónico en el lugar de trabajo y las abrumadoras demandas laborales. El agotamiento puede afectar significativamente el bienestar general, el desempeño laboral y la calidad de vida de una persona (Norlund et al., 2010).

El agotamiento ha sido reconocido como un problema frecuente en Suecia, donde el equilibrio entre la vida laboral y personal y el bienestar de los empleados son muy valorados. Según un informe de 2019 de la Autoridad del entorno laboral de Suecia (Swedish Work Environment Authority (Arbetsmiljöverket), n.d.), aproximadamente, la mitad de todos los casos de baja laboral por enfermedad a largo plazo se atribuyeron a problemas de salud mental, especialmente en mujeres. Además, un estudio publicado en la revista "Stress and Health" en 2018 examinó la prevalencia del agotamiento entre los profesionales de la salud en Suecia. Este estudio encontró que el 13,5% de los participantes cumplía con los criterios de burnout, lo que indica una prevalencia significativa del síndrome en este grupo ocupacional específico (Glise et al., 2014). Otro estudio, obtuvo una prevalencia similar (13%) de alto grado de burnout, entre mujeres y hombres de entre 25 y 65 años, con una mayor incidencia entre mujeres (Norlund et al., 2010).

1.7. Sintomatología depresiva y “burnout” en la esclerosis múltiple

Diversos estudios internacionales han hallado una alta prevalencia de sintomatología ansioso-depresiva y estrés en pacientes con esclerosis múltiple (Karimi et al., 2020; Peres et al., 2022). El impacto del estigma percibido sobre el hecho de recibir el diagnóstico de EM, así como la incertidumbre asociada con el curso impredecible de la enfermedad y los cambios significativos que pueden producirse en la vida diaria, son en sí mismos, factores detonantes para experimentar

ansiedad y depresión (Hanna & Strober, 2020; Tworek et al., 2023). Sin embargo, estos trastornos afectivos y de desajuste (estrés) pueden diagnosticarse en la fase prodrómica de la enfermedad, antes de obtener una sintomatología clínica evidente e indicativa de EM. Estos diagnósticos de depresión y estrés podrían incluso dificultar el diagnóstico diferencial del verdadero problema: la esclerosis múltiple, y afectando, en última instancia, a un retraso en su diagnóstico y tratamiento, especialmente entre las mujeres (Marrie et al., 2016).

1.8. Objetivos

El presente estudio tiene por objetivo explorar la prevalencia de enfermedades diagnósticas durante la fase prodrómica de la EM, en especial la depresión y el burnout, y su impacto en el tiempo de diagnóstico de la enfermedad.

En concreto, se perseguirá responder a las siguientes preguntas de investigación: (1) ¿Cuál es la prevalencia de bajas laborales por depresión o “burnout” durante la fase prodrómica de la esclerosis múltiple? (2) ¿Existen diferencias de género con respecto a los diagnósticos relacionados con las bajas laborales durante este periodo de tiempo? (3) ¿Existe alguna relación entre el retraso en el diagnóstico de la Esclerosis Múltiple (EM) y el tipo de diagnóstico de las bajas laborales durante la fase prodrómica?

2. Metodología

Se realizó un estudio longitudinal basado en la población de pacientes con EM residentes en Suecia, diagnosticados entre 2005 y 2020. El periodo de observación retrospectiva (relacionado con la fase prodrómica) comprendió desde un año, así como 5 y 10 años previos a la fecha del inicio de la enfermedad.

2.1 Fuente de datos

Los datos de los participantes se obtuvieron a nivel individual y se vincularon con tres registros nacionales (antes de pseudo-anonimizar los datos). Éstos se obtuvieron de las siguientes autoridades suecas:

- *Hospital Universitario Karolinska*: registro sueco de esclerosis múltiple (SMSReg – de sus siglas en inglés, Swedish Multiple Sclerosis Registry). Las variables extraídas de este registro son: las fechas de inicio, fechas de diagnóstico y edad del paciente en el momento de inicio de la EM.
- *Estadísticas de Suecia*: base de datos de integración longitudinal para estudios de seguros de salud y mercado laboral (LISA – de sus siglas en inglés: Longitudinal Integration Database for Health Insurance and Labour Market Studies). Las variables extraídas de esta base de datos fueron: sexo, nivel educativo, área de residencia, país de nacimiento, estado civil e hijos.
- *Agencia de la Seguridad Social*: base de datos de la seguridad social (MiDAS - de sus siglas en inglés: Micro Data for Analysis of the Social Insurance). De esta base se obtuvieron los periodos de baja laboral o ausencia por enfermedad (SA – de sus siglas en inglés: Sickness Absence) y el diagnóstico relacionado con dicha baja laboral.

2.2. Muestra

Los pacientes con EM se identificaron a partir del SMSreg (N=20,830), y todos ellos cumpliendo los criterios para el diagnóstico de EM (McDonald et al., 2001). La fecha de inicio de la EM es la fecha índice (T0). Posteriormente, se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- Inicio de la enfermedad anteriores a 2005 o posteriores a 2020 (n=12.537 excluidos);
- Ausencia de información con respecto al año de inicio de la EM y del diagnóstico de la EM (n=260 excluidos);
- Incongruencia entre las fechas de inicio y diagnóstico (n=74 excluidos);

- Diagnóstico pediátrico de EM (antes de los 18 años de edad; n=188 excluidos);
- No residir en Suecia durante el periodo de estudio (n= 8).

En total, se incluyeron 7762 pacientes con EM en el presente estudio. Posteriormente, se seleccionaron tres muestras de acuerdo con las siguientes fases prodrómicas: un año (m1 = menos 1 año), cinco años (m5 = menos 5 años) y diez años (m10 = menos 10 años) antes de la fecha de inicio de la enfermedad. En cada una de ellas, se aplicó el criterio de exclusión si no residían en Suecia durante el periodo a estudiar. Por ello, el número de pacientes de EM en cada muestra se vio reducido a medida que aumentaban los periodos de fase prodrómica de la EM.

2.3. Medidas y diagnósticos de baja laboral

En Suecia, la baja laboral (SA) se puede conceder a partir de los 16 años a todos los residentes con ingresos o prestaciones por desempleo, en caso de encontrarse con una capacidad laboral reducida debido a una enfermedad o lesión. Pasados 14 días de baja laboral, la seguridad social es quien paga las prestaciones del SA, donde se registra el diagnóstico o causa de la baja (según la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE-10)). Para el presente estudio, se utilizaron estos datos de la seguridad social (periodos de SA superiores a 14 días y sus correspondientes diagnósticos). El cómputo de días de SA se calculó en total y por sexo, para cada periodo prodrómico y según el diagnóstico específico o en general. Los diagnósticos se clasificaron como:

- 1) *Diagnósticos relacionados con el estado de ánimo y Estrés* (incluyendo los códigos CIE-10):
 - “Depresión” = Trastornos del humor [afectivos] (F32, F33, F34, F38, F39)
 - Reacciones a estrés graves y trastornos de adaptación (F43) + “Burnout” = Problemas relacionados con dificultades con el modo de vida (Z73)
 - “Ansiedad” = Trastornos neuróticos y somatomorfos (F40, F41, F42, F44, F45, F48)

2) Otros Diagnósticos del CIE-10

- “Otros neurológicos” = Otras enfermedades del sistema nervioso (G00-G99, excluyendo el diagnóstico de Esclerosis múltiple = G35);
- “Musculoesqueléticos” = Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (M00-M99);
- “Mentales” = Trastornos mentales y del comportamiento (F00-F99);
- “Cardiovasculares” = Enfermedades del sistema circulatorio (I00-I99);
- “Cáncer” = Tumores [neoplasias] (C00-D48);
- “Lesiones” = Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causas externas (S00-T98);
- “Visión” = Enfermedades del ojo y sus anexos (H00-H59)
- “Respiratorio” = Enfermedades del sistema respiratorio (J00-J99)
- “Dermatológico” = Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo (L00-L99)
- “Genitourinario” = Enfermedades del aparato genitourinario (N00-N99)
- “Otros” = el resto de códigos CIE-10, incluyendo los datos no disponibles (promedio del 0.3% de días de SA).

2.5. Análisis estadístico

Las características sociodemográficas de los pacientes de EM, así como las características clínicas se establecieron con el año inicio de la enfermedad y se estudiaron mediante estadística descriptiva básica. Los periodos de SA (días) y sus respectivos diagnósticos se presentan como medias y desviaciones típicas, porcentaje de pacientes con periodos de SA, así como indicación de un periodo de baja laboral o más durante la fase prodrómica de estudio (variable dummy: sí=1; no=0). Se empleó estadística no paramétrica para la comparación de la proporción de pacientes con diferentes diagnósticos de SA entre mujeres y hombres (Chi-cuadrado para comparaciones proporcionales y Mann-Whitney para variables continuas), aplicando la corrección Benjamini-Hochberg para comparaciones múltiples.

La ratio de prevalencia de casos diagnósticos en la fase prodrómica de un año se calculó como:

$$\text{ratio de prevalencia (\%)} = \frac{\text{casos nuevos} + \text{casos pre - existentes}}{\text{tamaño de la población de estudio}} \times 100$$

A continuación, se realizaron análisis de supervivencia (regresión de Cox) para estimar el retraso en el diagnóstico de la EM en función de la indicación de los diagnósticos SA. Para cada muestra de estudio (m1, m5 o m10), se presenta la probabilidad de ocurrencia del evento (fecha de diagnóstico de la EM) mediante *hazard ratio* (HR) o tasa de riesgo del evento y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95 %. La selección de este tipo de análisis de supervivencia se debe a la inclusión de múltiples predictores, así como la inclusión en el modelo de variables continuas y categóricas.

Adicionalmente, y debido a los cambios en los criterios de diagnóstico de la EM durante el los periodos de estudio, se realizaron análisis de sensibilidad complementarios para una muestra reducida de pacientes con diagnóstico de EM en 2017 o posterior.

El presente proyecto de investigación fue aprobado por la Autoridad Sueca de Revisión Ética (*Etikprövningsmyndigheten*), en Suecia (Dnr 2021-0644102).

3. Resultados

3.1. Estadística descriptiva

3.1.1. Características sociodemográficas

En las tres muestras se observa, en general, el doble de mujeres que hombres con EM, la mayoría había nacido en Suecia (>86,8%), tenían nivel educativo no universitario (>57,5%), estaban solteros (>66,6%), y no tenían hijos (>61,3%) (Tabla 1). De los 7037 pacientes con EM en la muestra m1, la edad promedio de inicio de la enfermedad era de 35,5 años con una desviación

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de las muestras de estudio con distintas fases prodrómicas (m1, m5 y m10) estratificadas por sexo y en total

	Muestra m1				Muestra m5				Muestra m10			
	Mujeres	Hombres	Total	p	Mujeres	Hombres	Total	p	Mujeres	Hombres	Total	p
Sexo, n(%)	4767(67.7)	2270(32.2)	7037(100.0)	<.001	3237(66.9)	1598(33.1)	4835(100)	<.001	1387(65.7)	724(34.3)	2111(100)	<.001
Edad inicio EM (años)												
Promedio (DT)	35.2(10.9)	36.0(11.2)	35.5(11.0)	.010	35.3(10.9)	36.0(11.3)	35.5(11.1)	.063	35(10.8)	36(11.1)	35,3(10,9)	.048
Mediana (RIC)	34.0(26-43)	34.0(27-44)	34.0(27-43)	.317	34.0(26-43)	34.0(27-44)	34.0(27-43)	.590	33(26-42)	34(27-44)	34(27-43)	.433
Nacido en Suecia, n(%)												
Sí	4172(87.5)	1835(85.2)	6107(86.8)	.008	2889(89.2)	1414(88.5)	4303(89.0)	.425	1263(91.1)	651(89.9)	1914(90.7)	.392
No	595(12.5)	435(14.8)	930(13.2)		348(10.8)	184(11.5)	532(11)		124(8.9)	73(10.1)	197(9.3)	
Nivel educativo, n(%)												
No universitario	2583(54.2)	1461(64.4)	4044(57.5)	<.001	1743(52.8)	1026(64.2)	2769(57.4)	<.001	746(53.8)	462(63.8)	1208(57.2)	<.001
Universitario	2184(45.8)	809(35.6)	2993(42.5)		1494(46.2)	572(35.8)	2066(42.9)		641(46.2)	262(36.2)	903(42.8)	
Estado civil, n(%)												
Casado/a o de hecho	1650(34.6)	700(30.8)	2350(33.4)	.002	1087(33.6)	478(29.9)	1565(32.4)	.010	445(32.1)	207(28.6)	652(30.9)	.099
Soltero/a	3117(65.4)	1570(69.2)	4687(66.6)		2150(66.4)	1120(70.1)	3270(67.8)		942(67.9)	517(71.4)	1459(69.1)	
Hijos, n(%)												
Sí	2006(42.1)	718(31.6)	2724(38.7)	<.001	1347(41.6)	484(30.3)	1831(37.9)	<.001	556(40.1)	207(28.6)	763(36.1)	<.001
No	2761(57.9)	1552(68.4)	4313(61.3)		1890(58.4)	1114(69.7)	3004(62.3)		831(59.9)	527(71.4)	1358(64.3)	
Área de residencia, n(%)												
Grandes urbes	1888(39.6)	863(38.0)	2751(39.1)	.395	1244(38.4)	615(38.5)	1859(38.5)	.528	545(39.3)	273(37.7)	818(38.7)	.707
Urbes Medianas	1816(38.0)	877(38.6)	2693(38.3)		1269(39.2)	605(37.6)	1874(38.8)		546(39.6)	287(39.6)	833(39.5)	
Áreas rurales	1063(22.3)	530(23.3)	1593(22.6)		724(22.4)	378(23.7)	1102(22.8)		296(21.3)	164(22.7)	460(21.8)	

Abreviatura: n, tamaño de la muestra; DT, desviación típica; RIC, Rango Intercuartílico

El resultado en negrita respresenta las diferencias de sexo significativas con un valor alpha de 0.05 utilizando Chi-cuadrado (en la comparación de proporciones), Mann-Whitney o tests independientes de la Mediana (para variables continuas). A las comparaciones múltiples se aplicaron la corrección de Benjamini-Hochberg.

de 11 años, donde las mujeres tenían una edad de inicio de la EM más temprana que los hombres ($p=0.010$). En la muestra m5, la edad promedio era de 35,5 años con una desviación de 11,1, equivalente entre sexos ($p=0.063$). La muestra final m10 tenía una edad media de inicio de la EM de 35,3 años con una desviación de 10,9 años, siendo las mujeres algo más jóvenes que los hombres ($p=0.048$). En las tres muestras, las mujeres tenían un nivel educativo más alto y más hijos en comparación con los hombres. Las diferencias de sexo en el país de nacimiento solo se mostraron en la muestra m1, con un porcentaje ligeramente mayor de hombres no nacidos en Suecia. Además, los hombres solteros superaron significativamente a las mujeres solteras en la muestra m1 y la muestra m5.

3.1.2. Periodo de prevalencia

El periodo de prevalencia de bajas laborales con diagnósticos de Depresión (u otros trastornos del humor - afectivos) fue de 1.18% en el año previo al inicio de la enfermedad. Con respecto a las bajas por “burnout”, la prevalencia aumentó a 1.41% durante el mismo periodo (Tabla 2). La prevalencia de trastornos mentales y del comportamiento (F00-F99), fue de 3.47%,

Tabla 2. Ratios de periodos de prevalencia de diagnósticos específicos en la fase prodrómica de 1 año

<i>Diagnósticos específicos</i>	<i>N=7037</i>
<i>Depresión</i>	1.18%
<i>Burnout</i>	1.41%
<i>Ansiedad</i>	0.67%

3.1.3. Diferencias de sexo en la duración de bajas por enfermedad y sus diagnósticos

El número y la proporción de pacientes con EM de baja laboral ($SA > 0$ días) en cada fase prodrómica se detalla en el Anexo, Tabla 1. En las tres muestras, las mujeres tenían

significativamente más días promedio de SA que los hombres ($p < 0.001$). Con respecto a la fase prodrómica de 1 año (muestra m1), se hallaron diferencias de sexo (Ilustración 1). Las mujeres tenían más días de SA en promedio que los hombres en general ($p < 0.001$), así como por diagnósticos de *depresión* ($p = 0.003$) y *burnout o estrés* ($p = 0.002$). Con respecto a los *otros diagnósticos* (sección en verde de la ilustración 1), se hallaron diferencias de sexo en bajas laborales con diagnósticos genitourinarios ($p = 0.017$) y en “otros” diagnósticos ($p < 0,001$), correspondiente al resto de diagnósticos CIE-10, donde las mujeres tenían en promedio más días de baja laboral que los hombres.

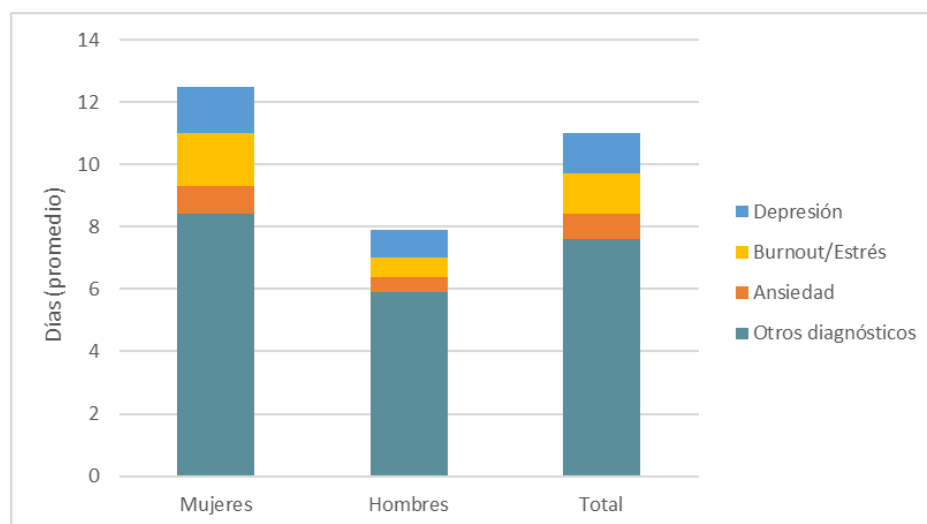


Ilustración 1. Distribución del promedio días de baja laboral o SA para los diagnósticos específicos de depresión, burnout/estrés y ansiedad, así como otros diagnósticos, durante la fase prodrómica de 1 año (muestra m1) y según sexo y en total.

3.2. Predicción del riesgo a recibir el diagnóstico EM utilizando el retraso diagnóstico como tiempo de supervivencia

El riesgo o *hazard* de recibir un diagnóstico de EM (evento) se realizó mediante análisis de supervivencia, utilizando el retraso diagnóstico como tiempo de supervivencia al evento. La

indicación de SA, en general y por diagnósticos específicos, así como otros factores sociodemográficos y clínicos se utilizaron como variables factores (ver Anexo, Tabla 2 para los modelos sin ajustar). Dado que el año de inicio y la edad en el momento del inicio de la EM estaban asociadas ($r=-.441$; $p=.008$), se optó controlar únicamente por la edad de inicio de EM, debido a un marcado efecto en la reducción del retraso diagnóstico a medida que los años son más actuales, incluso cuando se estratifica por sexo (Anexo, Ilustración 1A-C).

Se realizaron nuevos modelos de supervivencia ajustando por sexo y edad de inicio de la EM (Tabla 3).

Tabla 3. Hazard ratio (HR) con un intervalo de confianza (CI) del 95% para la predicción del retraso diagnóstico en función de la indicación de baja laboral (SA) en los diferentes periodos prodrómicos para cualquier diagnóstico (Modelo 1) y según diagnósticos específicos (Modelo 2) - ajustado por sexo y año de inicio de la enfermedad

	Muestra m1 (n=7036)		Muestra m5 (n=4835)		Muestra m10 (n=2111)	
Modelo 1	HR	[95% CI]	HR	[95% CI]	HR	[95% CI]
Sexo	1.011	(0.962 - 1.063)	0.993	(0.935 - 1.054)	1.026	(0.937 - 1.123)
Año de inicio de la EM	1.127	(1.119 - 1.135)	1.156	(1.144 - 1.169)	1.267	(1.229 - 1.306)
SA por cualquier diagnóstico	0.878	(0.822 - 0.938)	0.954	(0.865 - 1.052)	0.975	(0.809 - 1.175)
Modelo 2	HR	[95% CI]	HR	[95% CI]	HR	[95% CI]
Sexo	1.016	(0.966 - 1.069)	0.993	(0.935 - 1.054)	1.028	(0.940 - 1.125)
Año de inicio de la EM	1.127	(1.119 - 1.134)	1.156	(1.144 - 1.169)	1.267	(1.229 - 1.305)
SA por diag. Depresión	0.971	(0.782 - 1.206)	0.939	(0.702 - 1.255)	0.931	(0.550 - 1.576)
SA por diag. Burnout/Estrés	0.894	(0.733 - 1.091)	0.827	(0.620 - 1.104)	1.109	(0.674 - 1.823)
SA por diag. Ansiedad	1.031	(0.774 - 1.374)	1.112	(0.700 - 1.767)	1.140	(0.612 - 2.123)

Variables de referencia: sexo (mujeres), Año de inicio de la EM (año más antiguo del rango), e indicación de SA por diagnóstico (Sí). *Abreviaturas:* HR, hazard ratio o tasa de riesgo, SA, ausencia por enfermedad o baja laboral, diag., diagnóstico

En todos los modelos y muestras de estudio (m1, m5 y m10), la edad de inicio (tardía) de la EM estaba asociado a un mayor “riesgo” de recibir un diagnóstico de EM y reducir así, el tiempo de supervivencia o retraso diagnóstico. Por otro lado, la indicación de SA por cualquier

diagnóstico estaba asociado a un riesgo reducido de recibir un diagnóstico de EM, favoreciendo así, un mayor retraso diagnóstico. En relación la fase prodrómica de 1 año (muestra m1), la indicación de SA por cualquier diagnóstico estaba asociado con el retraso diagnóstico de la EM (Modelo 1). La predicción según los diagnósticos de depresión, burnout y ansiedad no fueron significativos (Modelo 2). En el resto de muestras (m5 y m10), no se obtuvieron resultados significativos cuando se analizó el riesgo a recibir un diagnóstico por EM en función de la indicación de SA por cualquier diagnóstico (modelo 1), o por diagnósticos específicos (modelo 2).

Posteriormente, se realizaron análisis complementarios de una submuestra de 1906 pacientes de EM (66.1% mujeres), diagnosticados con EM entre 2017-2020. El objetivo era comprobar que el riesgo de recibir un diagnóstico en mayor o menor tiempo no estuviera relacionado con los cambios de criterio de diagnóstico de EM aplicados durante el amplio periodo de estudio. Por ello, se seleccionó una submuestra a los cuales se les aplicó los criterios diagnósticos más recientes (Thompson et al., 2018). Al incluir una muestra de prevalencia se obtuvo, en general, un retraso diagnóstico promedio de 606,1 días y una mediana de 158 días (ver Anexo, Tabla 3), aunque los tiempos entre inicio y diagnóstico de la enfermedad se reducen año a año, tal como se puede comprobar en la Ilustración 1 del Anexo. No obstante, no se obtuvieron resultados significativos, ni siquiera el anterior resultado de indicación de SA por cualquier diagnóstico durante el año previo al inicio de la SA, sugiriendo un posible impacto del criterio diagnóstico.

3. Discusión

En el presente trabajo de investigación, se exploró, a partir de los días de las bajas laborales o ausencias por enfermedad (SA), la prevalencia de diagnósticos de depresión, estrés y ansiedad, así como otros diagnósticos, en la fase prodrómica de la esclerosis múltiple (EM). Asimismo, se realizó un estudio comparativo entre mujeres y hombres en relación al tiempo (en días) de SA en general y por diagnósticos, durante diferentes periodos prodrómicos de la EM. Finalmente, se estudió la asociación de los distintos diagnósticos durante la fase prodrómica de la EM con el retraso diagnóstico de la misma (diferencia en días entre la fecha de inicio de la sintomatología clínica de la enfermedad y la fecha de la confirmación diagnóstica).

Las características sociodemográficas de las tres muestras de estudios indicaban una mayor prevalencia de mujeres que hombres, correspondientes con una ratio de 2:1 previamente descrita en pacientes con EM en Suecia (Brundin et al., 2017). La edad promedio en el inicio de la EM era de 35 años, donde las mujeres tenían una edad de inicio ligeramente más temprana que los hombres. En general, la mayoría de los pacientes con EM habían nacido en Suecia, estaban solteros y no tenían hijos. En estas características, existían pequeñas diferencias entre mujeres y hombres. Por ejemplo, se observó una tendencia de mayor número de hombres solteros y sin hijos en comparación con las mujeres. Mientras, las mujeres tenían un mayor nivel educativo que los hombres, característica también descrita en estudios previos (Landfeldt et al., 2016).

En relación con la prevalencia de trastornos afectivos y de estrés durante la fase prodrómica de un año, se observó una prevalencia de “trastornos mentales” del 3.47%, porcentaje mayor a la de otros diagnósticos según el CIE-10. Estos trastornos mentales y del comportamiento (códigos

F00-F99, del CIE-10), se explicaban principalmente, por diagnósticos de burnout (1.41%) y depresión (1.18%) y en menor medida, por ansiedad (0.67%). En base a nuestro conocimiento, no existen estudios con diagnósticos de SA específicos de la fase prodrómica de EM, aunque sí con relación a los años previos al diagnóstico de SA. En concreto, Murley et al. (2020), estudiando una muestra similar de pacientes con EM describen que, al año previo al diagnóstico, el 3,9% de los pacientes habían obtenido una baja por enfermedad (SA) debido a trastornos mentales y del comportamiento (Murley et al., 2020). Por otro lado, en varios estudios canadienses (otro de los países con incidencia más alta de EM), se observó que, en los años previos a la confirmación diagnóstica de la enfermedad, pacientes con EM tenían una mayor atención sanitaria por problemas de depresión, estrés y ansiedad en comparación con otros pacientes sin EM (Yusuf et al., 2020). De hecho, una vez recibido el diagnóstico, la relación de depresión en pacientes con EM es 2-3 veces mayor que en la población normal (Patten et al., 2020). Asimismo, un estudio de revisión sistemática reciente estimó que la prevalencia de ansiedad en pacientes con EM es de 35.2%, mayor incluso que la prevalencia de depresión (27.0%) (Peres et al., 2022). Si bien nuestros resultados no son del todo comparables a la de estudios existentes, sí son indicativos de hallazgos similares.

En relación con las bajas laborales (SA), las mujeres mostraron en general, un mayor promedio de días de baja que los hombres, independientemente de los periodos de estudio analizados. Estos hallazgos se han descrito previamente en estudios suecos (Gyllensten et al., 2016; Landfeldt et al., 2016; Murley et al., 2020). Al analizar los días promedio de SA en función de los diagnósticos, se observó un mayor promedio de días de SA por depresión y burnout en mujeres en comparación con los hombres, así como bajas por diagnósticos genitourinarios y otros

diagnósticos (especialmente, diagnósticos obstétricos). En general, el riesgo de baja laboral por trastornos mentales en Suecia es mayor en mujeres que en hombres (Lidwall et al., 2018), sobre todo en edades comprendidas entre los 30-39 años, y en matrimonios con hijos. Estas características se reflejan específicamente en nuestra muestra de estudio, correspondiente a mujeres con una media de edad de 35 años y con una mayor proporción de mujeres casadas o en pareja y con hijos, en comparación con los hombres. Además de darse una mayor incidencia en de SA por trastornos mentales en mujeres que en hombres, un estudio sugiere que los hombres tienen probabilidades ligeramente más bajas de que se les certificara la baja laboral por depresión en comparación con las mujeres (Lytsy et al., 2019). Sin duda, existen muchos factores orgánicos o ambientales que pueden predisponer a un mayor riesgo de trastornos mentales en las mujeres. En el caso de los pacientes con EM, esto podría ser tanto una característica como una comorbilidad de la enfermedad (Patten et al., 2020). Si bien podría ser de etiología biológica debido a lesiones específicas en la amígdala, corteza prefrontal, el fascículo arqueado izquierdo o regiones temporales (Hanna & Strober, 2020), también existen diversos factores psicosociales como el bajo nivel educativo, un apoyo social limitado, el estigma y la incertidumbre de la enfermedad, que pueden favorecer el incremento de estos trastornos mentales y comportamentales (Hanna & Strober, 2020; Tworek et al., 2023).

Finalmente, investigamos la asociación entre los diagnósticos específicos del trastorno del estado de ánimo y del estrés en las fases prodrómicas del EM con el retraso diagnóstico de la enfermedad. A pesar de que el retraso diagnóstico ha ido disminuyendo con el paso de los años, gracias al avance en la tecnología médica y mejora de los criterios diagnósticos, existe aún una dilatación temporal entre el inicio de la sintomatología clínica y la confirmación diagnóstica de la

enfermedad. En la muestra con mayor número de pacientes con EM (m1), el promedio de retraso diagnóstico era de 501.6 días, equivalentes a 16.1 meses y una desviación típica de 23.2 meses, intervalos temporales equivalentes a los de un reciente estudio, donde el tiempo promedio era de 18.63 ± 27.87 meses (Khedr et al., 2023), y tiempos muy inferiores comparado con otro estudio italiano, donde el promedio entre el inicio de sintomatología y el diagnóstico de EM, era de 38.3 ± 56 meses (Patti et al., 2022). En una comparación grosso modo, no hallamos diferencias significativas entre mujeres y hombres en el retraso diagnóstico de la EM. Sin embargo, cuando se estratificó la muestra en función del año de inicio de la sintomatología clínica de la EM, se hallaron algunas diferencias en el promedio de días retraso diagnóstico, donde los hombres tenían un retraso ligeramente superior a las mujeres. Dada estas diferencias, así como las del promedio de días de SA de algunos diagnósticos entre hombres y mujeres, las variables sexo y año de inicio de la sintomatología de la EM se introdujeron como covariables en los análisis de supervivencia.

Los resultados de estos modelos de supervivencia indicaron una asociación entre el hecho de tener una baja laboral por enfermedad por cualquier diagnóstico y un mayor retraso en el diagnóstico de la EM durante la fase prodrómica de un año antes del inicio de la enfermedad. A pesar de que el resto de los diagnósticos no eran el objetivo prioritario de este estudio (y no se muestran en el presente trabajo), se comprobó que existía un mayor riesgo de retraso diagnóstico ante la indicación de otros diagnósticos (no-neurológicos). Estos hallazgos van en convergencia con un reciente estudio publicado por Khedr et al. (2023), quienes hallaron que el retraso diagnóstico de la EM estaba relacionado con consultas no neurológicas y diagnósticos erróneos previos (Khedr et al., 2023), en línea con nuestra hipótesis inicial. En nuestro estudio, los

diagnósticos neurológicos (excluyendo el de EM), también indicaron un mayor retraso diagnóstico, aunque únicamente durante la fase prodrómica de un año, lo cual puede sugerir que, aun estando valorado por sintomatología neurológica y relacionada con la enfermedad, puedan darse errores en el diagnóstico diferencial de la EM.

Las fortalezas del presente trabajo de investigación radican en el diseño de cohorte longitudinal, usando datos de registros de alta calidad que cubren varios años. Además, las muestras eran lo suficientemente grandes como para valorar diferentes intervalos de fase prodrómica de la enfermedad, cumpliendo con todos los criterios de inclusión. Sin embargo, este estudio tampoco está exento de ciertas limitaciones. En primer lugar, la prevalencia de casos diagnósticos se hace a través del estudio de casos de baja laboral por enfermedad (SA), pudiendo subestimar la prevalencia real dado que no todos los diagnósticos de enfermedad derivan a bajas por enfermedad. Además, los datos pertenecientes a las bajas laborales por enfermedad (SA) son superiores a los periodos de bajas de más de 14 días, pudiendo subestimar la prevalencia real de dichas bajas, así como por sus respectivos diagnósticos. En tercer lugar, el diagnóstico por SA se debe al diagnóstico principal, pudiendo el paciente tener otras comorbilidades las cuales no podemos apresar. El amplio intervalo temporal en el retraso diagnóstico (hasta 13 años), posiblemente esté relacionado con la inclusión de casos *outliers*. Si bien estos eran casos moderados, la exclusión de estos casos podría reducir el promedio de tiempo diagnóstico, aunque, por otro lado, estaríamos sesgando una realidad clínica existente. Por último, al considerar un intervalo temporal tan amplio para la edad de inicio de enfermedad y diagnóstico (2006-2020), los pacientes pudieron valorarse con diferentes criterios diagnósticos (criterios de McDonald de 2001 y las revisiones posteriores de 2010 y 2017), pudiendo tener un impacto en

los resultados. En efecto, los análisis de sensibilidad complementarios indican esta posibilidad, sugiriendo que los criterios diagnósticos de la EM más actuales no sólo reducen el tiempo en el retraso diagnóstico, sino que también, disminuyen los riesgos de recibir el diagnóstico de EM con retraso por la indicación de otros diagnósticos no relacionados con la EM.

4. Conclusiones

Nuestros resultados indican que, durante la fase prodrómica de la esclerosis múltiple (EM), existen ciertas diferencias de sexo en relación con las bajas laborales por enfermedad relacionados con diagnósticos de sintomatología depresiva y burnout, donde las mujeres obtienen en promedio, un mayor número de días con respecto al hombre. Sin embargo, estas diferencias no estaban asociadas a una mayor dilación entre el inicio propio de la EM y el diagnóstico de la EM, mientras que, la indicación de haber obtenido una baja por enfermedad un año antes del inicio de la EM sí predijo un mayor riesgo de retraso diagnóstico. Estos hallazgos, pese a ser exploratorios, apuntan a que la información clínica y socioeconómica en fases prodrómicas de enfermedades como de la esclerosis múltiple, podrían ser de utilidad para el diagnóstico de la enfermedad, así como la prognosis de esta. No obstante, se necesitan de más estudios en esta línea de investigación para corroborar estos resultados. En especial, estudios controlando el impacto de cambios de criterios diagnósticos en muestras de prevalencia como el del presente estudio, dado que los criterios diagnósticos más recientes sugieren una mejora en la detección de la enfermedad.

5. Referencias bibliográficas

- Arias-de la Torre, J., Vilagut, G., Ronaldson, A., Serrano-Blanco, A., Martín, V., Peters, M., Valderas, J. M., Dregan, A., & Alonso, J. (2021). Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study. *The Lancet. Public Health*, *6*(10), e729–e738. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00047-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00047-5)
- Brundin, L., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., & Eriksson, J. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Sweden. *Multiple Sclerosis Journal*, *23*(2_suppl), 179–191. <https://doi.org/10.1177/1352458517708682>
- Burn-out an “occupational phenomenon”: International Classification of Diseases*. (n.d.). Retrieved June 12, 2023, from <https://www.who.int/news/item/28-05-2019-burn-out-an-occupational-phenomenon-international-classification-of-diseases>
- Byatt, N., Rothschild, A. J., Riskind, P., Ionete, C., & Hunt, A. T. (2011). Relationships Between Multiple Sclerosis and Depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *23*(2), 198–200. <https://doi.org/10.1176/JNP.23.2.JNP198/ASSET/IMAGES/LARGE/JNP00211-0306-T01.JPEG>
- Claflin, S. B., Tan, B., & Taylor, B. V. (2019). The long-term effects of disease modifying therapies on disability in people living with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. In *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (Vol. 36). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.08.016>
- 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. *Annals of Neurology*, *83*(6), 1162–1173. <https://doi.org/10.1002/ANA.25247>
- Glise, K., Ahlberg, G., & Jonsdottir, I. H. (2014). Prevalence and course of somatic symptoms in patients with stress-related exhaustion: does sex or age matter. *BMC Psychiatry*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-118>
- Goodwin, E., Hawton, A., Whitty, J. A., & Green, C. (2021). Exploring the factors that influence workforce participation for people with multiple sclerosis: a discrete choice experiment. *Journal of Occupational Rehabilitation*, *31*(3), 613–626. <https://doi.org/10.1007/S10926-020-09952-5/FIGURES/2>
- Gyllensten, H., Wiberg, M., Alexanderson, K., Hillert, J., & Tinghög, P. (2016). How does work disability of patients with MS develop before and after diagnosis? A nationwide cohort study with a reference group. *BMJ Open*, *6*(11), e012731. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012731>
- 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>
- 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), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12888-020-02579-Z/TABLES/5>
- Khedr, E. M., El Malky, I., Hussein, H. B., Mahmoud, D. M., & Gamea, A. (2023). Multiple sclerosis diagnostic delay and its associated factors in Upper Egyptian patients. *Scientific Reports 2023* *13*:1, *13*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28864-x>

- Landfeldt, E., Castelo-Branco, A., Svedbom, A., Löfroth, E., Kavaliunas, A., & Hillert, J. (2016). Sick leave and disability pension before and after diagnosis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(14), 1859–1866. <https://doi.org/10.1177/1352458516667567>
- Lidwall, U., Bill, S., Palmer, E., & Olsson Bohlin, C. (2018). Mental disorder sick leave in Sweden: A population study. *Work (Reading, Mass.)*, 59(2), 259–272. <https://doi.org/10.3233/WOR-172672>
- Lytsy, P., Hallqvist, J., Alexanderson, K., & Åhs, A. (2019). Gender differences in healthcare management of depression: aspects of sick leave and treatment with psychoactive drugs in a Swedish setting. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1649723>, 73(7), 441–450. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1649723>
- Makhani, N., & Tremlett, H. (2021). The multiple sclerosis prodrome. *Nature Reviews Neurology* 2021 17:8, 17(8), 515–521. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00519-3>
- Marrie, R. A., Patten, S. B., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S., Svenson, L. W., Jette, N., & Fisk, J. (2016). Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology*, 86(14), 1279–1286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002481>
- Marrie, R. A., Wijnands, J. M. A., Kingwell, E., Zhu, F., Zhao, Y., Ekuma, O., Lu, X., Evans, C., Fisk, J. D., & Tremlett, H. (2019). Higher health care use before a clinically isolated syndrome with or without subsequent MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 35, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.002>
- 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., Weinshenker, 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>
- MS International Federation. (n.d.). *Atlas of MS 2020 - Clinical management report*. Retrieved June 12, 2023, from <https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2020-clinical-management-report/>
- Murley, C., Karampampa, K., Alexanderson, K., Hillert, J., & Friberg, E. (2020). Diagnosis-specific sickness absence and disability pension before and after multiple sclerosis diagnosis: An 8-year nationwide longitudinal cohort study with matched references. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 42. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102077>
- National Multiple Sclerosis Society. (n.d.). *Symptom Management*. Retrieved June 12, 2023, from <https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Clinical-Care/Managing-MS/Symptom-Management>
- Norlund, S., Reuterwall, C., Höög, J., Lindahl, B., Janlert, U., & Birgander, L. S. (2010). Burnout, working conditions and gender - Results from the northern Sweden MONICA Study. *BMC Public Health*, 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-326/COMMENTS>
- OMS. (n.d.). *Depresión - datos y cifras*. Retrieved June 12, 2023, from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Patten, S. B. (2020). Current perspectives on co-morbid depression and multiple sclerosis. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1806062>, 20(8), 867–874. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1806062>
- Patten, S. B., Marrie, R. A., & Carta, M. G. (2017). Depression in multiple sclerosis. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1322555>, 29(5), 463–472. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1322555>

- Patti, F., Chisari, C. G., Arena, S., Toscano, S., Finocchiaro, C., Fermo, S. Lo, Judica, M. L., & Maimone, D. (2022). Factors driving delayed time to multiple sclerosis diagnosis: Results from a population-based study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 57. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2021.103361>
- 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. <https://doi.org/10.1016/J.BBIH.2022.100484>
- 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. <https://doi.org/10.1002/ANA.22366>
- Swedish Work Environment Authority [Arbetsmiljöverket]. (n.d.). Retrieved June 12, 2023, from <https://government.se/government-agencies/swedish-work-environment-authority/>
- 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. *The 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)
- Tremlett, H., & Marrie, R. A. (2021). The multiple sclerosis prodrome: Emerging evidence, challenges, and opportunities. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(1), 6–12. <https://doi.org/10.1177/1352458520914844>
- Tworek, G., Thompson, N. R., Kane, A., & Sullivan, A. B. (2023). The impact of stigma on perceived quality of life and experience of anxiety and depression in individuals diagnosed with MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 72, 104591. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2023.104591>
- Wijnands, J. M. A., Kingwell, E., Zhu, F., Zhao, Y., Högg, T., Stadnyk, K., Ekuma, O., Lu, X., Evans, C., Fisk, J. D., Marrie, R. A., & Tremlett, H. (2017). Health-care use before a first demyelinating event suggestive of a multiple sclerosis prodrome: a matched cohort study. *The Lancet. Neurology*, 16(6), 445–451. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30076-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30076-5)
- Wijnands, J. M. A., Zhu, F., Kingwell, E., Zhao, Y., Evans, C., Fisk, J. D., Marrie, R. A., & Tremlett, H. (2019). Prodrome in relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 26(7), 1032–1036. <https://doi.org/10.1111/ENE.13925>
- 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>
- Yusuf, F. L. A., Wijnands, J. M. A., Kingwell, E., Zhu, F., Evans, C., Fisk, J. D., Zhao, Y., Sutherland, J. M., Patrick, D. M., Marrie, R. A., & Tremlett, H. (2021). Fatigue, sleep disorders, anaemia and pain in the multiple sclerosis prodrome. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(2), 290–302. https://doi.org/10.1177/1352458520908163/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1352458520908163-FIG2.JPEG

6. Anexos

Tabla 1. Diferencias entre mujeres y hombres en el número promedio de días de baja laboral (SA) según diagnósticos específicos y

	Muestra m1				Muestra m5				Muestra m10			
	Mujeres	Hombres	Total	P	Mujeres	Hombres	Total	P	Mujeres	Hombres	Total	P
	M(DT)	M(DT)	M(DT)		M(DT)	M(DT)	M(DT)		M(DT)	M(DT)	M(DT)	
Total días de SA	12.5(46.9)	7.9(37.4)	11.0(44.2)	.000	8.9(39.9)	6.4(38.2)	8.1(39.4)	.000	7.1(39.3)	1.9(13.7)	5.3(32.9)	.000
Diagnósticos específicos												
Depresión	1.5(16.9)	0.9(140.8)	1.3(16.3)	.003	1.5(18.3)	1.4(21.3)	1.44(19.3)	.052	1.0(16.7)	0.5(9.2)	0.8(14.5)	.650
Burnout/Estrés	1.7(17.2)	0.6(9.9)	1.3(15.2)	.002	1.1(12.3)	0.1(3.6)	0.75(10.3)	.000	0.5(7.1)	0.1(2.3)	0.4(5.9)	.032
Ansiedad	0.9(12.0)	0.5(4.6)	0.8(10.2)	.256	0.6(11.0)	0.1(3.2)	0.41(9.2)	.061	0.7(13.8)	0.0(0.6)	0.5(11.2)	.263
Otros Diagnósticos												
Trastornos mentales	4.4(30.3)	3.0(26.8)	3.9(29.2)	.000	3.7(27.5)	2.2(24.7)	3.2(26.7)	.000	2.8(25.4)	0.7(9.8)	2.1(21.4)	.030
Neurológicos (no EM)	0.5(6.8)	0.3(5.7)	0.4(6.5)	.661	0.3(8.8)	0.1(2.6)	0.3(7.3)	.080	0.3(9.8)	0.1(1.9)	0.2(8.0)	.640
Musculoesqueléticos	2.8(22.6)	2.1(18.6)	2.5(21.4)	.118	2.0(19.1)	2.1(21.7)	2.0(20.0)	.683	2.2(24.0)	0.2(3.0)	1.6(19.5)	.145
Cardiovasculares	0.3(9.6)	0(0.8)	0.2(7.9)	.196	0.1(4.8)	0.2(5.1)	0.1(4.9)	.490	0(0.8)	0(0)	0.0(0.7)	.470
Cáncer	0.2(6.4)	0.1(5.0)	0.2(5.9)	.195	0.1(4.0)	0.0(0.4)	0.1(3.3)	.488	0(0)	0(0)	0(0)	1.000
Lesiones	0.6(7.6)	0.7(9.5)	0.6(8.2)	.772	0.8(11.9)	1.0(14.2)	0.8(12.7)	.108	0.3(6.2)	0.6(6.4)	0.4(6.3)	.310
Visión	0.2(3.4)	0.2(3.6)	0.2(3.4)	.253	0.8(2.5)	0(0.7)	0.1(2.1)	.989	0(0)	0(0)	0(0)	1.000
Respiratorio	0.3(8.1)	0.1(1.1)	0.2(6.7)	.440	0.1(1.9)	0.1(2.1)	0.1(2.0)	.139	0.1(1.5)	0(0)	0.1(1.3)	.148
Dermatológico	0.2(5.8)	0(1.3)	0.1(4.8)	.174	0.1(4.2)	0(0.7)	0.1(3.5)	.992	0.3(9.9)	0(0)	0.2(8.0)	.307
Genitourinario	0.1(2.5)	0(0)	0.1(2.1)	.017	0.1(3.7)	0.2(9.1)	0.2(6.0)	.091	0(0)	0.1(2.1)	0.0(1.2)	.166
Otros	2.6(20.9)	1.1(13.5)	2.2(18.8)	.000	1.3(14.1)	0.6(9.0)	1.1(12.7)	.000	0.8(8.3)	0.1(3.1)	0.6(6.9)	.004

otros diagnósticos para cada muestra de estudio en diferentes periodos prodrómicos de estudio (m1, m5 y m10)

Abreviaturas: M, Media o promedio; DT, desviación típica

Los números en negrita se corresponden a las diferencias de sexo significativas, con un valor alpha de 0.05.

Tabla 2. Predicción del retraso diagnóstico (modelos sin ajustar) para todas las variables sociodemográficas y clínicas en las distintas muestras de estudio (m1, m5 y m10)

<i>Variables sociodemográficas y clínicas</i>	muestra m1		muestra m5		muestra m10	
	HR	[95% IC]	HR	[95% IC]	HR	[95% IC]
Sexo (mujeres)	0.987	[0.939 – 1.038]	0.976	[0.919 – 1.036]	1.016	[0.929 – 1.112]
Edad	0.997	[0.995 - 0.999]	0.996	[0.993 - 0.998]	0.993	[0.989 - 0.997]
Nivel educativo (universitario)	1.012	[0.925 – 1.108]	1.012	[0.925 – 1.108]	1.028	[0.943 – 1.121]
Nacido en Suecia (sí)	1.015	[0.959 – 1.074]	1.015	[0.959 – 1.074]	1.093	[0.944 – 1.266]
Estado civil (Casado/pareja de hecho)	0.984	[0.927 – 1.045]	0.984	[0.927 – 1.045]	0.946	[0.862 – 1.037]
Hijos (sí)	1.041	[0.982 – 1.104]	1.041	[0.982 – 1.104]	1.000	[0.915 – 1.093]
Área de residencia (Grandes urbes)						
Urbes Medianas	1.060	[1.006 – 1.116]	1.063	[0.998 – 1.132]	0.984	[0.895 – 1.082]
Áreas rurales	0.993	[0.931 – 1.060]	0.976	[0.903 – 1.055]	0.922	[0.818 – 1.038]
Año de inicio de la EM						
2007 (2006 ref for m1)	1.116	[0.985 – 1.265]
2008	1.133	[1.000 – 1.285]
2009	1.279	[1.129 – 1.449]
2010 (ref for m5)	1.397	[1.235 – 1.580]
2011	1.599	[1.413 – 1.809]	1.167	[1.034 – 1.317]	.	.
2012	1.608	[1.421 – 1.819]	1.170	[1.037 – 1.320]	.	.
2013	1.876	[1.656 – 2.126]	1.377	[1.218 – 1.557]	.	.
2014	2.055	[1.810 – 2.333]	1.524	[1.345 – 1.727]	.	.
2015 (ref for m10)	2.379	[2.094 – 2.702]	1.743	[1.537 – 1.977]	.	.
2016	2.536	[2.228 – 2.887]	1.858	[1.634 – 2.113]	1.113	[0.976 – 1.269]
2017	3.295	[2.893 – 3.754]	2.396	[2.107 – 2.726]	1.428	[1.251 – 1.632]
2018	4.131	[3.588 – 4.756]	3.004	[2.612 – 3.455]	1.798	[1.555 – 2.080]
2019	4.872	[4.200 – 5.650]	3.622	[3.121 – 4.202]	2.147	[1.840 – 2.506]
2020	9.558	[7.993 – 11.429]	6.761	[5.648 – 8.094]	4.031	[3.342 – 4.863]

Los números en negrita se corresponden a las diferencias de sexo significativas, con un valor alpha de 0.05.

La referencia (ref) de cada variable se indica entre parentesis.

Tabla 3. Análisis complementarios de una submuestra de pacientes con diagnósticos de EM posterior a 2016

	Muestra m1 (n=1906)		Muestra m5 (n=1779)		Muestra m10 (n=1500)	
Modelo 1	HR	[95% IC]	HR	[95% IC]	HR	[95% IC]
Sexo (mujer)	1.069	(0.972 – 1.177)	1.087	(0.984 – 1.201)	1.066	(0.957 – 1.187)
Año de inicio de la EM (2016)	1.884	(1.824 – 1.945)	1.868	(1.805 – 1.932)	1.675	(1.606 – 1.746)
SA por cualquier diagnóstico	0.937	(0.827 – 1.061)	1.191	(1.006 – 1.412)	0.990	(0.784 – 1.250)
Modelo 2	HR	[95% IC]	HR	[95% IC]	HR	[95% IC]
Sexo (mujer)	1.081	(0.982 – 1.189)	1.081	(0.978 – 1.194)	1.067	(0.958 – 1.188)
Año de inicio de la EM (2016)	1.887	(1.827 – 1.949)	1.865	(1.803 – 1.930)	1.675	(1.606 – 1.746)
SA por diag. Depresión	1.486	(0.952 – 2.318)	1.245	(0.770 – 2.012)	0.937	(0.468 – 1.878)
SA por diag. Burnout/Estrés	1.325	(0.821 – 2.140)	1.207	(0.626 – 2.329)	1.102	(0.620 – 1.960)
SA por diag. Ansiedad	0.840	(0.628 – 1.124)	1.091	(0.708 – 1.682)	0.996	(0.497 – 1.997)

La referencia (ref) de cada variable se indica entre parentesis.

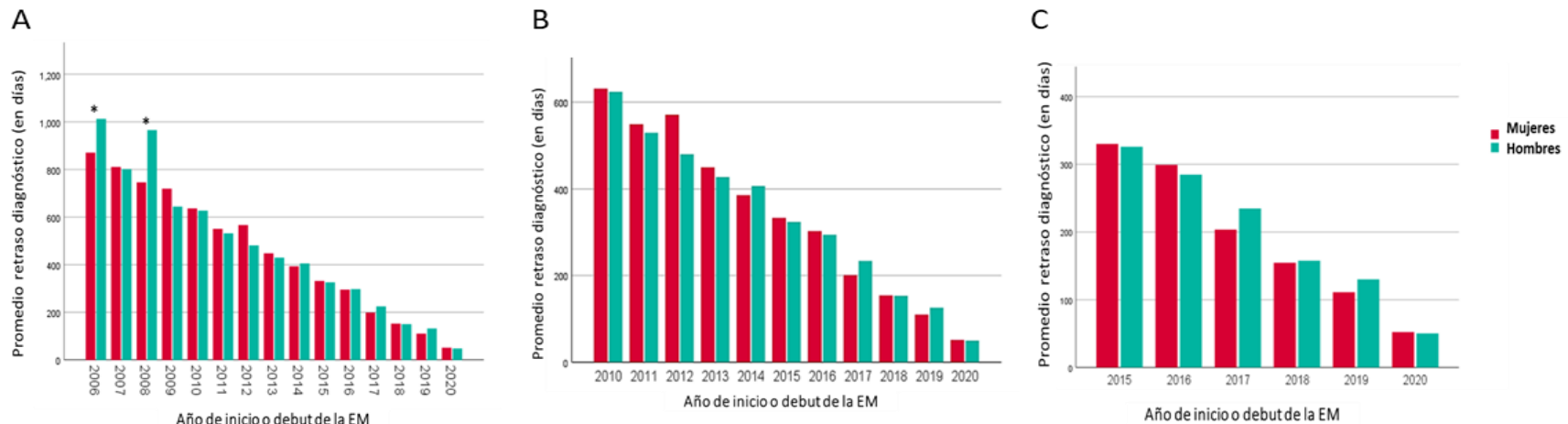


Ilustración 1 (A-C). Promedio del retraso diagnóstico (en días) estratificado según el año de inicio de la EM y sexo para las muestras m1 (A), m5 (B) y m10 (C). Únicamente se observaron diferencias de sexo en el retraso diagnóstico si el año de inicio era 2006 2008 ($p < 0.05$), siendo los hombres quienes tenían un mayor promedio de días de retraso entre el inicio de la EM y su diagnóstico.