



UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Facultad de Ciencias de la Salud

SECCIÓN DE PSICOLOGÍA Y LOGOPEDIA

Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología

TESIS DOCTORAL

**TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL
EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE:
EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DE LA SINTOMATOLOGÍA
ANSIOSO-DEPRESIVA Y EL DETERIORO COGNITIVO**

AUTOR: MOISÉS BERMÚDEZ HERNÁNDEZ

Directora: Dra. Teresa Olivares Pérez

Codirector: Dr, Miguel Ángel Hernández Pérez

Tenerife 2017

ULL | Universidad
de La Laguna

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Sección de Psicología y Logopedia

Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología

**Terapia cognitivo-conductual en la esclerosis múltiple: eficacia en
el tratamiento de la sintomatología ansioso-depresiva y el
deterioro cognitivo**

Autor: Moisés Bermúdez Hernández

Directora: Dra. Teresa Olivares Pérez

Codirector: Dr. Miguel Ángel Hernández Pérez

Tenerife, 2017

I

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

La Dra. Teresa Olivares Pérez, Profesora Contratada Doctora del Área de Psicobiología, del Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología, de la Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Psicología y Logopedia de la Universidad de La Laguna y

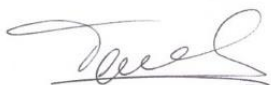
El Dr. Miguel Ángel Hernández Pérez, Profesor Asociado del Departamento de Medicina Interna, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Medicina, Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de La Laguna,

INFORMAN:

Que D. Moisés Bermúdez Hernández ha realizado bajo nuestra dirección las investigaciones conducentes a la elaboración de su Tesis Doctoral, titulada: Terapia cognitivo-conductual en la Esclerosis Múltiple: eficacia en el tratamiento de la sintomatología ansioso-depresiva y el deterioro cognitivo

Una vez examinado el manuscrito definitivo, consideramos que el mismo cumple los requisitos académicos necesarios para su presentación y defensa.

La Laguna, 10 de Junio de 2017



Fdo.: Dra. Teresa Olivares Pérez

Directora



Fdo.: Miguel Ángel Hernández Pérez

Codirector

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Teresa Olivares directora de la tesis, por ser la mejor tutora que hubiera podido tener. Por hacerme sentir valioso en todo momento, creer en mí, por ayudarme a gestionar y dar forma a las ideas. Has hecho que sienta pasión por la investigación. Gracias.

Al Dr. Miguel Ángel Hernández codirector de la tesis, por hacerme sentir en todo momento uno más en la Unidad de Esclerosis Múltiple, y permitir desarrollarme en esta línea de investigación, preocupándose en todo momento por darme recursos, orientación y apoyo personal.

Al Dr. Carlos Solé y Dra. Caludia Villar del Servicio de Neurología, por la amabilidad, implicación e interés en el proyecto, por estar siempre dispuestos a ayudar y dar asesoramiento.

A los integrantes del Servicio de Neurología del HUNSC (neurólogos adjuntos, residentes, enfermeros y auxiliares), por hacerme sentir uno más del equipo, por los conocimientos compartidos, las agradables reuniones y conversaciones.

Al Dr. Moisés Betancort, por su valiosa aportación. Desde la licenciatura conseguiste generarme inquietud por la metodología y la estadística. Su rigor y conocimientos han sido imprescindibles para el desarrollo de esta tesis.

A las Dras. Yésica Contreras y Elisa Lallena, compañeras de trabajo y unas amigas que llevaré siempre en mi corazón. Constantemente dispuestas a ayudar y escuchar.

Al Dr. Vicente Martín y el equipo integrante del Servicio de Radiología del HUNSC siempre dispuestos a enseñar, compartir y colaborar en todo momento. Ha sido de gran ayuda sus conocimientos y aportaciones para la tesis.

A Nélica Álvarez, Lilisbeth Perestello y compañeros del equipo de Centro Alba de Psicología y Salud, gracias por todo lo que me han enseñado, porque a través de vuestros ojos

II

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

vi la pasión por la psicología clínica y el valor que representamos para la sociedad. Estoy muy orgulloso de formar parte de este gran equipo profesional.

A los alumnos de prácticum de neuropsicología por mantener el entusiasmo, las ganas de aprender y por vuestra inmensa ayuda. Habéis sido fuente de inspiración y os deseo un buen porvenir.

A papá y mamá, gracias por haber sido los más grandes en todo momento. Por enseñarme todo lo que más importa en la vida, el amor incondicional.

A mis hermanos Cristo y Jose, educadores para la vida, las enseñanzas más prácticas que me han dado jamás, simplemente por estar ahí, por todos los recuerdos bonitos que guardo.

A mi hermana Sonia, me pagaste el primer año de psicología, pero fue muchísimo más que eso. Nunca dejaste de creer en mí, me has levantado en mis peores momentos, has sido cada día mi ejemplo. Te quiero (*que siempre me lo dices tú y yo poco a tí*).

A mis amigos, gracias a ellos me he sentido parte de algo, dejé de tener miedo, he aprendido a ser mejor persona cada día, y permítanme que en especial se lo dedique a: Iris, mi otra hermana. No te imaginas todo lo que has influido en mí desde hace 20 años, cuando por primera vez hilaste un “*hola, tú eres el nuevo*”, “*¿te gusta expediente X?* Desde entonces no paramos de hablar; Patri, sin ti, en mi vida habría un vacío inmenso también. Las conversaciones y momentos que he vivido contigo tienen un valor incalculable; Eva, me hiciste la portada de esta tesis. No podría haber nadie mejor para ello. Siempre has estado ahí y sé con máxima seguridad que lo estarás; Carol Estévez, estamos lejos y hablamos poco, pero siempre estamos presentes; Laura, me mostraste como buena amiga la parte más amarga de mí. Mi orgullo. Las palabras más difíciles de pronunciar son en especial para ti “*Lo siento mucho*”.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

A MIS SOBRINOS ELOY Y ADRIÁN

>>Fantasía no tiene límites ...

- Eso no es cierto, ¡mientes!
- Niño tonto, no sabes nada de la historia de Fantasía. Es el mundo de las fantasías humanas. Cada parte, cada criatura, pertenece al mundo de los sueños y las esperanzas de la humanidad. Por consiguiente, no existen límites para fantasía.
- ¿Y por qué estás muriendo entonces?
- Porque los humanos están perdiendo sus esperanzas y olvidando sus sueños. Así es como la Nada se hace más fuerte.
- ¿Qué es la Nada?
- Es el vacío que queda, la desolación que destruye este mundo y mi encomienda es ayudar a la Nada.
- ¿Por qué?
- Porque el humano sin esperanza es más fácil de controlar y aquel que tenga el control, TENDRÁ EL PODER>>

(Fragmento de la “Historia Interminable” de Michael Ende)

*Apunten alto y más allá –sin límites-
No dejen de soñar
Que la pasión les guíe
La inquietud y la curiosidad os construyan
El amor les haga libres*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

1. Tabla de contenido

I. TRATAMIENTO TEÓRICO	1
1 Características clínicas de la Esclerosis Múltiple (EM).....	1
1.1 Definición, prevalencia y etiología.....	1
1.1.1 Aportaciones actuales sobre los mecanismos fisiopatológicos.....	5
1.1.2 Variables relacionadas con el pronóstico de la enfermedad.....	5
1.1.3 Tratamientos Modificadores del Curso de la Enfermedad.....	6
1.1.4 Tratamiento del brote.....	9
1.1.5 Tratamientos sintomáticos.....	10
1.1.6 La sintomatología de la EM: etiología, complejidad y repercusión.....	16
1.1.7 Eventos vitales estresantes e impacto del diagnóstico en EM.....	17
2 Neuropsicología de la EM.....	18
2.1 Conceptualización del deterioro cognitivo en la EM.....	18
2.2 Perfil cognitivo en la EM.....	18
2.3 Baterías de evaluación neuropsicológica en la EM.....	24
2.4 La percepción subjetiva de deterioro cognitivo.....	24
2.5 Relación del deterioro cognitivo con variables clínicas y emocionales.....	25
3 Psicopatología en la EM.....	27
3.1 Depresión.....	27
3.2 Ansiedad.....	30
3.3 Otras entidades psicopatológicas relacionadas con la EM: trastorno bipolar y síndrome pseudobulbar.....	31
4 Rehabilitación Neuropsicológica.....	31
4.1 Rehabilitación Cognitiva.....	31
4.2 Resultados más relevantes sobre la rehabilitación neuropsicológica en la EM.....	32
4.3 Efectos de la Rehabilitación Cognitiva sobre la sintomatología ansioso-depresiva.....	33
5 Psicoterapia.....	34
5.1 Principios teóricos de la Terapia Cognitivo-Conductual.....	35
5.2 Principios Teóricos de las Terapias de Tercera Generación.....	37
5.3 Intervenciones complejas: conceptualización y metodología.....	39
5.4 Diseño temporal y contenido de las intervenciones.....	41
5.5 La validez externa.....	42
5.6 Análisis del tamaño del efecto de intervenciones en EM.....	43
5.7 Intervención psicológica en la EM: tendencias de investigación y variables de interés... 44	

V

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

5.7.1	Relación de variables clínicas y psicológicas.....	45
5.7.2	La relación de los síntomas ansiedad, depresión y estrés sobre el tratamiento.....	47
5.7.3	Estudios con grupo comparador activo: componentes activos, nucleares y facilitadores del cambio terapéutico	48
5.7.4	Estudios de seguimiento autodirigidos a distancia.....	50
5.7.5	Parámetros psicobiológicos en intervención psicológica	52
6	Neuroimagen e intervención	53
6.1	Resonancia Magnética Funcional (fMRI)	53
6.2	Resonancia Magnética convencional.....	54
6.3	La atrofia cerebral: análisis volumétrico.....	56
6.4	Criterios de neuroimagen	57
6.5	Marcadores de actividad: paradigmas de investigación.....	57
7	Planteamiento del problema	58
7.1	Objetivos generales.....	59
7.2	Objetivos específicos.....	59
7.3	Hipótesis de trabajo	60
II.	TRATAMIENTO EMPÍRICO.....	62
8	Método	64
8.1	Participantes	64
8.2	Instrumentos.....	65
8.2.1	Protocolo neuropsicológico	65
8.2.2	Protocolo Clínico	67
8.2.3	Línea base general psicológica (LBGP): índices de afectación y marcadores de cambio	70
8.3	Procedimiento y planificación temporal.....	71
8.3.1	Primera sesión: protocolo neuropsicológico	72
8.3.2	Segunda sesión: protocolo clínico (primera parte).....	72
8.3.3	Tercera sesión: protocolo clínico (segunda parte).....	73
8.3.4	Evaluación de neuroimagen.....	74
8.3.5	Inicio del Tratamiento	76
8.3.6	Evaluación postratamiento	88
8.4	Diseño	89
8.5	Análisis Estadísticos.....	89
9	Resultados.....	90
9.1	Análisis Discriminante	90
9.1.1	Análisis discriminante para las variables neuropsicológicas.....	90

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

9.1.2	Análisis discriminante para variables clínicas	94
9.1.3	Análisis discriminante global (neuropsicológico y clínico) para variables con mayores coeficientes de estructura.....	96
9.2	Análisis Random Forest: variables neuropsicológicas y clínicas (grupo TCC)	100
9.2.1	Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS)	101
9.2.2	Expanded Disability Status Scale (EDSS)	102
9.2.3	Número de Eventos Clínicos (NEC)	102
9.2.4	Lesiones en secuencia T2	103
9.2.5	Lesiones en secuencia T1 (gadolinio).....	104
9.2.6	Porcentaje de Cambio Volumétrico Cerebral Global (PCVCG).....	104
9.2.7	Número de Tratamientos Sintomáticos Totales (NTST).....	105
9.2.8	Administración Total de Corticoides (por días) (ATCd).....	106
10	Discusión	107
11	Conclusiones	118
12	Referencias Bibliográficas	121
III. APÉNDICE		169

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Signos y síntomas sugestivos de EM (DGPA, 2016).	3
Tabla 2. Recomendaciones terapéuticas según la forma clínica (DGPA, 2016).	9
Tabla 3. Tratamientos farmacológicos para la espasticidad (DGPA, 2016).	11
Tabla 4. Tratamientos farmacológicos para la fatiga (DGPA, 2016).	12
Tabla 5. Fármacos modificadores de la fisiología miccional (DGPA, 2016).	13
Tabla 6. Perfil de alteraciones neuropsicológicas en la EM.	19
Tabla 7. Características de las lesiones desmielinizantes subjetivas de EM (DGPA, 2016). ..	55
Tabla 8. Variables clínicas y demográficas para los grupos de línea base (medias y desviaciones típicas).	64
Tabla 9. Protocolo de evaluación neuropsicológica (secuencia y temporalidad).	72
Tabla 10. Protocolo de evaluación psicológica I (secuencia y temporalidad).	73
Tabla 11. Protocolo de evaluación psicológica II (secuencia y temporalidad).	74
Tabla 12. Características del protocolo de RMN (secuencias y cortes).	76
Tabla 13. Técnicas de respiración introducidas en el programa.	85
Tabla 14. Entrenamiento en relajación (Escudero, 2009).	85
Tabla 15. Técnicas de meditación.	86
Tabla 16. Esquema y procesos desarrollados en la defusión cognitiva.	87
Tabla 17. Instrucciones en "la pausa sagrada" y "las 8 actitudes" del Mindfulness.	88
Tabla 18. Coeficientes de estructura para las variables neuropsicológicas.	91
Tabla 19. Coeficientes de estructura para las variables clínicas.	94
Tabla 20. Coeficientes de estructura para las variables conjuntas (neuropsicológicas y clínicas).	97
Tabla 21. Medias para las variables neuropsicológicas y clínicas en análisis discriminante.	99

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Patrones de actividad en EM (DGPA, 2016).	4
Figura 2. Criterios NEDA-4: actividad de la EM (De Stefano y Sprenger, 2015).	16
Figura 3. Línea Base General Psicológica (LBGP).	70
Figura 4. Estructura de las sesiones de intervención.	77
Figura 5. Diagrama de técnicas comunes y diferenciales (modalidades de intervención).	78
Figura 6. Esquema explicativo sobre el sistema triple de respuesta (en Díaz-Sibaja y Comeche-Moreno, 2011).	79
Figura 7. Ejercicios de foco atencional trabajados en el programa.	80
Figura 8. Pautas trabajadas en alimentación y sueño.....	81
Figura 9. Registro AC usado en sesión y seguimiento.	82
Figura 10. Esquema de reestructuración cognitiva planteado en el programa.	83
Figura 11. Técnicas de habilidades sociales programadas.	84
Figura 12. Espacio discriminante para variables neuropsicológicas (función 1).	92
Figura 13. Espacio discriminante para variables neuropsicológicas (función 2).	93
Figura 14. Espacio discriminante para variables clínicas (función 1).	95
Figura 15. Espacio discriminante para variables clínicas (función 2).	96
Figura 16. Espacio discriminante para variables conjuntas (función 1).	98
Figura 17. Espacio discriminante para variables conjuntas (función 2).	100
Figura 18. Pesos de variables sobre MSS.....	102
Figura 19. Pesos de variables sobre EDSS.	102
Figura 20. Pesos de variables sobre NEC.	103
Figura 21. Pesos de variables sobre Lesiones en T2.....	103
Figura 22. Pesos de variables sobre Lesiones en T1 (gadolinio).....	104
Figura 23. Pesos de variables sobre PCVCG.....	105
Figura 24. Pesos de variables sobre NTST.	105
Figura 25. Pesos de variables sobre ATCd.	106
Figura 26. Esquema gráfico de las variables clínicas-biomédicas con la proporción de importancia de los análisis Random Forest sobre variables neuropsicológicas y clínicas. ...	112

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo estudiar la eficacia de la Terapia Cognitivo Conductual (TCC) en la reducción de la sintomatología ansioso-depresiva en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM), observando su efecto sobre el ajuste clínico, el deterioro cognitivo y medidas estructurales de neuroimagen indicativas de cambio en la actividad desmielinizante de la enfermedad. Se estudiaron 120 pacientes con EM Remitente-Recurrente aleatoriamente asignados a los grupos: TCC, Terapia de Reducción Psicofisiológica (TRP, comparador activo) y controles (40 por condición experimental), procedentes de la Unidad de EM del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC). Se aplicó un protocolo de evaluación clínico (sintomatología ansioso-depresiva y factores específicos asociados) y neuropsicológico (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test, BRB-N). Los resultados mostraron una mejoría significativa del grupo de TCC en medidas de sintomatología ansioso-depresiva, tríada cognitiva, calidad de vida (física y mental) y percepción subjetiva del deterioro cognitivo. Además, se observó una mayor efectividad de la TCC frente al grupo de TRP y control en variables neuropsicológicas relacionadas con la función ejecutiva, velocidad de procesamiento de la información y adquisición de información verbal. Por otro lado, el estudio de la relevancia de las variables discriminantes neuropsicológicas y clínicas en el grupo de TCC para predecir otras medidas clínicas/biomédicas mostró efectos heterogéneos en variables como el impacto de la enfermedad medida, discapacidad neurológica, lesiones en resonancia magnética, número de eventos clínicos y tratamientos. Estos resultados indicarían el efecto positivo de la TCC sobre la sintomatología ansioso-depresiva y el rendimiento cognitivo (función prefrontal) y la relevancia de estos cambios sobre parámetros de neuroimagen y asistencia clínica. Nuestro estudio resalta la importancia de observar de manera integrada los cambios emocionales y cognitivos discriminando los componentes terapéuticos efectivos y su influencia sobre el ajuste clínico y la evolución de la enfermedad.

x

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, Deterioro Cognitivo, Terapia Cognitivo Conductual,
Ansiedad, Depresión.

xi

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

I. TRATAMIENTO TEÓRICO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

TESIS DOCTORAL

TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

1 Características clínicas de la Esclerosis Múltiple (EM)*1.1 Definición, prevalencia y etiología*

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica neurodegenerativa del sistema nervioso central. Se trata de un proceso inflamatorio autoinmune que da origen a una desmielinización aguda/focal evidenciada por la formación de placas escleróticas multifocales crónicas y una afectación axonal de grado variable. Se estima que la EM afecta aproximadamente a 2.5 millones de personas en el mundo y se diagnostica frecuentemente en personas adultas, con una proporción heterogénea entre sexos. Se conoce que las mujeres tienen un mayor riesgo para el desarrollo de la EM (ratio 2:1). En forma primaria progresiva con inicio tardío y poco evolucionada, esta relación tiende a invertirse, siendo más común en varones. En relación a estos hallazgos se ha destacado la hipótesis hormonal como posible factor etiológico (Chitnis, Glanz, Jaffin y Healy, 2009; Miller y Leary, 2007). La causa de la enfermedad continúa siendo desconocida, sin embargo, existen claras evidencias sobre el papel del sistema inmunológico, la influencia de la genética y los factores ambientales en la patogenia de la enfermedad (Noseworthy, Lucchinetti y Rodriguez et al., 2000; Wigerchuk, Noseworthy y Lucchietti, 2001; Kantarci, 2011; Correale, 2013). Los datos de prevalencia parecen establecer un patrón geográfico de riesgo, observándose países con prevalencia alta (>100 casos por 100000; Norte América y Norte de Europa), media (20-80 casos por 100000; zona meridional de USA y Europa) y baja (1-15 caso por 100000; Asia, Sur-américa, y África). Hay excepciones significativas, por ejemplo, Sur Europa, México, regiones de la Patagonia o la población de Saridinia, donde el ratio de prevalencia no corresponde con la esperada según la latitud (Critiano et al. 2013; Marrosu et al, 1988; Melcon et al, 2013; Pugliatti, Cossu, Sotgiu, Rosati y Riise, 2009; Zivadinov et al., 2003). Asimismo, se ha observado una menor

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

vulnerabilidad a la enfermedad en determinados grupos étnicos (negros, asiáticos y aborígenes) y factores asociados al efecto de la migración (Koch-Henriksen y Sørensen, 2010). Aún son escasas las evidencias que aclaren el tipo de interacción entre estos factores.

Los estudios genéticos en EM han demostrado que el riesgo de padecer la enfermedad podría aumentar en relación al número de parientes afectados, por ejemplo, en gemelos monocigóticos, la concordancia es del 26.7% y de 3.5% en heterocigotos (Chao et al., 2010; Chao et al., 2013). Por otra parte, los estudios ambientales han demostrado que los hijos nacidos de familias que emigraban de zonas de bajo riesgo a zona de alto riesgo de prevalencia, adoptaban el desarrollo de la enfermedad en proporción al riesgo del país de acogida (Correale et al., 2013).

Los datos epidemiológicos juegan un importante papel en la identificación de la etiología de la EM. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el juicio diagnóstico no es igualmente aplicable en todos los países, y conduce a demora y errores diagnósticos en varias regiones del mundo. Esto se debe fundamentalmente a la falta de acceso a tecnología médica, sistema sanitario adecuado, personal médico formado, etc.

La enfermedad se manifiesta en edades tempranas de la vida, afectando a personas jóvenes entre 20-40 años, siendo la primera causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Se caracteriza por una expresión clínica compleja, habitualmente en brotes, que exige un abordaje multidisciplinar y cuyo conocimiento está en continua evolución.

La sospecha diagnóstica de EM comienza con el primer evento clínico neurológico o brote. Este evento debe de tener una duración de más de 24 horas, y ser de carácter subagudo o progresivo, excluir la presencia de fiebre y/o infección intercurrente (pseudobrote), y además, debe darse una remisión o periodo de mejoría entre los ataques. Estos eventos pueden

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

desencadenar secuelas que incrementan los índices de discapacidad. En la tabla 1 se detallan los principales signos y síntomas relacionados con la EM.

Tabla 1. Signos y síntomas sugestivos de EM (DGPA, 2016).

Visual	Visión borrosa, pérdida de visión unilateral, oscilopsia, diplopía.
Motor	Debilidad de miembros, espasticidad, hiperreflexia.
Sensibilidad	Hormigueos, parestesias, disestesias, Lhermitte, neuralgia del trigémino, alodinia, hiperpatía.
Cerebelo	Temblor, ataxia, descoordinación.
Genitourinario	Urgencia miccional, polaquiuria, retención, incontinencia, infecciones de repetición, impotencia, anorgasmia, dispareunía.
Neuropsicológico	Fallos de memoria, atención, disminución de la capacidad de procesamiento, depresión, irritabilidad.

Las formas clínicas de la EM pueden seguir los siguientes patrones:

- El síndrome neurológico aislado (SNA) que consiste en un primer evento clínico, de más de 24 horas de duración, de inicio subagudo o progresivo con recuperación parcial o total, el cual corresponde a una única lesión en sustancia blanca (Alroughani, Hasshel, Lamdhade y Ahmed, 2012; Marcus y Waubant, 2013; Tintoré et al., 2000).
- La EM remitente-recurrente (EMRR) que afecta a más del 80% de las personas diagnosticadas y que se caracteriza por brotes que se intercalan con fases de remisión (Jena et al., 2015).
- La EM secundaria progresiva (EMSP) se produce cuando el grado de discapacidad persiste y/o aumenta sin que se identifiquen brotes. Se la considera una fase avanzada

de la enfermedad. Entre un 30 y 50% de los pacientes con EMRR evolucionan a una forma progresiva transcurridos aproximadamente los 10 años.

- La EM progresiva primaria (EMPP) es la menos frecuente, afectando a un 10% de los pacientes. Se caracteriza porque la discapacidad y los síntomas se agravan de forma continua desde el comienzo y no producen brotes definidos. Solo se producen fases de estabilidad ocasionales y mejoría pasajeras poco importantes. El 10-15% presentan actividad en resonancia (realce de gadolinio) (Hawker, 2010).

Mención aparte merece el Síndrome Radiológico Aislado (SRA), en el que se evidencian lesiones inflamatorias en el sistema nervioso central en resonancia magnética pero sin la presencia de síntomas subjetivos de la enfermedad. Se sabe que más del 30% de los SRA convierten a CIS o EM en los siguientes 2-5 años (Granberg, Martola, Kristoffersen-Wiberg, Aspelin y Fredrikson, 2013; Lublin et al., 2014; Okuda et al., 2014).

En la figura 1 se presenta un esquema desarrollado sobre la visión actual sobre los diferentes tipos de actividades en los cursos de EM.

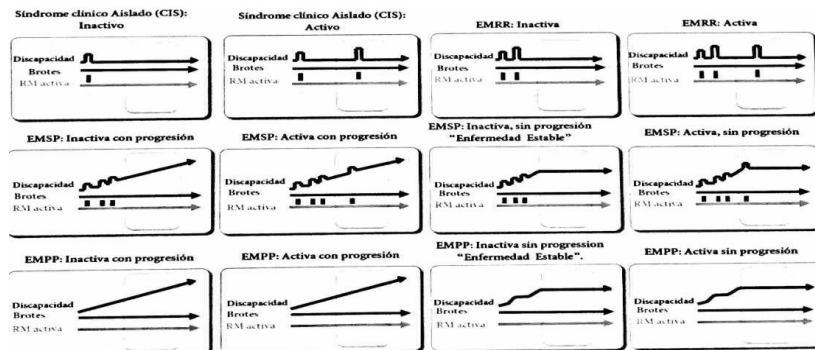


Figura 1. Patrones de actividad en EM (DGPA, 2016).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 945042		Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12	
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14	
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21	

1.1.1 Aportaciones actuales sobre los mecanismos fisiopatológicos

Los hallazgos científicos actuales amplían la visión convencional centrada en las placas características de sustancia blanca, incluyendo el funcionamiento anormal de la sustancia blanca sin apariencia patológica, áreas corticales y núcleos profundos de la materia gris (Moore, 2010; Wu y Álvarez, 2011). Por otra parte, se han evidenciado distintos patrones de destrucción de mielina: (I) asociada a células T/macrófagos, (II) mediada por anticuerpo/complemento, (III) con alteración de oligodendrocitos y apoptosis, (IV) degeneración de oligodendroocitos en sustancia blanca. Considerándose todas ellas áreas prometedoras de investigación para la mejor comprensión de la patogénesis (Lucchinetti, Bruck y Lassmann, 2004; Henderson, Barnett, Parratt y Prineas, 2009).

1.1.2 Variables relacionadas con el pronóstico de la enfermedad

La EM es una enfermedad con un curso clínico impredecible. Sin embargo, al conocimiento sobre sus mecanismos fisiopatológicos, se han ido sumando sucesivos intentos por aislar factores que puedan tener valor predictivo a medio y largo plazo. En esta línea, se han identificado determinadas variables, principalmente clínicas, que si bien no son determinantes pueden tener un efecto significativo en el curso y progresión de la enfermedad. Algunas de ellas son el género, número de brotes y tipo de síntomas iniciales, el nivel de recuperación tras un brote, el tiempo hacia un nuevo episodio, el tiempo hacia el desarrollo de cierta discapacidad o evolución a una forma progresiva, la ratio de lesiones en resonancia magnética, la influencia de la frecuencia y severidad de los brotes y la acumulación de discapacidad. Más recientemente, otras áreas de interés cobran importancia en la investigación, como el papel de la vitamina D3, la exposición al sol, el tabaquismo, la dieta, la vacunación o la hipótesis de la higiene y el estrés psicológico (Ascherio y Munger, 2007; Mowry, 2015).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Las opciones terapéuticas han crecido exponencialmente en las últimas décadas. El tipo de tratamiento, la vía de administración y los eventos adversos de los mismos forman parte de las preocupaciones cotidianas en el ámbito clínico. La aparición de los fármacos orales y el aumento de opciones terapéuticas han supuesto un impacto psicológico. El seguimiento requerido para cada fármaco es variable, y en ocasiones exhaustivo, lo que puede interferir en la calidad de vida del paciente (física y mental). Otro aspecto a tener en cuenta, es que los mecanismos fisiológicos de los tratamientos son muy variables, y es poco tenido en cuenta en estudios de intervención o descriptivos en el terreno psicológico.

Los tratamientos de la enfermedad se agrupan en tres categorías centrales: (I) Los tratamientos modificadores de la enfermedad, (II) los tratamientos de los brotes y (III) tratamientos sintomáticos (DeLuca y Nocentini, 2011).

1.1.3 Tratamientos Modificadores del Curso de la Enfermedad

La condición crónica de la EM, sus síntomas, severidad y progresión (impredecibles y variable) (DeLuca y Nocentini, 2011) suponen que los costes directos e indirectos por paciente sean muy elevados. Así por ejemplo, en Estados Unidos un total de 14 billones dólares del presupuesto de salud van destinados al tratamiento (Bourdette, Prochazka, Mitchell, Licari & Burks, 1993).

Según la Dirección General de Programas Asistenciales (DGPA, 2016), los Fármacos Modificadores del Curso de la Enfermedad (FMDE) aprobados en el año 2015 en España fueron:

- Interferón beta (INF β): inmunomodulador. Se trata de una proteína recombinante producida en E.Coli que se inocula por vía subcutánea o intramuscular a tiempo variable según las preparaciones.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Acetato de Glatirámero (AG): inmunomodulador. Preparado sintético de cuatro aminoácidos que se autoadministra por vía subcutánea a tiempo variable según la preparación.
- Dimetilfumarato o BG-12 (DMF): inmunomodulador, derivado del ácido fumárico que muestra un mecanismo de acción doble, regulando a la baja el estrés oxidativo e inhibiendo las citocinas proinflamatorias. Se administra a dosis de 240mg/12 horas por vía oral, requiriendo de un periodo de escalonado para mejorar la tolerancia gástrica.
- Azatrioprina (AZA): inmunosupresor inespecífico análogo de la purina. Su efecto beneficioso aparece de forma diferida, pasados entre tres y seis meses. La dosis se ajusta por paciente.
- Mitoxantrona (MTX) es un fármaco citotóxico. Aprobación como tratamiento de segunda línea en formas EMRR muy activas o secundarias progresivas con brotes que no hubiesen respondido a su tratamiento estándar. Su principal efecto adverso es la cardiotoxicidad (12%). De ahí que su uso haya sido restringido a segunda línea.
- Natalizumab (NTZ): anticuerpo monoclonal humanizado que impide la migración de los linfocitos activados a través de la barrera hematoencefálica. Se administra vía intravenosa cada cuatro semanas, y está indicado en pacientes con EMRR que no responden al tratamiento inicial, presenten una rápida evolución y/o elevada actividad inflamatoria. Presenta un riesgo de aparición de Leucopatía Multifocal Progresiva (LMP) de 2,13 casos por 1000 pacientes tratados; este riesgo se incrementa a partir de los años de tratamiento o en aquellos que han recibido tratamiento inmunosupresor.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Fingolimod (FTY): fármaco oral, modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato que evita la salida de linfocitos activados de los nódulos linfáticos a la circulación sanguínea. Indicado en pacientes con EMRR que no responden al tratamiento inicial, pacientes de rápida evolución y/o elevada actividad inflamatoria.
- Teriflunomida: fármaco oral, metabolito activo de la leflunomida, con actividad antiinflamatoria, antiproliferativas e inmunosupresoras.
- Alemtuzumab (ALM): anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52 de los linfocitos T y B. Se administra por vía endovenosa con un pulso inicial de 12 mg al día durante 5 días consecutivos y un segundo ciclo al año durante 3 días. Está Indicado en pacientes que no responden al tratamiento inicial, presenten una rápida evolución y/o elevada actividad y no tengan alternativa con natalizumab o fingolimod.

Otros tratamientos inmunosupresores que no cuentan con la aprobación oficial para el uso en EM, pero sobre los que hay una amplia experiencia clínica o que se dispone de estudios controlados en diversas fases son: ciclofosfamida, anticuerpos monoclonales anti-CD20, rituximab, ocrelizumab, daclizumab. Por otro lado, también se encuentran como alternativas terapéuticas: el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y la terapia celular. En la figura A1 (ver apéndice A) se detallan los procedimientos y decisiones terapéuticas en función de la evolución de los pacientes, así como, el perfil de seguridad y eficacia de los fármacos. Los fármacos no son equivalentes entre sí, y la valoración del neurólogo es básica para decidir cuál utilizar. En la tabla 2 se detalla un cuadro sobre las decisiones en función de la clínica del paciente. En la tabla A1 (ver apéndice A) se recoge

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

específicamente los tratamientos junto a la ficha técnica (posología y vía de administración), así como seguimiento requerido y efectos secundarios.

Tabla 2. Recomendaciones terapéuticas según la forma clínica (DGPA, 2016).

FORMA CLÍNICA	TRATAMIENTO RECOMENDADO
Síndrome Desmielinizante Aislado (SDA) o (CIS)	INFβ 1b (SC), 1a (IM), 1a (SC) y AG (SC).
EMRR activa	Tratamiento inicial: INFβ 1b (SC), 1a (IM), 1a (SC) y AG (SC). DMF (VO), Teriflunomida (VO). Casos de inicio agresivo: FTY, NTZ, ALM. Ineficacia de tratamiento inicial: FTY, NTZ, MTX, ALM.
EMSP con brotes	INFβ 1b (SC), 1a (SC)
EMSP sin brotes	NO HAY EVIDENCIA DE TRATAMIENTOS EFICACES
EMPP	NO HAY EVIDENCIA DE TRATAMIENTOS EFICACES

(*) V.O.: vía oral, S.C.: Subcutánea, I.M.: Intramuscular.

1.1.4 Tratamiento del brote

Se recomienda abordar el brote de la forma más precoz posible tras el inicio de los síntomas (inferior a 14 días), y sobre todo aquellos brotes susceptibles de producir discapacidad o que repercutan en la calidad de vida de los pacientes. Los tratamientos se centran en la administración de corticoides en distintos regímenes que varían de 250-1000 mg/día por vía intravenosa de metilprednisolona durante un período de 3 a 5 días, con la posibilidad de hacer un escalonado con prednisona oral (DGPA, 2016). En caso de persistencia de los síntomas se puede repetir una nueva dosis de metilprednisolona. En la “Guía de actuación en pacientes con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Esclerosis Múltiple” se hace también mención a valorar la necesidad de completar el tratamiento del brote con rehabilitación física o cognitiva (De Andrés, 2003; Nickerson y Marrie, 2013). Los efectos de los corticoides sobre las consecuencias del proceso inflamatorio, su impacto sobre los intervalos de recaídas y discapacidad a largo plazo, aún no se han demostrado firmemente (Myhr y Mellgren, 2009). La administración de corticoides conlleva una serie de efectos no deseados a corto (gastrointestinal, metabólico, psiquiátrico, hormonal y muscular) y a largo plazo (osteoporosis y problemas hormonales). Estos efectos han generado reflexiones sobre la posibilidad de no tratar las recaídas. Existen otras tendencias terapéuticas en caso de fracaso del tratamiento con corticoides como el intercambio de plasma, la inmunoabsorción, la ciclofosfamida e inmunoglobulinas intravenosas (Repovic y Lublin, 2011).

1.1.5 Tratamientos sintomáticos

Por lo general, los pacientes experimentan una serie de síntomas que pueden ser independientes de la evolución de la enfermedad. El manejo de estos síntomas influye de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes y con asiduidad requieren una toma de decisión multidisciplinar (farmacológicas, rehabilitadoras, quirúrgicas, etc.). Entre los síntomas más frecuentes destacan:

- *Espasticidad* (experimentada por un 40-60%): supone un problema añadido al déficit motor que interfiere en la marcha. Existen factores que agravan la espasticidad como: infecciones, frío, fiebre, tejidos compresivos y la inadecuada higiene postural (Oreja-Guevara, et al., 2013). El tratamiento precoz aporta grandes beneficios y puede evitar deformidades. En la tabla 3 se recogen aquellos que han demostrado eficacia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Tabla 3. Tratamientos farmacológicos para la espasticidad (DGPA, 2016).

FÁRMACOS ANTIESPÁSTICOS	OBSERVACIONES
Baclofeno oral	Puede producir mareos, vértigos, debilidad, cefaleas, náuseas/vómitos, hipotensión, constipación, letargia/fatiga, confusión, insomnio y aumento de la frecuencia urinaria.
Tizanidina	Puede producir somnolencia, mareos, bradicardia, hipotensión, sequedad en la boca, fatiga, disminución de la presión sanguínea.
Benzodiazepinas	Tiene efecto sedante está indicado para evitar los espasmos nocturnos.
2.7mg Tetrahidrocannabinol (THC), 2.5 mg Cannabidiol (CBD)	No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día. Si no efectividad en 1-2 meses se retira.
OTROS FÁRMACOS ANTIESPÁSTICOS	OBSERVACIONES
Gabapentina	Mejora el dolor que acompaña a la espasticidad.
Dantrolene	Indicado en pacientes confinados a una silla de ruedas que presenten importantes contracciones musculares.
Toxina botulínica	Tiene la capacidad de debilitar específicamente los músculos inflamados. Su efecto dura de 3 a 6 meses.
Baclofeno intratecal	Emplear en casos seleccionados de espasticidad grave y simétrica sin respuesta a los tratamientos previos.

- *Fatiga* (presente en el 80% de los casos): es reconocida como un factor incapacitante interferente sobre la calidad de vida. El calor, la fiebre, las infecciones, el ejercicio inadecuado, el estrés, los trastornos emocionales y la depresión, determinados fármacos para la espasticidad y FMDE (INF β y MTX) pueden empeorarla. Entre de los tratamientos rehabilitadores y normas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

higiénicas se han propuesto: los medios ortopédicos, la disminución de la temperatura corporal, la terapia ocupacional (conservación de la energía o economía del esfuerzo). En la tabla 4 se recogen los principales tratamientos farmacológicos, algunos de los cuales están fuera de ficha técnica.

Tabla 4. Tratamientos farmacológicos para la fatiga (DGPA, 2016).

FÁRMACOS	OBSERVACIONES
Amantadina	No debe de administrarse por la tarde ya que puede provocar insomnio.
Inhibidores de la Recaptación de Serotonina	El aumentar las concentraciones de serotonina está relacionado con la disminución de la experiencia de dolor, mejora del sueño y la depresión. Los efectos secundarios posibles son sequedad en la boca, náuseas/vómitos y disfunción sexual.
Modafinilo	Beneficio en el control de la fatiga, especialmente cuando se asocia a somnolencia diurna.
Metilfenidato	Tiene efectos secundarios relacionados con agitación, palpitaciones y boca seca. Se han descrito efectos positivos sobre los niveles de concentración.
L-Carnitina	Contraindicado en casos de hipersensibilidad.

- *Ataxia y temblor:* actualmente no existe tratamiento con eficacia demostrada. Dentro de los tratamientos habituales se encuentran los tratamientos rehabilitadores (muñequeras lastradas, y diversos utensilios adaptados para la vida diaria). En los tratamientos farmacológicos encontramos: Isoniazida (B6), Propanolol, Primidona, Benzodiacepinas y Ondasetrón.
- *Trastornos de la marcha:* son la principal causa de discapacidad. La estrategia terapéutica de primera línea se centra en la rehabilitación y el uso de férulas u ortesis. La Fampridina es el primer fármaco aprobado para los trastornos de la marcha en pacientes con EM.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- *Trastornos urológicos* (presentes hasta en el 75% de los pacientes): interfiere en la calidad de vida, en las relaciones sociales, autoestima, actividad sexual y aumenta la frecuencia de infecciones urinarias (DGPA, 2016). En la tabla 5 se recoge los principales tratamientos modificadores de la fisiología miccional.

Tabla 5. Fármacos modificadores de la fisiología miccional (DGPA, 2016).

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA FISIOLÓGÍA MICCIONAL	
Mecanismo	Principio Activo
Diurético	Furosemida
Antidepresivos	Tricíclicos (Amitriptilina)
Anticolinérgicos	Tolterodina
Beta 3 agonistas colinérgicos	Mirabegrón (HTA)
AlfaBloqueantes	Alfuzosina
Betabloqueantes	Propranolol
Antipsicóticos	Haloperidol
Atidiarréicos	Loperamida
Antagonistas del calcio	Flunarizina

- *Disfunción sexual*: puede ser causa de una alteración psíquica u orgánica. Aproximadamente la mitad de los pacientes con patología vesical presentan algún trastorno en la esfera sexual. La depresión y/o sus tratamientos, la fatiga y tratamientos sintomáticos pueden interferir en esta función. En la mujer, los tratamientos habituales son: dosis bajas de estrógenos, lubricantes vaginales y sildenafil. En los hombres, para la disfunción eréctil se ha usado el sildenafil, vardenafil, tadalafil y análogos de la prostaglandina.
- *Trastornos gastrointestinales* (frecuencia del 40-60%): la disfagia (15-74%), estreñimiento (40-68%) y la incontinencia fecal (25-50%). Algunos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

tratamientos (como los anticolinérgicos) pueden empeorar los trastornos gastrointestinales. El tratamiento es amplio y multidisciplinar, desde planes dietéticos, y uso de laxantes hasta el uso de obturadores anales.

- *Dolor y trastornos paroxísticos* (30 y 85% de los pacientes): los pacientes con EM pueden presentar un dolor neuropático, ya sea de tipo paroxístico (neuralgia del trigémino) o continuo (disestesias de las extremidades); o un dolor no neuropático (osteomuscular). Por otro lado, efectos locales de tratamientos como el Interferón (celulitis, nódulos subcutáneos o necrosis) pueden conllevar dolor independiente de la EM. El tratamiento del dolor ha de ser precoz y englobar farmacoterapia, la psicoterapia, fisioterapia, terapia ocupacional, cuidados de enfermería, etc. (Mouldin et al., 2014).
- *El Deterioro Cognitivo* (presente del 43-70%): Los FMDE podrían tanto mejorar o ralentizar el desarrollo de un DC (Mattioli et al., 2010). Los tratamientos inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina han generado cierta controversia con respecto a la mejora de la función cognitiva (Beer et al., 2012; Humm et al., 2004; Bentzen, Falchs, Stenager, Bronnum-Hansen y Koch-Henriksen, 2010; Chitnis, Glanz, Jaffin y Healy, 2009; Sheean, Murray, Rothwell, Miller y Thompson, 1997; Dalgas, Stenager y Ingemann-Hansen, 2008; Smith, Adeney-Steel, Fulcher y Longley, 2006). Por otro lado, Se han descrito resultados negativos con el uso de la amantadina, premolina y ginkgo biloba e incluso se ha observado empeorando de la función ejecutiva en algunos casos (DeLuca & Nocentini, 2011). Más recientemente están en marcha estudios con dalfapridine para observar su efecto sobre la función cognitiva (Amato, Langdon, et al., 2013).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- *La depresión* (entre el 15 al 50% de los pacientes): puede ser una consecuencia neurológica de la enfermedad o una reacción psicológica a la presencia de una condición médica crónica con un curso incierto e impredecible (Holden e Isaac, 2011). Aspectos, estos últimos, sumamente difíciles de discernir en estudios descriptivos. Los tratamientos antidepresivos son recomendados en la EM, aunque solo existe limitada evidencia de su eficacia como herramienta exclusiva de intervención. Los estudios de metanálisis apoyan el uso de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos para los síntomas de la depresión (Askey-Jones, David, Silber, Shaw y Chalder, 2013; Ehde et al., 2008; Morh, Boudewyn, Goodkin, Bostrom y Epstein, 2001); además, revisiones en Cochrane sugieren la desipramina y la paroxetina como tratamientos efectivos a corto plazo, Schiffer y Ehde (citado en Koch, Glazenborg, Uyttenboogaart, Mostert y Dekeyser, 2011). En una revisión realizada por Thomas, Thomas, Hillier, Galvin y Baker, 2008 se observó un efecto positivo de la terapia cognitivo-conductual frente a la condición control en lista de espera. Además, la terapia psicológica comparada con los antidepresivos no mostró diferencias significativas.

En conclusión, el abordaje de los síntomas y su etiología es clave, y su interacción con la psicoterapia ha sido poco descrita. La aparición de algunos de estos síntomas representa la evolución de la enfermedad, y es por ello que su control y comprensión son fundamentales.

1.1.5.1 Paradigmas actuales en el abordaje farmacológico de la enfermedad

Los ensayos clínicos recientes han empezado a centrarse en ampliar las variables para entender la actividad de la enfermedad, saliendo de la concepción clásica del brote y la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

discapacidad. Los criterios para valorar la actividad en un enfermo de esclerosis múltiple serían: brotes, progresión confirmada en las escalas de discapacidad neurológica, hallazgos de actividad en resonancia y pérdida de volumen cerebral en relación con la enfermedad. Estas variables conforman lo que Kappos, et al. 2016 señala como criterios NEDA-4. Éste entiende que, si los cuatro criterios resultan positivos, estaríamos ante un paciente libre de progresión de la enfermedad. En la figura 2 se presenta el esquema de los criterios NEDA-4.

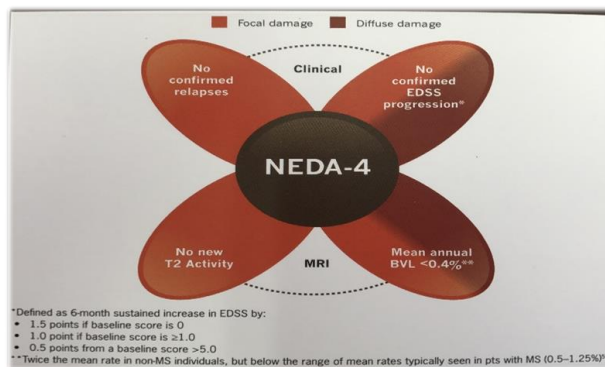


Figura 2. Criterios NEDA-4: actividad de la EM (De Stefano y Sprenger, 2015).

1.1.6 La sintomatología de la EM: etiología, complejidad y repercusión

Como se ha podido observar en la línea terapéutica, la enfermedad incluye un amplio rango de síntomas como la espasticidad, pérdidas de movilidad y coordinación, problemas visuales, disfunción esfínteriana, fatiga, deterioro cognitivo y dolor. Dado el impacto que suponen y sus limitaciones, los sanitarios han centrado sus esfuerzos en éstas manifestaciones. Además, los pacientes consideran que la salud mental es determinante en la carga global de la enfermedad (Moss-Morris et al., 2012). La EM es considerada incierta por sus síntomas discapacitantes, además de los complicados regímenes de tratamiento. No sorprende que una

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

sustancial proporción de pacientes experimenten efectos psicológicos y demanden su abordaje (DeLuca & Nocentini, 2011).

1.1.7 *Eventos vitales estresantes e impacto del diagnóstico en EM*

Claramente, la EM irrumpe significativamente en los objetivos vitales, el estilo de vida y el estatus laboral de los pacientes. Supone un profundo impacto sobre la autoimagen personal y la autoestima, así como en las relaciones con los demás, a lo que se añade el estrés y la tensión sobre el paciente y su entorno más allegado. Altos niveles de estrés emocional son reportados por un 90% de pacientes con exacerbaciones y alrededor de un 39% con enfermedad más estable (Dalos, Rabins, Brooks & O'Donnell, 1983). El desgaste producido en el entorno familiar y el trabajo, en muchas ocasiones genera demanda de asesoramiento familiar e individual. La EM es la causa más común de discapacidad en adultos jóvenes y de mediana edad, es decir, afecta cuando la persona está en su punto más álgido de actividad y productividad. Las recaídas y complicaciones relacionadas con el curso de la enfermedad tienen un gran impacto sobre las rutinas y demandas cotidianas. Aproximadamente un 70-80% de las personas con EM tras 5-6 años de inicio de la enfermedad continúan trabajando en comparación al 90-96% en situación de empleo remunerado antes del diagnóstico (LaRocca, Kalb, Kendal y Scheinberg, 1982; Reston, Uhl, Treadwell, Nash y Schoelles, 2011). El 40% de los desempleados informan poder y querer regresar al trabajo porque es percibido como algo beneficioso, por ejemplo, como medio para la socialización (Johnson y Fraser, 2005; Rao et al., 1991). Es común que, en el ámbito de la intervención familiar los sanitarios se centren en el paciente, y los familiares tiendan a ser olvidados o puestos en segundo plano. Es por ello que, comprender los aspectos psicosociales de la EM resulta esencial para abordar el estrés. Los cambios que experimentan a lo largo de la enfermedad: tratamientos de temas específicos de la familia tales como el desgaste del cuidador, estilos de afrontamiento individuales y familiar,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

el impacto sobre miembros en específico son aspectos esenciales que marcarán el éxito terapéutico (niños de pacientes, así como padres y madres).

2 Neuropsicología de la EM

2.1 Conceptualización del deterioro cognitivo en la EM

Con respecto al deterioro cognitivo, las características y el grado de afectación de las diferentes funciones neuropsicológicas, de la misma forma que otros síntomas propios de la EM, son considerablemente variables. Existe una alta prevalencia del Deterioro Cognitivo (DC) sobre las personas con EM. Los datos de prevalencia varían del 43 al 70% (O'Brien, Chiaravalloti, Goverover y DeLuca, 2008) y se ha detectado en todas las formas de EM (Amato et al., 2010). Sigue un patrón con un curso progresivo a lo largo del tiempo, y con más severidad en cursos de la enfermedad secundarios progresivos (Amato et al., 2010; Amato, Zipoli y Portaccio, 2008; Benedict y Bruce, 2006). Se ha detectado en 40-60% de pacientes con formas Remitentes-Recurrentes, en un 20-30% de Síndromes Neurológicos Aislados (Zipoli et al., 2010; Reuter et al., 2011) e incluso en el Síndrome Radiológico Aislado (Amato et al., 2012; Lebrun, Blanc, Brassat, Zephir y de Seze, 2010). Así mismo, se ha detectado en formas benignas de la enfermedad (Amato et al., 2006; Amato et al., 2008). Mientras que la demencia es rara, se ha estimado que un 20% de los pacientes desarrollan al final una forma leve de este tipo de trastorno (Rao, 1997; Benedict y Bobholz, 2007). Además, han sido descritas variables moderadoras predictoras en el desarrollo del DC, incluyendo la edad temprana de inicio, sexo masculino, las formas secundarias progresivas y neurodegeneración indicada por atrofia en la materia gris (Benedict y Zivadinov, 2011).

2.2 Perfil cognitivo en la EM

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Entre las funciones cognitivas habitualmente afectadas en la EM se encuentran el aprendizaje y la memoria, la velocidad de procesamiento, la atención compleja y la función ejecutiva (Amato et al., 2013). La exploración neuropsicológica ha sido poco desarrollada en el ámbito clínico por muchas razones, entre ellas, la dificultad de acceso a servicios, costos elevados, etc. A pesar de esto, ha existido un amplio campo de investigación sobre el establecimiento del perfil cognitivo en la EM, habiéndose caracterizado principalmente por dificultades de concentración, adquisición/recuperación de información y enlentecimiento en la velocidad de procesamiento. Este conjunto de alteraciones hace a los pacientes especialmente vulnerables ante las demandas académicas, laborales y sociales (Beatty, Blanco, Wilbanks, Paul y Hames, 1995). A continuación se recoge una cronología con los hallazgos de los principales estudios dirigidos a determinar cuáles son las funciones neuropsicológicas alteradas y la relación entre las mismas (ver la tabla 6). Algunos estudios han permitido esclarecer la relevancia de determinadas funciones, y han ampliado la visión sobre otros factores influyentes. Otros estudios por el contrario, han resultado poco concluyentes o contradictorios.

Tabla 6. Perfil de alteraciones neuropsicológicas en la EM.

Áreas estudiadas	Hallazgos
Fundamentos Generales	<p>Las alteraciones cognitivas en la EM siguen un patrón relacionado con la demencia subcortical, pero no implica la participación de sustancia gris (tálamo, ganglios basales y núcleos de tronco encéfalo).</p> <p>Se ha descrito una desconexión entre amplias áreas asociativas (corticales) y estructuras cortico-subcorticales además de degeneración axonal.</p> <p>El perfil neuropsicológico se caracteriza por un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento (encontrado en diferentes cursos y fases tempranas de la enfermedad). Se señala la importante interferencia con funciones cognitivas de mayor complejidad.</p> <p><i>Archibald et al., 2000; Deluca et al., 2004 y</i></p>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

ATENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	
Paradigmas	Existen un interés en separar el componente motor (tiempo de reacción) de la velocidad mental de decisión utilizando tareas computerizadas. Si bien, los resultados han sido contradictorios, en la actualidad, predomina la idea de que existe una afectación del componente cognitivo de la velocidad de procesamiento. <i>Rao, Hammeke y Speech, 198; Olivares et al., 2005</i>
Funciones (interacción)	Utilizando otro tipo de tareas como el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) se obtienen un rendimiento inferior en pacientes con EM.
	Con ayuda del paradigma de “Stemberg Memory Scanning” concluyen que, en los pacientes con EM, el origen del rendimiento inferior en PASAT se explica mejor por la carga de Memoria de Trabajo. <i>Coo, Hopman, Edgar, McBride y Brunet, 2005; LaPointe et al., 2005; Rao et al., 1987; Rao, Leo y St.Aubin-Faubert, 1989; Graf, Squire y Mandler, 1987</i>
Sustrato neural.	Datos basados en estudios PET: área de Broca de hemisferio izquierdo y vinculación con sistema subvocal. Interrupción de las vías por daños en sustancia blanca como causa de los déficits en procesamiento de la información y atención.
	Se detectan alteraciones atencionales en pacientes con Síndrome Neurológico Aislado (SNA). <i>Beatty y Monson, 1991; Ron, 1986</i>
MEMORIA	
Fundamentos	Las alteraciones de memoria son la disfunción cognitiva más descrita en EM. Los primeros hallazgos encuentran déficits en recuerdo a corto y largo plazo tanto verbal como espacial. Se incluye muestras heterogéneas en cuanto a las variables clínicas de la enfermedad. <i>Beatty, Goodkin, Monson y Beatty, 1990; Penman, 1991; Petersen y Kokmen, 1989; Rao et al., 1987; Rao, St.Aubin-Faubert y Leo, 1989b; Grant, McDonald y Trimble, 1989b; Rao, 1990; Seiffer, 1905</i>
	Estudios sobre Span y evocación a corto plazo informan predominantemente de un rendimiento normal.
Span	Medidas de memoria verbal con uso de tareas de supra-span muestran afectación. <i>Caine, Bamford, Schiffer, Shoulson, Levy, 1986; Ron, 1986; Heindel, Butters y Salmon, 1988; Huber et al., 1990; Anzola, 1990; Swirsky-Sacchetti, et al., 1992; Deluca, Barbieri y Johnson, 1994; Beatty et al., 1995; Friend et al., 1999; Nocentini et al., 200; Beatt et al., 1990</i>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Aprendizaje	<p>En estudios utilizando el “Verbal Selective Reminding Test” se observa un rendimiento normal a corto plazo y un rendimiento alterado a largo plazo.</p> <p>Se describen alteraciones para el recuerdo de historias.</p> <p>En general las tareas de reconocimiento están conservadas en relación con la recuperación espontánea. Indicado una conservación de los procesos de consolidación de la información.</p> <p>Otros estudios apoyan el déficit en el proceso de adquisición (paradigma de aprendizaje con número ampliado de ensayos). Se producen resultados similares usando tareas de aprendizaje de información contextualizada y tareas visoespaciales.</p> <p><i>Van den Burg, van Zomeren, Minderhoud, Prange y Meijer, 1987; Rao et al., 1987; Beatty, Monson, 1991b; McIntosh-Michaelis et al., 1991; Rao, Leo, Bernardin y Unverzagt, 1991a; Swirsky-Sacchetti, et al., 1992; Olivares et al., 2005;</i></p>
Memoria Remota	<p>Los datos en memoria remota son controvertidos. Se indica la posible influencia de otras funciones como la adquisición o la denominación.</p> <p><i>Beatty et al., 1990a; Rao et al., 1987</i></p>
Memoria implícita	<p>Los estudios con efecto “priming” (léxico y semántico) muestran un rendimiento conservado con respecto a pacientes con perfiles de demencia cortical (Alzheimer) o subcortical (Huntington).</p> <p><i>Beatty, Goodkin, Monson y Beatty, 1989; Beatty, Goodkin, Monson, Beatty y Hertsgaard, 1988</i></p>
Procesos de memoria	<p>El estudio sobre procesos de “carga de memoria” o “automatismo” muestra que los pacientes con EM muestran problemas en tareas con procesos de carga. Memoria de trabajo implicada en el procesamiento de información verbal.</p> <p><i>Baddeley, 1986; Litvan, Grafman, Vendrell y Martínez, 1988a</i></p>
Funciones (interacción)	<p>Funciones ejecutivas (orden mental, metamemoria y flexibilidad cognitiva) como responsable de los déficits en memoria. Producto del daño en lóbulo temporal o sistema de memoria diencefálico y circuitos fronto-estriados.</p> <p><i>Rao et al., 1987; Beatty y Monson, 1990; Beatty y Monson, 1991a</i></p>
Resumen	<p>Memoria a corto plazo, reconocimiento y aprendizaje implícito se describen como conservados.</p> <p>Memoria de Trabajo al menos para material verbal y estrategias de recuperación para evocación a CP y LP muestran déficits.</p> <p>Disfunción en memoria remota y procesos de codificación no son concluyentes.</p>

<p>Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/</p>	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

	Se resalta la necesidad de desarrollar instrumentos ecológicos que midan el desempeño de la memoria en actividades de la vida diaria.
FUNCIONES EJECUTIVAS	
Fundamentos	En general se observan déficits en tareas que requieren la planificación, resolución de problemas, conceptualización y feedback. La mayor parte de pacientes estudiados presentan además problemas mnésicos y/o afectivos.
	En tareas de discriminación visual que valoran la capacidad de formular hipótesis y aprovechar el feedback se observa un bajo rendimiento. Los pacientes muestran menos capacidad para desechar hipótesis irrelevantes. Mayor perseveración con el feedback negativo. <i>Rao, Hammeke, McQuillen, Khatri y Lloyd D, 1984; Paulesu, Frith y Frackowiak, 1993; Petersen y Kokmen E, 1989;</i>
Resolución de problemas	En tareas de Torre de Hanoi/Londres se observa un incremento de tiempo para resolver. Mayor frecuencia en las formas progresivas de la enfermedad. <i>Arnett et al., 1997; Foong et al., 1999</i>
	Se observa un mayor número de perseveraciones y errores y dificultades para resolver categorías. Estudios con Wisconsin Card Sorting Task encuentran bajo rendimiento en pacientes controlando el rango de lesiones en resonancia magnética. <i>Rao et al., 1984; Rao et al., 1987; Beatty et al., 1995; Beatty & Manson, 1996; Nocentini et al., 2001;</i>
Formación de conceptos	Alteraciones en razonamiento conceptual, dificultad para responder al feedback del entorno y formar conceptos. No necesariamente relacionados con problemas afectivos o mnésicos.
	Fluidez verbal fonética y semántica: alteradas (pacientes con escasa afectación y duración de la enfermedad pueden rendir con normalidad). Existe controversia en la naturaleza del déficit: dificultad general de recuperación de la información (bajo compromiso frontal) vs secundario a un compromiso de la velocidad de procesamiento o afectación primaria del lenguaje. <i>Beatty et al., 1995; Foong et al., 1997; Camp et al., 1999; Foong et al., 1999; Nocentini et al., 2001; Olivares et al., 2005.</i>
FUNCIONES VISUESPAZIALES Y VISUOCONSTRUCTIVAS	
Fundamentos	Escasa investigación sobre este dominio. Baja frecuencia de aparición de déficits. Dificultades en la interpretación de los datos por problemas de afectación visual primaria.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Funciones (interacción)	<p>El rendimiento en Raven Standard Progressive Matrices para valorar las habilidades intelectuales no-verbales visoespaciales no muestra diferencias.</p> <p>Problemas con el uso de instrumentos para valorar esta función por posible interferencia de funciones adicionales como conceptualización, razonamiento lógico u organización.</p> <p>Un 26% de alteraciones visoespaciales, no está relacionado con déficits primarios.</p> <p><i>Jambor, 1969; Kurtzke, Beebe, Nagler, Auth, Kurland y Nefzger, 1972; Rao et al., 1987; Vleugels et al., 2000</i></p>
LENGUAJE	
Comprensión denominación	<p>Afectación de carácter leve. Controversia descrita sobre la naturaleza por compromiso de la velocidad de procesamiento o disfunción de los procesos lingüísticos.</p>
Funciones (interacción)	<p>En pacientes con escasa afectación y duración de la enfermedad el rendimiento puede estar conservado.</p> <p>Existe un debate sobre las bases del déficit: dificultad general de recuperación de la información (bajo compromiso frontal), secundario a un compromiso de la velocidad de procesamiento o afectación primaria del lenguaje.</p> <p><i>Drake, Allegri y Carrerá, 2002</i></p>
GRADO DE DISCAPACIDAD Y COGNICIÓN	
Fundamento	<p>Resultados discrepantes.</p> <p>Se ha observado una relación entre duración de la enfermedad, EDSS, curso y rendimiento en memoria. Valor predictivo de la EDSS sobre la cognición.</p> <p>Por lo general se observa que a más años de la enfermedad mayor declive cognitivo.</p> <p><i>Thorntan y Raz., 1997; Amato et al., 2001</i></p>
Perfil cognitivo y resonancia magnética	
	<p>Medidas de atrofia cerebral, dilatación ventricular, atrofia del calloso con afectación cognitiva, también con resultados contrapuestos.</p> <p><i>Rovaris et al., 2000; Pelletier et al., 2001; Christodabu et al., 2003; Benedict et al., 2004 y 2005; Randolph et al., 2005</i></p>

<p>Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/</p>	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

2.3 Baterías de evaluación neuropsicológica en la EM

La tradición investigadora preocupada por establecer un perfil se fundamentó en sus inicios en amplios protocolos de evaluación neuropsicológica. En contraste, la actividad clínica rutinaria y su urgencia ha tendido a decantarse por las evaluaciones de cribado y autoinformes, a pesar del su alto nivel de sesgo. Este desarrollo de acontecimientos ha creado el interés por desarrollar e investigar las evaluaciones intermedias relativamente recientes como la Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRB-N) (Rao, 1990) desarrollado a partir de una batería más amplia. En 2001 surgió la batería MACFIMS (Benedict y Fischer, 2002) con mejores propiedades psicométricas que la BRBN aunque mide los mismos constructos. Los estudios sobre validez descriptiva (semana/alterna) apuntan a un 79% de validez para la BRB-N y 83% para la MACFIMS (Stroberet al., 2009). Se conoce que la variabilidad en las medidas puede deberse a varias fuentes como, la pericia del evaluador, el efecto de la práctica y motivación del paciente. Una tendencia más actual se centraría en buscar marcadores de cambio con valor predictivo sobre medidas como la incapacidad laboral o recaídas, en lugar de puntuaciones aisladas como variable primaria. Otra línea, se orientaría en la utilización de pruebas que evalúan el desempeño en actividades cotidianas como un método para ampliar la validez ecológica de la evaluación neuropsicológica general. Por otro lado, las quejas subjetivas han generado mucho interés en su contrastarse con el perfil objetivo, ya que se ha puntualizado que pueden ocultar sintomatología depresiva que requiere un abordaje diferente de cara a la planificación de una intervención (Hassen, Beiske, Landro & Hessen, 2013).

2.4 La percepción subjetiva de deterioro cognitivo

Estudios recientes de pacientes con EM, sostienen que casi el 20% informaron de quejas subjetivas de DC (Peysers, Rao, LaRocca y Kaplan, 1990). Observándose un bajo nivel

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

de relación entre la percepción subjetiva y las pruebas de rendimiento objetivas. En esta línea, la escala de valoración subjetiva de DC Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ) presenta más una mayor sensibilidad en su versión para informantes y una mayor correlación con la ejecución en pruebas neuropsicológicas (Benedict et al., 2008; O'Brien et al., 2007). A este hallazgo además se suma que los estudios del MSNQ autoinformado han mostrado relación con la sintomatología depresiva y no con la capacidad cognitiva. En un principio este instrumento fue desarrollado para detectar deterioro neuropsicológico en pacientes, y en segundo lugar para valorar a los pacientes a través de sus cuidadores. La investigación prospectiva, ha demostrado que mientras las metas de partida no se consiguieron, se logró la segunda. En concreto, se observa que el grado de correlación entre los problemas subjetivos cognitivos y las métricas basadas en la ejecución es bajo, y tiende a ser estadísticamente significativo en los cursos progresivos y alto nivel de discapacidad neurológica, pero no para pacientes con afectación leve. Hay estudios que no solo reportan la asociación del MSNQ con la depresión sino además con la demencia pseudodepresiva (escalas centradas en la cognición). Por tanto, podría concluirse que, el MSNQ no sería un instrumento adecuado para evaluar y observar la evolución cognitiva de los pacientes (Benedict y Walton, 2012).

2.5 *Relación del deterioro cognitivo con variables clínicas y emocionales*

La falta de validez ecológica de las baterías estándar usadas comúnmente ha supuesto una baja correlación entre el DC objetivo y la actividad funcional (Goverover et al., 2005; Julian, 2011), pero sin embargo, se ha observado una asociación con sintomatología emocional (Schwartz, Kozora y Zeng, 1996). Más recientemente, se han utilizado instrumentos aislados breves (5 minutos administración y corrección) como el Simbol Digit Modalities Test (SDMT) que han mostrado una mayor sensibilidad y capacidad de discriminación. Esta prueba ha ido demostrando una fiabilidad superior en los estudios de cognición de la EM (Amato et al., 2010).

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

El SDMT se ha usado para la correlación de datos clínicos, también como medio para derivar a consultas de neuropsicología. Existen estudios que han comprobado como su variación es dependiente de los episodios de brote en la enfermedad, donde se observan decrementos significativos en el rendimiento de esta prueba con posterior normalización de las medidas en la recuperación, aunque no está relacionado con la actividad funcional. Un estudio posterior de Benedict y Walton (2012) mostró que el SDMT y el California Verbal Learning Test (CVLT) discriminan mejor a pacientes con empleo estable de los que experimentan pérdida de empleo. Los coeficientes de fiabilidad aumentan a altos u excelentes cuando se enfatiza la velocidad de procesamiento y la memoria (Benedict, 2005), y también, los marcadores de cambio como el empleo y las actividades de la vida cotidiana (Benedict et al., 2005; Benedict et al., 2006).

La búsqueda de métodos de evaluación ecológicos y funcionales ha producido un cuerpo de conocimiento y una dirección investigadora, que también, ha ahondado en el interés por las funciones específicas cognitivas y su relación con parámetros emocionales. Un ejemplo de ello, es la mayor atención que han ido recibiendo las funciones ejecutivas. La función ejecutiva incluye planificación estratégica, resolución de problemas, control atencional, flexibilidad del pensamiento y la acción, formación de conceptos y abstracción y procesamiento de la información (Catroppa y Anderson, 2006). Lezak, Howieson y Loring (2004) las definen como aquellas habilidades necesarias para la formulación de metas y para poder llevarlas a cabo de forma eficaz. Más recientemente, se definen como aquellas capacidades que permiten a una persona participar con éxito en la conducta intencional independiente (Lezak, Howieson, Bigler & Tranel, 2012). La definición subraya la importancia de la función ejecutiva de cara a la rehabilitación cognitiva y cuando el paciente tiene que hacer frente a los problemas cotidianos del día a día. En un estudio de Hassen et al., (2013) utilizando un instrumento autoinformado de funciones frontales como Breve-A y la Escala de Depresión

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

de Beck (BDI-II) observaron que rangos moderados y superiores (BDI>20) de sintomatología depresiva predijeron un alto grado de quejas en funciones de componente frontal. El BDI (Beck, Steer y Brown, 1996; Van der Does, 2002) se ha utilizado extensamente para medir la gravedad de la depresión en pacientes con EM y ha demostrado ser fiable y adecuado en la población en esta población (Aikens et al., 1999; Moran y Mohr, 2005). Otra variable de relevancia sobre el DC frontal es la discapacidad, sobre la que se ha encontrado que, las puntuaciones superiores a 4.3 en la EDSS predijeron déficits cognitivos frontales medidos en las baterías neuropsicológicas. Por otro lado, en la línea de la intervención psicológica, se ha observado que los pacientes con alteraciones en función ejecutiva muestran más problemas para conseguir los objetivos terapéuticos (Malec, 1999). En relación a la intervención psicológica y la percepción subjetiva de DC, Bruce y Arnett en 2004 encontraron que los pacientes con depresión leve subestimaron su rendimiento cognitivo, mientras que los pacientes con depresión moderada lo estimaron con precisión. Por otro lado, Kisinger, Lattie y Mohr (2010) observaron que la reducción de la depresión y de la fatiga mejoró la precisión de percepción del funcionamiento cognitivo de los pacientes con respecto al rendimiento objetivo. Otro aspecto relevante aportado por Van der Hiele, Spliethoff-Kaminnga, Ruimschotel, Middelkoop y Visser (2012) hace referencia a que, aproximadamente el 30% de los pacientes con problemas ejecutivos subestimaron o sobreestimaron su capacidad cognitiva. Entre los paciente que subestimaron su rendimiento se registraron mayores niveles de depresión, ansiedad y estrés psicosocial (Hassen et al., 2013).

3 Psicopatología en la EM

3.1 Depresión

La depresión se encuentra entre los trastornos psicopatológicos más frecuentemente vinculados a la enfermedad. La prevalencia a lo largo del ciclo vital es del 50% y puntualmente

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

varía entre el 15 al 26% (Siegert y Abernaty, 2005), cifra más elevada que en población general o en comparación con otras poblaciones de enfermos crónicos (Geleazzi et al., 2005; Patten, Beck, Williams, Barbul y Metz, 2003). Además, se sabe que el número de los intentos de suicidio y el suicidio son más elevado que en la población general (Feinstein y Ghaffar, 2010). Hay estudios que revelan que el mayor momento de riesgo para el desarrollo de depresión se encuentra en los inicios de la enfermedad después de recibir el diagnóstico (Hassen et al., 2013). Su etiología parece ser multifactorial; así, junto a los cambios cerebrales e inmunológicos vinculados a la regulación emocional, actuarían variables exógenas, como la incertidumbre ante el pronóstico, la discapacidad física o cognitiva, la discapacidad física o cognitiva, el deterioro en la calidad de vida, etc. (Olivares et al., 2009). Askey-Jones et al., (2013) relacionan la depresión con un inicio temprano de la enfermedad, la agresividad de la enfermedad y la fatiga. Además, la depresión se ha asociado con la ruptura de relaciones interpersonales, con fenómenos asociados al desempeño laboral (Green y Todd, 2008), el deterioro cognitivo (Arnett et al., 1999; Heseen et al., 2010), y la baja adherencia a los tratamientos (Pozzilli, Schweirkert, Ecarí y Oentrich, 2011). Se han descrito una amplia variedad de etiologías biopsicosociales (Bakshi et al., 2000; McCabe, Mckern y McDonald, 2004). A pesar de que la depresión es común en la EM y se han descrito un amplio rango de relaciones e interacciones, a menudo no es tratada de manera adecuada en la práctica clínica (Boeschoten et al., 2012). La evidencia sugiere que si la depresión no se trata, es poco probable que remita de forma espontánea (Moore, Harding, Clarkson, Pickersgill y Robertson, 2012). Es por ello que, la intervención psicofarmacológica y psicoterapéutica se torna imprescindible (Feinstein, 2011; Goldman Consensus Group, 2005). En general, los pacientes parecen responder positivamente al tratamiento psicoterapéutico y/o médico, considerándose una mejor mejor tendencia que su ausencia. Habitualmente se observa niveles inusualmente bajos en la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

búsqueda de ayuda para los problemas en depresión y ansiedad, es por ello que los pacientes con problemas de estado de ánimo no buscan activamente tratamiento para sus síntomas, y la detección sistemática y amplia en la rutina clínica es más interesante de cara a estudios futuros (House, 1988; National Collaborating Centre for Mental Health, 2009; Sollom y Kneebone, 2007). A mayor riesgo de depresión, más rara es la búsqueda de tratamiento, en un contexto de atención primaria y de rutina clínica. Es por ello que no reconocer un diagnóstico de depresión puede tener importantes y significativas consecuencias en el humor y la calidad de vida (DeLuca y Nocentini, 2011). Una de las posibles explicaciones para esto sería que los pacientes presentan resistencia a la hora de revelar sus problemas emocionales o percibirlos como un problema insoluble de la enfermedad, lo que provoca que sea poco mencionada (The Goldman Consensus Group, 2005). Otros problemas que pueden contribuir a las dificultades en la detección de la depresión es la superposición de ciertos síntomas, confundiéndolos con problemas que pueden ser propios de la EM cuando realmente deben de atribuirse a la depresión y viceversa. Es decir, síntomas de la enfermedad se solapan a los síntomas de la depresión. La fatiga, problemas de sueño, falta de apetito, los problemas de concentración, el bajo apoyo social, calidad de vida, etc. repercuten en el estado de salud aumentando el riesgo de exacerbación de la EM (Mohret al., 1997; Mohr y Goodkin, 1999). Es por ello que existe la necesidad de crear escalas con buenas propiedades de discriminación sobre los síntomas somáticos (Beck, Streer & Brown, 2000). Es común encontrar en la literatura como la ansiedad, la fatiga y la depresión tienden a agruparse, y esta comorbilidad psicopatológica puede ser multifactorial (Brown et al., 2009). En relación al conocimiento sobre los mecanismos de la depresión, desde una perspectiva del marco de Terapia Cognitivo-Conductual ésta puede surgir o agravarse por una reducción significativa de actividades placenteras y el aumento de cogniciones negativas relacionadas con la incapacidad de completar las actividades (Lacombe

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

y Wilson, 1984). Los factores psicosociales como las estrategias de afrontamiento, niveles de incertidumbre, el bajo apoyo social, el aumento de los niveles de estrés, las relaciones sociales y el bajo nivel de actividad recreativa se añaden a este marco funcional (Korostil y Feinstein, 2007).

3.2 Ansiedad

La sintomatología ansiosa afecta en torno a un 16-45% de la población de EM, los subtipos más comunes son: ataques de pánico (10%), Trastorno Obsesivo-Compulsivo (8,6%), y Trastorno de Ansiedad Generalizado (18,6%). En un estudio de Askey-Jones, David, Silber, Shaw y Chalder (2013) empleando escalas de cribado se observaron las siguientes prevalencias: depresión (75,9%), ansiedad (17,1%), fatiga y ansiedad (6,9%), adaptación al Dx (20,7%), dificultades en la relación de pareja (57%), fatiga (3,4%), culpa (3,4%), abusos sexuales (3,4%). La ansiedad ha sido relativamente descuidada en la literatura de la EM, siendo insuficientes los trabajos que hasta la fecha presenten como diana exclusiva el estudio de esta sintomatología (Askey-Jones, David, Silber, Shaw, Chalder, 2013). Una investigación de Bruce y Arnett (2009) examina la preocupación crónica, definida como Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y encuentran que la preocupación se relaciona con los problemas de fatiga y sueño, las dificultades de solución de problemas, dolor y el estado de discapacidad. Existe un importante nivel de controversia en los estudios derivado del inmenso abanico metodológico, las medidas e instrumentos de evaluación diagnóstica seleccionados. Esto deja claro que el estudio exhaustivo de la ansiedad ha estado en un segundo plano, a pesar de que su riesgo de desarrollo a lo largo del ciclo vital en los pacientes con EM es tres veces mayor que en la población general (Korostil y Feinstein, 2007), que afecta en mayor medida a los niveles de Calidad de Vida (Feinstein y Ghaffar, 2010) y que, al igual que la depresión, se la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

ha vinculado con un curso más severo de la enfermedad, alto número de recaídas, pobre adherencia terapéutica o la exacerbación del sistema inmune.

3.3 *Otras entidades psicopatológicas relacionadas con la EM: trastorno bipolar y síndrome pseudobulbar*

La tendencia en investigación ha ido incrementando el foco de atención hacia otros procesos psicopatológicos con poco volumen de indagación hasta la fecha. La bibliografía sobre el trastorno bipolar informa que síntomas como el elevado nivel de irritabilidad, incremento de la actividad psicomotora, delirios de grandiosidad y las manías persecutorias en personas con EM duplican su prevalencia en relación a la encontrada en población general. Se han descrito síntomas de euforia en un 25% de los pacientes, y también, se ha asociado esto con un aumento del deterioro cognitivo, la discapacidad física, con el curso progresivo de la enfermedad, la dilatación ventricular y lesiones extensas a nivel frontal. Otra patología menos frecuente es la afectación pseudobulbar, también conocida como la incontinencia emocional o trastorno expresivo emocional involuntario. Se trata de una desconexión de la emoción y el afecto. La afectación pseudobulbar se ha relacionado en la EM con un curso progresivo y mayor evolución de la enfermedad, así como con el decremento de las funciones cognitivas frontales (Korostil y Feinstein, 2007).

4 **Rehabilitación Neuropsicológica**

4.1 *Rehabilitación Cognitiva*

El conocimiento actual sobre las características del perfil de afectación neuropsicológica en la EM contrasta con la escasez de estudios y divergencia de resultados en el campo de la rehabilitación neuropsicológica (Mattioli, Stampatori, Zanotti, Parrinello y Capra, 2010; Penner, Kappos, Rausch, Opwis & Radü, 2006; Sastre-Garriga et al., 2011). La

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

presencia de datos contradictorios probablemente se explique por la diversidad de los estudios en relación con el tipo de muestra utilizada (edad, curso clínico, nivel de discapacidad, grado de deterioro cognitivo, etc.), el tipo de diseños de investigación, los protocolos de evaluación utilizados, la funciones entrenadas, las técnicas y estrategias empleadas, etc. No obstante, en los últimos años podemos observar un interés creciente en esta área, aunque aún son escasos los estudios con niveles aceptables de evidencia científica (O'Brien, Chiaravalloti, Goverover y Deluca, 2008).

Desde un punto de vista general, la Rehabilitación Cognitiva (RC) puede realizarse con dos objetivos: la restitución (recuperación de la función perdida o dañada mediante el entrenamiento directo), o bien la sustitución o compensación (empleo de estrategias que impliquen la reorganización de sistemas o circuitos neuronales preservados, o bien de tipo compensatorio externo). La mayoría de los programas de rehabilitación combinan estas aproximaciones con el fin de conseguir una mayor generalización y duración de los objetivos planteados (Barroso, Nieto, Pino y Olivares, 2009).

4.2 *Resultados más relevantes sobre la rehabilitación neuropsicológica en la EM*

En relación a la eficacia del entrenamiento específico frente a un tipo de intervención general o inespecífica suelen observarse datos contradictorios. Así, por ejemplo, algunos resultados indican que la intervención cognitiva sería eficaz independientemente de su especificidad (Solari et al., 2004), mientras que otros describen efectos a favor del entrenamiento específico (Chiaravalloti, Demaree, Gaudino y Deluca, 2003; Jønsson, Korfitzen, Heltberg, Ravnborg & Byskov-Ottosen, 1993; Lincoln et al., 2003).

Las investigaciones centradas en el uso y aplicación de técnicas concretas y su efecto sobre determinadas funciones cognitivas, indican que la intervención basada únicamente en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

técnicas restitutivas no mejora el rendimiento en memoria, siendo necesarias estrategias de reorganización funcional que permitan una mejor codificación de la información (Chiaravalloti et al., 2003) o bien que favorezcan la capacidad de los pacientes para enfrentarse a tareas no rutinarias (Birboim y Miller, 2004). En la misma línea, podemos situar los estudios sobre el beneficio de la técnica de aprendizaje por autogeneración frente al aprendizaje dirigido (Basso, Lowery, Ghormley, Combs y Johnson, 2006). En general, se observa una ventaja del método de autogeneración aunque también se observa un escaso efecto a largo plazo (O'Brien, Chiaravalloti, Arango-Lasprilla, Lengenfelder y DeLuca, 2007). Por otro lado, se comprobó que el efecto combinado de la técnica de autogeneración y del aprendizaje “distanciado” tuvo una mayor eficacia en el aprendizaje y posterior recuerdo en actividades relacionadas con la vida diaria (Goverover, Basso, Wood, Chiaravalloti y DeLuca, 2011).

Con respecto al efecto que la duración e intensidad de los programas de rehabilitación puedan tener sobre la eficacia de la intervención, algunos autores han observado que la mejoría tras la aplicación de dos tipos de programación temporal para el entrenamiento de la memoria operativa, fue similar para la forma intensiva y distribuida (Vogt et al., 2009). No obstante, en líneas generales suele recomendarse un programa intensivo para garantizar mejores resultados, aunque continúa siendo necesario obtener evidencias sobre cuál sería la distribución temporal más adecuada para la optimización de los resultados (Hildebrandt et al., 2007; Penner, Opwis y Kappos, 2007).

4.3 Efectos de la Rehabilitación Cognitiva sobre la sintomatología ansioso-depresiva

Como se mencionaba anteriormente los datos sobre la relación entre la sintomatología depresiva y las funciones cognitivas son poco concluyentes, siendo similar el número de evidencias a favor o en contra de una asociación significativa entre ambas variables (Arnett, Barwick & Beeney, 2008), encontrándose una mayor vinculación de la depresión con la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

valoración subjetiva de deterioro cognitivo (Vanotti, Benedict, Acion, Cáceres & VANEM Workgroup, 2009). De forma similar, la ansiedad ha sido poco estudiada, tanto en relación con a su efecto sobre el deterioro objetivo como a su influencia en la percepción subjetiva del mismo. En esta línea, estudios recientes han observado una asociación significativa de la ansiedad con la percepción subjetiva de deterioro y con un menor tiempo de evolución de la enfermedad, resaltando la importancia de identificar y tratar estos trastornos desde las fases iniciales de la enfermedad (Olivares et al., 2009). En relación al efecto de la rehabilitación neuropsicológica sobre los aspectos emocionales, son escasos los estudios que abordando la intervención cognitiva tengan en cuenta, además, la respuesta emocional al tratamiento, observándose, por lo general, un débil efecto positivo o bien una ausencia del mismo (Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Flavia, Stampatori, Zanotti, Parrinello y Capra, 2009; Rosti-Otajarvi y Hamalainen, 2011).

Los estudios sobre programas de rehabilitación neuropsicológica eficaces en entornos clínicos no solo deberían emplear técnicas diseñadas específicamente para mejorar dominios específicos de la función cognitiva básica, si no que también deberían incluir programas psicoterapéuticos cuyo objetivo fuera abordar problemas emocionales, dificultades conductuales y de personalidad (Amato, et al., 2013).

5 Psicoterapia

El estado de conocimiento actual sobre la eficacia de la intervención psicológica en el tratamiento de la sintomatología depresiva y ansiosa asociada a la EM, ofrece algunas evidencias, aunque aún escasas. En esta línea, algunos estudios con resultados prometedores indicarían un efecto positivo de la terapia cognitivo-conductual (TCC), la terapia de aceptación y compromiso (ACT) o técnicas de mindfulness, en la disminución de dicha sintomatología

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

(Beer, Khan y Kesselring, 2008; Nordin y Rorsman, 2012). Sin embargo, revisiones recientes consideran que los resultados obtenidos hasta el momento deben ser interpretados con cautela debido a sus limitaciones metodológicas (ausencia de descripción del programa, formatos telefónicos, ausencia de grupo control o bien controles en lista de espera) (Hind et al., 2014). Cabe destacar que únicamente en un estudio se contempla el deterioro cognitivo como una variable de interés, si bien únicamente se tiene en cuenta como un aspecto previo a controlar (Grossman, et al., 2010). En ningún caso se estudia el posible beneficio que el tratamiento psicológico pueda tener sobre el rendimiento cognitivo. En esta dirección, algunos estudios han observado una mejoría de las funciones cognitivas tras la práctica sistematizada de un programa de mindfulness en pacientes con depresión grave, dolor crónico, traumatismos craneo-encefálicos, o bien en sujetos sin patología, objetivándose un mejor rendimiento en medidas de atención y función ejecutiva (Kabat-Zinn, 1990 citado en Chiesa, Calati y Serretti, 2011).

Los estudios recopilados hasta la actualidad han encontrado que, la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) genera competencias en el paciente para la valoración del impacto de los pensamientos negativos sobre las emociones y las conductas.

5.1 Principios teóricos de la Terapia Cognitivo-Conductual

Este enfoque parte del supuesto de que la actividad cognitiva determina el comportamiento. Dentro de este principio, existen matices al enfocar la actividad cognitiva, ya que algunos autores se centran en estructuras, creencias o supuestos básicos como las entidades causantes de las emociones y las conductas (Ellis, 1962; Beck, 1976), otros en procesos como la solución de problemas, las distorsiones cognitivas (D’Zurilla, 1986) o contenidos del pensamiento: auto-instrucciones, pensamientos automáticos (Meichenbaum, 1977; Beck,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

1976). Es por ello que, los enfoques de intervención pueden ser muy amplios, pero, pueden tenerse en cuenta una serie de nociones básicas comunes a todas ellos: (I) el cambio conductual es dependiente de la actividad cognitiva. Es decir, la identificación y la reestructuración sistemática de los contenidos cognitivos desadaptativos lograrán los cambios comportamentales deseados; (II) el determinismo recíproco entre el pensamiento, ambiente y conducta; (III) la terapia está diseñada para educar al paciente en la identificación y corrección de las creencias disfuncionales. Se le ayuda a localizar las conexiones entre las cogniciones, el afecto y la conducta, junto a sus consecuencias, con el fin de hacerles conscientes de los mecanismos mantenedores de la conducta problema; (IV) la terapia psicológica es un proceso colaborativo y se enfatiza el papel activo del paciente; (V) en este enfoque las técnicas aplicadas son las de reestructuración cognitiva, solución de problemas, entrenamiento autoinstruccional, etc. También, puede hacerse uso de manipulaciones ambientales con ensayos de feedback informativo o experimentos que aportan una oportunidad para que el paciente cuestione, revalorice y adquiera autocontrol sobre conductas, sentimientos y emociones desadaptativas, al mismo tiempo que se practican las nuevas habilidades entrenadas (Labrador, Cruzado y Muñoz, 2008).

El enfoque de la TCC en la EM, ha estado centrado tradicionalmente en el trabajo de las estrategias desadaptativas que dan origen al desarrollo de la depresión. Los estilos de afrontamiento que se centran en la emoción se relacionan con unos peores niveles de aceptación (Dennison Moss-Morris y Chalder, 2009; Mohr y Cox, 2001). La TCC comienza a estar presente en la literatura de la EM como medio para reducir la carga de la enfermedad y mejorar el bienestar (Hind et al., 2014).

Es habitual encontrar en los estudios que emplean la TCC en la EM una limitada clarificación del diseño terapéutico (sesiones, técnicas y tareas). Únicamente cinco estudios

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

descritos en un metaanálisis de Forman y Lincoln (2010); Mohr et al., (2005) mostraron el manual concreto utilizado para guiar las sesiones. Además, las tareas para realizar en casa tan solo fueron informadas en seis de los estudios encontrados (Cooper et al., 2011; Forman y Lincoln, 2010; Larcombe y Wilson, 1984; Mohr y Likosky, 2000; Mohr et al., 2005).

Cuando se han comparando diferentes tendencias terapéuticas se ha hallado que aquellas que ofrecían estrategias de afrontamiento al estrés como la TCC y las orientadas en Técnicas de Autocontrol eran mejores que las que estaban orientadas a un marco psicodinámico (Askey-Jones et al., 2013).

Por otro lado, tradicionalmente la TCC ha sido usada como único tratamiento o en combinación de fármacos para el abordaje de la fatiga con tratamientos basados en la autopercepción del paciente, demostrando efectividad (DeLuca y Nocentini, 2011).

5.2 Principios Teóricos de las Terapias de Tercera Generación

Las terapias de Tercera Generación tienen la perspectiva funcional y contextual como eje común en la génesis y mantenimiento de los trastornos mentales. A este aspecto se le ha dado el nombre de contextualismo funcional. Es decir, los trastornos surgen como resultado de una interacción de la persona y el contexto. Se destaca en este aspecto la conducta verbal del paciente y la clarificación de valores. En estas nuevas orientaciones deja de entenderse el problema o trastorno como algo intrínseco al paciente y da protagonismo al paciente dentro de una dinámica circunstancial (personal, ambiental y sobre la relación terapéutica). Entre las terapias de Tercera Generación desarrolladas hasta el momento se encuentran: La terapia de Aceptación y Compromiso, Psicoterapia Analítico Funcional, Terapia Dialéctica Conductual, Terapia Conductual Integrada de Pareja, Terapia de Activación Conductual, Terapia Cognitiva Basada en Mindfulness y Terapia Cognitiva con Base para la Psicosis.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Las prácticas de Mindfulness o Atención Plena proceden de principios de meditación budista que han sido secularizados, manualizados y ajustados a un amplio espectro de entornos clínicos. Jon Kabat-Zinn es el impulsor de esta técnica desde oriente a occidente en los años ochenta, y define la atención plena como: “prestar atención de una manera particular, intencionada, en el momento presente y sin prejuicios” (Kabat-Zinn, 2005; Kappos y Radue, 2010). Dicho de otro modo, se enseña la habilidad para ir más despacio, tratando de observar la experiencia tal y como es, dando como resultado una mejora en la regulación afectiva (Nordin y Rorsman, 2012). Como se comentó anteriormente las intervenciones originales de mindfulness se centraron en el dolor crónico, pero estas se han ido generalizando a diversas áreas relacionadas con enfermedades crónicas, aplicándose en el tratamiento de la ansiedad, depresión y patologías físicas como los accidentes cerebrovasculares (Freedman, 2011; Palamaa, Sarasoja, Wikstrom y Malkia, 2006). Los programas clásicos de Mindfulness consisten en el entrenamiento de tres técnicas básicas de meditación: conciencia de la respiración, conciencia corporal y movimiento consciente (Tomassini et al., 2004). El entrenamiento de la atención plena es dependiente de la práctica regular de las habilidades aprendidas durante las sesiones (Nordin y Rorsman, 2012). Existe una variante denominada “Terapia Cognitiva Basada en Mindfulness” (MBCT) en la que se hace énfasis en las técnicas cognitivas diseñadas para condiciones específicas de salud mental. Algunos autores han reseñado un posible efecto positivo en el mantenimiento de las ganancias terapéuticas con respecto a otras intervenciones (Nordin y Rorsman, 2012).

La Aceptación y Compromiso (ACT) es un moderno enfoque diseñado para mejorar el funcionamiento y la calidad de vida, incrementando la capacidad del paciente de estar activo e ir en concordancia con sus valores personales. El enfoque suele conllevar el entrenamiento en mindfulness y aceptación (Thomas, Thomas, Hillier, Galvin y Baker, 2006). El tamaño del

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

efecto a largo plazo de la ACT es prometedor en estudios donde ha sido comparada con un grupo control en lista de espera, tratamiento usual o comparador activo. No obstante, se necesitan estudios donde se contraste este procedimiento con otros programas con mayor apoyo empírico. Así por ejemplo, en el estudio de Nordin y Rorsman, 2012 en el que se comparó con la TCC se observó que, las repuestas al tratamiento eran menores en las personas con altos síntomas de ansiedad que agravaban los cuadros de depresión y síntomas residuales. Estos estudios no solo nos aportan el interés por valorar los componentes activos de diferentes tendencias terapéuticas, sino también el efecto moderador de ciertos síntomas ante determinado tipo de intervenciones (Askey-Jones et al., 2013).

5.3 *Intervenciones complejas: conceptualización y metodología*

El concepto de intervención compleja establece que las intervenciones son más efectivas si estas son capaces de adaptarse al contexto. Es por ello que, debe incluirse una descripción detallada de la intervención para permitir una replicación e implementación amplia (Campbell, Donner y Klar, 2007). Las intervenciones complejas se definen como aquellas que contienen varios componentes activos o técnicas interactuando entre sí. En la actualidad no existe un límite claro entre intervenciones complejas y simples. Los criterios que deben cumplir una intervención compleja son un número mínimo de: (I) componentes interactuando entre el grupo control y el grupo experimental, (II) comportamientos requeridos y nivel de elaboración, (III) grupos experimentales o de los niveles de organización de las intervenciones, (IV) variabilidad de las medidas y la flexibilidad que se permite en la intervención (Craig et al., 2008).

En este tipo de intervenciones es importante entender cuáles son los principios activos y cómo ejercen su efecto. La respuestas a estos planteamientos nos ofrecen herramientas útiles

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

para el diseño de intervenciones más efectivas y su aplicación apropiada a los grupos (Michie y Abraham, 2008). Esta idea surge de los resultados dispares encontrados en condiciones experimentales controladas (idóneas) en contraste a la rutina clínica, donde sabemos que no existe una secuencia rígida (Campbell et al., 2007). Son necesarias intervenciones sistemáticas que tengan en cuenta las interacciones de sus componentes, y hagan uso de la evidencia sobre el conocimiento de la EM. Las intervenciones complejas emergen de diferentes fuentes y de la libertad de acción del investigador para modificar la intervención, para la consecución de objetivos terapéuticos o para el diseño de una investigación idónea (Belsky, Melhuish, Barnes, Leyland y Romaniuk, 2006). La falta de efecto de una intervención no tiene porqué reflejar una verdadera ineficacia, el primer paso debe de ser identificar lo que se conoce sobre intervenciones similares y los métodos que se han empleado para su monitorización. En estudios sobre la búsqueda de un consenso acerca de cuáles son los criterios específicos que deben aplicarse en los ensayos no farmacológicos, se proponen una serie de elementos específicos que deben contemplarse en este tipo de intervenciones (Moss-Morris et al., 2013). Así por ejemplo, el cegamiento es más difícil de conseguir en este tipo de estudios experimentales. Además, los diseños complejos a diferencia de los simples, muestran más dificultad a la hora de la descripción, estandarización, reproductibilidad y administración de manera sistemática a los pacientes. Además, se propone que el grupo control pueda ser un grupo activo o en lista de espera. Es importante tener en cuenta la necesidad de implantar un “soporte web” o guía con las directrices del tratamiento para su posible reproducción. Además, en los tratamientos individuales hay que reportar el rango de tratamiento por paciente (intervalo máximo y mínimo). Hay factores que disminuyen el potencial del efecto de una intervención, como los referentes a: las expectativas de los pacientes sobre diferentes orientaciones terapéuticas, la asignación pacientes a distintas condiciones, los terapeutas y tratamientos, la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

relación terapeuta-paciente, el sesgo de la experiencia o experiencia desigual de los investigadores, resultados de estudios con escasa validez externa y bajo nivel de generalización y aplicabilidad que en conjunto dando como resultado una capacidad escasa de generalización en la práctica clínica.

Es importante que los tratamientos especializados cumplan 6 pasos para su integración en un entorno clínico, según Skovgaard et al., (2012): (I) trabajar con un modelo inicial que aporte coherencia sinérgica de funcionamiento (intervenciones y resultados); (II) desplegar la filosofía de la intervención con el fin de facilitar un intercambio de conocimiento, además de, facilitar la confrontación y hacer los conflictos teóricos visibles, explícitos y legítimos (mecanismos de acción y efecto sobre los resultados); (III) clarificar los objetivos generales y hablar de los mecanismos de intervención contexto-resultado haciendo consenso claro de la terminología al uso (entre diferentes profesionales); (IV) hacer uso de supuestos comunes para la teoría explicativa de la EM (en base al modelo biopsicosocial o sistema triple de respuesta cognitivo-físico-motor); (V) desarrollo de una teoría y marco integrador. Es decir, los tratamientos combinados deben de tener como diana destinar recursos sobre los sistemas cognitivos, físicos y conductuales del paciente. El aspecto central es ampliar la cuestión “¿qué funciona?” a una perspectiva más amplia entendida por, “*lo que funciona*” para “*quién, cuándo, dónde y por qué*”, donde finalmente podamos explicar la interacción de los mecanismos activos del tratamiento con el contexto, aspecto que podría ayudarnos a comprender los efectos a corto y largo plazo de los programas (Skovgaard et al., 2012).

5.4 *Diseño temporal y contenido de las intervenciones*

Dada la variedad de técnicas es importante resumir y esquematizar la duración e intensidad promedio de los programas en EM. En una revisión de Nordin et al (2012)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

encontraron que la media de duración de los tratamientos fue de 6 a 16 semanas (media de 8 semanas) con unos periodos de seguimiento de 4 a 64 semanas. La mayoría de las sesiones fueron espaciadas en intervalos semanales con una duración de 50 a 102 minutos (media de 50 minutos). Las sesiones prototipo de TCC se centraron en: aumento de comportamientos adaptativos positivos, interacción social, identificación y cambio de las distorsiones cognitivas. En los estudios de revisión se valora la necesidad de investigaciones que examinen la adecuada duración de las intervenciones y modalidad de las sesiones para diferentes características de los pacientes (Hind et al., 2014).

5.5 *La validez externa*

Una cuestión importante a plantear en este punto es cómo conseguir generalizar los resultados de los Ensayos Clínicos (ECA) a la realidad clínica diaria (Roth y Fanagy, 1996). Los datos recogidos hasta la fecha sugieren que es posible una generalización o extrapolación (Weisz, Weersing y Henggleler, 2005), pero el problema de los ECA es que están muy acotados y recogen menos problemas comorbidos. Es necesario que los estudios contengan: (I) amplia representación de los problemas y de entornos, (II) detalle cómo se obtiene las diferencias y protocolos, (III) representatividad de módulos terapéuticos, (IV) estructuración de los servicios, (V) monitorización del tratamiento, (VI) registro de problemas de heterogeneidad e interacción con los tratamientos y viceversa, (VII) flexibilidad de las terapias (Askey-Jones et al., 2013).

Existen pacientes con diferente evolución y éxito variable en la mejora de síntomas depresivos. Los estudios de psicoterapia en la que los pacientes son reclutados a través de la detección sistemática en lugar de la demanda, suelen mostrar tamaños del efecto bajos, pero por el contrario se ha observado que los programas procuran mayor validez externa. Es

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

necesario extender los ensayos a otras condiciones crónicas y rangos diferentes de ansiedad y depresión. Los pacientes narran la necesidad de mayor apoyo en la definición de sus problemas y objetivos (Hind et al., 2010), y esto es porque, las quejas subjetivas cognitivas pueden sugerir otros métodos de intervención diferentes de los síntomas objetivos registrados, y esto se debe de tenerse en cuenta a la hora de encontrar un marco o ruta general integrada de intervención (Hassen et al., 2013).

5.6 *Análisis del tamaño del efecto de intervenciones en EM*

Dada la importancia de la repercusión de las intervenciones sobre la calidad de vida en los pacientes con EM, ha surgido un amplio número de estudios que utilizan diferentes tipos de estrategias de intervención, que aunque heterogéneos en sus fundamentos teóricos, comparten un objetivo común. Se mencionarán a continuación, las intervenciones con menores y mayores tamaños del efecto sobre la calidad de vida de los pacientes con EM según la revisión de Kuspinar, Rodriguez y Mayo (2012): la medicina complementaria o alternativa, es la que aporta los menores tamaños del efecto ($ES=0.16$, $p=.19$) (Al-Smadi et al., 2003; Johnson et al., 2006; McClurg, Hagen, Hawkins y Lowe-Strong, 2011; Shinto et al., 2008; Weinstock-Guttman et al., 2005); los programas autodirigidos, aun con limitaciones en el cegamiento de los evaluadores obtienen mayor potencia del efecto ($ES=0.24$, $p<0.1$) con respecto a la medicina complementaria; los estudios sobre el efecto de la medicación, donde se emplearon 6 tipos de fármacos para los síntomas comunes de la EM como: Levetiracetam (dolor neuropático) (Rossi et al., 2009), dextromethorphan/quidine (afectación pseudobulbar) (Panitch & Thisted, 2006), paroxetina (depresión) (Ehde & Kraft, 2008), sativex (espasticidad) (Kavia RB & De, 2010), modafinilo (fatiga) (Moller & Poettgen, 2011) y memantina (DCL), el efecto estimado fue del 0.35 ($p=.007$) con bajo riesgo de sesgo; la rehabilitación cognitiva presentó un tamaño del efecto del 0.38 ($p=.024$), con sustancial heterogeneidad entre los grupos

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

($p=.003$) (Lincoln y Dent, 2002; Solari y Motta, 2004); el ejercicio o la rehabilitación, como por ejemplo, el entrenamiento anaeróbico (Petajan et al., 1996), entrenamiento en resistencia (Bjarnadottir , Konradsdottir , Reynisdottir y Olafsson , 2007; Romberg, Virtanen y Ruutiainen, 2005), yoga (Oken et al., 2004), fisioterapia (Solari et al., 1999) y rehabilitación interdisciplinar (Khan, Pallant, Brand, y Kilpatrick, 2008; Pattiet al., 2002; Pozzilliet al., 2002; Storr, Sorensen y Ravnborg, 2006), presentaraon un tamaño del efecto del 0.43 ($p<.0001$), y escasa heterogeneidad. Finalmente, las que presentaron mayor potencia del efecto fueron las intervenciones psicológicas centradas en TCC o Mindfulness con foco sobre el estado de ánimo, con $ES= 0.68$, sin heterogeneidad en la muestra (Al-Smadi et al., 2003; Grossman et al., 2010; Forman et al., 2010).

5.7 Intervención psicológica en la EM: tendencias de investigación y variables de interés

La evidencia obtenida sobre la TCC aporta resultados prometedores acerca de su efecto positivo, aunque inconclusos. En la revisión realizada se observa una importante heterogeneidad metodológica. Así por ejemplo, los tratamientos pueden ser tratamientos individualizados y grupales, llevarse acabo en diferentes tipos de formatos (presencial, pc o teléfono), los grupos habitualmente utilizados fueron lista de espera, cuidado estándar o sin tratamiento (Hind et al., 2014). En otros estudios se comparan tratamientos farmacológicos vs psicoterapéuticos (Mohr, Boudewyn, Goodkin, Bostrom y Epstein, 2001), grupos experimentales frente a asistencia telefónica (Mohr et al., 2005), estudios con restricción clara a otras terapias (Forman y Lincoln, 2010; Mohr y Likosky, 2000) y estudios donde el 55% de la muestra consumía psicofármacos o terapia psicológica adicional (Cooper & Hind, 2011; Forman y Lincoln, 2010; Larcombe & Wilson, 1984; Lincoln et al., 2011).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Los resultados sugieren que la combinación de psicoterapia y psicofármacos puede ser la forma más efectiva de intervención (Cuijpers, Dekker, Hollon y Andersson, 2009; Pampallona, Bollini, Tibaldi, Kupelnick y Munizza, 2004). En este sentido, La declaración del consenso Goldman está a favor de la combinación de terapias (Goldman Consensus Group, 2005). Por otro lado, cabe reseñar que, son escasos los estudios en los que se valore la relación coste-efectividad de las intervenciones. Por ejemplo, la influencia de la intervención sobre variables indirectas como puede ser las medidas registradas por lo equipos de enfermería (registros de llamada, ingresos en urgencia, etc.) (Hind et al., 2014). Como normal general, los estudios sobre tratamiento toman como diana principal la medida de recaídas o deterioro, pero no tienen en cuenta la calidad de vida o actividades cotidianas como variable principal (Kuspinar, Rodríguez y Mayo, 2012).

Una revisión de Cochrane en 2007 informa del efecto positivo de la intervención psicológica, aunque las evidencias científicas son aún escasas. Existen datos a favor de la utilización de la TCC y su beneficio sobre la depresión como medio de ajuste y afrontamiento al diagnóstico de EM (Nordin y Rorsman, 2012).

A continuación, se describirán aquellos aspectos que pueden tener una mayor relevancia en el contexto de la intervención, si bien, es importante destacar la heterogeneidad en cuanto al enfoque de objetivos y en el planteamiento terapéutico.

5.7.1 Relación de variables clínicas y psicológicas

Algunos autores consideran que la fatiga es un síntoma central para la calidad de vida de los pacientes con EM. Presenta una alta incidencia, frecuentemente aparece como síntoma principal en el momento del diagnóstico, y a menudo se identifica como el aspecto más problemático de la enfermedad (Krupp, Christodoulou y Schombert, 2005). En esta dirección,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

un estudio aleatorizado controlado de TCC observa un efecto positivo del tratamiento de la fatiga sobre la calidad de vida (Moss-Morris et al., 2012). La conceptualización que proponen en este estudio de intervención está basada en un marco biopsicosocial, fue planificado con una duración media de 8 a 10 semanas con 6 meses de seguimiento y el paquete terapéutico estaba conformado por: (I) psicoeducación sobre los mecanismos de la fatiga: factores biopsicosociales; (II) aproximación a la TCC: completar diario de la fatiga (autogestión y principios); (III) patrones de descanso/activación (patrones erráticos); (IV) higiene de sueño; (V) entendiendo los síntomas (brotes/estrés); (VI) pensamientos grabados; (VII) controlar el estrés; (VIII) emoción/apoyo/futuro.

Una limitación general en el estudio de la fatiga se centra en el énfasis que se hace sobre la información que da el paciente (por consenso de la práctica clínica). Esto es, la “falta subjetiva” de la energía física y/o mental que es percibida en el individuo (o cuidador) e interfiere en la actividad funcional (Goodin, et al., 2002), y que únicamente nos informa de los sentimientos asociados a la fatiga. En otros campos profesionales como el atletismo, líderes empresarios o fisiólogos se mide de forma objetiva, por ejemplo, con la fuerza muscular y errores en el tiempo. Por otra parte, existe una variedad de factores implicados como los medicamentos, falta de ejercicio, horarios de sueño, exceso de peso y las enfermedades comórbidas como la diabetes, sobre los que está poco estudiada su relevancia sobre la medida global de fatiga. La evaluación debe de incluir intentos para identificar factores influyentes como medicamentos, estados de salud, estado psiquiátricos, etc., como los cuestionarios que valoran la gravedad (Krupp, LaRocca, Muir-Nash y Steinberg, 1989) y aquellos de componente multidimensional (Smets, Garssen, Bonke y De Haes, 1995). La investigación reciente diferencia la fatiga de la problemática de sueño (Duntley, 2005). Las tendencias más actuales

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

en el estudio de la fatiga deberán incluir estudios de neuroimagen funcional (Filippi et al., 2002) y medidas objetivas (DeLuca, Genova, Hillary y Wylie, 2008).

5.7.2 *La relación de los síntomas ansiedad, depresión y estrés sobre el tratamiento*

Algunos estudios han investigado la influencia de los síntomas de ansiedad, depresión o estrés como variables moduladoras sobre el efecto de los tratamientos. Estudios sobre prevalencia de la ansiedad en Askey-Jones et al., (2013) reportaron las siguientes sesiones llevadas a cabo con 29 pacientes y siguiendo una guía para el tratamiento de la ansiedad y depresión según la NICE en 2007: (I) psicoeducación sobre la ansiedad y depresión, (II) objetivos, (III) activación conductual (IV), reestructuración cognitiva (V), prevención de recaídas (VI). En otra dirección, Schirda, Nicholas, y Prakash, 2015 en un estudio transversal encontraron que las puntuaciones en depresión moderaban el resultado del tratamiento al estudiar el efecto de las técnicas de mindfulness sobre la calidad de vida y la regulación emocional de los individuos. Concretamente, en pacientes con puntuaciones mayores en depresión el efecto del tratamiento fue mayor. Esto sugeriría que, el mindfulness estaría asociado positivamente con la calidad de vida, reduciendo la desregulación emocional, especialmente en aquellos con altos niveles de sintomatología depresiva. En esta línea Senders, Bourdette, Hanes, Yadav y Shinto, 2014 se centran en el estudio de la respuesta al estrés, entendiendo el estrés como un proceso dinámico y altamente personalizado donde los rasgos innatos de la personalidad, las experiencias tempranas, las disposiciones cognitivas aprendidas y los factores biológicos influyen en su expresión. Estos autores entienden que hasta la fecha ningún estudio ha examinado la atención plena como un rasgo característico de la EM, o como este se asocia con la capacidad de regulación emocional. En su estudio incluyen por tanto, la asociación entre atención plena, estrés percibido, las estrategias de afrontamiento y la resiliencia como objetivo, encontrando que, aquellos pacientes que reportaron ser más

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

conscientes de su vida diaria tenían más probabilidades de informar niveles más bajos de estrés percibido. El uso de estrategias más constructivas de afrontamiento se relacionó con una mayor resiliencia, así como mejor calidad de vida mental, y además se halló que el peso de las relaciones entre las variables se mantuvo tras ajustarlas según la edad, sexo, educación, estado de discapacidad, fármacos modificadores de la enfermedad y tipo de EM.

Entre los estudios que investigan sobre las terapias de tercera generación son pocos los que valoran la efectividad de los tratamientos en pacientes con una combinación de sintomatología depresiva, ansiosa y de estrés al mismo tiempo. En un estudio controlado aleatorizado de Kolahkaj y Zargar, 2015 se comparó un programa de Mindfulness frente a un grupo de tratamiento habitual, observándose que la intervención reducía estos tres parámetros en pacientes con EM. Demostraron así que el programa era útil en la reducción comorbida. Este dato es importante de cara a la actividad clínica habitual donde se dan una serie de gestiones farmacológicas para el abordaje de la enfermedad con el fin de retrasar la progresión, manejar los síntomas crónicos y las exacerbaciones agudas. Este tipo de hallazgos aporta estrategias complementarias para aliviar la carga de efectos adversos generada por los tratamientos farmacológicos.

5.7.3 *Estudios con grupo comparador activo: componentes activos, nucleares y facilitadores del cambio terapéutico*

Son escasos los estudios que incluyan grupos con comparador activo, siendo esto una de las principales limitaciones metodológicas en los ensayos clínicos controlados. Una de las principales limitaciones de la actuación exclusiva mediante grupos controles es el desconocer la actividad real del paciente debido a una ausencia de monitorización directa a lo largo del tiempo. Otro aspecto que permiten los estudios con comparadores activos es analizar el efecto de diferentes orientaciones terapéuticas y los componentes activos de cada tratamiento. Un de

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

los ejemplos es el estudio controlado aleatorizado de Nordin y Rorsman, 2012, con el objetivo principal de reducir el estrés en pacientes con EM comparando la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT) con Terapia de Relajación (TR). El método consistió en la selección de 21 pacientes con síntomas elevados en ansiedad y depresión y con EDSS inferior a 6. Se llevaron a cabo 5 sesiones durante 15 semanas. El paquete terapéutico estuvo compuesto por: (I) defusión, (II) aceptación, (III) mindfulness, (IV) valores, (V) yo-contenido y yo-contexto y (VI) acción competencia. Los resultados este estudio informaron un descenso significativo de los niveles de ansiedad en el grupo TR y ACT (sin diferencias entre ambos grupos) pero con mayor mantenimiento de las ganancias a largo plazo en el grupo de ACT. A través de estos datos se observó el diferente énfasis de las terapias, la ACT está configurada para la aceptación del dolor e ir en concordancia con los valores, por el contrario la TR se centra en estrategias para controlar los síntomas negativos. Estos autores añaden que, sería necesario aportar en los estudios escalas que aprecien adecuadamente las ganancias terapéuticas en las orientaciones de tercera generación (ACT o Mindfulness), como por ejemplo, la calidad de vida en lugar la evaluación de síntomas negativos.

Otro ejemplo es un artículo de revisión de Moss-Morris et al. (2013) sobre la efectividad de la TCC, donde resaltan un estudio de asistencia telefónica en el que se comparó la TCC frente el “apoyo emocional”. En este se llevaron a cabo 16 sesiones de TCC impartidas por una enfermera entrenada en este procedimiento. Estos autores observaron que, el “apoyo emocional” era más efectivo para los pacientes con bajos niveles de apoyo social en comparación a la TCC que resultó más eficaz para el manejo de síntomas negativos. El grupo de “apoyo emocional” contiene elemento activos terapéuticos como la escucha activa (Freedland, Mohr, Davidson y Schwartz, 2011), aspecto que favorece a pacientes con el perfil de bajo apoyo social. Los autores de este estudio subrayan la importancia de tener en cuenta

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

este tipo de variables previas a la intervención como medio para dirigir adecuadamente a los pacientes más vulnerables hacia una condición de intervención más específica.

Como hemos podido comprobar, los estudios con comparador activo han abierto la ventana a la comprensión de los mecanismos específicos de una intervención. Otro aspecto importante es el análisis de los componentes facilitadores del cambio terapéutico de un programa. Un ejemplo de esto, lo encontramos en un estudio controlado aleatorizado piloto de Muñoz San José et al., 2016, utilizando medidas estandarizadas como el estrés, la aceptación, el descentramiento, la autocompasión y la autoeficacia como posibles mediadores potenciales de la intervención en mindfulness. Los resultados demostraron que la aceptación y autocompasión necesitan más tiempo para desarrollarse, sin embargo, descentrarse puede ser implementado fácilmente desde el comienzo de las primeras sesiones. También encontraron que las expectativas previas de los pacientes en la participación de la terapia influyeron en el éxito. La conclusiones que apuntaron los autores, fueron que, el mindfulness para personas con condición crónica progresiva puede ser beneficioso con el fin de entrenar la habilidad de focalizar y aceptar los cambios, enseñar a reconocer los pensamientos y sentimientos dando tiempo para generar autocompasión. Es decir, los componentes de descentración y autoeficacia son mecanismos fundamentales para la reducción del estrés, y corresponde con el núcleo para la activación de otros procesos superiores como la aceptación y compasión.

5.7.4 Estudios de seguimiento autodirigidos a distancia

La correcta duración y la estandarización de las técnicas a trabajar en un determinado programa terapéutico es una aspecto fundamental para la búsqueda de evidencias y el éxito de una intervención, pero, la realidad clínica y los pacientes plantean otros retos. El principal desafío de la investigación actual es reducir los costes de las terapias y por otro lado, facilitar

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

el acceso, el cual suele estar limitado por razones prácticas como las responsabilidades laborales o las limitaciones físicas de los pacientes con EM.

Boeschoten et al., (2012) en un estudio aleatorizado controlado basado en 5 semanas de entrenamiento en Terapia de Solución de Problemas (TSP) computerizado, objetivó que este tipo de intervención fue efectiva para la reducción de los síntomas depresivos generales y por tanto una herramienta prometedora a continuar estudiando.

Otro estudio que se ha basado en los principios de coste-efectividad es el de Bogosian et al., 2015, realizando una adaptación a distancia de mindfulness con la finalidad de reducir el estrés en pacientes con curso secundario progresivo. Se asignaron 40 pacientes aleatoriamente a una intervención de 8 semanas (n=19) o control por lista de espera (n=21) y encontraron que, los niveles de distrés fueron más bajos en el grupo de tratamiento, y que además, las puntuaciones medias de dolor, fatiga, depresión, ansiedad e impacto de la EM fueron menores en el grupo de intervención. Estos autores concluyeron que el mindfulness a distancia es accesible y potencialmente efectivo para personas con EM.

Cabe señalar en este punto a los cuidadores primarios de los pacientes, los cuales habitualmente soportan una alta carga de estrés y son olvidados. Un ejemplo de esto es, el protocolo presentado para la propuesta de un ensayo controlado aleatorizado sobre un programa a distancia de meditación de Cavalera et al., 2016, tanto para pacientes como para sus cuidadores en EM remitente-recurrente y cursos progresivos. Estos autores proponen las medidas primarias de la calidad de vida, la ansiedad, la depresión, la calidad de sueño, la atención plena y los niveles de fatiga. El software del programa establece un protocolo para enseñar meditación en el hogar, atajando las necesidades sintomáticas relativas a personas con EM. A pesar de las limitaciones en cuanto a comodidad y ergonomía de la plataforma, explican

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

que, este tipo de intervenciones tiene el potencial de ofrecer un recurso en línea libre y de fácil acceso aportando un protocolo estandarizado de meditación.

En una línea algo diferente, Carletto et al., 2016 proponen un ensayo controlado aleatorizado con comparador activo (técnicas de psicoeducación y relajación) en el contexto de la atención primaria. Como medida objetivo del estudio se propone la depresión, y como medidas secundarias la calidad de vida, la ansiedad, el estrés percibido, la percepción de la enfermedad, la fatiga y la calidad de las relaciones interpersonales. Para la selección de las mismas, los autores se basan en los principios de Cooper et al., 2011 y Hanssen, 2013, que explican que, el tratamiento de la depresión comórbida debe de ser una prioridad en los centros de atención médica dado el impacto sobre las variables de salud. Por ello, es importante ajustar los recursos de los servicios de salud estableciendo intervenciones breves, rentables y de fácil acceso para mejorar la carga psicológica y calidad de vida de los pacientes con EM (Cooper et al., 2011; Skovgaard, 2012).

5.7.5 *Parámetros psicobiológicos en intervención psicológica*

Estudios aislados sugieren que la aplicación de programas de intervención cognitivo conductual podría ser efectiva para reducir la aparición de nuevas lesiones captadoras de contraste (indicador de actividad de la enfermedad), si bien, dicho efecto únicamente se observa durante el periodo de aplicación del tratamiento (Mohr, et al. 2012). En este estudio se seleccionó una muestra de 121 pacientes de curso Remitente-Recurrente. Se aplicó un programa de intervención basado en TCC enfocado sobre la reducción del estrés que constaba de 16 sesiones de 24 semanas de duración. Las medidas primarias del estudio fueron las lesiones realizadas con gadolinio en la semana 8, 16 y 24. Las sesiones de intervención contuvieron: (I) estrategias de solución de problemas, (II) relajación, (II) incremento de las

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

actividades positivas, (III) reestructuración cognitiva, (IV) apoyo social y (V) módulos adaptados especiales (comunicación y entrenamiento en asertividad, manejo de la fatiga, reducción de la ansiedad, manejo del dolor, manejo de problemas cognitivos, manejo de disfunciones sexuales). Se observó como un gran número de participantes quedaron libres de lesiones Gd+ durante el tratamiento (76,8%) en comparación al grupo control (54,7%). Así mismo, se objetivaron reducciones del número de lesiones acumuladas en secuencia t2 ($p < .005$) (69,5% vs 42,7%). No obstante, cabe resaltar que los efectos no se mantuvieron en las fases de seguimiento. Es decir, los efectos del tratamiento en la semana 32-48 en la reducción del estrés eran comparables a la línea base. Los autores concluyen que el programa planteado de intervención es útil para reducir el desarrollo de lesiones mientras el paciente está en tratamiento, cambios que no se sostienen a las 24 semanas tras su finalización. Los investigadores apuntan que los efectos se asemejan a los encontrados en farmacoterapia en fase 2 para la modificación del curso de la enfermedad (Kappos, et al. 2008).

6 Neuroimagen e intervención

6.1 Resonancia Magnética Funcional (fMRI)

Si el objetivo es desarrollar terapias eficaces deberán tenerse en cuenta los mecanismos de plasticidad cerebral en la EM. En esta línea, la resonancia magnética funcional (fMRI) ha aportado datos de la existencia de mecanismos de reorganización cortical y plasticidad neuronal que contribuyen a mantener cierto nivel de rendimiento cognitivo (Chiaravalloti et al., 2005; Mainero et al., 2004; Mainero, Pantano, Caramia y Pozzilli, 2006; Rocca et al., 2002; Staffen et al., 2002; Thickbroom, Sacco, Faulkner, Kermode y Mastaglia, 2008). La existencia de procesos de reorganización, que además tienen lugar de forma predominante en fases tempranas de la enfermedad, justificaría la aplicación de programas de estimulación cognitiva.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

La utilidad de esta técnica para evaluar los efectos de la rehabilitación es un campo prometedor. Así, por ejemplo, en un estudio reciente utilizando la técnica “The modified Story Memory Technique” (mSMT) Leavitt, Wylie, Girgis, DeLuca y Chiaravalloti (2012) encontraron una mejoría del rendimiento en memoria y una mayor activación en la fMRI en el grupo que recibió el tratamiento. Concretamente, se observó un incremento de la conectividad entre el hipocampo izquierdo y regiones corticales implicadas en la memoria visual. En la misma línea, Parisi et al., en (2012), observaron que tras la rehabilitación de la atención y las funciones ejecutivas se produjeron cambios en la conectividad funcional (CF) de la corteza cingulada anterior (CCA). Se sabe que, las conexiones anatómicas de CCA integran funciones como la motivación, evaluación del error, las representaciones de las redes cognitivas y emocionales, y además influyen en la modulación de otras redes del cerebro, por lo que modula un amplio rango de respuestas. Estos resultados representan las primeras pruebas de la eficacia de la rehabilitación cognitiva.

6.2 *Resonancia Magnética convencional*

La Resonancia Magnética es una técnica valiosa, no solo en el diagnóstico de la enfermedad sino también en el seguimiento. Las lesiones desmielinizantes de la EM se muestran hiperintensas en las secuencias ponderadas en T2, con independencia de su sustrato patológico o fase evolutiva. Las lesiones presentan una disposición clásica periventricular (dedos de Dawson) con la característica forma ovoidea perpendicular a los ventrículos. Las lesiones en sustancia blanca son muy comunes en la población general sana, pudiendo ser secundarias a múltiples factores tales como la hipertensión arterial, diabetes o tabaquismo, migrañas, etc. Su incidencia aumenta con la edad, aunque en un contexto clínico adecuado se debe sospechar una EM (DGPA, 2016). En la tabla 7 se exponen los principales tipos y localización de las lesiones.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

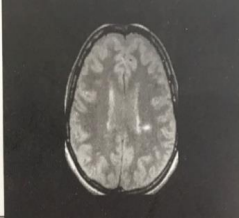
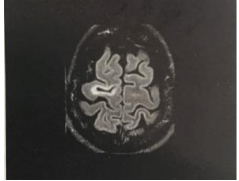
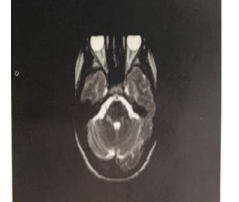
Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN



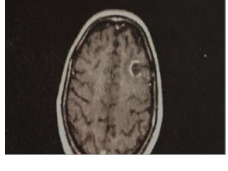
Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

El realce tras administración de contraste informa rotura de barrera hematoencefálica, característico de lesiones nuevas y reactivación de lesiones crónicas, este se supone un marcador morfológico de actividad inflamatoria de la enfermedad. La duración media del realce es de aproximadamente 3 semanas siendo excepcional observarlo por encima de los 3 meses (DGPA, 2016). Puede presentarse cualquier tipo de realce, siendo el más característico el denominado “*en anillo incompleto*”, de tal manera que la parte que no realza está en contacto con la sustancia gris.

Tabla 7. Características de las lesiones desmielinizantes subjetivas de EM (DGPA, 2016).

<i>Forma > 6mm y < 25 mm</i>	Ovoideas perpendiculares al ventrículo	
<i>Localización</i>	Yuxtacorticales, fibras en U (en contacto con la cortical). Periventriculares (en contacto con la superficie ventricular).	
	Infratentoriales.	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

	Lesiones medulares (90% en pacientes con EMRR, 100% en pacientes con EMPP) secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica.	
Agujeros negros	Lesiones visibles en las secuencias T2 son hipointensas en las secuencias T1, sin mostrar realce tras la administración de contraste (agujeros negros irreversibles).	
Realces en anillo incompleto (abierto)	Los segmentos de la periferia en los que no hay realce coinciden con la sustancia gris.	

Además, es importante mencionar que la administración de corticoides puede modificar el comportamiento de las lesiones desmielinizantes agudas.

6.3 La atrofia cerebral: análisis volumétrico

La atrofia cerebral es una condición que los pacientes con EM desarrollan de forma progresiva. La pérdida de volumen cerebral, se sabe es cuatro veces mayor en los pacientes con EM que en la población sana, se produce, principalmente a expensas de la sustancia gris, incluso en fases iniciales de la enfermedad. El análisis volumétrico selectivo de la sustancia gris se correlaciona mejor con el grado de discapacidad y la presencia de alteraciones neurocognitivas en pacientes con EM. La valoración de la atrofia es subjetiva y difícil de cuantificar con gran variabilidad intra e interobservador, por ello, se dispone de sistemas automáticos de medición que facilitan este proceso (DGPA, 2016).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

6.4 *Criterios de neuroimagen*

El diagnóstico por imagen, siguen los criterios radiológicos de McDonald de 2005 que requieren diseminación de las lesiones en tiempo y espacio, habiéndose descartado otras posibilidades diagnósticas. Los criterios de diseminación temporal recogen: realce de gadolinio al menos 3 meses después del comienzo del evento clínico inicial y con topografía diferente a dicho evento; lesión nueva en T2 detectada en un estudio posterior al de referencia realizado al menos 30 días después del inicio del cuadro clínico. Los criterios de diseminación espacial deben de ser: 9 lesiones en T2 o 1 que realce gadolinio; una o más lesiones infratentoriales (medular); una o más lesiones yuxtacorticales; tres o más lesiones periventriculares. En 2010 el grupo europeo de “Magnetic Resonance Network in Multiple Sclerosis “(MAGNIMS) se reunió para revisar estos criterios, así como la aplicación a distintas poblaciones. Estos nuevos criterios han recibido críticas por ser menos restrictivos pudiendo comprometer la especificidad con el siguiente sobrediagnóstico de la enfermedad. Este riesgo es mayor sin el respaldo de pruebas clínicas y de laboratorio.

Los estudios radiológicos, que permitan aplicar los criterios, deben ser de alto campo (1,5-3,0 Teslas), siendo fundamental que el neurorradiólogo tenga accesos a estudios previos para su comparación y refleje la evolución radiológica de la enfermedad.

6.5 *Marcadores de actividad: paradigmas de investigación*

El análisis de la actividad de la enfermedad medida por resonancia magnética (protocolos de estudio específicos para EM), tal y como se ha comentado con anterioridad, se está comenzando a utilizar para estudiar los efectos de intervenciones dirigidas a la reducción del estrés. La utilidad de este tipo de medidas se presenta como un campo prometedor, teniendo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

en cuenta la disponibilidad de la RM convencional en comparación con otras técnicas más específicas y de mayor costo.

También es útil para estudiar el sustrato biológico de la sintomatología depresiva. Se han localizado áreas de desmielinización que contribuyen más que otras a la depresión (Bakshi et al., 2000; Berg et al., 2000), especialmente en las fases tempranas de la enfermedad. Esto podría explicar los bajos beneficios de la rehabilitación en fases tardías (Grasso, Troisi, Rizzi, Morelli y Paolucci, 2005). Otros estudios encuentran relación de la depresión y la desmielinización (Zorzon et al., 2001). El aumento de lesiones en secuencia T2 en cortex prefrontal medial-inferior y lóbulo temporal anterior del hemisferio izquierdo explica un 40% de la varianza de la depresión (Feinstein, Roy, Lobaugh, Feinstein y O'Connor, 2004). Además, se conoce que la depresión es menor en pacientes con predominio de lesiones en médula (Rabins et al., 1986).

7 Planteamiento del problema

En resumen, son poco frecuentes los trabajos que centrándose en la rehabilitación del deterioro cognitivo estudien, además, la respuesta emocional al tratamiento. Por otra parte, cuando se trata de investigaciones interesadas en estudiar la eficacia de la intervención psicológica para el tratamiento de la depresión y la ansiedad, sólo algunos trabajos aislados incluyen medidas de rendimiento cognitivo previas a la intervención psicológica, que en ningún caso se incluyen como medidas de interés tras el tratamiento. Parece, por tanto, que ambos acercamientos adolecen de una falta de integración al observar los cambios emocionales y cognitivos asociados a la enfermedad.

Cuando un trastorno neurológico es potencialmente incapacitante, desafortunadamente frecuente y afecta de forma especial a jóvenes o adultos de media edad, el interés por

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

profundizar en su conocimiento debe tener en cuenta de forma particular el campo de la intervención clínica, aunque éste deba guiarse por el conocimiento científico sobre las características de la afectación, y la respuesta cerebral a la lesión. Por tanto, teniendo en cuenta la necesidad de ampliar las evidencias sobre la eficacia de las terapias psicológicas en la disminución de la sintomatología ansioso-depresiva y la existencia de datos que vinculan las alteraciones del estado de ánimo con el deterioro cognitivo, parece necesario plantearse estudios metodológicamente rigurosos que contemplen los efectos de la intervención de una manera integrada, incluyéndose, además, medidas de neuroimagen vinculadas a cambios en la actividad de la enfermedad.

7.1 *Objetivos generales*

Estudiar la eficacia de un programa de intervención cognitivo-conductual para el tratamiento de la sintomatología ansioso-depresiva en pacientes con EM, observando el efecto de la intervención sobre los aspectos emocionales, el rendimiento cognitivo y medidas estructurales de neuroimagen indicativas de cambio en la actividad desmielinizante.

7.2 *Objetivos específicos*

1. Caracterizar el perfil psicológico general de la muestra, analizando las variables funcionales y los factores específicos implicados en la sintomatología ansioso-depresiva.
2. Determinar las características y el nivel del deterioro cognitivo. Además, analizar los marcadores de cambio psicológico (LBGP) como medio para caracterizar la muestra de estudio según el nivel de afectación.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

3. Estudiar la eficacia de un programa de terapia cognitivo conductual en la reducción de la sintomatología ansioso-depresiva y el deterioro cognitivo, mediante su comparación con una intervención de regulación psicofisiológica y el tratamiento habitual.
4. Examinar la eficacia del tratamiento psicológico para reducir la aparición de nuevas lesiones vinculadas a cambios en la actividad de la enfermedad mediante un protocolo específico de Resonancia Magnética.
5. Analizar la relación de las variables cognitivas y emocionales con las características psicológicas y clínicas.

7.3 Hipótesis de trabajo

1. La terapia cognitivo-conductual, por contener un mayor número de componentes activos de afrontamiento, será más efectiva en la reducción de la sintomatología ansioso-depresiva que la terapia de regulación psicofisiológica y el tratamiento habitual.
2. La terapia cognitivo-conductual, por contener componentes de intervención sobre las funciones ejecutivas, mostrará una mayor eficacia sobre el deterioro cognitivo, en éstas y otras funciones neuropsicológicas relacionadas.
3. La regulación de la sintomatología ansioso-depresiva tendrá un efecto positivo sobre las medidas de ajuste clínico (estrés, fatiga, sueño, habilidades sociales, triada cognitiva, incertidumbre, apoyo social, parámetros de evolución clínica y calidad de vida).
4. La regulación de la sintomatología ansioso-depresiva influirá positivamente en medidas de eficacia de procesamiento de la información, memoria y función ejecutiva.
5. La terapia cognitivo-conductual se mostrará efectiva en la reducción de marcadores de neuroimagen indicativos de actividad de la enfermedad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

II. TRATAMIENTO EMPÍRICO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

8 Método**8.1 Participantes**

Se estudiaron 120 pacientes (40 por condición experimental) procedentes de la Unidad de Esclerosis Múltiple (EM) del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) de Santa Cruz de Tenerife, con diagnóstico de EM clínicamente definida con curso clínico Remitente- Recurrente (EMRR) según criterios de McDonalds, 2010 revisados (Polman et al., 2011), nivel de discapacidad leve-moderado según la Escala del Estado de disfunción Ampliada (EEDA) (Kurtzke, 1975) y nivel de gravedad media de la Esclerosis Múltiple según la Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) (Roxburgh, et al. 2005). Una vez cumplidos los criterios de inclusión clínicos, y previo consentimiento informado escrito (ver apéndice B), se llevó a cabo una valoración neuropsicológica mediante una batería breve para determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión cognitivos y emocionales: nivel de deterioro cognitivo y presencia de sintomatología ansioso-depresiva. Las características clínicas y demográficas de la muestra se recogen en la tabla 8.

Tabla 8. Variables clínicas y demográficas para los grupos de línea base (medias y desviaciones típicas).

	<i>Grupo control</i>		<i>Grupo TCC</i>		Grupo TRP		P valor
	Medias	SD	Medias	SD	Medias	SD	
	TI				TI		
<i>Datos clínicos</i>							
Edad	37,75	10,11	41,14	8,85	41,41	11,74	n.s.
Estudios	12,39	3,00	12,57	4,09	12,69	3,19	n.s.
Tiempo desde el inicio	11,25	8,80	11,58	10,64	12,85	8,66	n.s.
Tiempo desde Dx	9,63	7,88	7,41	6,75	9,47	7,48	n.s.
EEDA	1,95	1,56	2,28	1,65	2,24	1,88	n.s.
MSSS	2,38	2,11	2,95	2,40	2,61	2,82	n.s.
Nº Tratamientos enfermedad	1,36	1,18	1,71	1,13	1,95	1,35	n.s.

P valor (*): Significación según prueba robusta de Welch.

Los criterios de exclusión fueron: (I) deterioro cognitivo grave, que dificultara la comprensión del programa y el adecuado seguimiento de las técnicas; (II) grave discapacidad que impidiera acudir a las sesiones grupales; (III) extranjeros con bajo dominio del idioma español que no permitiera seguir claramente las instrucciones del programa; (IV) pacientes con intensidad sintomática en ansiedad y depresión grave sin compensación farmacológica, que no permitiera la asimilación psicoterapéutica; (V) patología mental grave descompensada que no permitiera la asimilación y una adecuada dinámica grupal y (VI) ausencia de brote en fase de evaluación.

El cálculo del tamaño de la muestra se llevó a cabo atendiendo al criterio estadístico que asume que, para obtener un tamaño del efecto del 90% en las medidas primarias, una correlación de las medidas de seguimiento del 0.75, una tasa de mortalidad experimental del 25%, cifra comparable con otras tasas de abandono en terapia psicológica (Kaltenthaler et al., 2008) y estableciendo un error tipo I fijo al 5%, se requiere un total de 35 pacientes por grupo (105 pacientes en total).

La estabilidad clínica de los pacientes a lo largo del estudio (presencia de brotes), los posibles cambios en la medicación y la concurrencia con otra sintomatología neurológica o psicopatológica serán tenidos en cuenta al analizar los datos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria con CI: PI 60/14 (ver apéndice B).

8.2 Instrumentos

8.2.1 Protocolo neuropsicológico

Las funciones neuropsicológicas se midieron mediante un protocolo de evaluación breve (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test, BRB-N) (Rao, 1990), compuesto

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

por las siguientes subescalas: Verbal Selective Reminding Test (SRT) (Buschke y Fuld, 1974) versión española de Campo, Morales y Juan-Malpartida (2000) que evalúa aprendizaje verbal y memoria a largo plazo. 10/36 Spatial Recall Test (SPART), versión modificada del 7/24 (Barbizet y Cany, 1968) que valora aprendizaje visuoespacial y memoria a largo plazo. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (Gronwall, 1977) que valora atención compleja y memoria de trabajo; Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1991) que valora atención/concentración y velocidad de procesamiento. Fluidez ante consigna semántica (Benton y Hamsher, 1989).

A este procedimiento estandarizado de la BRB-N se añadieron ensayos de reconocimiento a las pruebas de aprendizaje y memoria mediante tareas de elección múltiple para el SRT y SPART (Olivares et al., 2010). Se aplicó además el Controlled Oral Word Association Test (COWAT) (Benton y Hamsher, 1989) (FAS/TER) y un procedimiento de evaluación de memoria operativa en el PASAT mediante el recuento de díadas (Sneyder, Aniskeiwicz y Sneyder, 1993). Se emplearon dos versiones: forma A (adaptada de la propuesta original) y forma B (derivada de un estudio de equivalencia de la forma paralela), originalmente propuesta, en población propia (Olivares et al., 2006). Además, se incluyeron las siguientes escalas auto administradas: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) (Benedict et al., 2003): valoración de la percepción subjetiva de DC; Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS) (Zigmon y Snaith, 1983): valoración de síntomas de ansiedad y depresión; Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MS-QOL-54) (Vckey, Hays, Harooni, Myers y Ellison, 1995): valoración de la calidad de vida física y mental; Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp, LaRocca, Muir-Nash y Steinberg, 1989): valoración de la severidad de la fatiga.

8.2.1.1 *Coefficientes de corrección de medidas e índices neuropsicológicas*

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Mediante el apoyo de datos normativos propios, y empleando una fórmula de coeficientes de regresión introduciendo la edad, educación y género como variables moduladoras (Olivares, Betancort y Bermúdez, 2013), se calcularon diferentes índices de deterioro cognitivo a partir de las medidas neuropsicológicas anteriormente descritas: Aprendizaje y Memoria Verbal, Aprendizaje y Memoria Visoespacial, Memoria de Trabajo, Eficacia de Procesamiento de la Información y Función Ejecutiva. Las puntuaciones calculadas para cada sujeto del estudio en las diferentes pruebas y componentes de la batería neuropsicológica se promediaron para la generación de estos índices. Las puntuaciones fueron computadas tanto en las fases previas al tratamiento como tras la finalización del mismo.

8.2.2 *Protocolo Clínico*

8.2.2.1 *Pruebas de orientación diagnóstica*

Escalas de orientación diagnóstica y trastornos psicopatológicos: Historia Clínica I, Entrevista a Enfermos Crónicos Estructurada de Taylor, 2006 (en Pelechano, 2008) e Historia Clínica II.

Symptom Check List-90-R (SCL-90-R) (Derogatis, 1994). Esta prueba valora 9 dimensiones (somatización, síntomas obsesivos, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide, y psicoticismo), además permite obtener tres índices globales: Índice de Severidad Global, Total de Síntomas Positivos e Índice de Malestar por Síntomas Positivos. El paciente responde a cada ítem según una escala tipo Likert donde “0” representa “nada en absoluto” y “4” indica “mucho o extremadamente”, y en función del malestar que haya experimentado durante la semana anterior, incluido el día en el que se cumplimenta el cuestionario.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

8.2.2.2 Prueba de adaptación y cambios vitales

Recent Life Changes Questionnaire (RLCQ) de Holmes & Rahe, 1967: Adaptación española Cuestionario de Cambios de Vida Reciente (CVSV) (González y Morera, 1983). Es una escala ajustada a nuestro entorno cultural que valora el estrés percibido y el impacto del mismo. Consta de 61 ítems donde se le otorga a cada uno un peso “UCV” (nivel de impacto de estrés). El sujeto debe de seleccionar los ítems que han sucedido en los últimos 12 meses.

8.2.2.3 Pruebas para la valoración de la sintomatología ansioso-depresiva

Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (ISRA) (Miguel y Cano, 1988). Es un instrumento de evaluación basado en el modelo multidimensional de la ansiedad (Endler y Okada, 1975) y el modelo de los tres sistemas de respuesta (cognitivo, físico y motor). Además, evalúa cuatro rasgos específicos de ansiedad o áreas situacionales (ansiedad ante la evaluación, interpersonal, situaciones fóbicas, situaciones de la vida cotidiana). Tiene un formato interactivo situaciones (22 ítems) por respuestas (24 ítems) con 224 ítems totales.

Beck Depression Inventory (BDI-II) (Beck, Steer y Brown, 1996) adaptación de Sanz, Perdigón y Vázquez, 2003. Valora la presencia de síntomas depresivos y su gravedad a través de 21 ítems. En cada uno de ellos, se presentan cuatro afirmaciones ordenadas de menor a mayor gravedad. El sujeto evaluado debe seleccionar la alternativa que mejor refleja cómo se ha sentido en las últimas dos semanas.

8.2.2.4 Pruebas complementarias diagnósticas (ansiedad y depresión)

Cognitive Triad Inventory (CTI) (Beckham, Leber, Watkins, Boyer y Cook, 1986). En esta prueba se lleva a cabo una autoevaluación de los pensamientos negativos sobre sí mismo,

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

el mundo o el futuro. El inventario consta de 36 ítems (afirmaciones) sobre los que el sujeto debe indicar su grado de acuerdo en una escala de 1 a 7.

Intolerance of Uncertainty Scale (IUS) (Freeston, Rhéaume, Letarte, Dugas y Ladouceur, 1994). Tiene como objetivo evaluar la reacción de las personas ante la incertidumbre de la vida. La escala consta de 27 ítems, que se valoran en una escala de 1 (“nada característico de mí”) a 5 (“extremadamente característico de mí”).

8.2.2.5 Pruebas la para valoración del apoyo social

Escalas de apoyo social: Social Support Questionnaire (SSQ) (Sarason, Levine y Basham, 1983). El objetivo de esta escala es medir “apoyo funcional social percibido”. Explora los aspectos cualitativos o funcionales del apoyo social mediante un formato abreviado de 6 ítems. En cada situación planteada, se explora el número de personas con las que se podría contar y el grado de satisfacción con este apoyo. El número de personas se limita en cuestionario a un máximo de 9 y la satisfacción se valora mediante una escala de 6 puntos (de muy satisfecho a muy insatisfecho). Se obtiene una medida de apoyo (rango de 0 a 9) y medida de satisfacción (rango 0 a 6).

Duke-UNK Functional Social Support (DUFSS) de Broadhead, Gehlbach, Degruy y Kaplan, 1988, y validado por Bellón, Delgado, Luna y Lardelli, 1996. Se trata de un cuestionario de 8-11 ítems. Cada epígrafe admite 5 posibles respuestas en una escala tipo Likert. El análisis factorial original demuestra la existencia de dos dimensiones: apoyo confidencial y apoyo afectivo.

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

8.2.3 *Línea base general psicológica (LBGP): índices de afectación y marcadores de cambio*

La evaluación psicológica comprendió un periodo de 21 días donde las variables psicológicas tomadas en diferentes momentos nos permitieron la obtención de unos índices de desviación de los parámetros por cada paciente a lo largo del tiempo. Además, la evaluación tras la finalización de la terapia estableció marcadores que se ponderaron en cambios relativos con mejora, empeoramiento o sin cambios. Esto contribuyó a objetivar la variabilidad de cada uno de los pacientes y nos permitió ir más allá de la medida clásica tomada en un punto concreto.

Para el cálculo de las puntuaciones de la LBGP se llevó a cabo un registro de los parámetros que pasaron los puntos de corte de clasificación (alteración/gravedad, dificultad/severidad, tendencia a la baja, normal u óptimo) para cada escala y subescala siguiendo los criterios del autor de cada instrumento. El recuento dio lugar a un porcentaje total que constituyó el nivel de afectación de cada paciente. En la figura 3 se encuentra un ejemplo de LBGP realizado a un paciente en línea base y postratamiento (diferenciado en rojo y azul) donde puede observarse la tendencia de cambio en las diferentes medidas psicológicas, y el cómputo general de los índices que se tuvieron en cuenta en los análisis del estudio.

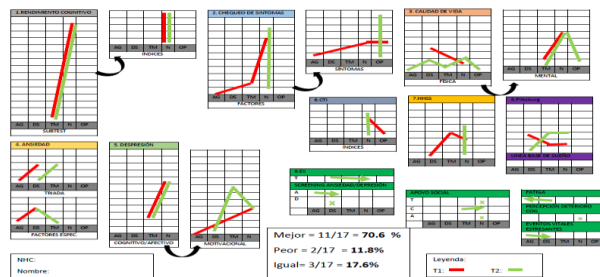


Figura 3. Línea Base General Psicológica (LBGP).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

8.3 Procedimiento y planificación temporal

El protocolo de evaluación inicial se llevó a cabo en tres sesiones con una duración media, cada una de ellas, de 60 minutos y espaciadas semanalmente. El diseño temporal de las pruebas tuvo como objetivos: adaptarse a la rutina clínica, homogeneizar las condiciones de exploración de los participantes y evitar cansancio o saturación en la respuesta. Las pruebas fueron administradas en situación de sala de espera, durante la sesión de evaluación y como tarea domiciliaria.

Para la comprobación del cumplimiento de los criterios de inclusión clínicos se tomó el protocolo neurológico donde constaban las variables clínicas relevantes de la historia médica y de la exploración rutinaria normalizada.

Los pacientes fueron derivados por un especialista en neurología al servicio de atención neuropsicológica. Los objetivos del estudio se expusieron al paciente, así como las sesiones de evaluación requeridas y posterior selección para una posible intervención psicológica de carácter grupal. También se les explicó la temporalidad del tratamiento, con el fin de conocer el grado de compromiso de los mismos. Una vez se aceptaron las condiciones iniciales del estudio se programaron las sesiones de evaluación neuropsicológica y se hizo entrega del documento de consentimiento informado escrito para su revisión antes de la primera sesión, remarcando sus dudas en relación a los objetivos del estudio sobre ley de protección de datos y derechos.

Las pruebas correspondientes a las sesiones de evaluación neuropsicológica y clínica fueron administradas y/o supervisadas por psicólogos con formación de posgrado en psicología clínica y neuropsicología y fueron llevadas a cabo en la Unidad de Esclerosis Múltiple del HUNSC.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

8.3.1 *Primera sesión: protocolo neuropsicológico*

Tuvo como objetivo principal estudiar el rendimiento en las funciones superiores mediante la administración de un protocolo breve de evaluación neuropsicológica, previa cumplimentación de algunas escalas clínicas. El tiempo aproximado por paciente para la cumplimentación de las escalas fue de aproximadamente 20 minutos. La razón de esta distribución temporal respondía a la necesidad de controlar el efecto que las escalas autoadministradas pueden tener sobre la valoración cognitiva. En la tabla 9 se detalla la distribución y el tiempo requerido para cada una de las escalas.

Tabla 9. Protocolo de evaluación neuropsicológica (secuencia y temporalidad).

Pruebas y procesos evaluados	Tiempo	Sala de espera	En sesión	En casa
• Percepción Subjetiva de Deterioro Cognitivo (MSNQ)	5 min.	X		
• Escala de Severidad de Fatiga (FSS)	5 min.	X		
• Calidad de Vida (MSQOL-54)	10 min.	X		
• Escala de Ansiedad y Depresión (HADS)	5 min.	X		
• Bateria Breve de Evaluación Neuropsicológico (BRB-N)	45 min.		X	

8.3.2 *Segunda sesión: protocolo clínico (primera parte)*

Tuvo como objetivo explorar las variables de ajuste clínico. Previamente a la sesión, los pacientes completaron las escalas de tolerancia a la incertidumbre y tríada cognitiva. En sesión se realizó una entrevista inicial semiestructurada sobre quejas generales y análisis funcional de conducta, a la que se añadió una entrevista de enfermos crónicos semiestructurada. Una vez finalizada la sesión, se entregó las escalas de ansiedad y depresión para su

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

cumplimentación en el domicilio. En la tabla 10 se detallan la secuencia y temporalidad de las pruebas.

Tabla 10. Protocolo de evaluación psicológica I (secuencia y temporalidad).

Pruebas y procesos evaluados	Tiempo	Sala de espera	En sesión	En casa
• Escala de Intolerancia a la Incertidumbre (EII)	5 min.	X		
• Tríada Cognitiva (CTI)	5 min.	X		
• Historia Clínica I (con entrevista Enfermos Crónicos)	20 min.		X	
• Escala de Ansiedad (ISRA)	20 min.			X
• Escala de Depresión (BDI_II)	5 min.			X

8.3.3 Tercera sesión: protocolo clínico (segunda parte)

Tuvo como objetivo ampliar el estudio de las medidas de ajuste clínico. Previamente a la sesión, los pacientes completaron la escala de eventos vitales estresantes (CVCS) y las escalas sobre apoyo social (SSQ-6 y DUFSS). En la sesión se cumplimentó la información de la entrevista y se revisó la información recogida en la segunda sesión. Además, se solicitaron los cuestionarios que se llevaron a cabo domiciliariamente y se examinaron. Concluido este paso, se les entregó el cuestionario de chequeo sintomático (SCL-90-R) y una entrevista escrita que amplificaba y estructuraba la información de la historia clínica inicial. En la tabla 11 se detalla la secuencia y temporalidad de las pruebas.

Tabla 11. Protocolo de evaluación psicológica II (secuencia y temporalidad).

Pruebas y procesos evaluados	Tiempo	Sala de espera	En sesión	En casa
• Eventos Vitales Estresantes (CVSV)	5 min.	X		
• Apoyo Social (SSQ-6 y DUFSS)	10 min.	X		
• Chequeo de Síntomas (SCL-90-R)	10 min.			X
• Historia Clínica II	30 min.			X

8.3.4 Evaluación de neuroimagen

Una vez finalizada la evaluación neuropsicológica y clínica se llevó a cabo un estudio de neuroimagen a todos los pacientes incluidos en la investigación, en periodo máximo de 3 meses de inclusión desde la evaluación de la línea base. Este estudio se realizó en el servicio de Neurorradiología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria por parte de neurorradiólogos que registraron y evaluaron las lesiones características de EM, según el protocolo específicamente diseñado para el seguimiento de la enfermedad. El análisis de las lesiones se llevó a cabo siguiendo un registro estándar basado en las directrices del Servicio de Neurorradiología del Hospital Val d'Hebron de Barcelona (Ver apéndice H).

La resonancia magnética cerebral realizada a los pacientes tuvo aplicación de contraste (gadolinio). La exploración tuvo una duración estimada de 30 minutos y se registraron un total de 540 imágenes, compuestas por: 22 cortes en T2 (turbo spin eco axial); 22 cortes en t2 (flair axial); 22 cortes en Dual eco (densidad protónica más t2); 72 cortes en gradiente t2 (3d); 22 cortes en t1 (spin eco axial); 144 cortes en t2 (flair 3d) y 144 cortes en t1 (3d). El factor de distancia será del 30%, excepto para las secuencias gradientes t2 (3d) que será del 20%. Para el flair t2 (3d) que será del 0% y para t1 (3d) será del 50% de factor de distancia.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

El campo de visión será de 230 mm para cada una de las secuencias, a excepción de flair t2 (3d) y t1 (3d) que será de 260 y 256 mm respectivamente. El grosor de los cortes para las secuencias será de 5mm salvo para las secuencias gradiente en t2 (3d) que será de 2mm, para flair t2 (3d) de 1,30 mm y para t1 (3d) de 1 mm. En la tabla 12 se detallan los tiempos de repetición, los tiempos de eco, nex/promedios y matriz para cada secuencia.

Las medidas tenidas en cuenta fueron: número total de lesiones registradas en T2 (>3mm); la carga cerebral global: se determinó si esta era mínima (<5 lesiones), baja carga (5-10 lesiones), carga media (10-15 lesiones) y carga elevada (>15 lesiones); se fijó el número de lesiones confluentes y pseudotumorales; agujeros negros: se acordó si su presencia era ausente, escasa (1-5), media (5-10) o elevada (>10); número de lesiones totales captantes de Gadolinio; Localización de las lesiones: yuxtacorticales, subcorticales, periventriculares, cuerpo caloso, tronco y cerebro con los criterios de 0, 1, 2-3 y +3 lesiones para cada localización.

El análisis volumétrico se determinó en la plataforma “Neuroresearch”, una herramienta que permitió de manera rápida, intuitiva y controlada extraer datos objetivos volumétricos. En la línea de investigación de “Atrofia”, se determinó el análisis en cinco pasos: importar archivos DICOM (estudio de neuroimagen) al PACS (plataforma de atrofia), en una carpeta se comprimió los archivos de imagen en formato zip; comprobar el número localizador del paciente (ID) para obtener y hacer coincidir los estudios en tiempo 1 y 2; seleccionar las series, las secuencias deben de ser axiales preferentemente en orden de T1 sin contraste, T1 con Gadolinio y T2; El resultado basado en SIENA/X muestra una página con los cálculos del “porcentaje de cambio de volumen cerebral estimado” (PBVC), con imágenes de control de calidad del proceso. Si se realiza un estudio por primera vez, los datos obtenidos serán los correspondientes a la aplicación SIENAX: volumen de sustancia gris periférica, líquido

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

cefalorraquídeo ventricular, sustancia gris, sustancia blanca y volumen cerebral total; cumplidos estos pasos los datos son exportados a la matriz de datos.

Tabla 12. Características del protocolo de RMN (secuencias y cortes).

	T2 Turbo spin eco axial	T2 Flair axial	Dual eco Dp+T2 axial	Gradiente T2 3D	T1 spin eco axial	Flair T2 3D	T1 3D
Nº de cortes	22	22	22	72	22	144	144
Factor distancia	30,00%	30,00%	30,00%	20,00%	30,00%	0	50,00%
FOV (campo de visión)	230mm	230mm	230mm	230mm	230mm	260mm	256mm
Grosor de corte	5mm	5mm	5mm	2mm	5mm	1,30mm	1
TR (tiempo de repetición)	3800ms	10200ms	2990ms	49ms	470ms	6500ms	1740ms
TE (tiempo de eco)	102ms	92ms	TE1 11 – TE2 89	40ms	8,7ms	360ms	3,54ms
Nex/promedios	1	1	2	1	1	1	1
Matriz	256x256	256x256	256x256	177x256	256x256	22x256	224x256

Una vez completado el protocolo de evaluación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos: experimental (terapia cognitivo-conductual), comparador activo (programa de regulación psicofisiológico) o control en cuidado estándar (sin intervención).

El protocolo de inclusión tuvo una duración aproximada de 4 meses.

8.3.5 Inicio del Tratamiento

Los pacientes de los grupos de tratamiento completaron los programas de intervención psicológica a lo largo de 11 semanas (1 sesión semanal de 1 hora y 30 minutos de duración), una sesión de seguimiento y dos sesiones consecutivas individuales de seguimiento

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

(evaluación, feedback y refuerzo de técnicas). Ambos se adaptaron específicamente a las características de los déficits identificados en la población de EM con la finalidad de modificar las estrategias de afrontamiento desadaptativas por otras más adaptativas. Contenían sesiones didácticas, discusiones en grupo y ejercicios prácticos pautados para casa. Metodológicamente las sesiones se estructuraron siguiendo el esquema de la figura 4 que se presenta a los pacientes en la primera sesión de intervención. En la sesión 11 los pacientes recibieron un esquema donde se detallaban las técnicas trabajadas para la planificación de la práctica de las mismas en los periodos de seguimiento. Ver apéndice C para guía de intervención en grupo Terapia Cognitivo Conductual (TCC) y Terapia de Reducción Psicofisiológica (TRP) (sesiones, temporalidad y material).

<p>Estructura de las Sesiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Revisión de las tareas de la semana:</i> repasar lo más importante de la sesión anterior y motivar la práctica de lo aprendido. ✓ <i>Objetivos de la sesión:</i> explicar qué se pretende conseguir con la puesta en práctica de lo aprendido en cada sesión. ✓ <i>Información y contenidos teóricos</i> de las distintas técnicas o habilidades. ✓ <i>Ejercicio práctico o de reflexión</i> para facilitar la comprensión y el aprendizaje. ✓ <i>Tareas de la semana</i> para consolidar lo aprendido. ✓ <i>Lectura del capítulo del manual que se corresponde con la sesión.</i>
--

Figura 4. Estructura de las sesiones de intervención.

Figura 4. Estructura de las sesiones de intervención.

La intervención psicológica en los grupos de tratamiento fue llevada a cabo por un psicólogo con formación de posgrado en psicología clínica.

En el grupo experimental (TCC), se intervino, particularmente, mediante el empleo de estrategias pertenecientes al marco teórico cognitivo-conductual para el manejo y reducción de la sintomatología ansioso-depresiva. Además, se incluyeron técnicas de regulación psicofisiológica. El programa que llevó a cabo el grupo comparador activo, se basó,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

principalmente, en el entrenamiento en técnicas para la regulación psicofisiológica. En ambos grupos, se incluyeron tareas procedentes del marco de las terapias de tercera generación, concretamente técnicas de mindfulness. El fin común de ambas orientaciones terapéuticas fué proporcionar a los pacientes mecanismos de gestión y afrontamientos del estrés diferentes, a través de orientaciones que la evidencia científica ha demostrado eficaces para el abordaje de los síntomas de ansiedad y depresión.

En la tabla C1 (ver apéndice C), se detalla el protocolo de Terapia Cognitivo-Conductual. En la C2 (ver apéndice C), se detalla el protocolo de Terapia para la Regulación Psicofisiológica. En la figura 5 se presenta un diagrama explicativo sobre las diferentes modalidades terapéuticas explicando, por un lado, las técnicas comunes y diferenciales de cada intervención, sesión a sesión.

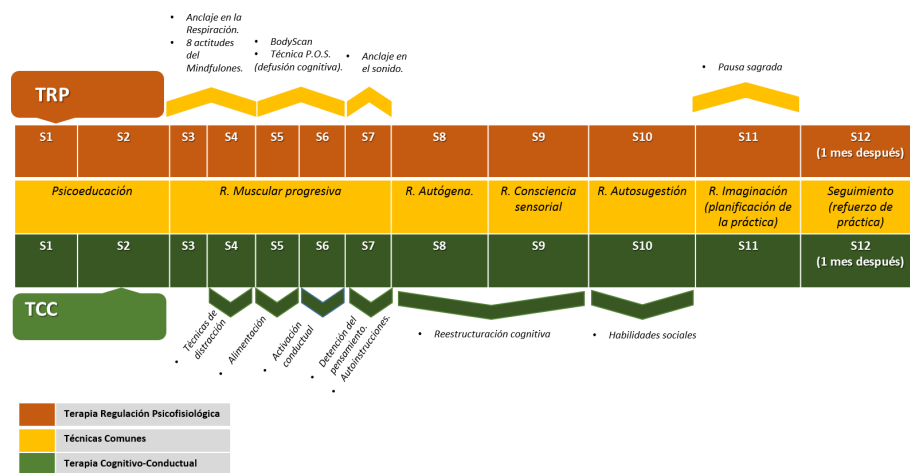


Figura 5. Diagrama de técnicas comunes y diferenciales (modalidades de intervención).

8.3.5.1 *Psicoeducación*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Según el Sistema Triple de Respuesta o Modelo Tridimensional de la Ansiedad (Lang, 1968), modelo ampliamente empleado en contextos clínicos y de investigación para la comprensión teórica de la ansiedad y los trastornos derivados, existen tres respuesta a estudiar: “motora/conductual, cognitiva/mental y psicofisiológica. La mejor comprensión acerca de los trastornos de ansiedad repercute en el diseño de tratamientos más específicos y apropiados. Al conocerse la respuesta predominante en cada uno de ellos, pueden establecerse técnicas acordes al tipo de respuesta. La evidencia empírica es consistente con la idea de que aumenta la eficacia del tratamiento cuando éste concuerda con el perfil de respuesta determinado del trastorno de ansiedad (Viedman, 2008). Siguiendo esta línea, se emplearon una serie de técnicas psicoeducativas que citamos a continuación:

- Registro de síntomas de ansiedad: se trata de una tarea de evolución de síntomas que los pacientes cumplimentan antes de acudir a la sesión de intervención durante todo el proceso terapéutico. Aquí se señalan los síntomas más característicos de la ansiedad, y el paciente indica el grado en el que se identifica con cada uno de ellos (Díaz-Sibaja y Comeche-Moreno, 2011). En la figura 6 se presenta el esquema explicativo presentado a los pacientes.



Figura 6. Esquema explicativo sobre el sistema triple de respuesta (en Díaz-Sibaja y Comeche-Moreno, 2011).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 945042		Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12	
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14	
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21	

- Modelos explicativos sobre la ansiedad: se propusieron diferentes modelos en esquemas educativos sobre el inicio, desarrollo y mantenimiento de la ansiedad. Modelo de la balanza (problema vs soluciones) y modelo de la trampa de ansiedad (situaciones temidas, pensamiento rumiativos vs sensaciones y conductas evitativas/escape).

8.3.5.2 *Técnicas Cognitivo-Conductuales*

8.3.5.2.1 *Control del foco de atención*

La distracción y la focalización en estímulos distintos a los síntomas del organismo es una herramienta potente de cara a la hipervigilancia de síntomas.

- Técnicas sobre contingencias (refuerzo social) de la ansiedad o estado de ánimo negativo. Romper el hábito negativo durante la interacción social centrado en los síntomas molestos. Dirigir el diálogo a los progresos o propósitos.

Técnicas de foco atencional. Romper el mecanismo de hipervigilancia. En la figura 6 se enumeran los ejercicios atencionales trabajados.

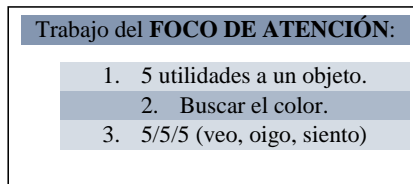


Figura 7. Ejercicios de foco atencional trabajados en el programa.

8.3.5.2.2 *Alimentación y sueño*

En este apartado se instruye a los pacientes en estrategias de autocontrol. En la figura 7 se presentan las pautas trabajadas en cada bloque.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Alimentación: tabla de alimentos con efectos reductores de ansiedad y mejora del estado de ánimo. Los pacientes deben de completar un registro de alimentación en el que incorporan un plan para ajustar sus hábitos.
- Técnicas de autocontrol en la alimentación: en este apartado desarrollamos una serie de estrategias basadas en la discriminación y control de estímulos para incrementar la probabilidad de ocurrencia de la conducta objetivo.

Higiene de sueño: se aporta al paciente una lista de actividades de higiene del descanso.

El paciente anota las que va a intentar mejorar en la semana.

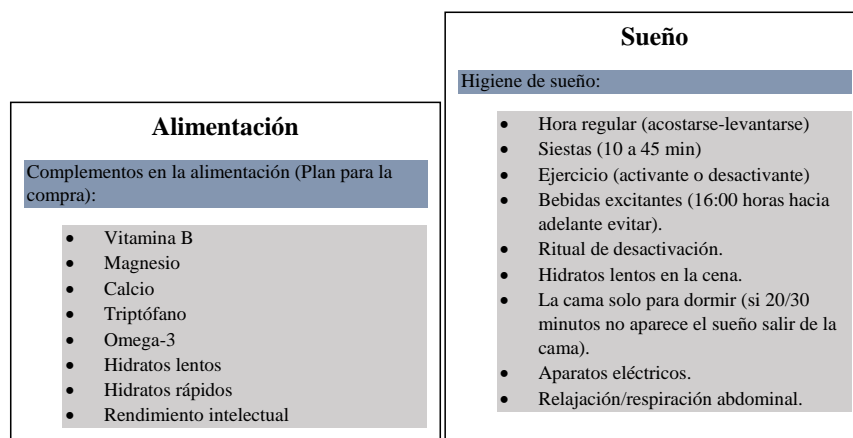


Figura 8. Pautas trabajadas en alimentación y sueño.

8.3.5.2.3 *La activación conductual (AC)*

Se trata de una terapia desarrollada sobre bases contextuales y funcionales. La AC sostiene que el contexto explica más eficientemente el constructo de la depresión. La AC explica que las conductas que caracterizan a las personas deprimidas juegan un papel significativo en la depresión, en vez de ser meramente síntomas de un síndrome (Ferster, 1973; Lewinsohn, 1974). En la figura 8 se presenta el modelo de registro presentado en sesión para el seguimiento de la AC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Registro semanal. El paciente lleva a cabo un registro sobre situaciones representativas con elevado nivel de activación emocional. En el registro anota las interpretaciones dadas en casa situación.
- Identificación de sesgos cognitivos. La noción de sesgos fue introducida por Kahneman y Tversky (1972) entendida bien como unos procesos difíciles de distinguir o el procesamiento de la información mediante atajos. Por otro lado, Beck, 1964 desarrolló un modelo de supuestos o esquemas cognitivos “distorsiones cognitivas”. Los pacientes fueron entrenados en la identificación de 15 sesgos cognitivos más relevantes. En los registros debían identificar el tipo de sesgo y proponer pensamientos alternativos adaptativos.

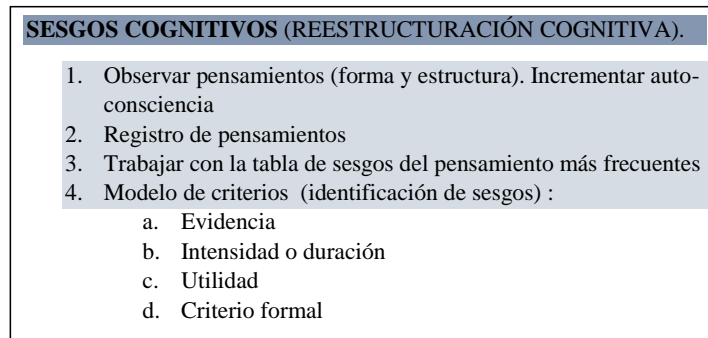


Figura 10. Esquema de reestructuración cognitiva planteado en el programa.

8.3.5.2.5 *Las habilidades sociales*

Se trata de un constructo complejo que se presta a confusión y falta de consenso científico. Es por ello que se consensaron para la práctica los siguientes procesos básicos sociales enumerados en la figura 10.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

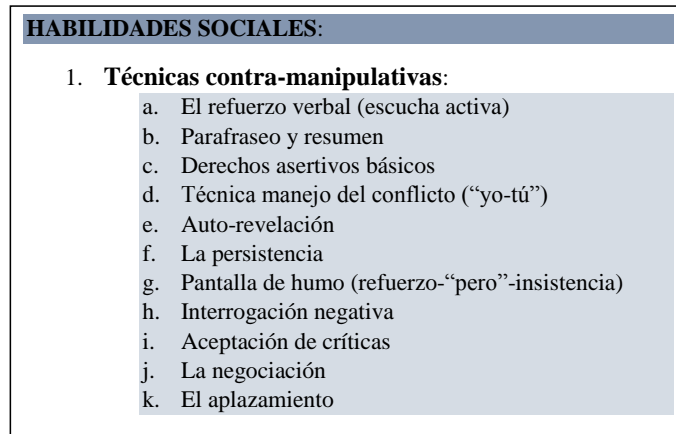


Figura 11. Técnicas de habilidades sociales programadas.

8.3.5.3 *Técnicas de Control Psicofisiológico*

Mediante el empleo de este grupo de técnicas se realiza un entrenamiento dirigido a la relajación por niveles. Los pacientes reciben unas fichas informativas con las propiedades de los ejercicios y el método de entrenamiento. Además, se les proporciona un registro/diario de práctica donde deben apuntar el día de ejercicio y en una escala de 0 a10 el nivel de relajación previo y posterior. Los ejercicios son dirigidos en audio con las instrucciones grabadas para mejorar la ejecución en el domicilio.

8.3.5.3.1 *La respiración*

Se aportan 5 técnicas de respiración. El bloque se practica atendiendo a la postura, estrategias, técnica para la correcta ejecución de los ejercicios y planificación de la práctica semanal en el domicilio. En la tabla 13 se especifican las técnicas desarrolladas en el programa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Tabla 13. Técnicas de respiración introducidas en el programa.

	TÉCNICA	PLAN
Respiración	Abdominal	Tres prácticas diarias. Realizar de 10 a 12 repeticiones por ejercicio..
	Torácica	
	Apnea	
	Lentificación respiratoia	
	Mantra en la respiración	

8.3.5.3.2 *La relajación*

En este apartado se incluyen 5 niveles de relajación. Los niveles fueron completándose a razón del grado de práctica adquirido por el paciente. Se comenzó aquellos que requerían una menor concentración y un control básico de los sistemas voluntarios, a un nivel de relajación “central” (mediante instrucciones mentales) y mayor demanda atencional. Los pacientes recibieron un plan de entrenamiento semanal para llevar acabo en el domicilio. En la tabla 14 se presentan las técnicas de relajación practicadas durante el programa.

Tabla 14. Entrenamiento en relajación (Escudero, 2009).

Entrenamiento en Relajación.	Nivel 1	Tensión Distensión	
	Nivel 2	Técnicas musculares progresivas	Inducción Directa
			Relajación Diferencial
	Nivel 3	Autosugestión sobre sensaciones.	Autógena: respiración, peso, calor
			Autógena: regulación cardiaca, abdominal, frescor
Nivel 4	Sensorial	Toma de Consciencia Sensorial	
	Auto-hipnosis	Sugestión	
Nivel 5	Mente-relajación	Imaginación	

8.3.5.4 *Técnicas Basadas en Mindfulness*

El Mindfulness o la Atención Plena, se entiende como una consciencia libre de prejuicio de la experiencia inmediata (sensaciones, emociones, sentimientos o pensamientos) que sucede en el momento presente. Los componentes centrales del mindfulness se dividen en: la regulación de la atención y el cambio actitudinal (curiosidad, apertura y aceptación) (Miró y Simón, 2012). Para conseguir este proceso se proponen los siguientes procedimientos: la práctica formal de la meditación mediante una serie de ejercicios dirigidos en audio en los que el paciente trabaja tres tipos de meditaciones básicas con incremento del tiempo de práctica (ver tabla 15).

Tabla 15. Técnicas de meditación.

	TÉCNICA DE MEDITACIÓN	Instrucción	Tiempo
Meditación	Anclaje en la respiración.	Focalizar la atención sobre la respiración. Se instruye a paciente en la condición de atender a la respiración sin intentar manipularla	15 minutos
	Bodyscan o chequeo corporal.	Focalizar la conciencia en el cuerpo o en la corporalidad. En el chequeo corporal se pone sistemáticamente atención en diferentes partes del cuerpo.	30 minutos
	Sonido.	Comenzamos realizando una actividad resumen: repasamos brevemente el anclaje en la respiración y escaneo corporal. Se le instruye en la habilidad de atender a las cualidades acústicas de los sonidos.	45 minutos

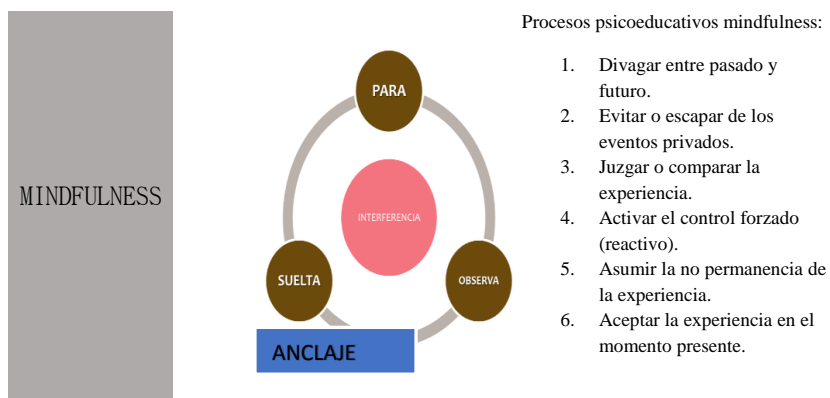
8.3.5.4.1 *Defusión Cognitiva*

La tendencia a identificarse con el miedo o la ansiedad aumenta a medida que se refuerzan las sensaciones. El problema surge cuando “tengo ansiedad” o “estoy asustado” pasa

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

a ser no solo una autodescripción sino una identidad. La continua observación de las experiencias internas como pasajeras y separadas del sentido del “self” promueven la defusión cognitiva, lo cual resulta en la reducción del impulso del paciente a la evitación experiencial. Es la capacidad de etiquetar verbalmente las experiencias tal y como son: “una emoción es solo una emoción, un pensamiento es solo un pensamiento”, etc. A este proceso se le denomina desliteralización: tratar de cambiar el impacto de los eventos, alterando el contexto funcional en el cual ocurren esos eventos (Miró y Simón, 2012). Para integrar estos procesos sobre la práctica se desarrollaron las siguientes tareas: (I) durante los ejercicios de práctica formal; (II) registro de la práctica “P.O.S.”: durante la meditación formal el paciente debe de completar sobre los registros de practica habituales, un apartado que denominamos “interferencias” en el anotan los eventos privados relacionados con “pensamientos, recuerdos, imágenes, pensamientos sobre futuro, emociones y sensaciones”. En la tabla 16 se presenta un diagrama y lista de los procesos trabajados en la defusión cognitiva.

Tabla 16. Esquema y procesos desarrollados en la defusión cognitiva.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

8.3.5.4.2 *Práctica informal*

La “Pausa Sagrada” es un término que hace referencia a “la pausa de los tres minutos” adaptado de Teasdale, Williams y Segal, 2015. Esta técnica se incorporó de manera formal en los entrenamientos de mindfulness y como medio para adaptarlo a la terapia cognitiva.

Ejercicio “un día atento”: se trata de una tarea que intenta dirigir al paciente en la práctica del mindfulness y las 8 actitudes sobre actividades del día a día. Se establece una lista de situaciones diarias para la práctica de ejercicios de focalización de la atención sobre sensaciones y estímulos. En la tabla 17 se presentan las pautas dadas en “La Pausa Sagrada” y “Las 8 Actitudes del Mindfulness”.

Tabla 17. Instrucciones en "la pausa sagrada" y "las 8 actitudes" del Mindfulness.

Instrucciones	8 actitudes del mindfulness
PAUSA SAGRADA	1. Detención conductual.
	2. Corrección de la postura.
	3. Observación sobre: pensamientos, emociones y conductas.
	4. Anclaje básico.
	1. Mente de principiante
	2. No juzgar
	3. No forzar
	4. Aceptar
5. Ecuanimidad	
6. Ceder	
7. Confianza	
8. Paciencia	

8.3.6 *Evaluación postratamiento*

Se llevó a cabo en la semana posterior a la finalización del tratamiento e incluyó las fases siguientes:

1. Evaluación neurológica: valoración del estado de discapacidad (EEDA).
2. Evaluación psicológica: evaluación de variables cognitivas/emocionales/calidad de vida.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

3. Evaluación de neuroimagen: replicación del protocolo de resonancia magnética con periodo máximo de inclusión de 3 meses desde la finalización del tratamiento.

El grupo control fue evaluado en los mismos periodos temporales del grupo de intervención.

Los datos correspondientes a la evaluación neuropsicológica y clínica post-tratamiento se corrigieron por parte de psicólogos con formación de grado que desconocía los grupos de pertenencia de los pacientes. De la misma forma, la evaluación de neuroimagen post-tratamiento se llevó a cabo sin conocimiento del grupo de inclusión.

8.4 *Diseño*

Se llevó a cabo un diseño experimental pretest-posttest con asignación aleatoria a los grupos:

1. Terapia Cognitivo-Conductual (grupo experimental)
2. Terapia de Regulación psicofisiológica (comparador activo)
3. Tratamiento habitual (grupo control)

Las variables dependientes se determinaron por el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas, el ajuste clínico y los parámetros de neuroimagen.

8.5 *Análisis Estadísticos*

Los análisis de datos multivariados se realizaron mediante el lenguaje de programación de análisis de datos R (R Core Team, 2008), y la herramienta de funciones ULLRToolbox (Hernández y Betancort, 2013).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

9 Resultados

Para observar los datos descriptivos de la muestra en las variables neuropsicológicas y clínicas ver apéndice E.

9.1 Análisis Discriminante

Este proceso de análisis tuvo el objetivo de encontrar la combinación lineal de variables que optimizara la separación de los grupos (grupo experimental, grupo con comparador activo y control) a través de una función discriminante significativa. Este procedimiento se llevó a cabo de manera independiente para los tres grupos de variables: neuropsicológicas, clínicas y de neuroimagen. Este análisis conllevó el cálculo de las puntuaciones diferenciales de cada una de las medidas (tiempo 2 menos tiempo 1). Se buscaba encontrar el modelo lineal que permitiera apresar el efecto conjunto multivariado de nuestras variables de interés, así como, la importancia relativa de cada una de ellas a la hora de combinarse para encontrar diferencias en las medias multivariadas de dichos grupos. El resultado permitió generar un modelo explicativo multivariado que mostrara los efectos sobre el deterioro cognitivo, síntomas de ansiedad y depresión y actividad en resonancia magnética en los diferentes grupos.

9.1.1 Análisis discriminante para las variables neuropsicológicas

El análisis mostró dos funciones discriminantes significativas para la separación máxima de los grupos [$\lambda=0,66$, $F(2,89)=21,89$, $p<0.001$] y [$\lambda=0,86$, $F(2,89)=8,71$, $p<0.001$]. La relación de las funciones aisladas con los grupos fue de 0,56 y 0,38 (correlación canónica) respectivamente. Las variables de la primera función con mayor peso en la separación del grupo experimental (TCC) y control fueron PASAT2d y COWAT (FAS). Por otro lado, las variables de la segunda función con mayor peso en la separación del grupo TCC con respecto a TRP fueron SRT (t), LTS, SRT (largo plazo), SDMT, PASAT3d. (En la tabla 18 se presentan los

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

coeficientes de estructura para las funciones). La importancia relativa de las variables en la función se cuantifica en los coeficientes estandarizados (ver apéndice E).

Tabla 18. Coeficientes de estructura para las variables neuropsicológicas.

Matriz de Coeficientes	Función1 (estructuras)	Función2 (estructuras)
Verbal Selective Reminding Test; SRT(t)	0,16	0,31*
Long Term Storage (LTS)	0,04	0,35*
Consistent Long Term Retrieval (CLTR)	0,13	0,05
SRT (largo plazo)	-0,29	0,52*
SRT (reconocimiento)	0,21	0,003
10/36 Spatial Recall Test; SPART(t)	0,20	-0,12
SPART (reconocimiento)	0,15	0,07
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	0,15	0,58*
Paced Auditory Serial Addition Test (3 segundos, aciertos); PASAT3a	-0,15	0,13
Paced Auditory Serial Addition Test (3 segundos, díadas); PASAT3d	-0,08	0,30*
Paced Auditory Serial Addition Test (2 segundos, aciertos); PASAT2a	-0,10	-0,15
Paced Auditory Serial Addition Test (2 segundos, díadas); PASAT2d	0,35*	0,09
Controlled Oral Word Association Test; COWAT (FAS)	-0,30*	0,10
Controlled Oral Word Association Test; COWAT(semántica)	0,05	-0,16

Nota: (*) Variables que obtienen los mayores pesos en la función.

Como se puede observar en la tabla 18, las variables PASAT2d en valor positivo y COWAT (FAS) en valor negativo son las que muestran mayores coeficientes de estructura. Es decir, son estas las variables que contribuyen en mayor medida a la separación del grupo de TCC y control. Cuando observamos el espacio discriminante, se interpreta el efecto multivariado que la

función aislada y las variables que la componen tiene sobre la separación de estos grupos (ver figura 11).

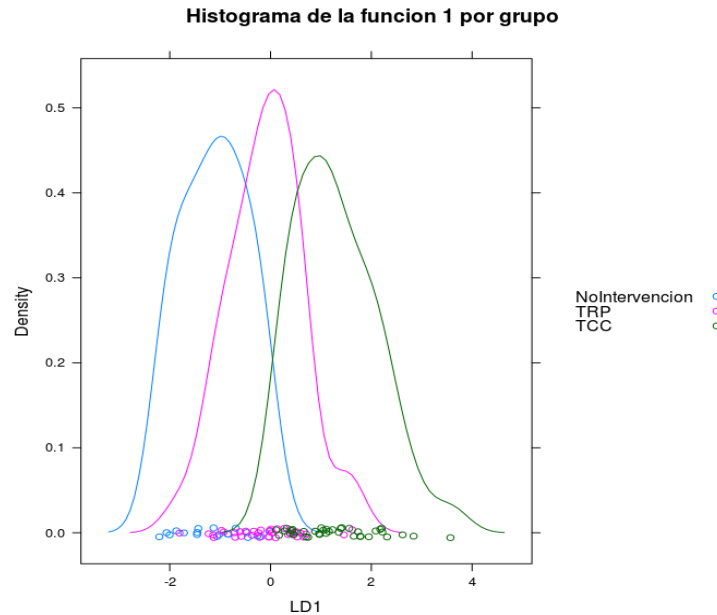


Figura 12. Espacio discriminante para variables neuropsicológicas (función 1).

La lectura de este espacio discriminante nos permite observar cómo la función 1 separa con máxima eficacia al grupo TCC del grupo de no intervención. Se puede observar que el grupo TCC obtiene puntuaciones positivas en la función, que reflejan un mayor rendimiento en la prueba PASAT2d. Por otro lado, se encuentra que el grupo TCC obtiene puntuaciones negativas para COWAT (FAS), lo que implicando así mismo un mayor rendimiento en la ejecución de esta tarea.

Por otro lado, en la tabla 18 podemos comprobar una segunda función significativa donde las variables SRT (t), LTS, SRT (largo plazo), SDMT y PASAT3d con valores positivos son las que muestran mayores coeficientes de estructura. Por lo tanto, son estas las variables que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

contribuyen en mayor medida a la separación del grupo TCC y TRP. Cuando observamos el espacio discriminante, se aprecia el efecto multivariado que la función aislada y las variables que la componen tienen en la separación de los grupos (ver figura 12).

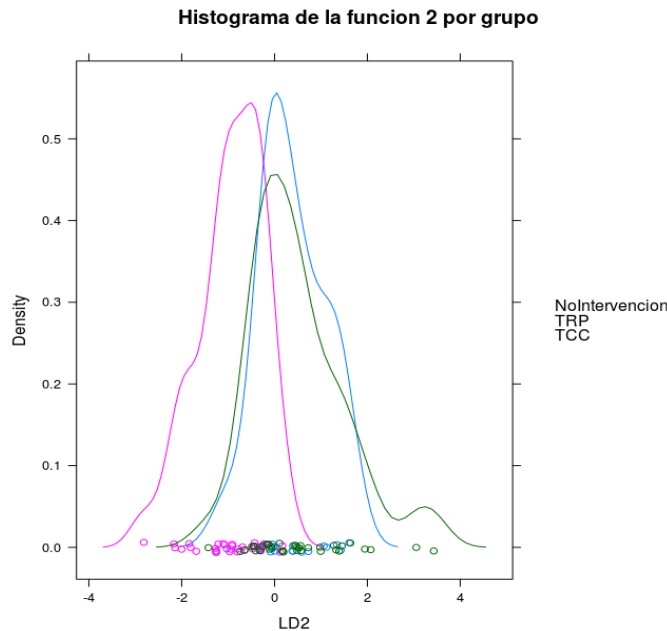


Figura 13. Espacio discriminante para variables neuropsicológicas (función 2).

El análisis de este espacio discriminante nos permite observar como la función 2 separa al grupo TCC del TRP. Si bien es cierto que la gráfica no permite observar de manera clara dicha separación, cuando observamos la posición de los centroides de ambos grupos podemos apreciar dicha separación. El análisis de los datos contempló el estudio de casos extremos multivariados. La observación de los datos nos permite comprobar que el grupo TCC obtiene mayores puntuaciones positivas en la función, que refleja un mayor rendimiento en las pruebas SRT (t), LTS, SRT (largo plazo), SDMT y PASAT3d.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

9.1.2 Análisis discriminante para variables clínicas

El resultado de estos análisis mostró dos funciones significativas de separación máxima de los grupos [$\lambda=0,74$, $F(2,81)=13,87$, $p<0.001$] y [$\lambda=0,92$, $F(2,81)=4,09$, $p<0.05$]. La relación de la función aislada con los grupos fue de 0,51 y 0,28 (correlación canónica) respectivamente. Las variables de la primera función con mayor peso en la separación del grupo experimental (TCC) y control fueron MSQOL-54 (física), MSQOL-54 (mental), MSNQ, HADS (ansiedad), ISRA (t) y CTI. Por otro lado, las variables de la segunda función con mayor peso en la separación del grupo TCC con respecto a TRP fueron FSS, HADS (depresión) y SCL-90-r (ansiedad). (En la tabla 19 se presentan los coeficientes de estructuras para las funciones).

Tabla 19. Coeficientes de estructura para las variables clínicas.

Matriz de Coeficientes	Función 1 (estructuras)	Función 2 (estructuras)
Multiple Sclerosis Quality of Life-54; MSQOL-54 (física)	0,37*	-0,08
Multiple Sclerosis Quality of Life-54; MSQOL-54 (mental)	0,41*	0,20
Fatigue Severity Scale (FSS)	-0,14	-0,33*
Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ)	-0,52*	-0,17
Hospital and Anxiety Depression Scale; HADS (ansiedad)	-0,47*	0,18
Hospital and Anxiety Depression Scale; HADS (depresión)	-0,25	-0,33*
Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad; ISRA(t)	-0,31*	0,09
Beck Depression Inventory (BDI-II)	-0,14	-0,25
Cognitive Triad Inventory (CTI)	0,48*	0,01
Intolerance of Uncertainty Scale (IUS)	0,17	0,11
Symptom Check List-90-r; SCL-90-r (depresión)	-0,05	-0,16
Symptom Check List-90-r; SCL-90-r (ansiedad)	-0,03	0,30*

Nota: (*) Variables que obtienen los mayores pesos en la función.

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Como se puede observar en la tabla 19, las variables MSQOL-54 (física), MSQOL-54 (mental), MSNQ, HADS (ansiedad), ISRA (t) y CTI en valor positivo son las que muestran mayores coeficientes de estructura. Es decir, son estas las variables que contribuyen en mayor medida a la separación del grupo de TCC y control. Cuando observamos el espacio discriminante, se interpreta el efecto multivariado que la función aislada y las variables que la componen tiene sobre la separación de estos grupos (ver figura 13).

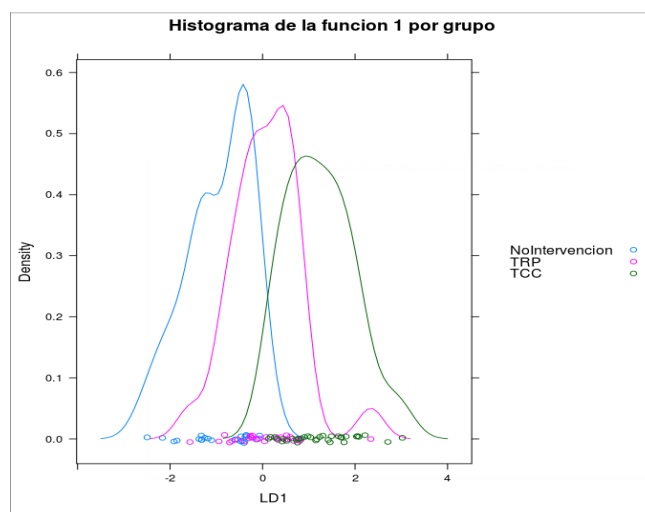


Figura 14. Espacio discriminante para variables clínicas (función 1).

La lectura de este espacio discriminante nos permite observar cómo la función 1 separa con máxima eficacia al grupo TCC del grupo de no intervención. Se puede observar que el grupo TCC obtiene puntuaciones positivas en la función, que reflejan una mejoría en las pruebas MSQOL-54 (física), MSQOL-54 (mental), MSNQ, HADS (ansiedad), ISRA (t) y CTI.

Por otro lado, en la tabla 19 podemos apreciar en relación a la segunda función significativa, las variables FSS, HADS (depresión) con valores negativos y SCL-90-r (ansiedad) con valor

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

positivo, las cuales muestran mayores coeficientes de estructura. Por lo tanto, son estas las variables que contribuyen en mayor medida a la separación del grupo TCC y TRP. Cuando observamos el espacio discriminante, se interpreta el efecto multivariado que la función aislada y las variables que la componen tienen en la separación de los grupos (ver figura 14).

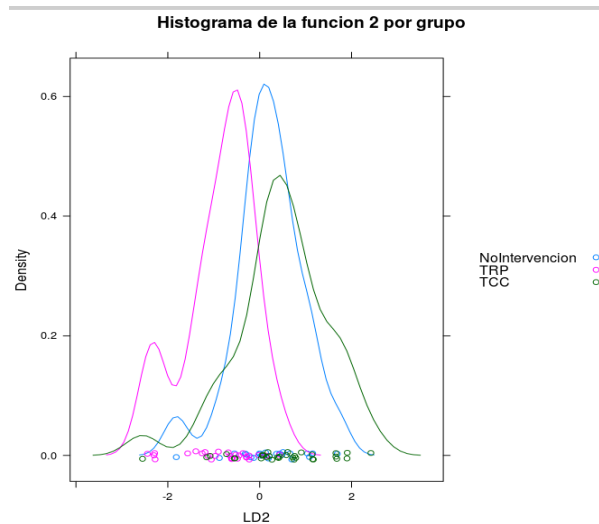


Figura 15. Espacio discriminante para variables clínicas (función 2).

El análisis de este espacio discriminante nos permite observar como la función 2 separa con máxima eficacia al grupo TCC del TRP. Se puede comprobar que el grupo TCC obtiene mayores puntuaciones negativas en la función, que reflejarían una mejoría en las puntuaciones de FSS y HADS (depresión). Por otro lado, se encuentra que el grupo TCC obtiene puntuaciones positivas para SCL-90-r (ansiedad), lo que implica una mejoría en las puntuaciones de la prueba con respecto a TRP.

9.1.3 Análisis discriminante global (neuropsicológico y clínico) para variables con mayores coeficientes de estructura

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

El resultado de estos análisis mostró dos funciones significativas de separación máxima de los grupos [$\lambda=0,73$, $F(2,81)=13,54$, $p<0.001$] y [$\lambda=0,89$, $F(2,81)=6,83$, $p<0.05$]. La relación de la función aislada con los grupos fue de 0,52 y 0,34 (correlación canónica) respectivamente. Las variables de la primera función con mayor peso en la separación del grupos (TCC, TRP y no intervención) fueron SRT (t), SDMT, PASAT2d, MSQOL-54 (física), MSQOL-54 (mental), MSNQ, HADS (ansiedad), HADS (depresión), ISRA (t) y CTI. Por otro lado, las variables de la segunda función con mayor peso en la separación del grupo no intervención con respecto a TRP fueron MSQOL-54 (física), HADS (ansiedad) y CTI. (En la tabla 20 se muestran los coeficientes de estructuras para las funciones).

Tabla 20. Coeficientes de estructura para las variables conjuntas (neuropsicológicas y clínicas).

Matriz de Coeficientes	Función1 (estructuras)	Función2 (estructuras)
Verbal Selective Reminding Test; SRT(t)	0,44*	0,26
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	0,44*	0,28
Paced Auditory Serial Addition Test (2 segundos, díadas); PASAT2d	0,38*	0,04
Multiple Sclerosis Quality of Life-54; MS-QOL-54 (física)	0,39*	-0,31*
Multiple Sclerosis Quality of Life-54; MS-QOL-54 (mental)	0,50*	-0,17
Fatigue Severity Scale (FSS)	-0,23	-0,09
Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ)	-0,61*	0,27
Hospital and Anxiety Depression Scale; HADS (ansiedad)	-0,47*	0,43*
Hospital and Anxiety Depression Scale; HADS (depresión)	-0,35*	-0,01
Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad; ISRA(t)	-0,32*	0,27
Cognitive Triad Inventory (CTI)	0,52*	-0,33*

Nota: (*) Variables que obtienen los mayores pesos en la función.

Como se puede observar en la tabla 20, las variables SRT (t), SDMT, PASAT2d, MSQOL-54 (física), MSQOL-54 (mental) y CTI en valor positivo, y MSNQ, HADS (ansiedad), HADS (depresión) e ISRA (t) en valor negativo son las que muestran mayores coeficientes de estructura. Es decir, estas variables contribuyen en mayor medida a la separación del grupo de TCC con respecto al grupo de no intervención y TRP. Cuando observamos el espacio discriminante, se interpreta el efecto multivariado que la función aislada y las variables que la componen tiene sobre la separación de estos grupos (ver figura 14).

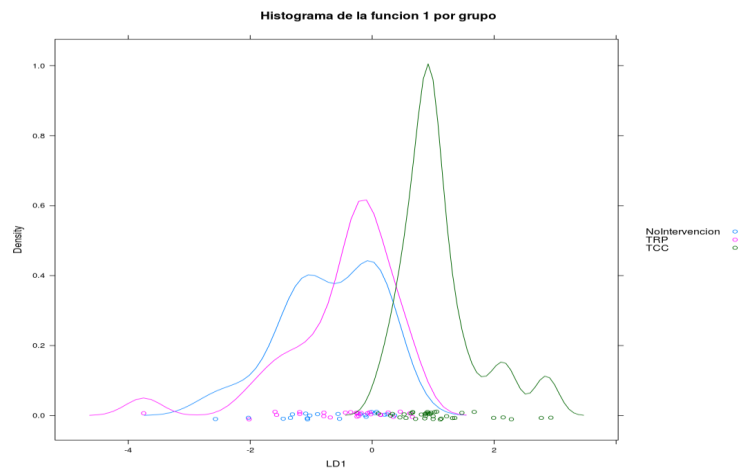


Figura 16. Espacio discriminante para variables conjuntas (función 1).

La lectura de este espacio discriminante nos permite observar cómo la función 1 separa con máxima eficacia al grupo TCC del grupo de no intervención y TRP. Se puede observar que el grupo TCC obtiene puntuaciones positivas en la función, que refleja una mejoría en las pruebas SRT (t), SDMT, PASAT2d, MSQOL-54 (física), MSQOL-54 (mental), MSNQ, HADS (ansiedad), HADS (depresión), ISRA (t) y CTI (ver tabla 21 de medias).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Tabla 21. Medias para las variables neuropsicológicas y clínicas en análisis discriminante.

Variables	No Intervención	TRP	TCC
Verbal Selective Reminding Test; SRT(t)	1,42	0,06	4,53
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	1,50	-0,25	4,97
Paced Auditory Serial Addition Test (2 segundos, díadas); PASAT2d	1,83	2,00	4,39
Multiple Sclerosis Quality of Life-54; MS-QOL-54 (física)	-0,90	4,62	7,68
Multiple Sclerosis Quality of Life-54; MS-QOL-54 (mental)	2,49	6,84	13,59
Fatigue Severity Scale (FSS)	-0,11	-0,04	-0,42
Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ)	3,33	-0,19	-4,47
Hospital and Anxiety Depression Scale; HADS (ansiedad)	-0,50	-2,53	-3,36
Hospital and Anxiety Depression Scale; HADS (depresión)	-0,75	-0,92	-2,22
Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad; ISRA(t)	-2,96	-26,36	-40,32
Cognitive Triad Inventory (CTI)	-6,92	2,89	10,50

Por otro lado, en la tabla 21 podemos apreciar una segunda función significativa en las que las variable HADS (ansiedad) en valor positivo, y CTI y MSQOL-54 (física) con valores negativos son las que muestran mayores coeficientes de estructura. Por lo tanto, son estas las variables que contribuyen en mayor medida a la separación del grupo no intervención y TRP. Cuando observamos el espacio discriminante, se interpreta el efecto multivariado que la función aislada y las variables que la componen tienen en la separación de los grupos (ver figura 15).

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

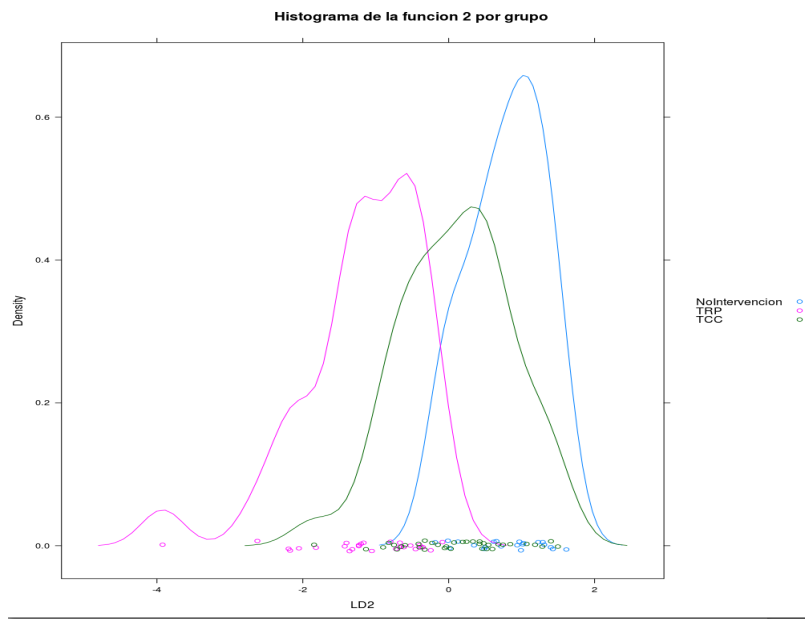


Figura 17. Espacio discriminante para variables conjuntas (función 2).

La lectura de este espacio discriminante nos permite observar cómo la función 2 separa con máxima eficacia al grupo no intervención del grupo de TRP. Se puede observar que el grupo no intervención obtiene puntuaciones positivas en la función, que reflejan un empeoramiento en las pruebas MSQOL-54 (física), HADS (ansiedad) y CTI.

9.2 *Análisis Random Forest: variables neuropsicológicas y clínicas (grupo TCC)*

Una vez completo el análisis del perfil discriminante de los grupos a partir de las variables neuropsicológicas y clínicas, sobre la dinámica terapéutica (tiempo 2 menos tiempo 1), concluimos que el grupo TCC se sitúa en un nivel de eficacia terapéutica mayor frente a los grupos TRP y control. A continuación, consideramos de interés estudiar la relevancia que dichas variables discriminantes tienen sobre variables clínicas/biomédicas. Para poder apresar este efecto se optó por llevar a cabo un análisis del tipo regresión paso a paso random forest

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

(Breiman, 2001) que cuantificara la importancia de nuestras variables discriminantes en esta predicción. Las variables biomédicas diana fueron: Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS), Expanded Disability Status Scale (EDSS), Número de Eventos Clínicos (NEC), Lesiones en T2, Lesiones en T1 (gadolinio), Porcentaje de Cambio Volumétrico Cerebral Global (PCVCG), Número de Tratamientos Sintomáticos Totales (NTST) y Administración Total de Corticoides (por días) (ATCd). Las variables discriminantes seleccionadas fueron: SRT (t), SDMT, PASAT2d, MSQOL-54 (física), MSQOL-54 (mental), MSNQ, HADS (ansiedad), HADS (depresión), ISRA (t) y CTI. Estas variables fueron incluidas atendiendo tanto al criterio de valor de su coeficiente de estructura (relación con la función), como a un criterio de relevancia clínica.

La bondad del modelo iterativo alcanzado, atendiendo al índice de “Increase in node purity” y el porcentaje de “Increase in Mean Square Error”, para la variable respuesta a partir de las variables predictoras se muestra en las tablas del apéndice F.

9.2.1 Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS)

En el análisis para la variable respuesta (MSSS) a partir de las variables predictoras mostró que las variables más relevantes en la predicción de MSSS atendiendo a su importancia fueron el MSQOL-54 (física), HADS (depresión), PASAT2d, HADS (ansiedad) y CTI. (Ver figura 16).

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

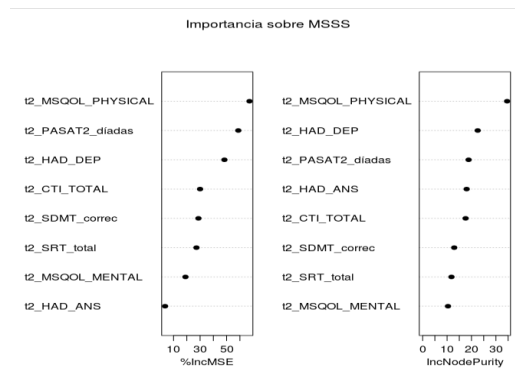


Figura 18. Pesos de variables sobre MSS.

9.2.2 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

En el análisis para la variable respuesta (EDSS) a partir de las variables predictoras mostró que las variables más relevantes en la predicción de EDSS atendiendo a su importancia fueron el SRT (t), MSQOL-54 (física), SDMT y PASAT2d. (Ver figura 17).

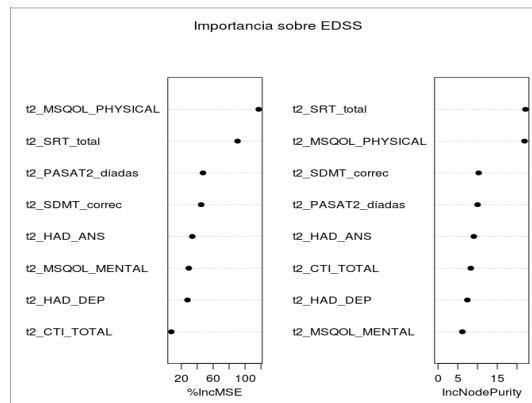


Figura 19. Pesos de variables sobre EDSS.

9.2.3 Número de Eventos Clínicos (NEC)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

En el análisis para la variable respuesta (NEC) a partir de las variables predictoras mostró que las variables más relevantes en la predicción de NEC atendiendo a su importancia fueron el PASAT2d, SDMT, MSQOL-54 (mental) y SRT (t). (Ver figura 18).

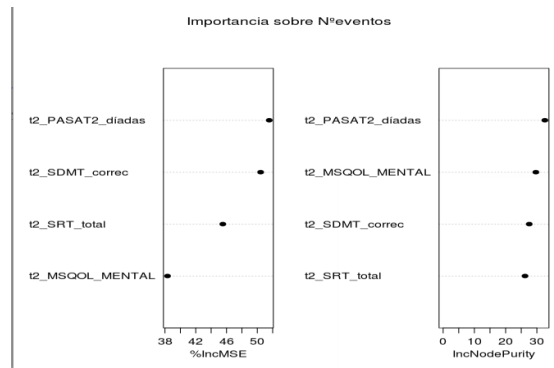


Figura 20. Pesos de variables sobre NEC.

9.2.4 Lesiones en secuencia T2

En el análisis para la variable respuesta (Lesiones en T2) a partir de las variables predictoras mostró que las variables más relevantes en la predicción de Lesiones en T2 atendiendo a su importancia fueron el PASAT2d y SDMT. (Ver figura 19).

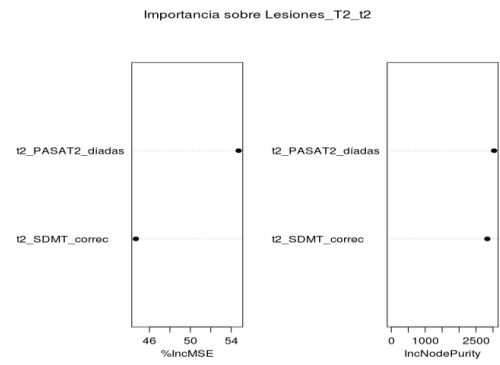


Figura 21. Pesos de variables sobre Lesiones en T2.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

9.2.5 Lesiones en secuencia T1 (gadolinio)

En el análisis para la variable respuesta (Lesiones en T1) a partir de las variables predictoras mostró que las variables más relevantes en la predicción de Lesiones en T1 atendiendo a su importancia fueron el ISRA (t), HADS (ansiedad), CTI, MSQOL (mental) y HADS (depresión). (Ver figura 20).

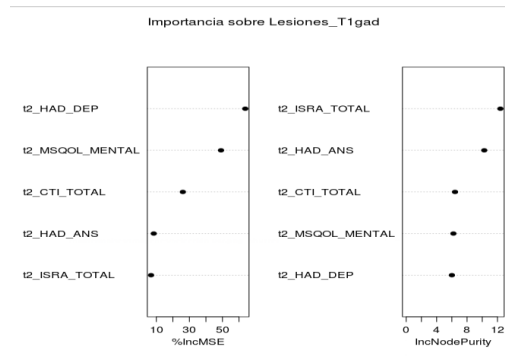


Figura 22. Pesos de variables sobre Lesiones en T1 (gadolinio).

9.2.6 Porcentaje de Cambio Volumétrico Cerebral Global (PCVCG)

En el análisis para la variable respuesta (PCVCG) a partir de las variables predictoras mostró que las variables más relevantes en la predicción de PCVCG atendiendo a su importancia fueron el HADS (depresión), CTI, MSNQ, HADS (ansiedad) y SDMT. (Ver figura 21).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

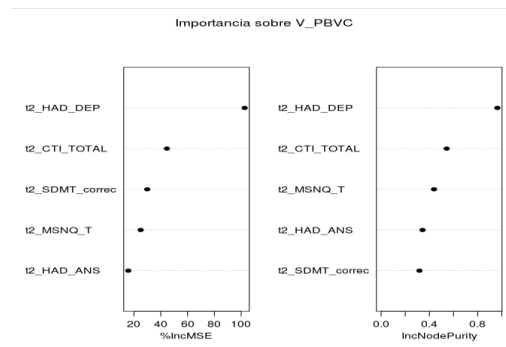


Figura 23. Pesos de variables sobre PCVCG.

9.2.7 *Número de Tratamientos Sintomáticos Totales (NTST)*

En el análisis para la variable respuesta (NTST) a partir de las variables predictoras mostró que las variables más relevantes en la predicción de NTST atendiendo a su importancia fueron el ISRA (t), MSQOL (física), HADS (depresión) y MSQOL (mental). (Ver figura 22).

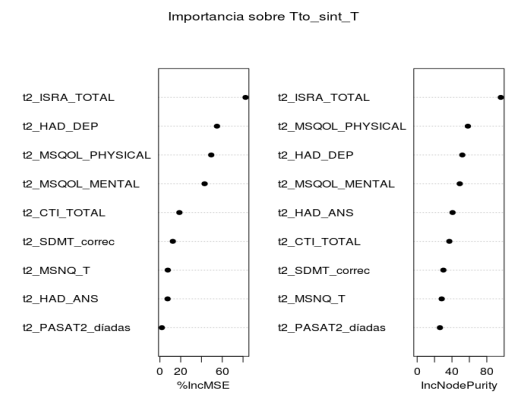


Figura 24. Pesos de variables sobre NTST.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

9.2.8 Administración Total de Corticoides (por días) (ATCd)

En el análisis para la variable respuesta (ATCd) a partir de las variables predictoras mostró que las variables más relevantes en la predicción de ATCd atendiendo a su importancia fueron el MSNQ (t), HADS (ans), CTI (t) y MSQOL (M). (Ver figura 23).

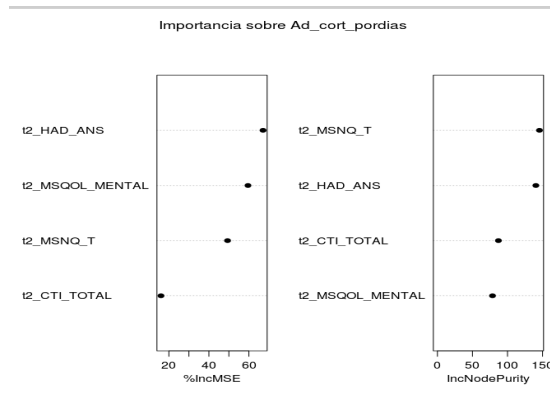


Figura 25. Pesos de variables sobre ATCd.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

10 Discusión

El objetivo principal de esta investigación ha sido estudiar la efectividad de la Terapia Cognitivo-Conductual sobre la reducción de la sintomatología ansioso-depresiva y otros procesos psicológicos asociados a la misma. Por otro lado, observar el efecto sobre el rendimiento cognitivo y medidas estructurales de neuroimagen. La inclusión en el estudio de un grupo de TRP (comparador activo), además del grupo control habitual, nos permitió objetivar el alcance de los componentes propios de la TCC en la reducción de los síntomas de ansiedad y depresión y sobre el cambio en otras medidas estudiadas. Además, tuvimos un particular interés por controlar la homogeneidad de los grupos en cuanto a variables de discapacidad neurológica (EDSS), curso de la enfermedad, aplicación de tratamientos y años de evolución y diagnóstico.

El empleo de la batería breve de evaluación neuropsicológica (BRBN), permitió llevar a cabo un protocolo de evaluación homogéneo entre los grupos y con un bajo coste temporal. Por otro lado, la amplitud del protocolo de evaluación clínico nos permitió objetivar los procesos específicos de cara a su relación con otras variables del estudio, como por ejemplo, las medidas clínico-biomédicas y de neuroimagen. Esto nos aproximó a una visión más precisa sobre la relación de estas variables en un contexto clínico rutinario, aspecto útil como vía para construir paquetes terapéuticos eficaces que mejoren la asistencia sanitaria teniendo en cuenta el perfil integrado del paciente con Esclerosis Múltiple.

Los resultados obtenidos en las medidas neuropsicológicas, mostraron que el grupo de TCC obtuvo puntuaciones significativamente superiores en medidas vinculadas con la función ejecutiva (memoria de trabajo y evocación espontánea ante consigna fonética) y la velocidad de procesamiento en comparación con el grupo control (tratamiento habitual). Además,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

comparando el grupo de TCC con respecto al de TRP se observó un mejor rendimiento en el proceso de adquisición total de información verbal, consistencia del recuerdo durante los ensayos, evocación espontánea a largo plazo, velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo.

Por otro parte, los análisis realizados sobre las variables clínicas objetivaron que el grupo de TCC mostró una mejoría significativa en las medidas de calidad de vida física, calidad de vida mental, percepción subjetiva de deterioro cognitivo, síntomas de ansiedad global y tríada cognitiva total (visión de sí mismo, mundo y futuro) frente al grupo control. Paralelamente, se obtuvo un perfil de diferenciación frente al grupo de TRP caracterizado por una mejoría en medidas de fatiga, depresión y ansiedad.

Una vez se estudió el peso de las variables en cada grupo, se seleccionaron aquellas con mayores coeficientes de estructura para realizar un análisis global que incluyera las variables clínicas y neuropsicológicas más relevantes. Estos análisis indicaron una mejoría del grupo de TCC frente al grupo de TRP y control en adquisición total de información verbal, velocidad de procesamiento de la información, memoria de trabajo, calidad de vida (física y mental), percepción subjetiva de deterioro cognitivo, sintomatología ansioso-depresiva y tríada cognitiva. Al mismo tiempo, se obtuvo un perfil de diferenciación entre el grupo de TRP y grupo control, observándose un empeoramiento del grupo de no intervención en calidad de vida física, síntomas de ansiedad y tríada cognitiva.

Algunos de los resultados obtenidos al estudiar las variables clínicas, irían en la misma línea de lo observado previamente por Beer, Khan y Kesselring, 2008; Nordin y Rorsman, 2012 que indica el efecto positivo de la terapia cognitivo-conductual (TCC), la terapia de aceptación y compromiso (ACT) o técnicas de mindfulness, en la disminución de la sintomatología

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

ansioso-depresiva. No obstante, en este punto es necesario resaltar que estos estudios han sido particularmente cuestionados por Hind et al., 2014, debido a sus limitaciones metodológicas (ausencia de descripción del programa, formatos telefónicos, ausencia de grupo control o bien controles en lista de espera); aspectos controlados en nuestro estudio para minimizar los sesgos.

Por otro lado, y con respecto a los resultados de nuestro estudio sobre las variables neuropsicológicas, es difícil llevar a cabo un contraste con otras investigaciones, ya que según nuestra revisión únicamente un estudio tiene en cuenta este tipo de variables, y además, exclusivamente como un aspecto previo a controlar (Grossman, et al., 2010). Es decir, según nuestro conocimiento no tenemos datos sobre el posible beneficio que el tratamiento psicológico pueda tener sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con EM. No obstante, en una línea de investigación similar, se describe una mejoría de las funciones cognitivas tras la práctica sistematizada de un programa de mindfulness en pacientes con depresión grave, dolor crónico, traumatismos cráneo-encefálicos, o bien en sujetos sin patología, objetivándose un mejor rendimiento en medidas de atención y función ejecutiva (Kabat-Zinn, 1990 citado en Chiesa, Calati y Serretti, 2011).

Tradicionalmente el estudio de la relación entre la sintomatología depresiva y las funciones cognitivas se ha caracterizado por un elevado nivel de controversia, siendo similar el número de evidencias a favor y en contra de una asociación significativa entre ambas variables (Bruce y Arnett en 2004; Arnett, Barwick & Beeney, 2008). Sin embargo, los hallazgos de Vanotti, Benedict, Acion, Cáceres & VANEM Workgroup, 2009 han apuntado a una mayor vinculación con la valoración subjetiva de deterioro cognitivo. En esta línea, Kisinger, Lattie y Mohr (2010) observaron que la reducción de la depresión y de la fatiga mejoró la precisión de la percepción del funcionamiento cognitivo de los pacientes con respecto al rendimiento objetivo. Otro aspecto importante aportado por Van der Hiele, Spliethoff-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Kaminnga, Ruimschotel, Middelkoop y Visser (2012) hace referencia a que, aproximadamente el 30% de los pacientes con problemas ejecutivos subestimaron o sobreestimaron su capacidad cognitiva. Entre los pacientes que subestimaron su rendimiento se registraron mayores niveles de depresión, ansiedad y estrés psicosocial (Hassen et al., 2013).

Con respecto a la ansiedad, esta ha sido poco estudiada en cuanto a su relación sobre el deterioro objetivo y subjetivo. En esta línea, Olivares et al., 2009 observaron una asociación significativa de la ansiedad con la percepción subjetiva de deterioro y con un menor tiempo de evolución de la enfermedad, resaltando la importancia de identificar y tratar estos trastornos desde las fases iniciales de la enfermedad.

En relación a la efectividad de la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) sobre el ajuste clínico en la EM, una revisión actualizada permite observar que la TCC genera competencias para la valoración del impacto de los pensamientos negativos sobre las emociones y las conductas, facilitando el uso de estrategias para el manejo de los fenómenos desadaptativos que dan origen a la depresión. En la línea de Dennison Moss-Morris y Chalder, 2009; Mohr y Cox, 2001, los estilos de afrontamientos centrados en la emoción son los que se relacionan con peores niveles de aceptación. Es por ello que, en los últimos años la TCC se propone como un tratamiento eficaz para reducir la carga de la enfermedad y mejorar el bienestar (Hind et al., 2014).

Las intervenciones complejas según Campbell, Donner y Klar, 2007, son más efectivas si son capaces de adaptarse al entorno clínico (perfil del paciente, síntomas, conductas problema, etc.). Generalmente, los estudios sobre TCC aportan una baja clarificación del diseño terapéutico (sesiones, técnicas y tareas). Este hecho puede constatarse en una revisión de Forman y Lincoln (2010) en la que se observó como tan solo cinco estudios informaron

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

sobre el manual concreto empleado para guiar las sesiones. Además, las tareas para realizar en casa únicamente fueron escasamente descritas (Cooper et al., 2011; Forman y Lincoln, 2010; Larcombe y Wilson, 1984; Mohr y Likosky, 2000; Mohr et al., 2005). La descripción sistemática de una intervención psicológica permite una replicación e implementación amplia y contribuye a la comprensión de los principios activos del tratamiento y a la manera en cómo ejercen su efecto. Esto nos ofrecería herramientas útiles para el diseño de intervenciones más efectivas y su aplicación apropiada a los pacientes (Michie y Abrajam, 2008).

En esta línea, los tratamientos con comparador activo nos permiten observar los componentes terapéuticos relevantes de cada intervención. Así, por ejemplo, Nordin y Rosman, 2012, comparando la TCC con la ACT observaron un efecto positivo de ambas terapias, pero con mayor efecto a largo plazo de la ACT en la sintomatología ansioso-depresiva. Por otro lado, Moss-Morris, 2013, en consonancia con nuestros hallazgos, encontró que la TCC fue más efectiva para el manejo de la sintomatología negativa con respecto a estrategias de escucha activa. Asimismo, Muñoz San José, 2016, estudiando el efecto de Mindfulness en la reducción del estrés vinculó la adquisición de procesos básicos con la reducción de este tipo de sintomatología.

En nuestro estudio, pudimos comprobar como, tanto la TCC como la TRP, ambas conteniendo técnicas básicas de Mindfulness, tuvieron repercusión en la reducción de síntomas negativos, aunque al vincular esta técnica con estrategias cognitivo-conductuales permitió incrementar el potencial terapéutico con respecto a su combinación con las técnicas de reducción psicofisiológicas.

Nuestros resultados, interpretados globalmente, nos permiten observar una mejoría del grupo de TCC en calidad de vida, síntomas de ansiedad-depresión y rendimiento cognitivo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

relacionado con la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva. Estos resultados van en la línea de lo observado por Brown et al., 2009 sobre la comorbilidad de los síntomas de ansiedad, fatiga y depresión y su efecto multifactorial, a pesar de que en su caso no se incluyan variables neuropsicológicas.

En un conjunto de análisis posteriores estudiamos el valor predictivo de este patrón de variables sobre el contexto clínico-biomédico; un fenómeno que podría contribuir a clarificar, en mayor medida, el alcance real de la intervención. Dado el elevado número de variables y sus posibles relaciones, en la figura 26 mostramos una representación esquemática de los resultados de estos análisis.

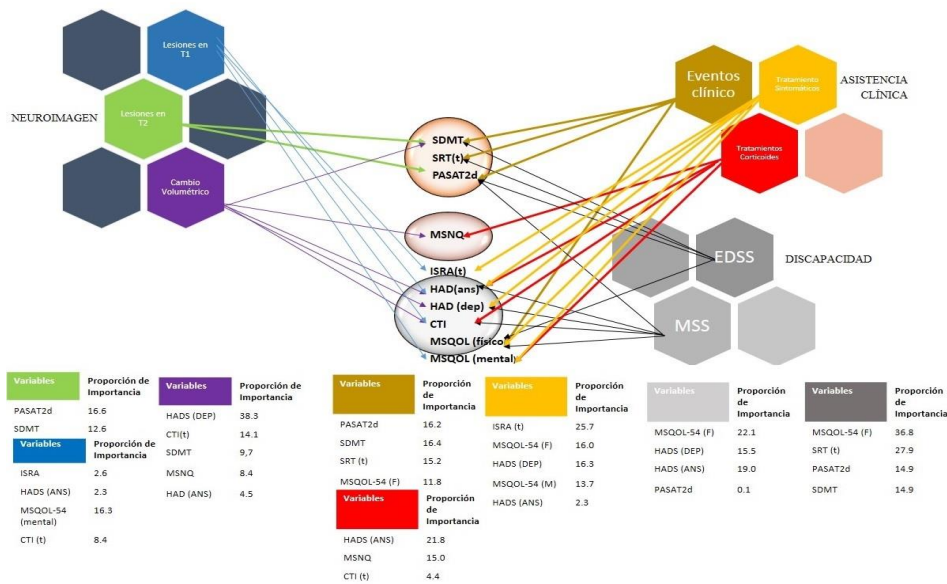


Figura 26. Esquema gráfico de las variables clínicas-biomédicas con la proporción de importancia de los análisis Random Forest sobre variables neuropsicológicas y clínicas.

Con respecto al impacto de la enfermedad (compuesto por la discapacidad neurológica y los años de evolución), nuestros resultados mostraron que la calidad de vida física, síntomas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

de depresión, memoria de trabajo, síntomas de ansiedad y la tríada cognitiva fueron las variables con mayor poder predictivo. Por otro lado, cuando se eliminamos la variable “tiempo de evolución” de la función y atendemos exclusivamente a la discapacidad neurológica, las variables con mayor nivel predictivo parecen ser de tipo neuropsicológico: adquisición verbal, percepción subjetiva de deterioro cognitivo, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo.

Los análisis realizados con las medidas de neuroimagen mostraron diferentes patrones predictivos para lesiones en T2, lesiones en T1 y porcentaje de cambio volumétrico estimado. Para las lesiones en T2 las variables con mayor peso predictivo fueron las de corte neuropsicológico relacionadas con la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento de la información. Para las lesiones de carácter agudo en secuencia T1 (positivas en gadolinio), tuvieron mayor peso predictivo los síntomas de ansiedad global, la tríada cognitiva, la calidad de vida mental y los síntomas de depresión. Además, se observa que en el cambio de volumen cerebral, el peso de las variables predictivas es similar al de las lesiones agudas. Los síntomas de depresión, tríada cognitiva, percepción subjetiva de deterioro cognitivo, síntomas de ansiedad y la velocidad de procesamiento de la información son las que presentan mayor valor predictivo.

En este sentido, una parte de nuestros hallazgos aportaría una evidencia añadida sobre el efecto que la aplicación de programas de intervención cognitivo conductual podría tener en la reducción de nuevas lesiones captadoras de contraste (indicador de actividad de la enfermedad). En un estudio previo, Mohr, et al. 2012, observaron en sus pacientes una reducción significativa de lesiones Gd+ durante el tratamiento con un programa de intervención psicológica para la reducción del estrés. Concretamente un 76,8% de ellos quedaron libres de lesiones frente a un 54,7% en el grupo control. Así mismo, se objetivaron reducciones del número de lesiones acumuladas en secuencia t2 ($p < .005$) (69,5% vs 42,7%). Los autores

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

concluyen que la intervención fue útil para reducir el desarrollo de lesiones mientras el paciente estaba en tratamiento, hallazgo consistente con datos que vinculan el impacto del estrés con un incremento del riesgo de nuevas lesiones activas y brotes. Hecho que apuntaría a la influencia que el estrés crónico y/o alteraciones emocionales tienen en la regulación del sistema inmunitario vía la secreción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal, así como por la vía de la inervación simpática de los órganos linfoides (los linfocitos T serían especialmente sensibles a la actividad nerviosa). Los hallazgos de nuestro estudio van en esta línea, al mostrar el valor predictivo de las variables clínicas sobre las lesiones captantes de contraste en T1, aunque un aspecto añadido a esta investigación sería la relación observada de las lesiones en T2 con aspectos de velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. Además, una aportación novedosa a esta línea de investigación sería la relación que las variables clínicas, la autopercepción de deterioro cognitivo y el rendimiento cognitivo objetivo (velocidad de procesamiento) tienen en los cambios volumétricos cerebrales experimentados en un año. En conclusión, parece que el cambio emocional actuaría como un facilitador del cambio en el rendimiento cognitivo y el proceso agudo de evolución de la enfermedad, con variaciones en las puntuaciones de velocidad de procesamiento como marcador de cambio.

Los análisis realizados para los eventos clínicos, correspondientes a eventos rutinarios (revisión médica), sospechas de brote, brote o llamadas telefónicas por problemas ligados a la enfermedad, indicaron que las variables con mayor peso predictivo eran la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, calidad de vida mental y adquisición total de información verbal.

En otro grupo de análisis nos centramos en tratamientos que los pacientes con EM reciben habitualmente, esto es, tratamientos sintomáticos y del brote. En general, estos análisis predictivos excluyeron a las variables neuropsicológicas (a excepción de la percepción subjetiva de deterioro cognitivo) y se observó una mayor representación de las variables clínicas.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Concretamente, para los tratamiento sintomáticos globales (ver apéndice G), las variables con mayor peso predictivo fueron los síntomas de ansiedad global, calidad de vida física, síntomas de depresión y calidad de vida mental. Por otro lado, para la administración de corticoides las variables con mayor peso predictivo fueron la percepción subjetiva de deterioro cognitivo, síntomas de ansiedad, tríada cognitiva y calidad de vida mental. Un análisis más detallado indica que la calidad de vida mental se asocia con los diferentes tipos de tratamientos, pero, para el número de tratamientos sintomáticos totales, los síntomas de ansiedad global, calidad de vida física y síntomas de depresión tienen mayor peso. Para la administración de corticoides totales, la percepción subjetiva de deterioro cognitivo, los síntomas de ansiedad y tríada cognitiva tienen mayor valor predictivo. Es decir, la dinámica de las variables tiene matices heterogéneos, donde en un tipo de tratamientos existe un mayor peso vinculado a la percepción subjetiva y en otro una carga física de la enfermedad y sintomatología negativa vinculada a la misma.

Según Hind et al., 2014, existe una escasez de estudios en los que se valore el costo-efectividad de las intervenciones. Por ejemplo, la influencia de la intervención sobre variables indirectas como pueden ser las medidas registradas por los equipos de enfermería, registros de llamada, ingresos en urgencia, etc. En este contexto, los datos proporcionados en nuestro estudio permiten ahondar y ampliar la visión sobre la relación indirecta del ajuste emocional sobre la compleja rutina clínica.

En relación a nuestros hallazgos, autores como Amato, et al, 2010; Benedicti et al., 2005 han observado una alta sensibilidad en pruebas neuropsicológicas como el SDMT y su correlación con datos clínicos. Describiendo una variación dependiente de los episodios de brote, donde se informaron decrementos significativos en el rendimiento de esta prueba, con posterior normalización tras la recuperación. Siguiendo esta línea, en nuestro estudio

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

encontramos que el SDMT varió en el grupo de la TCC junto con la mejoría en aprendizaje verbal, memoria de trabajo, calidad de vida física y mental, percepción subjetiva de deterioro cognitivo, sintomatología ansioso-depresiva y tríada cognitiva.

Según estos autores y nuestros resultados, el SDMT parece una prueba determinante, sin embargo nuestro estudio amplía a una visión multivariada de la regulación emocional y la influencia sobre los eventos ligados a la administración de corticoides, así como, lesiones activas en resonancia y cambios volumétricos cerebrales experimentados en un año. Estos aspectos están íntimamente relacionados con los episodios agudos e inflamatorios, como un fenómeno intermediario sobre la velocidad de procesamiento. Por otro lado, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y el aprendizaje, parecen tener más peso en fenómenos ligados a la cronificación o la evolución a largo plazo, relacionados con variables como la discapacidad neurológica, eventos clínicos (mayor asistencia o cambios de tratamiento) y las lesiones en T2. Mientras que las variables emocionales se relacionarían con lesiones activas y por ello con procesos agudos de la enfermedad.

Observando los hallazgos de este estudio de forma conjunta, podemos constatar el efecto positivo que la TCC tiene sobre la reducción de la sintomatología ansioso-depresiva y sobre el rendimiento en procesos cognitivos relacionados con la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento. El diseño del estudio nos permitió llevar a cabo un análisis más pormenorizado sobre las técnicas utilizadas en las diferentes opciones terapéuticas. Teniendo en cuenta nuestros resultados, podemos concluir que las técnicas cognitivo-conductuales, a diferencia de la TRP, aportan a los pacientes mecanismos de afrontamiento con un mayor potencial en la reducción de síntomas negativos, y posiblemente una mayor influencia sobre la actividad cognitiva prefrontal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Por otro parte, la incorporación de las variables clínico-biomédicas en el estudio permitió examinar el valor predictivo de las medidas neuropsicológicas y de ajuste emocional relevantes sobre las variables de neuroimagen, asistencia médica, número de tratamientos preescritos, tratamientos con corticoides administrados, discapacidad neurológica e impacto sobre la enfermedad. Este análisis permitió diferenciar el papel de los procesos inflamatorios o agudos de los crónicos, pudiendo observar como la relevancia de los primeros estaría mediatizada por la sintomatología ansioso- depresiva, la calidad de vida mental, la tríada cognitiva y velocidad de procesamiento (como medida indirecta cognitiva de cambio) a diferencia de la cronicidad, donde la calidad de vida física y el deterioro cognitivo tendrían una mayor poder de predicción. Esto ampliaría la perspectiva de los estudios convencionales y resaltaría la necesidad de intervenir sobre la sintomatología ansioso-depresiva desde las fases iniciales de la EM, no únicamente con el objetivo de mejorar los aspectos emocionales, sino como medida preventiva que actuaría sobre el deterioro cognitivo y la evolución clínica de la enfermedad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

11 Conclusiones

Considerados de forma conjunta, los resultados obtenidos en el presente estudio nos permiten concluir que:

1. Por lo que respecta a la caracterización del perfil psicológico general de la muestra, un 57% de los pacientes con EM-remitente-recurrente mostraron sintomatología depresiva, de los cuales, un 45,7% presentó una intensidad de moderada a grave. En cuanto a la ansiedad, se observó un marcado predominio de la sintomatología física (82,9%) (un 48,6% severa o extrema), y cognitiva (81,4%) (un 48,5% severa o extrema), y en menor medida motora (75,1%) (un 47,2% severa o extrema). Las situaciones más representadas fueron las relativas a actividades de la vida cotidiana (56,5%), evaluación (49,3%) y fóbicas (41,4%). Estos datos sugieren la mayor relevancia de la sintomatología ansiosa en relación a la depresiva, y una mayor representatividad de los factores específicos físicos y cognitivos.
2. El deterioro cognitivo objetivado mediante el análisis de los índices neuropsicológicos, indicó una afectación predominante de la memoria de trabajo (36,6% de la muestra), seguida de la eficacia de procesamiento de la información (26,2%) y de la función ejecutiva (26,1%).
3. La Terapia Cognitivo-Conductual se mostró más efectiva en la reducción de la sintomatología ansioso-depresiva en comparación con la Terapia de Reducción Psicofisiológica y el tratamiento habitual, sugiriendo la influencia de sus componentes activos de afrontamiento psicológico.
4. La Terapia Cognitivo-Conductual, mostró un efecto positivo sobre el rendimiento en velocidad de procesamiento, función ejecutiva y otras medidas relacionadas, frente a los grupos de Terapia de Reducción Psicofisiológica y tratamiento habitual. Aspecto

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

posiblemente relacionado con la influencia de los componentes activos de las técnicas cognitivo-conductuales sobre las funciones prefrontales.

5. La Terapia Cognitivo Conductual tuvo un efecto positivo en medidas de ajuste clínico tales como la calidad de vida, fatiga y triada cognitiva.
6. Las variables más relevantes en la predicción de las variables clínico –biomédicas relacionadas con procesos agudos o inflamatorios de la enfermedad (lesiones activas en resonancia, cambios volumétricos en un año, tratamientos con corticoides administrados, número de tratamientos prescritos e impacto de la enfermedad) fueron la sintomatología ansioso-depresiva, la calidad de vida mental, la triada cognitiva y la velocidad de procesamiento,
7. Las variables más relevantes en la predicción de las variables clínico –biomédicas relacionadas con procesos crónicos de la enfermedad (lesiones en T2, discapacidad neurológica y asistencia clínica) fueron la calidad de vida física y el deterioro cognitivo.
8. La Terapia de Reducción Psicofisiológica (comparador activo) presentó únicamente un efecto reductor en el empeoramiento de calidad de vida física, síntomas de ansiedad y tríada cognitiva con respecto al grupo de no intervención.
9. En resumen, los resultados de la presente investigación sugieren que la Terapia Cognitivo-Conductual muestra un efecto positivo sobre la sintomatología ansioso depresiva, el rendimiento cognitivo y medidas de ajuste clínico; observándose una relación particularmente significativa entre la reducción de dicha sintomatología y parámetros relacionados con una mejoría en la evolución de la enfermedad. Consecuentemente, se resaltaría el papel de la Terapia Cognitivo-Conductual en la prevención del deterioro cognitivo, en la reducción de marcadores de neuroimagen

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

indicativos de actividad de la enfermedad, y en la disminución del impacto sobre los aspectos asistenciales.

10. Finalmente estos hallazgos, en el contexto de la intervención, resaltan la importancia de ampliar el campo de investigación al análisis de los componentes activos de los tratamientos psicológicos y el abordaje desde etapas iniciales de la sintomatología ansioso-depresiva dotando a los pacientes de estrategias de autorregulación como método de intervención de primera línea para el adecuado manejo de la evolución de la enfermedad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

12 Referencias Bibliográficas

Aikens, J.E., Reinecke, M.A., Pliskin, N.H., Fischer, J.S., Wiebe, J.S., McCracken, L.M. y Taylor, J.L. (1999). Assessing depressive symptoms in multiple sclerosis: is it necessary to omit items from the original Beck Depression Inventory? *J Behav Med*, 22:127–142.

Alroughani R., Al Hashel J., Lamdhade S. y Ahmed S.F. (2012). Predictors of Conversion to Multiple Sclerosis in Patients with Clinical Isolated Syndrome Using the 2010 Revised McDonald Criteria. *ISRN Neurology*. doi: 10.5402/2012/792192.

Al-Smadi, J., Warke, K., Wilson, I., Cramp, A.F., Noble, G., Walsh, D.M., y Lowe-Strong, A.S. (2003). A pilot investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon low back pain in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*; 17: 742–749. doi:10.1191/0269215503cr672oa.

Amato M.P., Ponziani G., Siracusa G., y Sorbi S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*;58 (10):1602-6.

Amato, M.P., Hakiki, B., Goretti, B., Rossi F., Stromillo M.L., Giorgio A., Roscio M., Ghezzi A., Guidi L., Bartolozzi M.L., Portaccio E., y De Stefano N. (2012). Association of T1 lesion volume and neocortical atrophy with cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*, 78(5):309-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824528c9.

Amato, M.P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli V., Iudice A., Della Pina D., Malentacchi G., Sabatini S, Annunziata P., Falcini M., Mazzoni M., Mortilla M., Fonda C. y De Stefano N. (2010). Cognitive impairment in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Neurol Sci 31(Suppl 2):S211–S214*. doi: 10.1177/1352458510380089.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Amato, M.P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ludice, A., Della Pina, D., Malentacchi, G., Sabatini, S., Annunziata, P., Falcini, M., Mazzoni, M., Mortilla, M., Fonda, C. y De Stefano, N. (2010). Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: A 3-year follow-up study. *Multiple Sclerosis* 16, 1474–1483. doi:10.1177/1352458510380089.

Amato, M.P., Zipoli, V., Goretti, B., Portaccio E., De Caro M.F., Ricchiuti L., Siracusa G., Masini M., Sorbi S. y Trojano M. (2006). Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 253:1054–1059. doi:10.1007/s00415-006-0161-8.

Amato, M.P., Zipoli, V., y Portaccio, E. (2008). Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 8:1585–1596. doi: 10.1586/14737175.8.10.1585.

Amato, P.M., Langdon, D., Molthanban, X., Benedict, R.H.B., DeLuca, J., Krupp, L.B., Thompson, A.J. y Comi, G. (2013). Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol*, 260: 1452-1468. doi: 10.1007/s00415-012-6678-0

Anzola, G.P., Bevilacqua, L., Cappa, S.F., Capra, R., Faglia, L., Farina, E., Frisoni, G., Mariani, C., Pasolini, M.P. y Vignolo, L.A. (1990). Neuropsychological assessment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and mild functional impairment: correlation with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53:142–145.

Archibald C.J., y Fisk J.D. (2000). Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.*;22 (5):686-701. doi: 10.1076/1380-3395(200010)22:5;1-9;FT686.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Arnett P.A., Rao S.M., Grafman J., Bernardin L., Luchetta T., Binder J.R., y Lobeck L. (1997).

Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology*, 11(4):535-44.

Arnett, P.A., Higginson, C.I., Voss, W.D., Bender, W.I., Wurst, J.M., y Tippin, J.M. (1999).

Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology*, 13: 546–556.

Ascherio, A. y Munger, K.L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II:

Non-infectious Factors. *Annals of Neurology*; 61: 504-513. doi: 10.1002/ana.21141

Askey-Jones, S., David, A.S., Silber, E., Shaw, P. y Chalder, T. (2013). Cognitive behaviour

Therapy for common mental disorders in people with multiple sclerosis: A bench marking study. *Behaviour Research and Therapy*, 51: 648-655. doi:10.1016/j.brat.2013.04.001.

Askey-Jones, S., David, A.S., Silber, E., Shaw, P. y Chalder, T. (2013). Cognitive behaviour

Therapy for common mental disorders in people with multiple sclerosis: A bench marking study. *Behaviour Research and Therapy*, 51: 648-655. doi:10.1016/j.brat.2013.04.001.

Baddeley, A. (1986). Working memory. Oxford: Oxford University Press

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*, 11:1153 1158.

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Bakshi, R., Czarnecki, D., Shaikh, Z.A., Priore, R.L., Janardhan, V., Kaliszky, Z., y Kinkel, P.R. (2000). Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport*, 11:1153-1158.
- Barbizet, J., & Cany, E. (1968). Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *International Journal of Neurology*, 7, 44-54.
- Barraca, J. (2009). La Activación Conductual (AC) y la Terapia de Activación Conductual para la Depresión (TACD): dos protocolos de tratamiento desde el modelo de la activación conductual. *EduPsykhé*, 8, 23-47.
- Barroso Ribal, J., Nieto Barco, A., Pino Sanchez López, M. y Olivares Pérez, T. (2009). La Esclerosis Múltiple. En Perez García, M. (coordinador), *Manual de Neuropsicología Clínica* (pp 248-262). Madrid, España: Psicología Pirámide. ISBN: 978-84-368-2215-1.
- Basso, M.R., Lowery, N., Ghormley, C., Combs, D., y Johnson, J. (2006). Self-generated learning in people with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.*;12(5):640-8. doi:10.1017/S1355617706060759.
- Beatty, W. M., Blanco, C. R., Wilbanks, S. L., Paul, R. H. & Hames, K. A. (1995). Demographic, clinical, and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehab*, 9, 167-73.
- Beatty, W. W., Goodkin, D.E., Monson, N. y Beatty, P.A. (1989). Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 46:1113-1119
- Beatty, W.W. y Monson, N. (1990). Semantic priming in multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 28: 397-400.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Beatty, W.W. y Monson, N. (1991b). Metamemory in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 13: 309–327. doi: 10.1080/01688639108401046.
- Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Monson, N. y Beatty, P.A. (1990a). Implicit learning in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Int J Clin Neuropsychol* 12:166–172.
- Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Monson, N., Beatty, P.A. y Hertsgaard, D. (1988). Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 45: 611–619.
- Beck, A.T. (1964). Thinking and depression: II. Theory and Therapy. *Arch. Gen. Psychiatry*; 10: 561-71.
- Beck, A.T. (1976). *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*, Nueva York, International University Press.
- Beck, A.T., Steer, R.A. y Brown, G.K. (2000). BDI-Fast screen for medical patients manual, The Psychological Corporation, San Antonio, Tx.
- Beck, A.T., Steer, R.A., y Brown, G. (1996). The Beck Depression Inventory. Secondth edition. San Antonio: Psychological Corp.
- Beckham, E.E., Leber, W.R., Watkins, J.R., Boyer, J.L. y Cook, J.B. (1986). Development of an instrument to measure Beck’s cognitive triad: the cognitive triad inventory. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 54, 566-567.
- Beckner, V., Howard, I., Vella, L., y Mohr, D.C. (2010). Telephone-administered psychotherapy for depression in MS patients: moderating role of social support. *J Behav Med*, 33:47–59. doi:10.1007/s10865-009-9235-2.
- Beer, S, Khan, F y Kesselring, J. (2012). Rehabilitation intervention in multiple sclerosis: an

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

overview. *J Neurol*; 259: 19942008. doi: 10.1007/s00415-012-6577-4.

Beer, S, Khan, F y Kesselring, J. (2012). Rehabilitation intervention in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol*; 259(9). doi: 10.1007/s00415-012-6577-4.

Bellón, J.A., Delgado, A., Luna, J., y Lardelli, P. (1996). Validity and reliability of the DukeUNC-11 questionnaire of functional social support. *Aten Primaria*; 18: 153-63.

Belsky, J., Melhuish, E., Barnes, J., Leyland, A.H., y Romaniuk, H. (2006). National 8 Evaluation of Sure Start Research Team. Effects of Sure Start local programmes on children and families: early findings from a quasi-experimental, cross sectional study. *BMJ*; 332: 1476-81.

Benedict R.H., Weinstock-Guttman B., Fishman I., Sharma J., Tjoa C.W., y Bakshi R. (2004). Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol.*;61(2):226-30. doi:10.1001/archneur.61.2.226.

Benedict R.H., Zivadinov R., Carone D.A., Weinstock-Guttman B., Gaines J., Maggiore C., Sharma J., Tomassi M.A., y Bakshi R. (2005). Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.*; 26 (7):1824-31.

Benedict, R. y Bobholz, J. (2007). Multiple sclerosis. *Semin Neurol* 27(1):78–85. doi:10.1055/s-2006-956758.

Benedict, R.H. y Walton, M.K. (2012). Evaluating Cognitive outcome measures for MS clinical trials: what is clinically meaningful change?. *Tropical Review*, 12: 1673-1679. doi:10.1177/1352458512454774.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Benedict, R.H. y Zivadinov, R. (2011). Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*; 7: 332–42. doi: 10.1038/nrneurol.2011.61.

Benedict, R.H., Bruce, J.M., Dwyer, M.G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., Zivadinov, R. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 63(9): 1301–1306. doi:10.1001/archneur.63.9.1301.

Benedict, R.H., Fischer, J.S., Archibald, C.J., Arnett, P.A., Beatty, W.W., Bobholz, J., Chelune, G.J., Fisk, J.D., Langdon, D.W., Caruso, L., Foley, F., LaRocca, N.G., Vowels, L., Weinstein, A., DeLuca, J., Rao, S.M. y Munschauer, F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clinical Neuropsychologist* 16, 381–397. doi:10.1076/clin.16.3.381.13859

Benedict, R.H., Munschauer, F., Zarevics, P., Erlanger, D., Rowe, V., Feaster, T. y Carpenter, R.L. (2008). Effects of lamphetamine sulfate on cognitive function in multiple sclerosis patients, *Journal of Neurology* 255, 848–852. doi:10.1007/s00415-008-0760-7.

Benedict, R.H.. (2005). Effects of using same vs. alternate form memory tests in short-interval, repeated assessment in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*; 11: 727–736. doi:10.1017/S1355617705050782.

Benedict, R.H.B., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther M., Munschauer F., Garg N., y Weinstock-Guttman B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*; 12: 549–558.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Benedict, R.H.B., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F. y Jacobs, L. (2003). Screening for Multiple Sclerosis Cognitive impairment using a self-administrated 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 9, 95-101. doi:10.1191/1352458503ms8610a.

Benedict, R.H.B., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman I., Munschauer F., Zivadinov R., y Weinstock-Guttman B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: Accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci*; 231: 29–34. doi:10.1016/j.jns.2004.12.009.

Benton, A. L., y Hamsher, K. (1989). Multilingual Aphasia Examination, 2ª ed. Iowa City: Department of Neurology and Psychology. University of Iowa.

Bentzen, J., Flachs, E.M., Stenager, E., Bronnum-Hansen, H. y Koch- Henriksen, N. (2010). Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950–2005. *Mult Scler*; 16:520–525. doi: 10.1177/1352458510364197.

Berg, D., Supprian, T., Thomae, J., Warmuth-Metz, M., Horowski, A., Zeiler, B., Magnus, T., Rieckmann, P., y Becker, G. (2000). Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler.*; 6 (3):156-62. doi:10.1177/13524585000600304

Birnboim, S., y Miller, A. (2004). Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 10 (1):67-73. doi:10.1191/1352458504ms980oa.

Bjarnadottir, O.H., Konradsdottir, A.D. and Reynisdottir, K., y Olafsson, E. (2007). Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Mult Scler*; 13: 776–782. doi: 10.1177/1352458506073780.

Boeschoten, R.E., Dekker, J., Uitdehaag, B.M.J., Polman, C.H., Collette, E.H., Cuijpers, P.,

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Beekman, A.T.F. y Oppen, P.V. (2012). Internet-based self-help treatment for depression in multiple sclerosis: study protocol of an randomized cotrolled trial. *Psychiatry*, 12: 137. doi:10.1186/1471-244X-12-137.
- Boeschoten, R.E., Dekker, J., Uitdehaag, B.M.J., Polman, C.H., Collette, E.H., Cuijpers, P., Beekman, A.T.F. y Oppen, P.V. (2012). Internet-based self-help treatment for depression in multiple sclerosis: study protocol of an randomized cotrolled trial. *Psychiatry*, 12: 137. doi:10.1186/1471-244X-12-137
- Bogosian, A., Chadwick, P., Windgassen, S., Norton, S., McCrone, P., Mosweu, I., Silber, E., y Moss-Morris, R. (2015). Distress improves after mindfulness training for progressive MS: A pilot randomised trial. *Mult Scler.*; 21(9):1184-94. doi: 10.1177/1352458515576261.
- Bond, F.W. (2005). ACT for stress. In Hayes SC, Strosahl KD, editors. A practical guide to acceptance and commitment therapy. *New York: Springer-Verlag*; 275–292.
- Bourdette, D.N., Prochazka, A.V., Mitchelle, W., Licari, P. y Burks, J. (1993). Multiple Sclerosis Rehabilitation study Group, Health costs of veterans with multiple sclerosis: implications for the rehabilitation of MS, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 74: 26-31.
- Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, 45(1), 5-32. doi: 10.1023/A:1010933404324.
- Broadhead, W.E., Gehlbach, S.H., Degruy, F.V., y Kaplan B.H. (1988). The Duke-UNK functional social support questionnaire: measurement of social support in family medicine patients. *Med Care*; 26: 709-23.
- Brown, R.F., Valpiani, E.M., Tennant, C.C., Dunn S.M., Sharrock M., Hodgkinson S., y Pollard J.D.(2009). Longitudinal assessment of anxiety, depression, and fatigue in

Identificador del documento: 945042		Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12	
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14	
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21	

people with multiple sclerosis. *Psychol Psychother.*; 82 (Pt 1):41-56. doi: 10.1348/147608308X345614.

Bruce, J.M. y Arnett, P.A. (2009). Clinical correlates of generalized worry in multiple sclerosis, *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology* 31, 698–705. doi:10.1080/13803390802484789.

Bruce, J.M., y Arnett, P.A. (2004). Self-reported everyday memory and depression in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*; 26:200–14. doi:10.1076/jcen.26.2.200.28081.

Buschke, H., & Fuld, P. A. (1974). Evaluating storage, retention and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24, 1019-1025.

Bussey, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H. y Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatric Res*; 28(2): 193-213.

Caine, E.D., Bamford, K.A., Schiffer, R.B., Shoulson, I. y Levy, S. (1986). A controlled neuropsychological comparison of Huntington’s disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 43:249–254.

Camp S.J., Stevenson V.L., Thompson A.J., Miller D.H., Borrás C., Auriacombe S., Brochet B., Falautano M., Filippi M., Hérisse-Dulo L., Montalban X., Parreira E., Polman C.H., De Sa J., y Langdon D.W. (1999). Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain*.;122 (Pt 7):1341-8.

Campbell, M., Donner, A. y Klar, N. (2007). Developments in cluster randomised 6 trials and

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

statistics in medicine. *Stat Med*; 26: 2-19. doi:10.1002/sim.2731.

Campbell, N.C., Murray, E., Darbyshire, J., Emery, J., Farmer, A., Griffiths, F., Guthrie, B., Lester, H., Wilson, P., Kinmonth A.L. (2007). Designing and evaluating complex interventions to improve health care. *BMJ*; 334: 455-9. doi:10.1136/bmj.39108.379965.BE.

Campo, P., Morales, M., y Juan-Malpartida, M. (2000). Development of two spanish versions of the verbal selective reminding test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 279-285. doi:10.1076/1380-3395(200004)22:2;1-1;FT279.

Carletto, S., Borghi, M., Francone, D., Scavelli, F., Bertino, G., Cavallo, M., Malucchi, S., Bertolotto, A., Oliva, F., Ostacoli, L. (2016). The efficacy of a Mindfulness Based Intervention for depressive symptoms in patients with Multiple Sclerosis and their caregivers: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *BMC Neurol*.13;16:7. doi: 10.1186/s12883-016-0528-0.

Casetta, I., Iuliano, G. and Filippini, G. (2007). Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database System Rev* CD003982, DOI: 10.1002/14651858. CD003982.pub2. doi:10.1002/14651858.CD003982.

Catroppa, C., y Anderson, V. (2006). Planning, problem-solving and organizational abilities in children following traumatic brain injury: intervention techniques. *Pediatr Rehabil*; 9: 89–97. doi:10.1080/13638490500155458.

Cavalera, C., Pagnini, F., Rovaris, M., Mendozzi, L., Pugnetti, L., Garegnani, M., y Molinari, E. (2016). A telemedicine meditation intervention for people with multiple sclerosis and their caregivers: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*.4; 17:4. doi: 10.1186/s13063-015-1136-9.

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Chao, M.J. Herrera, B.M., Ramagopalan, S.V., et al. (2010). Parent-of-origin effects at the major histocompatibility complex in multiple sclerosis. *Hum Mol Gen*, 19: 3679-89.
- Chao, M.J., Ramagopalan, S.V., Herrera, B.M., Orton SM, Handunnetthi, L., Lincoln, M.R., Dyment, D.A., Sadovnick, A.D. y Ebers, G.C. (2011). MHC transmission: insights into gender bias in MS susceptibility. *Neurology*, 76: 242-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e318207b060.
- Chiaravalloti, N., Hillary, F., Ricker, J., Christodoulo, C., Kalnin, A., Ching Liu, W., Steffener, J. y DeLuca, J. (2005). Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using fMRI. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 33-54. doi: 10.1080/138033990513609.
- Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 7(12):1139-51. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.
- Chiaravalloti, N.D., Demaree, H., Gaudino, E.A., y DeLuca, J.(2003). Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis?. *Clin Rehabil.*;17(1):58-68. doi:10.1191/0269215503cr586oa.
- Chiesa A., Calati, R. y Serretti, A. (2011). Does mindfulness training improve cognitive abilities? A systematic review of neuropsychological findings. *Clin Psychol Rev*; 31:449-64. doi: 10.1016/j.cpr.2010.11.003.
- Chitnis, T., Glanz, B., Jaffin, S. and Healy, B. (2009). Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler*; 15: 627-631. doi:10.1177/1352458508101933.
- Chitnis, T., Glanz, B., Jaffin, S. y Healy, B. (2009). Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States.

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Mult Scler; 15: 627-631. doi: 10.1177/1352458508101933

Christodoulou C., Krupp L.B., Liang Z., Huang W., Melville P., Roque C., Scherl W.F., Morgan T., MacAllister W.S., Li L., Tudorica L.A., Li X., Roche P., y Peyster R. (2003). Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology*.; 60 (11):1793-8.

Comeche, M.I., Díaz, M.I. y Vallejo, M.A. (1995). Cuestionarios, inventarios y escalas: ansiedad, depresión y habilidades sociales. Madrid: UNED.

Conway, D. and Cohen, J.A. (2010). Combination therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 9: 299–308. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70007-7

Coo, H., Hopman, W.M., Edgar, C.M., McBride, E.V. y Brunet, D.G. (2005). The paced auditory serial addition test (PASAT): to what extent is it performed as instructed, and is it associated with disease course? *Multiple Sclerosis*, 11:85–89. doi: 10.1191/1352458505ms1124oa.

Cooper, C.L., Hind, D., Parry, G.D., Isaac, C.L., Dimairo, M., O’Cathain, A., Rose A., Freeman J.V., Martin, L., Kaltenthaler, E.C., Thake, A., Sharrack, B. (2011). Computerised cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: external pilot trial. *Trials*, 12:259. doi: 10.1186/1745-6215-12-259.

Cooper, C.L., Hind, D., Parry, G.D., Isaac, C.L., Dimairo, M., O’Cathain, A., Rose, A., Freeman, J.V., Martin, L., Kaltenthaler, E.C., Thake, A., y Sharrack B. (2011). Computerised cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: external pilot trial. *Trials*, 12:259. doi: 10.1186/1745-6215-12-259.

Correale, J. (2013). Environmental factors influencing Multiple Sclerosis in Latin America. *LAMSJ*, 2:63-70.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Craig, P., Dieppe, P., Macintyre, S., Mitchie, S., Nazareth, I. y Petticrew, M. (2008). Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Research Methods & Reporting*, 9;337:a1655. doi: 10.1136/bmj.a1655.
- Cristiano, E., Rojas, J., Romano, M., et al. (2013). The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mul Scler*, 19: 844-54.
- Cuijpers, P., Dekker, J., Hollon, S.D. y Andersson, G. (2009). Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 70: 1219–1229. doi: 10.4088/JCP.09r05021.
- D’Zurilla, T.J. (1986). *Problem-solving Therapy. A social Competence Approach to Clinical Interventions*, Nueva York, Springer.
- Dalgas, U., Stenager, E., Ingemann-Hansen, T. (2008). Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler*; 14:35–53. doi:10.1177/1352458507079445.
- Dalos N.P, Rabins P.V., Brooks B.R., y O'Donnell P. (1983). Disease activity and emotional state in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 13 (5):573-7. doi:10.1002/ana.410130517.
- De Andrés C. The interest of Multiple Sclerosis Attacks. *Physiopathology and Therapy*. (2003). *Revista de Neurología*; 36(11): 1058-64.
- De Stefano, N., Sprenger, T., Pia Sormani, M., Havrdova, E., Radue E-W., Bergvall, N., Piani Meier, D., Tomic, D., y Kappos L. (2015). Impact of fingolimod on achieving no evidence of disease activity and worsening (NEDA)-4 in previously treated patients with high disease activity. *American Academy of Neurology Annual Meeting*, Washington, USA, April, 2015.
- Deale, A., Chalder, T., Marks, I. y Wessely, S. (1997). Cognitive behavior therapy for chronic

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*; 154: 408–414.

doi:10.1176/ajp.154.3.408.

DeLuca J., Barbieri-Berger S., y Johnson S.K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol*, 16 (2):183-9.

doi:10.1080/01688639408402629.

DeLuca J., Chelune G.J., Tulskey D.S., Lengenfelder J., y Chiaravalloti N.D. (2000). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis?. *J Clin Exp Neuropsychol.*; 26 (4):550-62.

doi:10.1080/13803390490496641.

DeLuca, J. (2005). *Fatigue As a Window to the Brain*, Cambridge, MA: MIT Press.

DeLuca, J. y Nocentini, U. (2011). Neuropsychological, medical and rehabilitative management of person with multiple sclerosis. *20th Anniversary Article.*

NeuroRehabilitation, 29, 197-219. doi: 10.3233/NRE-2011-0695.

DeLuca, J., Genova, H., Hillary, F. y Wylie, G. (2008). Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI, *Journal of Neurological Sciences* 270, 28–

39. DOI:10.1016/j.jns.2008.01.018.

Dennison, L., Moss-Morris, R., y Chalder, T. (2009). A review of psychological correlates of adjustment in patients with multiple sclerosis. *Clin Psychol Rev*, 29(2):141-53. doi:

10.1016/j.cpr.2008.12.001.

Derogatis, L. (1994). *SCL-90-R. Symptom Checklist-90-R. Administration, Scoring and Procedures, Manual*, 1994. Minneapolis: National Computer System.

Díaz-Sibaja, M.A. y Comeche-Moreno, M.I. (2011). Tratamiento psicológico en grupo de ansiedad. “El ansia de...no estar ansioso”. Cuaderno de Trabajo. ISBN: 978-84-615-

1885-2.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Dirección General de Programas Asistenciales, Consejería de sanidad, Gobierno de Canarias.

(2016). Guía de Actuación en Pacientes con Esclerosis Múltiple. Santa Cruz de Tenerife, España: I.S.B.N.: 978-84-16878-00-0.

Drake M.A., Allegri R.F., y Carrá A. (2002). [Language abnormalities in patients with multiple sclerosis]. *Neurologia*; 17 (1):12-6.

Duntley, S.P. (2005). Fatigue and sleep, in: Fatigue as a Window to the Brain, J. DeLuca, ed., Cambridge, MA, 2005, MIT Press, pp. 209–227.

Ehde, D.M., Kraft, G.H., Chwastiak, L, et al. (2008). Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry*; 30: 40–48. doi:10.1016/j.genhosppsy.2007.08.002.

Ellis A. (1973). Humanistic psythotherapy: the rational-emotive approach. New York: McGraw-Hill.

Ellis, A. (1962). *Reason and Emotion in Psychotherapy*, Nueva York, Lile Stuart (Traducción Española, Razón y emoción en psicoterapia, Bilbao, Desclée de Brouwer, 1980).

Endler, N.S. y Okada, M. (1975). A multidimensional measure of trait anxiety: the S-R inventory of general trait anxiousness. *J Consult Clin Psychol*; 43(3): 319-29.

Escudero, A. M. (2009). *Curso práctico de técnicas de relajación y autocontrol emocional*. Madrid, España: Publicaciones de Psicología Aplicada, TEA Ediciones, S. A. (7ª edición). I.S.B.N.: 978-84-7174-989-5.

Feinstein, A. (2002). An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 59:674–678.

Feinstein, A. (2011). Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*, 17: 1276–1281. doi:10.1177/1352458511417835.

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Feinstein, A. y Ghaffar, O. (2010). Disorders of mood and affect in multiple sclerosis, in: Multiple Sclerosis: Recovery of Function and Neurorehabilitation. J. Kesslerling, G. Comi and A.J. Thompson, eds, *Cambridge University Press*: Cambridge, U.K., pp. 183–189.

Feinstein, A., Roy, P., Lobaugh, N., Feinstein, K.J. y O'Connor, P. (2004). Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression, *Neurology* 62, 586–590.

Ferster, C. B. (1973). A functional analysis of depression. *American Psychologist*, 28, 850-870.

Filippi, M., Rocca, M.A., Colombo, B., Falini, A., Scotti, G. y Comi, G. (2002). Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis, *Neuroimage* 15, 559– 567. doi:10.1006/nimg.2001.1011.

Flavia, M., Stampatori, C., Zanotti, D., Parrinello, G. & Capra, R. (2009). Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 288, 101-105. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.024.

Foong J., Rozewicz L., Quaghebeur G., Davie C.A., Kartsounis L.D., Thompson A.J., Miller D.H., y Ron M.A. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*; 120 (Pt 1):15-26.

Foong J.I, Rozewicz L., Davie C.A., Thompson A.J., Miller D.H., y Ron M.A. (1999). Correlates of executive function in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*; 11(1):45-50. doi:10.1176/jnp.11.1.45.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Forman, A.C., y Lincoln, N.B. (2010). Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil.*, 24(3):211-21. doi: 10.1177/0269215509343492.
- Freedland, K.E., Mohr, D.C., Davidson, K.W., y Schwartz, J.E. (2011). Usual and unusual care: existing practice control groups in randomized controlled trials of behavioral interventions. *Psychosom Med*; 73(4):323-35. doi: 10.1097/PSY.0b013e318218e1fb.
- Freedman MS (2011). Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Neurology* 76:26–34. doi: 10.1212/WNL.0b013e318205051d.
- Freeston M.H., Rhéaume, J., Letarte, H., Dugas, M.J. y Ladouceur, R. (1994). Why do people worry?. *Personality and Individual Differences*; 17: 791-802.
- Friend K.B., Rabin B.M., Groninger L., Deluty R.H., Bever C., y Grattan L.(1999). Language functions in patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol*, 13 (1):78-94. DOI:10.1076/clin.13.1.78.1979.
- Galeazzi, G.M., Ferrari, S., Giaroli, G., Mackinnon, A., Merelli, E., Motti, L., y Rigatelli, M. (2005). Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy. *Neurol Sci*, 26: 255–262. doi:10.1007/s10072-005-0468-8.
- Gambrill, E. y Richey, C. (1975). An assertion inventory for use in assessment and research. *Behaviour Therapy*; 6: 550-56.
- Goldman Consensus Group (2005). The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 11: 328–337. doi:10.1191/1352458505ms1162oa.
- González, J.L. y Morera, A. (1983). La varolación de sucesos vitales: Adaptación española de la escala de Holmes y Rahe. *Psiquis*; 4: 7-11.

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Goodin, D.S., Frohman, E.M., Garmany, G.P. Jr, Halper, J., Likosky, W.H., Lublin, F.D., Silberberg, D.H., Stuart, W.H., van den Noort, S. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. (2002). Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*.22; 58(2):169-78.

Goverover, Y., Kalmar, J., Gaudino-Goering, E., Shawaryn, M., Moore, N.B., Halper, J. y DeLuca, J. (2005). The relationship between subjective and objective measures of everyday life activities in persons with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 86, 2303–2308. doi:10.1016/j.apmr.2005.05.016

Goverover, Y., Basso, M., Wood, H., Chiaravalloti, N., y DeLuca, J. (2011). Examining the benefits of combining two learning strategies on recall of functional information in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*; 17(12):1488-97. doi: 10.1177/1352458511406310.

Graf, P., Squire, L.R. y Mandler, G. (1987). The information that amnesic patients do not forget. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 10:164–178.

Granberg T., Martola J., Kristoffersen-Wiberg M., Aspelin P. y Fredrikson S. (2013). Radiologically isolated syndrome--incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Multiple Sclerosis*; 19(3):271-80. doi: 10.1177/1352458512451943.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Grant, I., McDonald, W.I. y Trimble, M.R. (1989b) *Neuropsychological impairment in early multiple sclerosis*. In: Jensen, K., Knudsen, L., Stenager, E., Grant, I. (eds). *Mental disorders and cognitive deficits in multiple sclerosis*. London: Libbey, pp 17–26.
- Grasso, M.G., Troisi, E., Rizzi, F., Morelli, D., y Paolucci, S. (2005). Prognostic factors in multidisciplinary rehabilitation treatment in multiple sclerosis: an outcome study. *Mult Scler*; 11:719–724. doi:10.1191/1352458505ms1226oa.
- Gray, O.M., McDonnell, G.V. and Forbes, R.B. (2006). A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*; 12: 507–510.
doi:10.1191/1352458506ms1299oa.
- Green, G., y Todd, J. (2008). “Restricting choices and limiting Independence”: social and economic impact of multiple sclerosis upon households by level of disability. *Chronic Illn*, 4:160–172. doi:10.1177/1742395307087457.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced Auditory Serial-Addition Task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44, 367-373. DOI: 10.2466/pms.1977.44.2.367.
- Grossman P., Kappos L., Gensicke H., D’Souza M., Mohr D.C., Penner I.K., y Steiner, C. (2010). MS quality of life, depression and fatigue improve after mindfulness training. *Neurology*; 75 (13):1141-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f4d80d.
- Hassen, K.T., Beiske, A.G., Landro, N.I. y Hessen, E. (2013). Predictors of executive complaints and executive déficits in multiple sclerosis. *Acta Neuro Scand*, DOI: 10.1111/ane.12177.
- Hawker K. (2010). Primary progressive multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*; 16(5Multiple Sclerosis):211-25. doi: 10.1212/01.CON.0000389943.81981.3b.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Hayes, S.C., Strosahl, K. y Wilson, K.G. (1999). Acceptance and commitment therapy: an experiential approach to behavior change. *New York: Guilford*.
- Heesen, C., Schulz, K.H., Fiehler, J., Von der, M.U., Otte, C., Jung, R., Poettgen J., Krieger T., Gold S.M. (2010). Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun, 24*:1148–1155. DOI:10.1016/j.bbi.2010.05.006.
- Heindel, W.C., Butters, N. y Salmon, D.P. (1988). Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington’s disease. *Behav Neurosci, 102*:141–147.
- Henderson, A.P., Barnett, M.H., Parratt, J.D. y Prineas, J.W. (2009). Multiple Sclerosis: Distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Annals of Neurology; 66*: 739-753. doi: 10.1002/ana.21800.
- Hernández, J.A. y Betancort, M. (2013). (s.f.) Paquete de funciones para los análisis ULLRToolbox. Retrieved from <http://sites.google.com/site/ullrtoolbox/>
- Hildebrandt, H., Lanz, M., Hahn, H.K., Hoffmann, E., Schwarze, B., Schwendemann, G., y Kraus JA. (2007). Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Restor Neurol Neurosci.; 25*(1):33-43.
- Hind, D., Cotter, J., Thake, A., Bradburn, M., Cooper, C., Isaac, C. y House, A. (2014). Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry, 14*: 5. doi: 10.1186/1471-244X-14-5.
- Hind, D., Cotter, J., Thake, A., Bradburn, M., Cooper, C., Isaac, C. y House, A. (2014). Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry, 14*: 5. doi: 10.1186/1471-244X-14-5.

Identificador del documento: 945042		Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12	
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14	
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21	

- Hind, D., Cotter, J., Thake, A., Bradburn, M., Cooper, C., Isaac, C. y House, A. (2014). Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, *14*: 5. doi:10.1186/1471-244X-14-5.
- Hind, D., O’Cathain, A., Cooper, C.L., Parry, G.D., Isaac, C.L., Rose, A., Martin, L. y Lharrack, B. (2010). The acceptability of computerised cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with chronic physical disease: A qualitative study of people with multiple sclerosis. *Psychology & Health*, *25*:699-712. doi:10.1080/08870440902842739.
- Holden, K. e Isaac, C.L. (2011). Depression in multiple sclerosis: reactive or endogenous? *Clin Neuropsychol*, *25*:624–639. doi:10.1080/13854046.2011.564208.
- House, A. (1988). Mood Disorders in the physically ill. Problems of definition and measurement. *Journal of Psychosomatic Research*, *32*(4/5):345-353.
- Huber, S.J., Paulson, G.W., Shuttleworth, E.W., Chakeres, D., Clapp, L.E., Pakalnis, A., Weiss, K. y Rammohan, K. (1987). Magnetic resonance imaging correlates of dementia in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, *44*:732–736.
- Humm, A.M., Beer, S., Kool, J., Magistris, M.R., Kesselring, J. y Rosler, K.M. (2004). Quantification of Uthhoff’s phenomenon in multiple sclerosis: a magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol, Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *115*:2493–2501. doi:10.1016/j.clinph.2004.06.010.
- Jambor, K. (1969). Cognitive functioning in multiple sclerosis. *Br J Psychiatry*, *115*: 765–775.
- Jena S.S., Alexander M.I., Aaron S., Mathew V., Thomas M.M., Patil A.K., Sivadasan A., Muthusamy K., Mani S. y Rebekah J.G. (2015). Natural history of multiple sclerosis

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

from the Indian perspective: Experience from a tertiary care hospital. *Neurol India*; 63(6):866-73.

Johnson, K.L. y Fraser, R.T. (2005). Mitigating the impact of multiple sclerosis on employment. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 16, 571–582. doi:10.1016/j.pmr.2005.01.004.

Johnson, S.K., Diamond, B.J., Rausch, S., Kaufman, M., Shiflett, S.C., y Graves, L. (2006). The effect of Ginkgo biloba on functional measures in multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial. *Explore (NY)*; 2: 19–24. doi:10.1016/j.explore.2005.10.007.

Jønsson, A., Korfitzen, E.M., Heltberg, A., Ravnborg, M.H., y Byskov-Ottosen, E. (1993). Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.*; 88(6):394-400.

Julian, L.J. (2011). Cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 29, 507–525. doi:10.1016/j.ncl.2010.12.003.

Julian, L.J. y Mohr, D.C. (2006). Cognitive predictors of response to treatment for depression in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18: 356–363. doi:10.1176/jnp.2006.18.3.356.

Kabat-Zinn, J. (2005). Bringing mindfulness to medicine: an interview with Jon Kabat-Zinn, PhD. Interview by Karolyn Gazella. *Adv Mind Body Med*, 21 (2):27-7.

Kahneman, D. y Tversky, A. (1972). Subjective probability: A judgment of representativeness. *Cog. Psych.*, 3:430–454.

Kaltenthaler, E., Sutcliffe, P., Parry, G., Beverley, C., Rees, A., y Ferriter, M. (2008). The acceptability to patients of computerized cognitive behaviour therapy for depression: a

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

systematic review. *Psychological Medicine*, 38: 1521-1530. doi: 10.1017/S0033291707002607.

Kantarci, O.H. (2011). Sex-stratified inheritance of MS. New horizons from studies in MHC regions. *Neurology*, 76: 210-2. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182074c1e.

Kappos L., De Stefano N., Freedman M.S., Cree B.A., Radue E.W., Sprenger T., Sormani M.P.7, Smith T., Häring D.A., Piani Meier D., y Tomic D. (2016). Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 22 (10):1297-305. doi: 10.1177/1352458515616701.

Kappos, L., Gold, R., Miller, D.H., Macmanus, D.G., Havrdova, E., Limmroth, V., Polman, C.H., Schmierer, K., Yousry, T.A., Yang, M., Eraksoy, M., Meluzinova, E., Rektor, I., Dawson, K.T., Sandrock, A.W., y O'Neill, G.N.; BG-12 Phase IIb Study Investigators. (2008). Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*; 372:1463–1472. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61619-0.

Kappos, L., Radue, E.W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., Selmaj, K., Agoropoulou, C., Leyk, M., Zhang-Auberson, L., y Burtin, P. (2010). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 362: 387–401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494.

Khan, F., Pallant, J.F., Brand, C., y Kilpatrick, T.J. (2008). Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: A randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 79: 1230–1235. doi: 10.1136/jnnp.2007.133777.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Kieseier, B.C. and Jeffery, D.R. (2010). Chemotherapeutics in the treatment of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*; 3: 277–291.
doi:10.1177/1756285610379885.
- Kinsinger, S.W., Lattie, E., y Mohr, D.C. (2010). Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*; 24: 573–80. doi:10.1037/a0019222.
- Kita, M. (2011). FDA-approved preventative therapies forMS: Firstline agents. *Neurologic Clinics*; 29: 401–409. doi: 10.1016/j.ncl.2011.01.007.
- Koch M., Glazenborg A., Uyttenboogaart M., Mostert J. y De Keyser J. (2011). Tratamiento farmacológico de la depresión en la esclerosis múltiple. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2. Art. No.: CD007295. doi: 10.1002/14651858.CD007295.
- Koch-Henriksen, N. and SØrensen, S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology, *Lancet Neurology* 9 (2010), 520–532. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8.
- Kolahkaj, B., y Zargar, F. (2015). Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction on Anxiety, Depression and Stress in Women With Multiple Sclerosis. *Nurs Midwifery Stud.*;4(4):e29655. doi: 10.17795/nmsjournal29655.
- Korostil, M. y Feinstein, A. (2007). Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 13, 67–72. doi:10.1177/1352458506071161.
- Krupp, L.B., Christodoulou, C. y Schombert, H. (2005). Multiple sclerosis and fatigue, in: *Fatigue as a Window to the Brain*, J. DeLuca, ed., Cambridge, MA, MIT Press, pp. 61–71.
- Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J. and Steinberg, A.D. (1989). The Fatigue Severity

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus.

Arch Neurol, 46, 1121-23.

Krupps L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J. y Steinberg A.D. (1989). The Fatigue Severity Application to Patients with Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus.

Arch Neurol; 46:1121-1124.

Kurtzke, J.F. (1975). A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol*

Scand; 51(2): 110-57.

Kurtzke, J.F., Beebe, G.W., Nagler, B., Auth, T.L., Kurland, L.T. y Nefzger, M.D. (1972).

Studies on the natural history of multiple sclerosis. 6. Clinical and laboratory findings at first diagnosis. *Acta Neurol Scand* 48:19-46.

Kuspinar, A., Rodriguez, A.M. y Mayo, N.E. (2012). The effects of clinical interventions on

health-related quality of life in multiple sclerosis: a metaanalysis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(12): 1686-1704. doi: 10.1177/1352458512445201.

Labrador, J., Cruzado, J.A. y Muñoz, M. (2008). (14ªed). Manual de técnicas de modificación

y terapia de conducta. Madrid, España. ISBN: 978-84-368-1374-6.

Lang, P. J. (1968). Fear reduction and fear behavior: Problems in treating a construct. En J. U.

H. Shilen (Ed.), *Research in psychotherapy*, (Vol. 3, pp. 90- 102). Washington: American Psychological Association.

LaPointe, L.L., Maitland, C.G., Blanchard, A.A., Kemker, B.E., Stierwalt, J.A y Heald, G.R.

(2005).The effect of auditory distraction on visual cognitive performance in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 25:92-94.

Larcombe, N.A. y Wilson, P.H. (1984). An evaluation of cognitive-behaviour therapy for

depression in patients with multiple sclerosis. *Br J Psychiatry*, 145:366-371.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Larcombe, N.A. y Wilson, P.H. (1984). An evaluation of cognitive-behaviour therapy for depression in patients with multiple sclerosis. *Br J Psychiatry*, 145:366–371.
- LaRocca, N., Kalb, R., Kendall, P. y Scheinberg, L. (1982). The role of disease and demographics factors in the employment of patients with multiple sclerosis, *Archives of Neurology* 39, 256.
- Leavitt, V. M., Wylie, G. R., Girgis, P. A., DeLuca, J. y Chiaravalloti, N. (2012). Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behavior* 259(7):1337-46. doi: 10.1007/s00415-011-6353-x.
- Lebrun, C., Blanc, F., Brassat, D., Zephir, H., y de Seze, J. (2010). Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler* 16(8):919–925. doi:10.1177/1352458510375707.
- Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioral approach to depression. En R. M. Friedman, & M. M. Katz (Eds.). *The psychology of depression: Contemporary theory and research* (pp. 157- 185). New York: John Wiley.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Bigler, E.D., y Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment Fifth Edition*. New York, NY: Oxford University Press.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., y Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment Fourth Edition*: New York, NY: Oxford University Press.
- Lincoln, N.B., Dent, A. and Harding, J., Weyman, N., Nicholl, C., Blumhardt L.D., y Playford, E.D. (2002). Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 72: 93–98.

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Lincoln, N.B., Yuill, F., Holmes, J., Drummond, A.E., Constantinescu, C.S., Armstrong, S., y Phillips, C. (2011). Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis and low mood: a randomized controlled trial. *Mult Scler*, 17:1250–1257. doi:10.1177/1352458511408753.
- Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P. y Martinez, J.M. (1988a). Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 45: 281–285.
- Lublin F.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., Kieseier B.C., Lincoln J.A., Lubetzki C., Miller A.E., Montalban X., O'Connor P.W., Petkau J., Pozzilli C., Rudick R.A., Sormani M.P., Stüve O., Waubant E. y Polman C.H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revision. *Neurology*, 83(3):278-86. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
- Lucchinetti, C.F., Bruck, W. y Lassmann, H. (2004). Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*; 56: 308. doi:10.1002/ana.20182.
- Mainero, C., Caramia, F., Pozzilli, C., Pisan, A., Pestalozza, I., Borriello, G., Bozzao, L. & Pantano, P. (2004). fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage*, 21, 858-67. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.004.
- Mainero, C., Pantano, P., Caramia, F. & Pozzilli, C. (2006). Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis: insights from functional MRI studies. *Journal of Neurological Sciences*, 245, 93-98. doi:10.1016/j.jns.2005.08.024.

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Malec, J.F. (1999). Goal attainment scaling in rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil*; 9: 253–75.
- Marcus J.F. Y Waubant E.L. (2013). Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis. *The Neurohospitalist*; 3(2): 65-80. doi: 10.1177/1941874412457183.
- Mariani, C., Farina, E., Cappa, S.F., Anzola, G.P., Faglia, L., Bevilacqua, L., Capra, R., Mattiolo, F. y Vignolo, L.A. (1991). Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: a follow-up study with magnetic resonance imaging. *J Neurol*, 238: 395–400.
- Marrosu, M.G., Muntoni, F., Murru, M., Spinicci, G., Pischedda, M.P., Goddi, F., Cossu, P. y Pirastu, M.. (1988). Sardinian multiple sclerosis is associated with HLA-DR4. *Neurology*, 38; 1749.
- Mathiowetz, V.G., Finlayson, M.L., Matuska, K.M., Chen, H.Y. y Luo, P. (2005). Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis* 11, 592–601. doi:10.1191/1352458505ms1198oa.
- Mattioli, F., Stampatori, C., Zanotti, D., Parrinello, G. & Capra, R. (2010). Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 288, 101–105. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.024.
- Mattioli, F., Stampatori, C., Zanotti, D., Parrinello, G., Capra, R. (2010). Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*.15 ;288(1-2):101-5. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.024.
- Maurelli, M., Marchioni, E., Cerretano, R., Bosone, D., Bergamaschi, R., Citterio, A., Martelli, A., Sibilla, L. y Savoldi, F. (1992). Neuropsychological assessment in MS: clinical,

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

neuropsychological and neuroradiological relationships. *Acta Neurol Scand*, 86:124–128.

McCabe, M.P., McKern, S., y McDonald, E. (2004). Coping and psychological adjustment among people with multiple sclerosis. *J Psychosom Res*, 56: 355–361. doi:10.1016/S0022-3999(03)00132-6.

McClurg, D., Hagen, S., Hawkins, S., Lowe-Strong, A. (2011). Abdominal massage for the alleviation of constipation symptoms in people with multiple sclerosis: A randomized controlled feasibility study. *Mult Scler*; 17: 223–233. doi:10.1177/1352458510384899.

McIntosh-Michaelis, S.A., Roberts, M.H., Wilkinson, S.M., Diamond, I.D., McLellan, D.L., Martin, J.P. y Spackman, A.J. (1991). The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol*, 30: 333–348.

Melcon, M.O., Melcon, C.M., Bartoloni, E., et al. (2013). Seasonal prevalence of MS activity. *Neurology*, 75: 799-806.

Michie, S. y Abraham, C. (2004). Interventions to change health behaviours: 10 evidence-based or evidence-inspired? *Psychol Health*; 19: 29-49.

Miechenbaum, D. (1977). *Cognitive Behavior Modification: An Integrative Approach*, Nueva York, Plenum Press.

Miguel J.J. y Cano A.R. (1988). Test ISRA. Inventario de situaciones y respuestas de ansiedad. Manual. Madrid: TEA. (2ª Ed., 1988; 3ª Ed., 1994).

Mikol D.D., Barkhof F., Chang P., Coyle P.K., Jeffery D.R. Y Schwind S.R. (2008). Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *The lancet. Neurology*; 7(10): 903-14. doi: doi: 10.1016/S1474-4422(08)70200-X
- Miller, D.H. & Leary, S.M. (2007). Primary-Progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*; 6: 903-912. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70243-0
- Minden, S.L., Moes, E.J., Orav, J., Kaplan, E. y Reich, P. (1990) Memory impairment in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 12: 566–586. doi: 10.1080/01688639008401002.
- Miró, M.T. y Simón, V. (2012). *Minfulness en la Práctica Clínica*. Bilbao, España: Desclée De Brouwer. ISBN: 978-84-330-2551-7
- Mohr D.C., Goodkin D.E., Likosky W., Gatto N., Baumann K.A., y Rudick.R.A.(1997). Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol.*; 54 (5):531-3.
- Mohr, D.C., Boudewyn, A.C., Goodkin, D.E., Bostrom, A. y Epstein, L. (2001). Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportiveexpressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*, 69: 942–949.
- Mohr, D.C., Boudewyn, A.C., Goodkin, D.E., Bostrom, A. y Epstein, L. (2001). Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportiveexpressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*, 69: 942–949.
- Mohr, D.C., Hart, S.L. y Goldberg, A. (2003). Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis, *Psychosomatic Medicine* 65, 542–547.

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Mohr, D.C., Hart, S.L., Julian, L., Catledge, C., Honos-Webb, L., Vella, L., y Tasch ET. (2005). Telephone-administered psychotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry*, 62(9):1007-14. doi: 10.1001/archpsyc.62.9.1007.
- Mohr, D.C., Hart, S.L., Julian, L., Catledge, C., Honos-Webb, L., Vella, L., y Tasch, E.T. (2005). Telephone-administered psychotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry*, 62:1007–1014. doi:10.1001/archpsyc.62.9.1007.
- Mohr, D.C., Likosky, W., Bertagnolli, A., Goodkin, D.E., Van Der Wende, J., Dwyer, P., et al. (2000). Telephone-administered cognitive-behavioral therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*, 68:356–361.
- Mohr, D.C., Lovera, J., Brown, T., Bruce, C., Neylan, T., Henry, R. Siddique, J., Jin, L., Daikh, D. y Pelletier, D. (2012). A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS. *Neurology*, 79: 412-419. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182616ff9.
- Mohr, D.C., y Cox, D. (2001). Multiple sclerosis: empirical literature for the clinical health psychologist. *J Clin Psychol.*, 57(4):479-99.
- Mohr, D.C., y Goodkin, D.E. (1999). Treatment of depression in multiple sclerosis. *Clin Psychol Sci Pract*, 6:1–9. doi:10.1177/135245859900500309.
- Moore, G.R.W. (2010). Current Concepts in the neuropathology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Canadian Journal Neurological Sciences*; 37(Suppl 2): S5-S15.
- Moore, P., Hirst, C., Harding, K.E., Clarkson, H., Pickersgill, T.P., y Robertson, N.P. (2012). Multiple sclerosis relapses and depression. *J Psychosom Res*, 73: 272–276. doi:10.1016/j.jpsychores.2012.08.004.

Identificador del documento: 945042		Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12	
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14	
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21	

Moran, P.J., y 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. *J Behav Med*, 28:35–41.

Moss-Morris, R., Landau, S., Silber, E., Dennison, L., Yardley, L. y Chalder, T. (2013). A randomized Controlled Trial of Cognitive Behavioural Therapy (CBT) for Adjusting to Multiple Sclerosis (the saMS Trial): Does CBT Work and for Whom Does It Work? *Journal of consulting and clinical Psychology*, 81(2), 251-262. doi:10.1037/a0029132.

Moss-Morris, R., McCrone, P., Yardley, L., Van Kessel, K., Wills, G. & Dennison, L. (2012). A pilot randomised controlled trial of an internet-based cognitive behavioural therapy self-management programme (MS Invigor8) for multiple sclerosis fatigue. *Behaviour Research and Therapy*, 50, 415-421. doi: 10.1016/j.brat.2012.03.001.

Mouldin D., Boulanger A., Clark A.J., Clarke H., Dao T., Finley G.A. Y Williamson O.D. (2014). Pharmacological management of chronic neurophatic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research & Management: The Journal of the Canadian Pain Society*; 19(6):328-35.

Mowry, E. (2015). Vitamin D insufficiency and supplementation in MS: Findings from clinical studies. *Interntational Journal of MS care*, 17 (2): 9-16.

Muñoz San José, A., Oreja-Guevara, C., Cebolla Lorenzo, S., Carrillo Notario, L., Rodríguez Vega, B., y Bayón Pérez, C. (2016). Psychotherapeutic and psychosocial interventions for managing stress in multiple sclerosis: the contribution of mindfulness-based interventions. *Neurologia*; (2):113-20. doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.014.

Myhr, K.M. and Mellgren, S.I. (2009). Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*; 120 (suppl 189): 73-80. doi: 10.1111/j.1600-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

0404.2009.01213.x.

National Collaborating Centre for Mental Health. (2009). Depression in adults with a chronic physical health problem: Treatment and management. NICE Clinical Guideline 91 London, National Institute for Health and Clinical Excellence.

Nickerson M. y Marrie R.A. (2013). The multiple sclerosis relapse experience: patient-reported outcomes from the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS). Registry. *BMC Neurology*; 13. doi: 10.1186/1471-2377-13-119.

Nocentini U., Rossini P.M., Carlesimo G.A., Graceffa A., Grasso M.G., Lupoi D., Oliveri M., Orlacchio A., Pozzilli C., Rizzato B., y Caltagirone C. (2001). Patterns of cognitive impairment in secondary progressive stable phase of multiple sclerosis: correlations with MRI findings. *Eur Neurol.*; 45 (1):11-8. doi: 52083.

Nordin L.N. y Rorsman I. (2012). Cognitive Behavioural Therapy in multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study of acceptance and commitment therapy. *J Rehabil Med*; 44:87-90. doi: 10.2340/16501977-0898.

Nordin, L. y Rorsman, Ia. (2012). Cognitive Behavioural Therapy in multiple sclerosis: an randomized controlled pilot study of acceptance and commitment therapy. *J Rehabil Med*; 44: 87-90. doi: 10.2340/16501977-0898.

Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., et al. (2000). Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*; 343: 938-952. doi: 10.1056/NEJM200009283431307.

O'Brien, A., Gaudino-Goering, E., Shawaryn, M., Komaroff, E., Moore, N.B. y DeLuca, J. (2007). Relationship of the multiple sclerosis neuropsychological questionnaire (MSNQ) to functional, emotional, and neuropsychological outcomes. *Archives of Clinical Neuropsychology* 22, 933–948. doi:10.1016/j.acn.2007.07.002.

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- O'Brien, A.R., Chiaravalloti, N., Goverover, Y. y DeLuca, J. (2008). Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*; 89:761–9. doi: 10.1016/j.apmr.2007.10.019.
- O'Brien, A.R., Chiaravalloti, N., Goverover, Y. y DeLuca, J. (2008). Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*; 89:761–9. doi:10.1016/j.apmr.2007.10.019.
- O'Brien, A., Chiaravalloti, N., Arango-Lasprilla, J.C., Lengenfelder, J., y DeLuca J. (2007). An investigation of the differential effect of self-generation to improve learning and memory in multiple sclerosis and traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil*.;17(3):273-92. doi:10.1080/09602010600751160.
- Oken, B.S., Kishiyama, S., Zajdel, D., Bourdette, D., Carlsen, J., Haas, M., Hugos, C., Kraemer, D.F., Lawrence, J. y Mass, M. (2004). Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis, *Neurology* 62, 2058–2064.
- Okuda D.T., Siva A., Kantarci O., Inglese M., Katz I., Tutuncu M., Keegan B.M., Donlon S., Hua le H., Vidal-Jordana A., Montalban X., Rovira A., Tintoré M., Amato M.P., Brochet B., de Seze J., Brassat D., Vermersch P., De Stefano N., Sormani M.P., Pelletier D. y Lebrun C. (2014). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*; 9(3). doi:10.1371/journal.pone.0090509.
- Olivares T., Nieto A., Sánchez M.P., Wollmann T., Hernández M.A., y Barroso J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*.;11(2):191-7. doi: 10.1191/1352458505ms1139oa.
- Olivares, T., Barroso, J., Nieto, A., Remírez, G. y Hernández, M.A. (2006). Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N): estudios longitudinales de formas

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

paralelas en población normal. Presentado en LVIII Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología, Barcelona. *Neurología*, 21 (9): 460(Abstract). ISSN 0213-4853.

Olivares, T., Betancort, M. y Bermúdez, M. (2013). Brief Repeteable Battery (BRB): valores normativos y correcciones en factores demográficos relevantes. *XIII Congreso de Metodología de las Ciencias Sociales y de la Salud*, San Cristóbal de La Laguna, Septiembre, 2013.

Olivares, T., Nieto, A., Betancort, M., Pérez, Y., Hernández, M. A. & Barroso, R. (2009). Ansiedad y depresión en la esclerosis múltiple remitente-recidivante: relación con las alteraciones neuropsicológicas y la percepción subjetiva de deterioro cognitivo en pacientes con discapacidad mínima-leve. *Revista Chilena de Neuropsicología*; 4 (1), 44-45.

Olivares, T., Pérez, Y., Nieto, A., Betancort, M., Barroso, J., and Hernández, M.A. (2010). The Brief repeatable battery of neuropsychological test: extended procedures and normative values in a spanish population. Publicado en Ectrims. 26th congress of the European Commitee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 15th Annual Conference of Rehabilitation in MS (RIMS). 13-16 October 2010, Gothenburg Sweden. *Multiple Sclerosis*, 16:273. ISSN: 1352-4585.

Oreja-Guevara C., Moltanban X., de Andrés C., Casanova-Estruch B., Muñoz-García D. y García I. (2013). [Consensus document on spasticity in patients with multiple sclerosis. Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología]. *Revista de Neurología*; 57(8): 359-373.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Paltamaa J, Sarasoja T, Wikstrom J, y Malkia E (2006). Physical functioning in multiple sclerosis: a population-based study in central Finland. *J Rehabil Med* 38:339–345. doi: 10.1080/16501970600731537.
- Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G., Kupelnick, B. y Munizza, C. (2004). Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 61: 714–719. doi:10.1001/archpsyc.61.7.714.
- Parisi, L., Rocca, M.A., Valsasina, P., Panicari, L., Mattioli, F. y Filippi, M. (2012). Connectivity of the anterior cingulate cortex in patients with multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behavior* 8(3):387-93. doi: 10.1007/s11682-012-9160-9.
- Patten, S.B., Beck, C.A., Williams, J.V., Barbui, C., y Metz, L.M. (2003). Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*, 61: 1524–1527.
- Patti, F., Ciancio, M.R., Reggio, E., Lopes R, Palermo F, Cacopardo M, y Reggio A. (2002). The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol*; 249: 1027–1033. doi: 10.1007/s00415-002-0778-1.
- Paulesu, E., Frith, C.D. y Frackowiak, R.S.J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362: 342–344. doi: 10.1038/362342a0.
- Pelechano, V. (2008). *Enfermedades crónicas y psicología*. Madrid, España: Klinik, S.L. ISBN.:978-84-95884-16-9.
- Pelletier J., Suchet L., Witjas T., Habib M., Guttmann C.R., Salamon G., Lyon-Caen O., y Chérif A.A. (2001). A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.*; 58 (1):105-11.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Penman, M-F. (1991). Assessing the prevalence of cognitive impairment in multiple sclerosis: implications for patient management. *Axon 13*:45–49.
- Penner, I.K., Kappos, L., Rausch, M., Opwis, K., y Radü E.W. (2006). Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: insights from fMRI. *J Physiol Paris.99(4-6)*:455-62. doi:10.1016/j.jphysparis.2006.03.008.
- Penner, I.K., Opwis, K., y Kappos, L. (2007). Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.*;254 Suppl 2:II53-7. doi:10.1007/s00415-007-2013-6.
- Petajan, J.H., Gappmaier, E., White, A.T., Spencer, M.K., Mino, L., Hicks, R.W. (1996). Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol*; 39: 432–441. doi: 10.1002/ana.410390405.
- Petersen, R.C., Kokmen, E. (1989). Cognitive and psychiatric abnormalities in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*, 64: 657–663.
- Peyser, J.M., Rao, S.M., LaRocca, N.G., y Kaplan, E. . (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol*; 47: 94–97.
- 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, 292-302. doi: 10.1002/ana.22366.

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Pozzilli, C., Brunetti, M., Amicosante, A.M., Gasperini, C., Ristori, G., Palmisano, L., y Battaglia, M.. (2002). Home based management in multiple sclerosis: Results of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 73: 250–255.

Pozzilli, C., Schweikert, B., Ecari, U., Oentrich, W. (2011). Supportive strategies to improve adherence to IFN beta-1b in multiple sclerosis — Çö results of the BetaPlus observational cohort study. *J Neurol Sci*, 307:120–126. doi:10.1016/j.jns.2011.04.026.

Pugliatti M., Cossu, P., Sotgiu, S., Rosati G., and Riise, T. (2009). Clustering of multiple sclerosis, age at onset and gender in Sardinia. *Journal of Neurological Sciences* 286, 6–13. doi: 10.1016/j.jns.2009.07.013.

Rabins, P.V., Brooks, B.R., O'Donnell, P., Pearlson, G.D., Moberg, P., Jubelt, B., Coyle, P., Dalos, N. y Folstein, M.F. (1986). Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis, *Brain* 109, 585–587.

Randolph J.J., Wishart H.A., Saykin A.J., McDonald B.C., Schuschu K.R., MacDonald J.W., Mamourian A.C., Fadul C.E., Ryan K.A., y Kasper LH. (2005). FLAIR lesion volume in multiple sclerosis: relation to processing speed and verbal memory. *J Int Neuropsychol Soc.*; 11(2):205-9.

Rao S.M., Leo G.J., Ellington L., Nauertz T., Bernardin L. y Unveragt F. (1991): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning, *Neurology* 41, 692–696.

Rao, S.M. (1990). (ed). *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*. New York: Oxford University Press.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Rao, S.M., & the Cognitive Function Study Group of the NMSS. (1990). A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. NMSS: New York.

Rao, S.M., Hammeke, T.A. y Speech, T.J. (1987). Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Consulting Psychology*, 55:263–265.

Rao, S.M., Hammeke, T.A., McQuillen, M.P., Khatri, B.O. y Lloyd, D. (1984). Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 41: 625–631

Rao, S.M., Leo, G.J. y St.Aubin-Faubert, P. (1989a). On the nature of memory disturbances in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 11:699–712.

Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991a). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology*, 41: 685–691.

Rao, S.M., St.Aubin-Faubert, P. y Leo, G.J. (1989b). Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 11:471–477. doi: 10.1080/01688638908400907.

Repovic, P. and Lublin, F.D. (2011). Treatment of multiple sclerosis exacerbations. *Neurologic Clinics*; 29: 389-400. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.012.

Reston, J.T., Uhl, S., Treadwell, J.R., Nash, R.A. and Schoelles, k. (2011). Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: A systematic review, *Multiple Sclerosis Journal* 17, 201–213. doi: 10.1177/1352458510383609.

Reuter, F., Zaaraoui, W., Crespy, L., Faivre, A., Rico, A., Malikova, I., Soulier E., Viout P., Ranjeva J.P., Pelletier J., y Audoin B. (2011). Frequency of cognitive impairment

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(10):1157–1159. doi:10.1136/jnnp.2010.213744.

Rocca, M.A., Falini, A., Colombo, B., Scotti, G., Comi, G. & Filippi, M. (2002). Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Ann Neurol*; 51:330–339.

Romberg, A., Virtanen, A. y Ruutiainen, J. (2005). Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol*; 252: 839–845. doi: 10.1007/s00415-005-0759-2.

Ron, M.A. (1986). Multiple sclerosis: psychiatric and psychometric abnormalities. *J Psychosom Res* 30:3–11.

Rossi, S., Mataluni, G., Codeca, C., Fiore, S., Buttari, F., Musella, A., Castelli, M., Bernardi, G., y Centonze, D. (2009). Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: Results of a pilot, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol*; 16: 360–366. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02496.x.

Rosti-Otajarvi, E. M. y Hamalainen, P. I. (2011). Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD009131. doi: 10.1002/14651858.CD009131.

Roth, A. y Fonagy, P. (1996). What works for whom? A critical review of psychotherapy research. London: Guildford Press.

Rovaris M., Inglese M., van Schijndel R.A., Sormani M.P., Rodegher M., Comi G., Filippi M. (2000). Sensitivity and reproducibility of volume change measurements of different brain portions on magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*.247 (12):960-5.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Roxburgh, R. H., Seaman, S.R., Masterman, T., et al. (2005). Multiple Sclerosis Severity Score: using disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11): 1444-52.

Ruggieri R.M., Palermo R., Vitello G., Gennuso M., Settipani N., y Piccoli F. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < or = 3.5. *Acta Neurol Scand*; 108 (5):323-6.

Sanz, J., Perdigón, A.L. y Vázquez, C. (2003). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y Salud (b)*; 14: 249-280.

Sarason, I.G., Levine, H.M. y Basham, R.B. (1983). Assessing social support: the Social Support Questionnaire. *J Pers Soc Psychol*; 44: 127-39.

Sastre-Garriga, J., Alonso, J., Renom M., Arévalo M.J., González I., Galán I., Montalban, X., y Rovira A. (2011). A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Mult Scler.*;17(4):457-67. doi: 10.1177/1352458510389219.

Schirda, B., Nicholas, J.A., Prakash, R.S. (2015). Examining trait mindfulness, emotion dysregulation, and quality of life in multiple sclerosis. *Health Psychol.*, 34(11):1107-15. doi: 10.1037/hea0000215.

Schwartz, C.E., Kozora, E. y Zeng, Q. (1996). Towards patient collaboration in cognitive assessment: Specificity, sensitivity and incremental validity of self report. *Annals of Behavioral Medicine* 18, 177–184. doi:10.1007/BF02883395.

Seiffer, W. (1905). Über psychische, insbesondere Intelligenzstörungen bei multipler Sklerose. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 40: 252–303.

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Senders, A., Bourdette, D., Hanes, D., Yadav, V., y Shinto, L. (2014). Perceived stress in multiple sclerosis: the potential role of mindfulness in health and well-being. *J Evid Based Complement Altern Med.*; 19(2):104-11. Doi: 10.1177/2156587214523291.
- Sheean, G.L., Murray, N.M.F., Rothwell, J.C., Miller, D.H., Thompson, A.J. (1997). An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain*; 120: 299–315.
- Shinto, L., Calabrese, C., Morris, C., Yadav, V., Griffith, D., Frank, R., Oken, B.S., Baldauf-Wagner, S., Bourdette, D. (2008). A randomized pilot study of naturopathic medicine in multiple sclerosis. *J Altern Complement Med* 2008; 14: 489-496. (Erratum appears in *J Altern Complement Med*; 14: 793). DOI:10.1089/acm.2007.0757.
- Siebert, R.J., y Abernethy, D.A. (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosur Ps*, 76: 469–475. DOI:10.1136/jnnp.2004.054635
- Skovgaard, L., Bjerre, L., Haahr, N., Paterson, C., Launsø, L., Boesen, F., Nissen, M., Ottesen, M.B., Mortensen, C., Olsen, A., Borch, S., Mortensen, B.K., Rasmussen, G.A., Sietam, K., Staalkjær, F., Pedersen, K., Søndermark K. (2012). An investigation of multidisciplinary complex health care interventions--steps towards an integrative treatment model in the rehabilitation of people with multiple sclerosis. *BMC Complement Altern Med.*; 12:50. doi: 10.1186/1472-6882-12-50.
- Smets, E.M., Garssen, B., Bonke, B. y De Haes, J.C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue, *Journal of Psychosomatic Research* 39, 315–325.
- Smith, A. (1991). Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Smith, R.M., Adeney-Steel, M., Fulcher, G., Longley, W.A. (2006). Symptom change with

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

exercise is a temporary phenomenon for people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*; 87: 723–727. doi:10.1016/j.apmr.2006.01.015

Snyder, P.J., Aniskiewicz, A.S. y Snyder, A.M. (1993). Quantitative MRI correlates and diagnostic utility of multimodal measures of executive control in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 18.

Solari, A., Filippini, G., Gasco, P., Colla L, Salmaggi, A., La Mantia, L., Farinotti, M., Eoli, M., y Mendozzi, L. (1999). Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology*; 52: 57–62.

Solari, A., Motta, A., Mendozzi, L, Pucci, E., Forni, M., Mancardi, G., y Pozzilli C; CRIMS Trial. (2004). Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: A randomized, double-blind controlled trial. *J Neurol Sci* 2004; 222: 99-104. doi:10.1016/j.jns.2004.04.027.

Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer, H., Kutzelnigg, A., Ritter, S., Golaszewski, S., Iglseder, B. & Ladurner, G. (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*, 125; 1275-1282.

Storr, L.K., Sorensen, P.S. y Ravnborg, M. (2006). The efficacy of multidisciplinary rehabilitation in stable multiple sclerosis patients. *Mult Scler*; 12: 235–242. doi: 10.1191/135248506ms1250oa.

Strober, L., Englert, J., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Rao, S. y Benedict, R.H.B. (2009). Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: Comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Cognitive Function inMS. *Multiple Sclerosis* 15, 1077–1084.
doi:10.1177/1352458509106615.

Swirsky-Sacchetti, T., Mitchell, D.R., Seward, J., Gonzales, C., Lublin, F., Knobler, R. y Field, H.L. (1992). Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 42: 1291–1295.

Thickbroom, G.W., Sacco, P., Faulkner, D.L., Kermode, A.G. y Mastaglia, F.L. (2008). Enhanced corticomotor excitability with dynamic fatiguing exercise of the lower limb in multiple sclerosis. *J Neurol*; 255:1001–1005. doi: 10.1007/s00415-008-0818-6

Thomas P.W., Thomas S., Hillier C., Galvin K., y Baker R. (2008). Intervenciones psicológicas para la esclerosis múltiple. *Cochrane Plus, Número 4*. ISSN 1745-9990.

Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R. Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004431. doi: 10.1002/14651858.CD004431.pub2.

Thornton A.E., Raz N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*; 11 (3):357-66.

Tintoré M., Rovira A., Martínez M.J., Rio J., Díaz-Villoslada P., Brieva L., Borrás C., Grivé E., Capellades J. Y Montalban X. (2000). *American Journal of Neuroradiology*; 21(4): 702-6.

Tomassini, V., Pozzilli, C., Onesti, E., Pasqualetti, P., Marinelli, F., Pisani, A., y Fieschi, C. (2004). Comparison of the effects of acetyl Lcarnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci* 218:103–108. doi: 10.1016/j.jns.2003.11.005.

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Trojano, M., Paolicelli, D., Tortorella, C., Iaffaldano, P., Lucchese, G., Di Renzo, V. y D’Onghia, M. (2011). Natural history of Multiple Sclerosis: Have available therapies impacted long-term prognosis? *Neurologic Clinics*; 29: 309-321.
doi:10.1016/j.ncl.2010.12.008
- Turner, A.P., Williams, R.M., Bowen, J.D., Kivlahan, D.R. y Haselkorn, J.K. (2006). Suicidal ideation in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 87:1073–1078.
doi:10.1016/j.apmr.2006.04.021.
- Van den Burg, W., van Zomeren, A.H., Minderhoud, J.M., Prange, A.J.A. y Meijer, N.S.A. (1987). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol*, 44: 494–501.
- Van Der Does, A.J.W. (2002). BDI-II Manual: The Dutch Version of the Beck Depression Inventory. 2nd edition. Enschede: Ipskamp.
- Van der Hiele, K., Spliethoff-Kamminga, N.G., Ruimschotel, R.P., Middelkoop, H.A., y Visser, L.H. (2012). The relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2012; 19: 562–9.
doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03538.x.
- Vickey, B.G., Hays, R.D., Harooni, R., Myers, L.W. y Ellison, G.W. (1995). A health-related quality of life for multiple sclerosis. *Qual Life Res*, 4, 187-206.
- Vleugels L., Lafosse C., van Nunen A., Nachtergaele S., Ketelaer P., Charlier M., y Vandebussche E. (2000). Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Mult Scler*; 6 (4):241-54. doi: 10.1177/13524585000600406.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

- Vogt, A., Kappos, L., Calabrese, P., Stöcklin, M., Gschwind, L., Opwis, K., y Penner, I.K. (2009). Working memory training in patients with multiple sclerosis - comparison of two different training schedules. *Restor Neurol Neurosci.*; 27(3):225-35. doi: 10.3233/RNN-2009-0473.
- Weinstock-Guttman, B., Baier, M., Park, Y., Feichter, J., Lee-Kwen, P., Gallagher, E., Venkatraman, J., Meksawan, K., Deinehert, S., Pendergast, D., Awad, A.B., Ramanathan, M., Munschauer, F., y Rudick R. (2005). Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*; 73: 397–404. doi:10.1016/j.plefa.2005.05.024.
- Weisz, J. R., Weersing, V. R., y Henggleler, S. W. (2005). Jousting with straw men: comment on Westen, Novotny and Thompson-Brenner (2004). *Psychological Bulletin*, 131, 418e426. discussion 427e433. doi:10.1037/0033-2909.131.3.418.
- Wingerchuk, D.M., Noseworthy, J.H. and Lucchinetti, C.F. (2001). Multiple Sclerosis: Current pathophysiological concepts. *Lab Invest*; 8: 263-281.
- Wu, G.F. y Alvarez, E. (2011). The immunopathophysiology of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics* 29, 257–278. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.009.
- Zigmon, A.S. y Snaith, R.P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.
- Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa G., Sorbi S., Portaccio E. y Amato M.P. (2010). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 16: 62–67.
- Zivadinov, R., Iona, L., Monti-Bragadin, L., Bosco, A., Jurjevic, A., Taus, C., Cazzato and C and Zorzon M. (2003). The use of standardized incidence and prevalence rates in

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

epidemiological studies of multiple sclerosis. A meta-analysis study, *Neuroepidemiology* 22, 65–74. doi: [67107](https://doi.org/10.1159/00031107).

Zorzon, M., deMasi, R., Nasuelli, D., Ulkmar, U., Pozzi Mucelli, R., Cazzato, G., Bratina, A. y Zivadinov, R. (2001). Depression and anxiety in multiple sclerosis: A clinical and MRI study in 95 subjects, *Journal of Neurology* 248, 416–421.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

III. APÉNDICE

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

APÉNDICE A. Curso de la Esclerosis Múltiple y opciones terapéuticas.

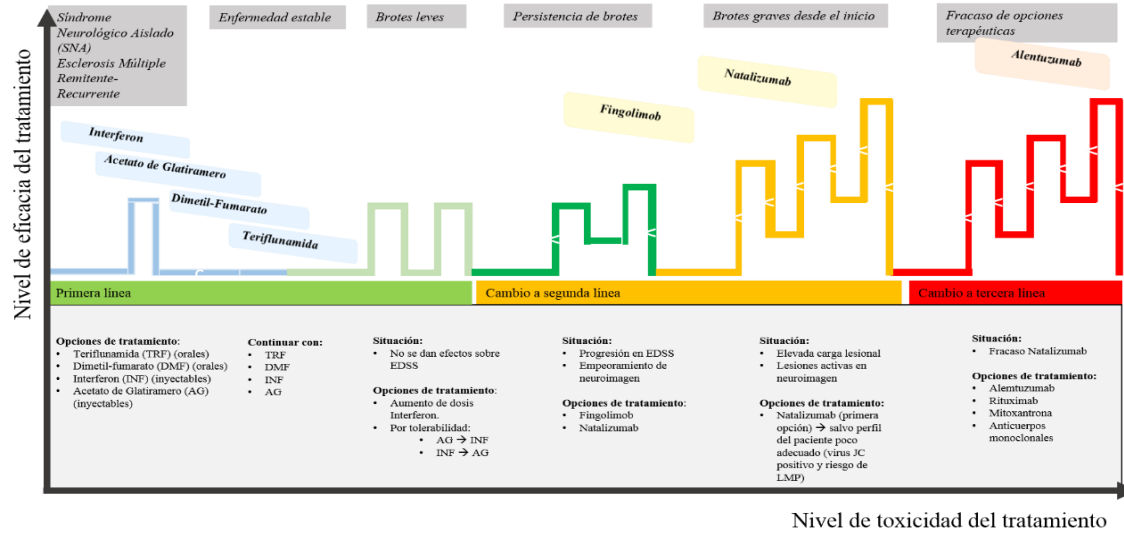


Figura A1. Gráfica de relación de eficacia del tratamiento Modificador del Curso de la EM y niveles de toxicidad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tabla A1. Tratamientos Modificadores de la Esclerosis Múltiple. Pautas de administración, vía, indicación, tipo de seguimiento y relación de efectos secundarios.

FMDE	Posología	Vía	Indicación	Seguimiento	Efectos secundarios relevantes descritos en ficha técnica
INTERFERON B 1B	<ul style="list-style-type: none"> • 250µg/ 48h. 	Subcutánea	<ul style="list-style-type: none"> • SNA • EMRR • SP con brotes 	<ul style="list-style-type: none"> • Función del tiroides. • Fórmula leucocitaria. • Recuento plaquetario. • Pruebas de función hepática. • Anticuerpo antiinterferon. 	<ul style="list-style-type: none"> • Flu-like • Reacción local • Elevación encimas hepáticas • Linfopenia • Depresión • Suicidio • Psicosis • Reacciones anafilácticas • Enfermedades autoinmunes • S. urémico hemolítico • Necrosis en punto de inyección
ACETATO DE GLATIRÁMERO	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/24h. • 40 mg/3 veces semanal 	Subcutánea	<ul style="list-style-type: none"> • SNA • EMRR 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Pruebas de función hepática 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción local • Dolor • Lipodistrofia, necrosis sc. • Reacción sistémica: enrojecimiento, tirantez torácica, disnea, palpitaciones.
DIMETILFUMARATO	<ul style="list-style-type: none"> • 240 mg/12h. 	Oral	<ul style="list-style-type: none"> • EMRR 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti VJC • Analítica previa 6 meses antes • Hemograma completo cada 6 meses • Función renal y hepática de 3-6 meses de tratamiento y después cada 6 meses a partir del 12 mes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Flushing • Alteraciones GI • Elevación transaminasas • Linfopenia • Infecciones: LMP

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

				<ul style="list-style-type: none"> Disminución de linfocitos de un 30% basal. 	
INMUNOSUPRESORES					
AZATIOPRINA	<ul style="list-style-type: none"> 2,5mg/kg/día o según niveles de TPMT 	Oral	<ul style="list-style-type: none"> EMRR 	<ul style="list-style-type: none"> TPMT dosificación correcta. Recuento sanguíneo. (VCM)/primeras 8 semanas Función renal y hepática Seguimiento 1 cada 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones de hipersensibilidad Incremento VCM y leucopenia Infecciones Náuseas Vómitos Pancreatitis Hepatotoxicidad Neumonitis reversible Pérdida de cabello
MITOZANTRONA	<ul style="list-style-type: none"> 12 mg/m² cada 3 meses. Dosis límite 140mg/m² 	Intravenoso	<ul style="list-style-type: none"> EMRR alta actividad EMSP con brotes frecuentes 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo Función hepática renal Ecocardiografía y electrocardiograma Seguimiento después de haber suprimido el tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> Coloración azul de esclera y orina Necrosis en extravasación Infecciones Tumores Leucemias Cardiotoxicidad 12% infertilidad
NATALIZUMAB	<ul style="list-style-type: none"> 300mg/ 4 semanas 	Intravenoso	<ul style="list-style-type: none"> EMRR de rápida evolución no respondedor a 1ª línea 	<ul style="list-style-type: none"> Anti VJC semestrales Anti Natalizumab confirmatorio a las 6 semanas Hemograma (aumento de linfocitos, monocitos, basófilos, eritrocitos, eosinófilos (35-40%)/ 3 meses Función renal, hepática y tiroidea/ 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones LMP Encefalitis herpética Hipersensibilidad Cefalea Fatiga

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

TESIS DOCTORAL


TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

FINGOLIMOD	<ul style="list-style-type: none"> 0,5 mg/día 	Oral	<ul style="list-style-type: none"> EMRR de rápida evolución no respondedor a 1ª línea 	<ul style="list-style-type: none"> Función hepática y bilirrubina 1,3,6,9 y 12 meses y después cada 6 meses Hemograma, recuento de linfocitos y suspender si linfocitos absolutos <0,2 1,3 y trimestral Control oftalmológico a los 3 meses (edema de mácula) Control de tensión arterial 	<ul style="list-style-type: none"> Bradiarritmias Linfopenia (LA <0,2) Edema de mácula Infecciones Hipertransaminasemia HTA, PRES, alteración respiratoria
TERIFLUNOMIDA	<ul style="list-style-type: none"> 14mg/día 	Oral	<ul style="list-style-type: none"> EMRR 	<ul style="list-style-type: none"> Presión arterial Perfil hepático cada 2 semanas/ primeros 6 meses y después cada 8 semanas Hemograma y función renal/3-6 meses 	<ul style="list-style-type: none">
ALENTUZUMAB	<ul style="list-style-type: none"> 1º ciclo: 12mg/día (5días) (60mg total) → primer año 2º ciclo: 12mg/día (3 días) (36 mg) → 2º año. 	Intravenoso	<ul style="list-style-type: none"> EMRR activa 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma, creatina, orina microscópica mensual los primeros 6 meses y luego trimestral. Función tiroidea trimestral. 	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones infusionales: rash, cefalea, náuseas, y escalofríos. Infecciones, reacciones autoinmunes tardías, tiroiditis, púrpura trombocitopenica idiopática, glomerulonefritis.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

APÉNDICE B. Aprobación de Comité Ético y Consentimiento informado.


Servicio Canario de la Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CANDELARIA

Informe Dictamen Protocolo Favorable
PI Biomédica
C.P. MO - C.I. PI-60/14

29 de enero de 2015

CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Inmaculada Plasencia García
Secretaría del CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria en su reunión del día 27/01/2015, acta 01/15 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "Intervención psicológica en la Esclerosis Múltiple: Eficacia en el tratamiento de la sintomatología ansioso-depresiva y el deterioro cognitivo"

Código Promotor: **Código Interno:** PI-60/14
Investigador principal: TERESA OLIVARES PEREZ


2º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se cumple la legislación aplicable.

3º. Por lo que este CEIC emite un **Aprobado**

Lo que firmo en Santa Cruz de Tenerife, a 29 de enero de 2015

Fdo:

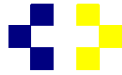


Secretaría del CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Candelaria - Otra Página 1 de 1
Ctra. Del Rosario, 145 3ª planta Santa Cruz de Tenerife 38010 Tenerife, S.C. España
Tel. 922 60 2188 Fax. 922 60 2188 Correo electrónico ceichunsc.scs@gobiernodecanarias.org

Figura B1. Certificado emitido por el Comité Ético del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21



Apéndice B2. Consentimiento Informado.

Título del estudio: APLICACIÓN DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN CLÍNICA EN PSICOLOGÍA DE LA SALUD.

Nombre de los investigadores: Hernández Pérez Miguel Ángel, Van den Weygaert Villar Claudia, Olivares Pérez Teresa, Bermúdez Hernández Moisés.

Centro de investigación: Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (H.U.N.S.C.)

Estimado Paciente:

Su médico le invita a participar en un programa de intervención clínica de psicología de la salud de pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) en colaboración con la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna. Antes de que decida su participación, es importante que comprenda los motivos por los cuales se realiza este estudio y en qué consistirá.

Tómese el tiempo que necesite y lea atentamente la información de éste documento que le presenta su médico o el psicólogo que llevará a cabo el estudio investigación, y asegúrese de haberla comprendido bien. Coméntela con sus personas de confianza si lo desea.

Si algo no le queda claro o si desea recibir más información, no dude en preguntar.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria, pudiendo rechazar su participación o abandonar el mismo en cualquier momento y sin tener que dar por ello ninguna explicación. En este caso nunca se verá afectado el tratamiento que usted está recibiendo para su enfermedad, ni existirá merma alguna en la calidad de la asistencia por parte de su médico.

Introducción:

La esclerosis múltiple puede afectar a muchos aspectos de su esfera vital. Uno de los que ahora nos ocupa abordar con mayor exhaustividad son **los problemas emocionales (ansiedad y depresión)**, muy habituales en personas con EM. Por norma general, estos problemas han sido menos explorados, específicamente, en lo que compete a su tratamiento desde un marco **psicoterapéutico (no farmacológico)**. No obstante, la ansiedad y la depresión tiene una importante repercusión en todo lo que rodea a su vida y más aún sobre el trascurso y evolución de su enfermedad.

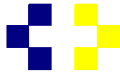
Por otro lado, **El deterioro cognitivo** afecta entre el 40-65% de los pacientes con EM. Si bien, aunque en la mayoría de los casos es de carácter leve, puede tener importantes implicaciones en la integración social y laboral. De la misma forma que sucede con otros síntomas de la EM, las dificultades cognitivas *varían mucho* de una persona a otra. Los cambios más comunes suelen incluir **dificultades con la memoria y el aprendizaje, con la atención y concentración, con la resolución de**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por:	Fecha:
MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21



problemas y dificultades para encontrar la palabra adecuada para expresarse. Estos síntomas pueden ser preocupantes, por ello disponer de la información y atención adecuada es la mayor protección.

OBJETIVOS INICIALES DEL ESTUDIO:

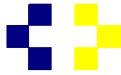
- 1) El objetivo de este estudio de intervención es **mejorar la salud mental** de sus participantes, aliviar los síntomas relacionados con el deterioro cognitivo y las dificultades emocionales (ansiedad y depresión), facilitar la expresión verbal, mejorar las relaciones con los demás, potenciar las características personales favorables, facilitar la comprensión de las propias dificultades y en definitiva **aumentar la calidad de vida**.
- 2) El planteamiento de intervención será **GRUPAL**, y se armarán en función de la **similitud** de características psicológicas y de evolución de la enfermedad. Lo que le permitirá entrar en contacto con personas viviendo sus mismas circunstancias.
- 3) Previo a formar parte del tratamiento psicológico, serán necesarias al menos **3 SESIONES** de **EVALUACIÓN PSICOLÓGICA**. Donde el psicólogo que llevará a cabo el estudio de investigación obtendrán una "imagen" clara de su estado mental. Esto nos permitirá conocer de forma objetiva y veraz sus fortalezas y debilidades, para así procurarle una ayuda acorde a su demanda.
- 4) Las sesiones de evaluación se espaciarán a razón de una por semana hasta su finalización. De no ser completadas, **no podrá ser INCLUIDO/A** al tratamiento.
- 5) Antes de comenzar el tratamiento se contactará con usted y será informado/a debidamente de las características del mismo. Haciendo todo lo posible por resolver sus dudas respecto al tratamiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21



Servicio Canario de la Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO
NTRA. SRA. DE CANDELARIA

Procedimiento y riesgos del estudio:

Participar en este estudio **no va a suponer** para usted la **toma de ninguna medicación**.

Para el estudio recogeremos datos sobre antecedentes médicos, el uso de medicaciones, su estado de salud, imágenes de RM, y cuestionarios autoinformados. Esta información se almacenará y se transferirá de forma estrictamente anónima, lo que quiere decir que nadie podrá relacionar estos datos con Usted personalmente. Su identidad también permanecerá confidencial si se publican los resultados del estudio. (Ley de protección de datos de carácter personal 15/1999 de 13 de diciembre)

Para cualquier información adicional puede ponerse en contacto con su médico o el psicólogo que llevará a cabo el estudio:

Yo, el abajo firmante, he explicado íntegramente al paciente D./Dña. _____ los detalles de este estudio tal como viene descrito.

Nombre del médico/psicólogo:

Firma del médico/psicólogo:

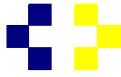
En _____, a _____ de _____ del 2014.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROGRAMA

Yo,

_____ (Nombre y apellidos del participante del estudio escritos por el paciente)

He leído la hoja de información sobre el estudio que me han entregado.

Lo he comentado con el médico/psicólogo que llevará a cabo el estudio de investigación _____, contestando a mis preguntas de forma satisfactoria:

- He sido informado/a de los objetivos del estudio y he podido realizar cualquier consulta al respecto.
- Mi participación en el estudio es voluntaria y soy libre de abandonarlo en **cualquier momento** aunque manifiesto mi intención de colaborar hasta la finalización del mismo.
- He sido informado/a de que **mis datos serán confidenciales** y que sólo podrán acceder a ellos los investigadores de este estudio.
- Autorizo a los investigadores a **recoger datos de mi historial médico**, únicamente para los objetivos del estudio.
- Estoy de acuerdo en participar en el estudio

En estas condiciones anteriores, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para el uso de los datos de manera anónima tanto en este estudio, como en otros futuros.

Fecha	Nombre y Apellidos del participante	Firma del participante

Fecha	Nombre y Apellidos del investigador	Firma del investigador

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

APÉNDICE C. Esquema de intervenciones (sesiones, secuencia temporal y material).

Tabla C1. Paquete terapéutico de terapia Cognitivo-Conductual.

Hoja de ruta Terapia Cognitivo-Conductual		Material	Sesiones	Funciones a trabajar	Material
Sesiones	Funciones a trabajar				
Sesión I	Establecimientos de objetivos y contenido del programa <ul style="list-style-type: none"> ✓ Información sobre síntomas, causas y tratamientos ✓ Técnicas a desarrollar durante el tratamiento, y dinámica de las sesiones ✓ Iniciar cohesión grupal ✓ Trabaja expectativas (actitud de afrontamiento positiva) 	Cuaderno 1 Resumen de la sesión, esquema de psicoeducación y registro de evolución de síntomas.	Sesión VIII	Reestructuración cognitiva <ul style="list-style-type: none"> ✓ El sentido de las emociones (papel adaptativo) ✓ Aprender mediante experiencia directa la secuencia del modelo ABC 	Cuaderno 8 Registros (relajación y evolución de síntomas), registro de pensamientos
Sesión II	Estrategias de afrontamiento ("comprender para cambiar") <ul style="list-style-type: none"> ✓ Integrar el modelo triple de respuesta, mecanismos de mantenimiento del problema ✓ Trabajar técnica de control de activación (respiración) ✓ Aprender a registrar (evolución de síntomas y relajación) 	Cuaderno 2 Registros (relajación y evolución de síntomas), información resumen sobre esquemas de afrontamiento (modelo de respuesta)	Sesión IX	Reestructuración cognitiva <ul style="list-style-type: none"> ✓ Reforzar la práctica de registros de pensamientos ✓ Enseñar criterios de racionalidad ✓ Pensamientos distorsionados 	Cuaderno 9 Registros (relajación y evolución de síntomas), pautas sobre criterios de racionalidad y pensamientos distorsionados
Sesión III	Regulación de la activación psicofisiológica. <ul style="list-style-type: none"> ✓ Recopila de registro sobre respiración (trabaja sobre las dificultades y experiencias) ✓ Práctica guiada (regular la frustración, sobre registrar, reforzar) 	Cuaderno 3 Registros (relajación y evolución de síntomas), hoja resumen de relajación (beneficios, pautas importantes para la práctica, falsas creencias sobre la relajación)	Sesión X	Habilidades sociales <ul style="list-style-type: none"> ✓ Claves de la comunicación (verbal y no verbal) y estilos comunicativos ✓ Técnicas de habilidades básicas en asertividad 	Cuaderno 10 Registros (relajación y evolución de síntomas), ficha de habilidades sociales básicas.
Sesión IV	Foco de atención <ul style="list-style-type: none"> ✓ Introducción a la regulación del foco atencional (sociales, técnicas de bajo nivel y mayor nivel) 	Cuaderno 4 Registros (relajación y evolución de síntomas), ejercicios prácticos para la regulación del foco (uso de los sentidos, relaciones personales, recuerdos)	Sesión XI	PROGRAMACIÓN DE LA PRACTICA <ul style="list-style-type: none"> ✓ Repaso de técnicas ✓ Trabajar el plan de entrenamiento semanal con objetivos para cada semana 	Cuaderno 11 Registros para 1 mes de práctica, registro de evolución de síntomas para un mes (descubran progresos y fluctuaciones en el mes)
Sesión V	Alimentación y sueño <ul style="list-style-type: none"> ✓ Alimentos implicados en la ansiedad y depresión ✓ Pautas de higiene de sueño 	Cuaderno 5 Registros (relajación y evolución de síntomas), resumen sobre beneficios de alimentación y sueño (pautas fundamentales), planillas de alimentos favorables con programación de dieta	Sesión XII	SEGUIMIENTO <ul style="list-style-type: none"> ✓ Repaso de técnicas ✓ Trabajar sobre volumen de práctica y dificultades (controlar la habituación, rigidez de la práctica y reforzar la generalización) 	Sin registros
Sesión VI	Activación conductual <ul style="list-style-type: none"> ✓ Comenzar el estado de ánimo. Mecanismo de la depresión y consentir metas vitales ✓ Implicarse en el registro de actividades agradables, que los pacientes experimenten la dependencia del estado de ánimo 	Cuaderno 6 Registros (relajación y evolución de síntomas), ejercicios para determinar objetivos generales (valores) y particulares a corto plazo, registros de actividades con propósitos mínimos semanales	Sesión **	SEGUIMIENTO INDIVIDUAL (6 meses) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evaluación y estado general (escalamiento del problema y nivel de confianza) ✓ Control de integración de técnicas 	Sin registros
Sesión VII	Parada de pensamiento y autoinstrucciones <ul style="list-style-type: none"> ✓ Resumen de técnicas en tarjetas (estructurar los diálogos internos cotidianos) ✓ Enseñar método de control de eventos internos con señal condicionada (palabra más golpe con goma elástica) y encadenar con técnicas consolidadas 	Cuaderno 7 Registros (relajación y evolución de síntomas), pautas de parada del pensamiento (ejercicios para determinar eventos privados a parar, elección de la palabra a condicionar y pautas de uso), realización de tarjetas guía de autoinstrucciones	Sesión **	SEGUIMIENTO INDIVIDUAL (6 MESES) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evaluación y estado general (escalamiento del problema y nivel de confianza) ✓ Control de integración de técnicas ✓ <i>Feedback cambios en el tiempo psicológico</i> 	Sin registros

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGVEvImN

Firmado por: MOISES BERMEDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Tabla C2. Paquete terapéutico de Regulación Psicofisiológica.

Sesiones	Funciones a trabajar	Material de trabajo
Sesión I	<p>Establecimiento de objetivos y contenidos de programa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Información de síntomas y causas. ✓ Técnicas a trabajar durante el programa y dinámica de las sesiones. ✓ Inicio de la cohesión de grupo. ✓ Trabajar Expectativas (actitud de afrontamiento positiva). 	Cuaderno 1: Información sobre el programa. Gráficas/chequeo evolución de la enfermedad.
Sesión II	<p>Estrategias de afrontamiento (“comprender para cambiar”).</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Comprender los modelos de mantenimiento del problema. ✓ Trabajo de técnicas para el control de la respiración. ✓ Familiarizarse con el sistema de registros. 	Cuaderno 2: Información sobre estrategias de afrontamiento. Modelos de enfrentamiento al estrés. Registros de respiración. Gráfica/chequeo de evolución de la enfermedad.
Sesión III	Técnica de Tensión-Distensión.	Cuaderno 3: Información sobre nivel 1 de entrenamiento. Registros de respiración. Gráfica/chequeo de evolución de la enfermedad.
Sesión IV	Técnica de Inducción Directa.	Cuaderno 4: Información sobre nivel 2 de entrenamiento. Registros de respiración. Gráfica/chequeo de evolución de la enfermedad.
Sesión V	Técnica de Relajación Diferencial.	Cuaderno 5: Información sobre nivel 2 de entrenamiento. Registros de respiración. Gráfica/chequeo de evolución de la enfermedad.
Sesión VI	Técnicas de control autógeno (regulación de la respiración, cardíaca, muscular, etc.).	Cuaderno 6: Información sobre nivel 3 de entrenamiento. Registros de respiración. Gráfica/chequeo de evolución de la enfermedad.
Sesión VII	Toma de Consciencia Sensorial.	Cuaderno 7: Información sobre nivel 4 de entrenamiento. Registros de respiración. Gráfica/chequeo de evolución de la enfermedad.

Sesión VIII	Técnicas de Autosugestión.	Cuaderno 8: Información sobre nivel 4 de entrenamiento. Registros de respiración. Gráfica/chequeo de evolución de la enfermedad.
Sesión IX	Técnicas de Imaginación.	Cuaderno 9: Información sobre nivel 5 de entrenamiento. Registros de respiración. Gráfica/chequeo de evolución de la enfermedad.
Sesión X	Técnicas de Meditación.	Cuaderno 10: Información sobre nivel 5 de entrenamiento. Registros de respiración. Gráfica/chequeo de evolución de la enfermedad.
Sesión XI	Programación de práctica rutinaria. Compromiso de entrenamiento.	Cuaderno 11: Calendario de programación de actividades. Esquema de entrenamiento. Registros de relajación. Gráficas/chequeo de evolución de la enfermedad.
Sesión XII	Seguimiento. Prevención de recaídas.	Cuaderno 12: Cuaderno sobre información de progresos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

APÉNDICE D. Variables registradas durante el estudio.

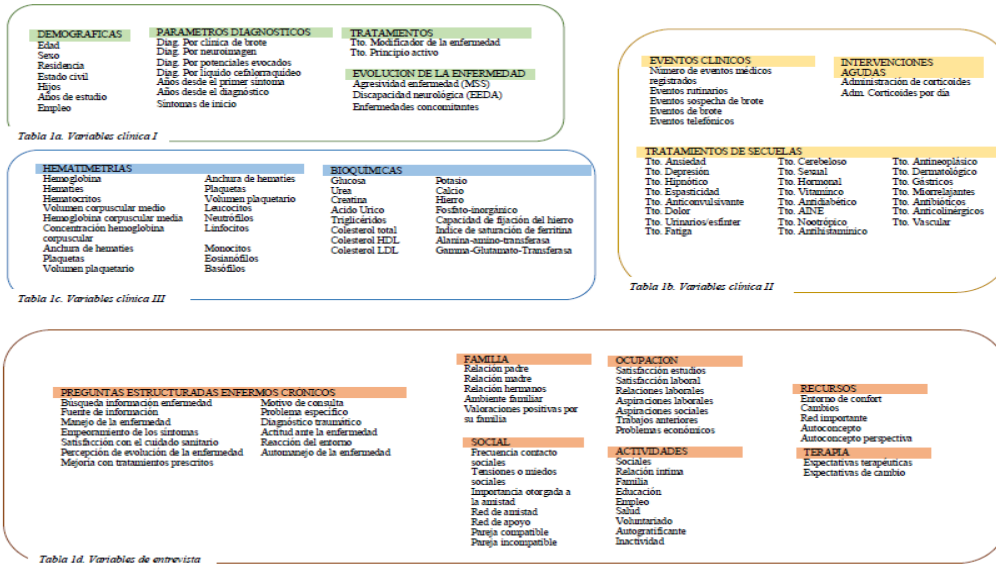


Figura D1. Variables clínicas registradas durante el estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042	Código de verificación: tGvEvlmN
Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

APÉNDICE E. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA (DETERIORO COGNITIVO Y SINTOMAS DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN).

Tabla E1. Rendimiento de los pacientes en Verbal Selective Reminding Test (SRT) (estadístico descriptivo de frecuencias).

Curva de aprendizaje verbal										
	SRT(t)		LTS		CLTR		Rec.		LP	
Rendimiento	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%
Optimo	33	21,6	26	17,1	4	2,6	0	0	24	15,7
Normal	107	69,9	115	75,7	102	66,7	142	92,8	111	72,5
Tendencia(-)	4	2,6	4	2,6	28	18,3	0	0	10	6,5
Dificultad	6	3,9	6	3,9	12	7,8	7	4,6	5	3,3
Alterado	3	2,0	1	0,7	7	4,6	4	2,6	3	2,0

Nota:
SRT(t): recuerdo total en la curva de aprendizaje
LTS:
CLTR: consistencia en el recuerdo
Rec: reconocimiento
LP: largo plazo

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Tabla E2. Rendimiento de los pacientes en 10/36 Spatial Recall Test (SPART) (estadístico descriptivo de frecuencias).

Curva de aprendizaje visuoespacial						
	SPART(t)		SPART(lp)		SPART(rec)	
Rendimiento	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%
Optimo	4	2,6	1	0,7	0	0
Normal	100	65,4	83	54,6	134	87,6
Tendencia(-)	11	7,2	12	7,9	0	0
Dificultad	16	10,5	15	9,9	0	0
Alterado	22	14,4	41	27,0	19	12,4

Nota:
SPART(t): recuerdo total en la curva de aprendizaje
SPART(lp): largo plazo
SPART(rec): reconocimiento

Tabla E3. Rendimiento de los pacientes en Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (estadístico descriptivo de frecuencias).

Velocidad de procesamiento (SDMT)		
Total		
Rendimiento	Fr.	%
Optimo	11	7,2
Normal	94	61,4
Tendencia(-)	15	9,8
Dificultad	12	7,8
Alterado	21	13,7

Tabla E4. Rendimiento de los pacientes en Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (estadístico descriptivo de frecuencias).

Prueba de atención compleja (PASAT)								
	PASAT3a		PASAT3d		PASAT2a		PASAT3d.	
Rendimiento	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%
Optimo	4	2,6	0	38,6	0	0	2	1,3
Normal	100	65,4	59	12,4	61	39,9	43	28,1
Tendencia(-)	12	7,8	19	19	20	13,1	26	17
Dificultad	17	11,1	29	29,4	33	21,6	33	21,6
Alterado	20	13,1	45	0,7	39	25,5	49	32,0

Nota:

PASAT3a: acierto en prueba a 3 segundos de intervalo entre estímulos

PASAT3d: díadas totales

PASAT2a: acierto en prueba a 2 segundos de intervalo entre estímulos

PASAT2d: díadas totales

Tabla E5. Rendimiento de los pacientes en Controlled Oral Word Association Test (COWAT) (FAS/TER) (estadístico descriptivo de frecuencias).

Fluidez Verbal (FAST + COWAT)				
Total				
Rendimiento	Fr.	%	Fr.	%
Optimo	1	0,7	5	3,3
Normal	94	61,4	84	54,9
Tendencia(-)	24	15,7	15	9,8
Dificultad	18	11,8	16	10,5
Alterado	16	10,5	33	21,6

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Tabla E6. Índices Neuropsicológicos elaborados sobre puntuaciones de la BRB-N (estadístico descriptivo de frecuencias).

Índices Neuropsicológicos												
	A.V.		A.Vs.		I.G.M.		M.T.		E.P.		F.E.	
	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%
Rendimiento	6	3,9	0	0	1	0,7	0	0	3	2,0	2	1,3
Optimo	133	86,9	113	73,9	133	86,9	67	43,8	91	59,5	95	62,1
Normal	9	5,9	19	12,4	10	6,5	30	19,6	19	12,4	16	10,5
Tendencia(-)	4	2,6	3	2,0	4	2,6	23	15,0	16	10,5	19	12,4
Dificultad	1	0,7	18	11,8	5	3,3	33	21,6	24	15,7	21	13,7
Alterado	Nota:											
	A.V.: Aprendizaje Verbal											
	A.Vs.: Aprendizaje Visual											
	I.G.M.: Índice General de Memoria											
	M.T.: Memoria de Trabajo											
	E.P.: Eficacia de Procesamiento											
	F.E.: Función Ejecutiva											

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

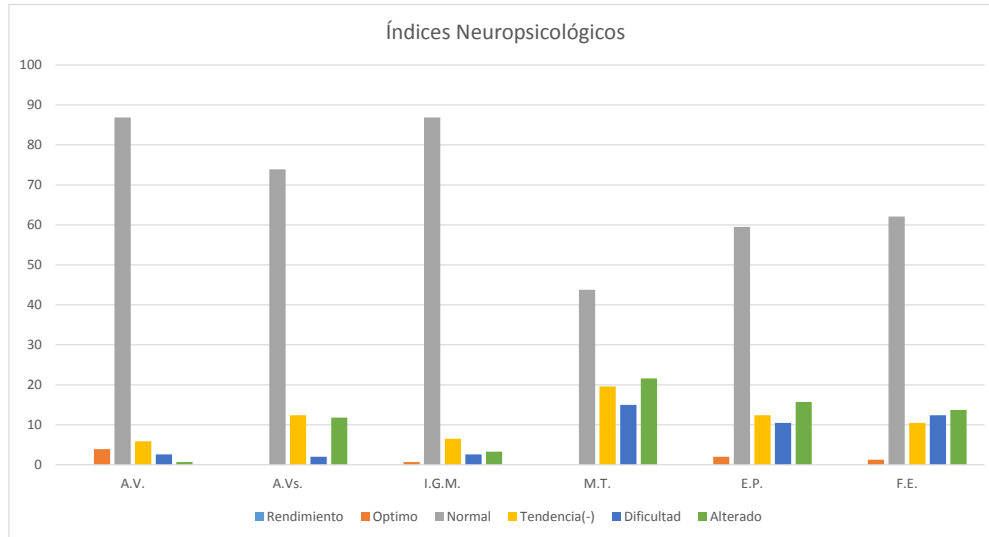


Figura E1. Gráfica sobre prevalencia de Deterioro Cognitivo por funciones en la muestra del estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

Tabla E8. Puntuaciones registradas en la prueba Symton Check List-90-R en la muestra (estadístico descriptivo de frecuencias).

Chequeo de Síntomas (SCL-90-r)																				
	Soma.		Obs.		Interpers.		Dep.		Ans.		Host.		Fob.		Parano.		Pisc.		S.P.	
Rendimiento	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%
Óptimo	0	0	4	2,9	2	1,5	0	0	3	2,2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2,2
Normal	70	51,1	71	51,8	93	67,9	72	52,6	89	65,0	103	75,2	96	70,1	108	78,8	87	63,5	67	48,9
Tendencia(-)	12	8,8	10	7,3	8	5,8	13	9,5	9	6,6	12	8,8	12	8,8	13	9,5	13	9,5	11	8,0
Dificultad	13	9,5	14	10,2	11	8,0	10	7,3	10	7,3	8	5,8	7	5,1	9	6,6	11	8,0	21	15,3
Alterado	42	30,7	38	27,7	23	16,8	42	30,7	26	19,0	14	10,2	22	16,1	7	5,1	26	19,0	35	25,5

Nota:

Soma.: Somatizaciones (conversión de una tensión psíquica en daño físico)

Obs.: Obsesión-Compulsión (descontrol del pensamiento)

Interpers.: Sensibilidad Interpersonal (sentimientos de inadecuación cuando está frente al resto de personas)

Dep.: Depresión

Ans.: Ansiedad

Host.: Hostilidad

Fob.: Ansiedad Fóbica

Host.: Hostilidad

Parano.: Ideación Paranoide (alto nivel de suspicacia)

Pisc.: Psicoticismo

S.P.: Síntomas Positivos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.

Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

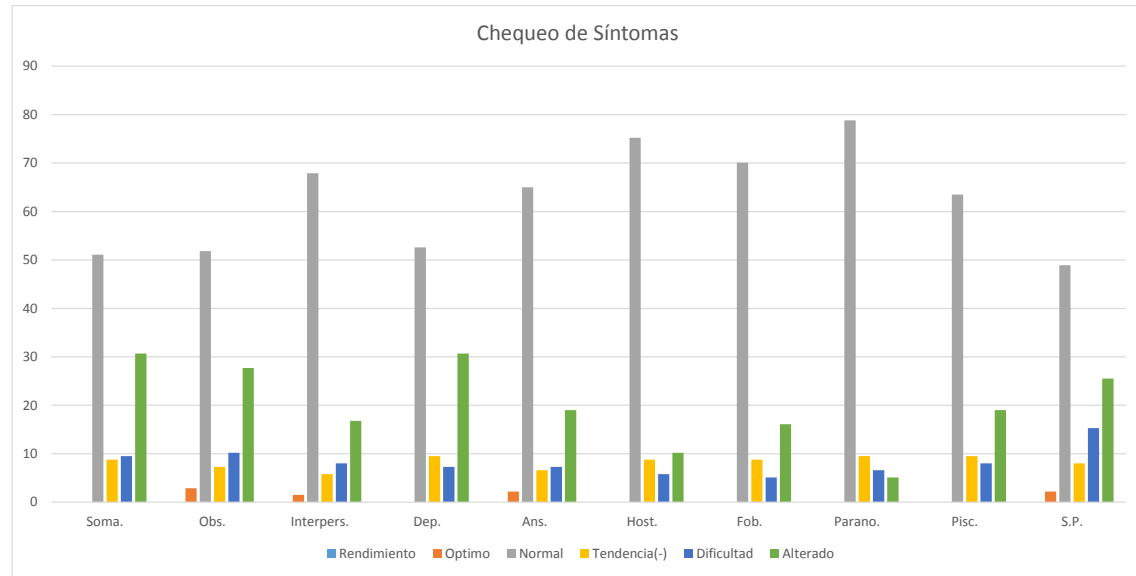


Figura E2. Gráfica sobre prevalencia de síntomas en la muestra del estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

Tabla E9. Puntuaciones registradas en el Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad en la muestra (estadístico descriptivo de frecuencias).

Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (ISRA)																
	Glob.		Cog.		Fis.		Mot.		S.Ev.		S.Int.		Fob.		S.V.C.	
	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%
Ausente	26	18,6	25	19,7	24	17,1	35	25,0	23	16,4	37	26,4	34	24,3	14	10,0
Marcada	26	18,6	18	12,9	28	20,0	19	13,6	26	18,6	20	14,3	19	13,6	15	10,7
Moderada	20	14,3	27	19,3	20	14,3	20	14,3	22	15,7	32	22,9	29	20,7	32	22,9
Severa	45	32,1	48	34,3	47	33,6	47	33,6	39	27,9	39	27,9	45	32,1	60	42,9
Extrema	23	16,4	22	15,7	21	15,0	19	13,6	30	21,4	12	8,6	13	9,3	19	13,6

Nota:

Glob.: Ansiedad Global

Cog.: Ansiedad Cognitiva

Fis.: Ansiedad Física

Mot.: Ansiedad Motora

S.Ev.: Situaciones de Evaluación

S.Int.: Situaciones Interpersonales

Fob.: Situaciones Fóbicas

S.V.C.: Situaciones de la Vida Cotidiana

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.

Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

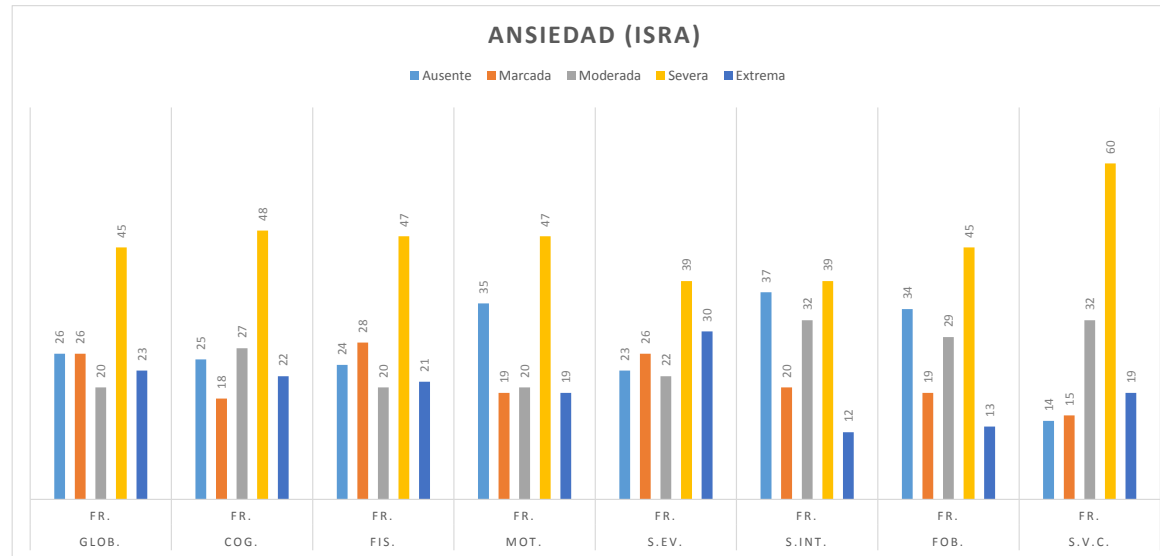


Figura E3. Gráfica sobre prevalencia de ansiedad en la muestra del estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

Tabla E10. Puntuaciones registradas en Beck Depression Inventory II (estadístico descriptivo de frecuencias).

Inventario Depresión (BDI-II)		
Total		
	Fr.	%
No Deprimido	61	43,0
Leve	16	11,3
Moderada	35	24,6
Grave	30	21,1

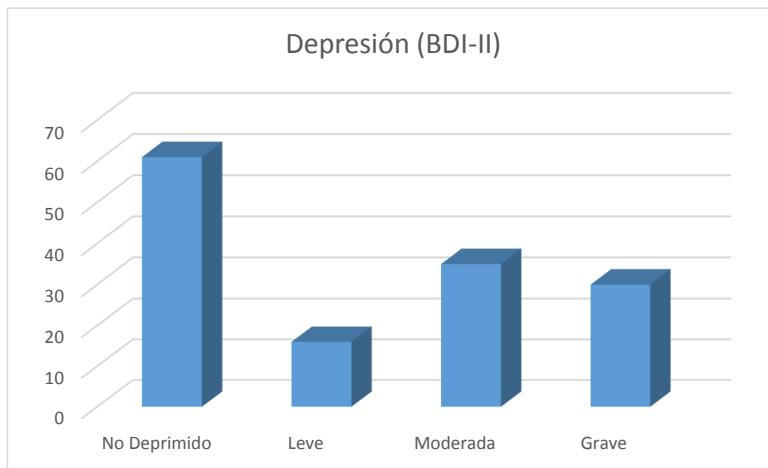


Figura E4. Gráfica sobre prevalencia de depresión en la muestra del estudio.

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Tabla E11. Puntuaciones registradas en Cognitive Triad Inventory (estadístico descriptivo de frecuencias).

Tríada Cognitiva								
	Glob.		Sm.		Mundo.		Futuro.	
	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%
Optimo	1	0,7	0	0	18	12,4	5	3,4
Normal	125	86,2	103	71,0	116	80,0	129	89,0
Tendencia(-)	12	8,3	19	13,1	6	4,1	4	2,8
Dificultad	5	3,4	17	11,7	4	2,8	4	2,8
Alterado	2	1,4	6	4,1	1	0,7	3	2,1

Nota:
Glob.: Puntuación Global
Sm.: Visión de Simismo
Mundo.: Visión del Mundo
Futuro.: Visión del Futuro

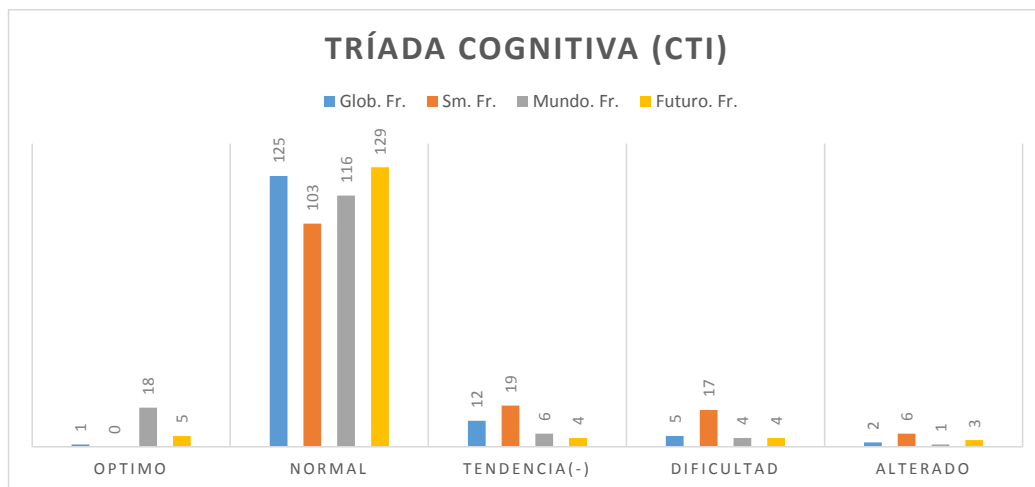


Figura E5. Gráfica sobre prevalencia de Tríada Cognitiva en la muestra del estudio.

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Tabla E12. Puntuaciones registradas en Intolerance of Uncertainty Scale (IUS) (estadístico descriptivo de frecuencias).

Escala de Intolerancia a la Incertidumbre (IUS)						
	Total		I.G.I.		I.D.I	
	Fr.	%	Fr.	%	Fr.	%
Óptimo	0	0	0	0	1	0,7
Normal	93	63,7	92	63,0	106	72,6
Tendencia(-)	14	9,6	12	8,2	10	6,8
Dificultad	13	8,9	14	9,6	10	6,8
Alterado	26	17,8	28	19,2	19	13,0

Nota:

I.G.I.: Incertidumbre Generadora de Inhibición

I.D.I.: Incertidumbre como Desconcierto o Imprevisión

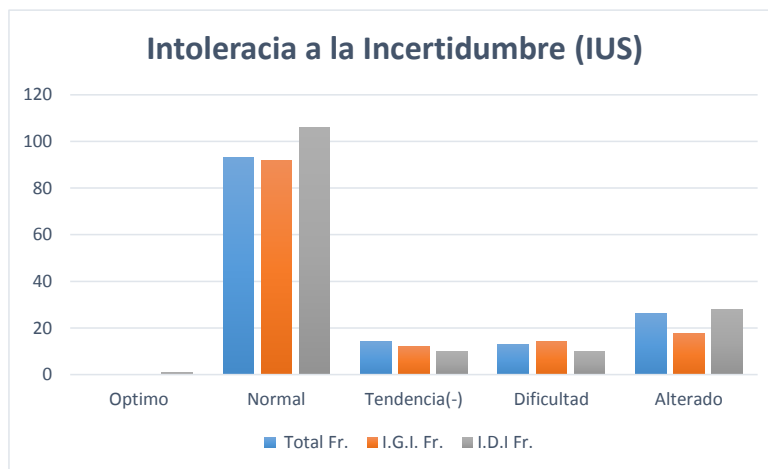


Figura E6. Gráfica sobre prevalencia de Intolerancia a la Incertidumbre en la muestra del estudio.

APÉNDICE F. Análís Random Forest para variables biomédicas.

Tabla F1. Paso a paso 1 para MSSS como VD (número de importancia).

Paso 1 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
MSQOL-54 (física)	0.58	7.14	27.61
PASAT2d	0.30	4.54	16.14
SDMT	0.25	4.49	12.06
HADS (depresión)	0.22	3.48	18.75
SRT(t)	0.16	2.79	10.14
CTI(t)	0.20	2.75	16.95
MSQOL-54 (mental)	0.13	2.07	8.01
HADS (ansiedad)	0.03	0.46	13.10
ISRA(t)	-0.07	-1.40	10.97
MSNQ	-0.13	-2.03	13.77

Tabla F2. Paso a paso 2 para MSSS como VD (número de importancia).

Paso 2 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
MSQOL-54 (física)	0.66	22.07	34.59
PASAT2d	0.44	18.96	18.29
HADS (depresión)	0.40	15.45	22.79
CTI(t)	0.21	9.13	17.78
SRT(t)	0.15	7.64	11.72
SDMT	0.16	7.42	13.30
MSQOL-54 (mental)	0.12	5.95	10.17
HADS (ansiedad)	0.00	0.08	18.58

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Tabla F3. Paso a paso 1 para EDSS como VD (número de importancia).

Paso 1 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
MSQOL-54 (física)	0.62	9.68	18.87
SRT(t)	0.49	8.86	19.57
HADS (ansiedad)	0.16	4.33	7.13
SDMT	0.14	4.17	8.32
PASAT2d	0.13	3.54	9.10
HADS (depresión)	0.12	3.47	7.11
MSQOL-54 (mental)	0.07	2.22	5.53
CTI(t)	0.01	0.22	6.98
ISRA(t)	-0.001	-0.34	6.01
MSNQ	-0.14	-4.40	5.59

Tabla F4. Paso a paso 2 para EDSS como VD (número de importancia).

Paso 2 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
MSQOL-54 (física)	0.80	36.79	21.85
SRT(t)	0.50	27.93	21.41
SDMT	0.20	14.91	10.30
PASAT2d	0.19	14.86	10.38
HADS (ansiedad)	0.15	11.04	9.20
MSQOL-54 (mental)	0.10	9.73	5.87
HADS (depresión)	0.10	8.65	7.55
CTI(t)	0.04	3.55	8.57

Tabla F4. Paso a paso 1 para NEC como VD (número de importancia).

Paso 1 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
MSQOL-54 (mental)	0.51	5.21	15.11
SDMT	0.21	2.50	12.63
SRT(t)	0.12	1.59	11.29
PASAT2d	0.08	0.92	17.37
HADS (depresión)	0.02	0.41	3.10
CTI(t)	-0.03	-0.35	9.02
MSQOL-54 (física)	-0.06	-0.73	19.87
HADS (ansiedad)	-0.13	-1.52	9.35
MSNQ	-0.21	-1.84	10.23
ISRA(t)	-0.26	-2.95	16.48

Tabla F5. Paso a paso 2 para NEC como VD (número de importancia).

Paso 2 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
SDMT	0.73	18.19	24.41
PASAT2d	0.70	17.30	32.52
MSQOL-54 (mental)	0.57	17.19	29.77
SRT(t)	0.53	14.37	24.40
HADS (depresión)	-0.10	-4.69	10.48

Tabla F6. Paso a paso 3 para NEC como VD (número de importancia).

Paso 3 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
--------------------	---------	----------	---------------

TESIS DOCTORAL
TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

SDMT	0.65	16.41	27.68
PASAT2d	0.64	16.19	33.55
SRT(t)	0.53	15.21	26.01
MSQOL-54 (mental)	0.38	11.75	30.60

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Tabla F7. Paso a paso 1 para Lesiones en T2 como VD (número de importancia).

Paso 1 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
SDMT	22.19	4.65	1065.30
ISRA(t)	4.83	1.29	1403.87
HADS (depresión)	1.25	0.34	318.78
PASAT2d	0.92	0.28	685.46
MSQOL-54 (mental)	-4.73	-1.32	558.98
HADS (ansiedad)	-5.37	-1.43	609.90
MSQOL-54 (física)	-6.58	-1.90	432.19
SRT(t)	-12.60	-3.57	491.78
CTI(t)	-11.82	-3.79	460.67
MSNQ	-16.57	-5.23	498.25

Tabla F8. Paso a paso 2 para Lesiones en T2 como VD (número de importancia).

Paso 2 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
SDMT	19.15	10.89	1524.27
PASAT2d	10.01	6.23	1442.74
ISRA (t)	-2.08	-1.37	1981.24
HADS (depresión)	-17.51	-11.10	975.17

Tabla F9. Paso a paso 3 para Lesiones en T2 como VD (número de importancia).

Paso 3 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
PASAT2d	33.49	16.55	3015.82
SDMT	27.49	12.68	2835.98

Tabla F10. Paso a paso 1 para Lesiones T1 (gadolinio) como VD (número de importancia).

Paso 1 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
MSQOL-54 (mental)	0.08	2.78	3.71
HADS (depresión)	0.11	2.70	3.39
CTI(t)	0.01	2.17	4.07
ISRA(t)	0.03	0.87	8.65
HADS (ansiedad)	0.01	0.36	6.17
SDMT	-0.01	-0.25	2.20
MSQOL-54 (física)	-0.01	-0.62	4.58
PASAT2d	-0.01	-0.69	2.55
SRT(t)	-0.03	-1.50	2.40
MSNQ	-0.06	-1.71	5.27

Tabla F11. Paso a paso 2 para Lesiones T1 (gadolinio) como VD (número de importancia).

Paso 2 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
HADS (depresión)	0.33	19.94	5.84
MSQOL-54 (mental)	0.22	16.32	6.25
CTI(t)	0.12	8.41	6.72
ISRA(t)	0.03	2.63	12.18
HADS (ansiedad)	0.03	2.31	9.90

Tabla F12. Paso a paso 1 para PCVCG como VD (número de importancia).

Paso 1 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
HADS (depresión)	0.08	10.24	0.70
CTI(t)	0.01	3.10	0.38
SDMT	0.01	1.81	0.17
HADS (ansiedad)	0.004	1.29	0.16
MSNQ	0.004	1.19	0.26
MSQOL-54 (física)	-0.001	-0.14	0.26
ISRA(t)	-0.001	-0.43	0.17
MSQOL-54 (mental)	-0.001	-1.36	0.16
PASAT2d	-0.001	-2.00	0.15
SRT(t)	-0.001	-2.48	0.20

Tabla F13. Paso a paso 2 para PCVCG como VD (número de importancia).

Paso 2 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
HADS (depresión)	0.09	33.28	1.001
CTI(t)	0.03	14.10	0.52
SDMT	0.01	9.74	0.31
MSNQ	0.01	8.36	0.42
HADS (ansiedad)	0.001	4.53	0.35

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

Tabla F14. Paso a paso 1 para NTST como VD (número de importancia).

Paso 1 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
ISRA(t)	2.28	9.02	86.47
MSQOL (física)	1.16	6.17	56.19
HADS (depresión)	1.10	5.72	46.67
MSQOL-54 (mental)	0.92	4.64	44.00
SDMT	0.27	2.25	26.97
PASAT2d	0.16	1.24	26.31
HADS (ansiedad)	0.16	1.11	38.02
CTI(t)	0.09	0.78	36.48
MSNQ	0.08	0.64	28.22
SRT(t)	-0.01	-0.01	19.91

Tabla F15. Paso a paso 2 para NTST como VD (número de importancia).

Paso 2 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
ISRA(t)	1.96	25.73	97.05
HAD (depresión)	1.00	16.31	51.27
MSQOL-54 (física)	0.10	15.98	57.79
MSQOL-54 (mental)	0.89	13.69	47.48
CTI(t)	0.23	6.04	37.53
SDMT	0.11	6.64	30.95
HADS (ansiedad)	0.11	2.32	39.36
MSNQ	0.07	1.93	27.15
PASAT2d	0.05	1.27	26.41

Tabla F16. Paso a paso 1 para ATCd como VD (número de importancia).

Paso 1 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
HADS (ansiedad)	2.00	6.76	87.13
MSNQ	0.92	5.14	80.06
MSQOL-54 (mental)	0.70	2.59	21.09
HADS (depresión)	0.23	1.55	51.04
SDMT	0.29	1.34	22.91
CTI(t)	0.40	1.23	23.38
SRT(t)	0.06	0.49	11.21
MSQOL-54 (física)	-0.002	-0.02	141.55
PASAT2d	-0.06	-0.56	9.40
ISRA(t)	-0.50	-2.98	36.06

Tabla F17. Paso a paso 2 para ATCd como VD (número de importancia).

Paso 2 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
HADS (ansiedad)	1.99	21.74	119.32
MSNQ	1.14	15.78	120.82
MSQOL-54 (mental)	1.26	12.39	36.61
CTI(t)	0.39	3.79	46.56
SDMT	0.15	2.29	35.78
SRT(t)	-0.002	-0.03	21.41
HAD-54 (depresión)	-0.45	-5.92	71.37

Tabla F18. Paso a paso 3 para ATCd como VD (número de importancia).

Paso 3 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
HADS (ansiedad)	2.64	24.91	155.74
MSQOL-54 (mental)	2.00	16.76	59.49
MSNQ	1.29	14.67	165.07
CTI(t)	0.37	3.12	57.95
SDMT	-0.39	-6.84	37.66

Tabla F19. Paso a paso 4 para ATCd como VD (número de importancia).

Paso 4 (variables)	%IncMSE	Prop.Imp	IncNodePurity
HADS (ansiedad)	2.56	21.77	148.09
MSQOL-54 (mental)	2.72	18.22	77.78
MSNQ	1.35	14.94	145.38
CTI(t)	0.62	4.43	82.08

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21

APÉNDICE G. Tratamientos farmacológicos: tratamiento para síntomas y tratamientos modificadores de la EM.

Tabla G1. Tratamiento sintomáticos y modificadores de la EM (relación año 2014 y 2015)

Tratamientos sintomáticos (año 2014-2015)					Tratamientos Modificadores de la EM (año 2014-2015)				
	Año 2014		Año 2015			Año 2014		Año 2015	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		Frecuencia	%	Frecuencia	%
Ansiolíticos	32	32,3	47	33,6	Sin tratamiento	14	10,3	26	18,3
Antidepresivos	35	35,8	44	31,4	Interferon	53	39,0	36	25,4
Hipnóticos	11	11,1	16	11,4	Acetato de Glatamer	21	15,4	18	12,7
Espasticidad	14	14,1	19	13,5	Azatrioprina	8	5,9	6	4,2
Anticonvulsivantes	15	15,1	10	7,1	Natalizumab	16	11,8	8	5,6
Dolor	15	15,1	41	29,2	Fingolimob	18	13,2	20	14,1
Urinarios o esfínteres	11	11,1	23	16,4	Fumaratode Dimetilo	4	2,9	19	13,4
Fatiga	11	11,1	10	7,1	Teriflunomida	1	0,7	7	4,9
Cerebelo	0	0	1	0,7	Rituximab	1	0,7	1	0,7
Sexuales	2	2,0	7	5,0					
Hormonales	11	11,1	17	12,1					
Vitamínicos	28	28,3	28	20					
Antidiabéticos	4	4,0	4	2,8					
Antiinflamatorios	11	11,1	42	30					
Nootropos	1	1	0	0					
Antihistamínicos	1	1	9	6,4					
Vasculares	10	10,1	23	16,4					
Antineoplásicos	1	1	1	0,7					
Dermatológicos	2	2,0	3	2,1					
Gástricos	9	9,1	47	33,5					
Miorrelajantes	2	2	1	0,7					
Antibióticos	2	2	16	11,5					
Anticolin.	3	3	0	0					

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

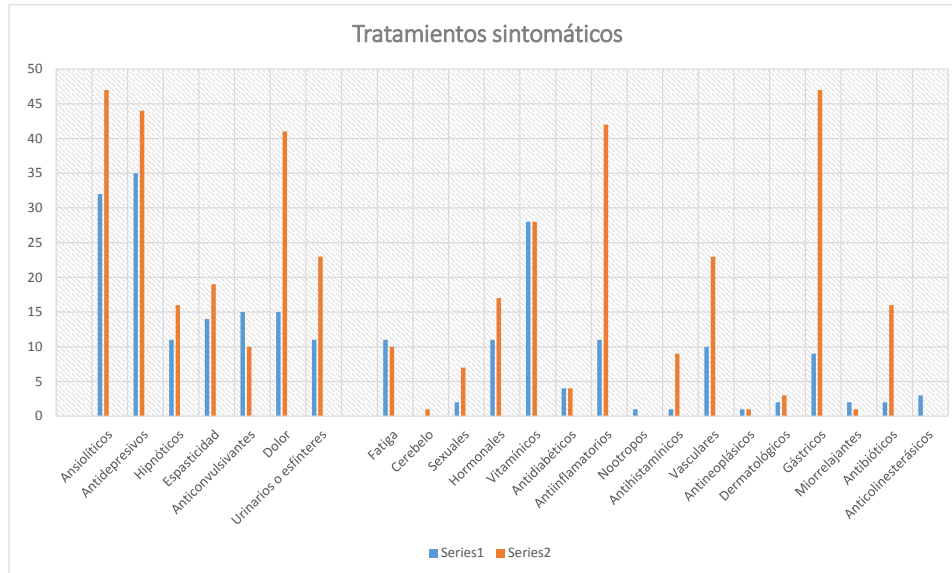


Figura G1. Frecuencias de tratamientos sintomáticos prescritos (relación año 2014-2015)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

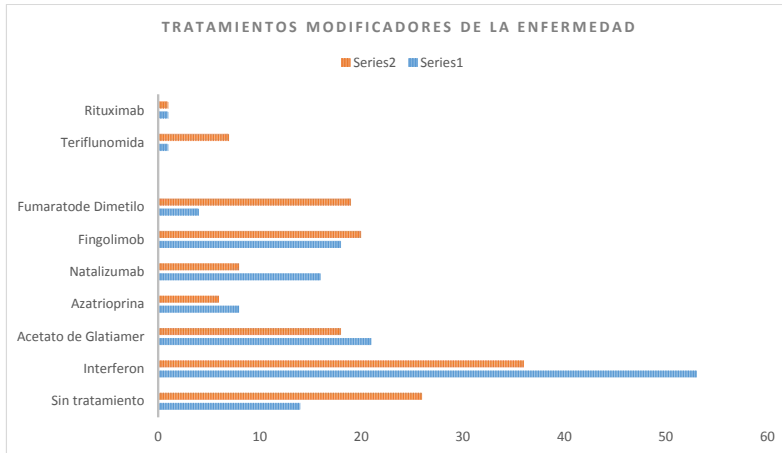


Figura G2. Frecuencia de Tratamientos Modificadores de la EM prescritos (relación año 2014-2015)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 15/06/2017 13:55:12

MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 14:56:14

TERESA OLIVARES PEREZ
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/06/2017 15:14:54

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 21:57:21

APÉNDICE H. Protocolo de estudio de resonancia magnética para el registro de lesiones y análisis volumétrico.

FICHA ESTUDIO RMN

N.H.C.	FECHA DE RMN

HALLAZGOS

Número total de lesiones en T2 (>3mm) (si < 9 poner número)

CARGA CEREBRAL GLOBAL CEREBRAL	Sí	Nº aproximado
Mínima (<10/5*)		
Baja carga (10-50/5-10*)		
Carga media (50-100/10-15*)		
Carga elevada (>100/>15*)		
Pseudotumorales		
Confluentes		

AGUJEROS NEGROS	Sí	Nº aproximado
Ausentes		
Escasos (<10/1-5*)		
Medio (10-20/5-10*)		
Elevados (>20/>10)		

Número total lesiones en T1Gad

LOCALIZACIÓN LESIONES EN T2	0	1	2-3	+3
Cortico-yuxtacortical				
Subcortical (sí, no)				
Periventricular (0,1-2,>3)				
Cuerpo calloso (sí, no)				
Tronco				
Cerebelo				

ATROFIA	
Volumen global (estudio comparativo)	
Volumen localización	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 945042

Código de verificación: tGvEvlmN

Firmado por: MOISES BERMUDEZ HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 15/06/2017 13:55:12
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 14:56:14
TERESA OLIVARES PEREZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/06/2017 15:14:54
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	23/06/2017 21:57:21