

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



## TESIS DOCTORAL

**Cognición y emoción:  
su impacto en la esclerosis múltiple**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Andrés Labiano Fontcuberta**

Directores

Jesús Hernández Gallego  
Julián Benito León

**Madrid, 2015**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**COGNICIÓN Y EMOCIÓN: SU IMPACTO EN LA  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Andrés Labiano Fontcuberta**

Bajo de la dirección de los doctores  
Jesús Hernández Gallego  
Julián Benito León

**Madrid, 2014**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**COGNICIÓN Y EMOCIÓN: SU IMPACTO  
EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**TESIS DOCTORAL**

**Andrés Labiano Fontcuberta**

Directores:

Prof. Jesús Hernández Gallego

Julián Benito León

**Madrid, 2014**

## Agradecimientos

*Me gustaría dedicar el presente trabajo a mis padres, que se merecen mucho más que una dedicatoria. Porque siempre estuvieron ahí y porque si mis sueños se han cumplido ha sido gracias a ellos. La lectura de esta tesis doctoral coincidirá temporalmente con un problema de salud familiar, pero sé que todo saldrá bien y estarán ese día a mi lado.*

*A Gara, mi compañera y mi mejor amiga. Mi “todo”. Porque su dulzura y su sonrisa hacen que mis días siempre sean mejores.*

*Al Dr. Benito-León, por introducirme y abrirme la puerta al mundo de la investigación.*

*A Verónica, porque sin su ayuda nunca habría sido posible realizar esta tesis.*

*A mis pacientes (y sus cuidadores) de esclerosis múltiple, por participar en el presente estudio.*

# Índice General

---

<b>I. INTRODUCCIÓN.</b> .....	<b>9</b>
<b>II. ACTUALIZACIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE.</b>	
1. Etiología de la esclerosis múltiple .....	12
2. ¿Está aumentando la incidencia de esclerosis múltiple? .....	13
3. Curso evolutivo de la esclerosis múltiple .....	15
4. Signos y síntomas de la enfermedad.....	16
5. Avances en la patogenia de la enfermedad.....	17
6. Actualización en el diagnóstico de la esclerosis múltiple.....	20
<b>III. CALIDAD DE VIDA y ESCLEROSIS MÚLTIPLE.</b>	
1. Concepto de Calidad de Vida en Ciencias de la salud. ....	22
2. Métodos de evaluación de calidad de vida .....	23
3. Importancia de estudiar la calidad de vida en la esclerosis múltiple .....	25
4. Calidad de vida en el cuidador del paciente con esclerosis múltiple.....	28
5. Factores relacionados con la calidad de vida de la esclerosis múltiple.....	29
<b>IV. LA IRA: UNA EMOCIÓN DESCONOCIDA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.</b>	
1. Definición conceptual de ira. ....	34
2. Experiencia y expresión de ira.....	36
3. Bases anatomofuncionales de la ira .....	37
4. Ira disfuncional: impacto en la salud física.....	42
<b>V. ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE</b>	
1. Prevalencia de las alteraciones cognitivas .....	48
2. Patrón neuropsicológico de la esclerosis múltiple .....	50
3. Relación entre rendimiento cognitivo y variables clínicas.....	52
4. ¿Cuál es su impacto en la enfermedad? .....	53

## PARTE EMPÍRICA

### VI. ESTUDIO 1.

#### A. Primera parte : Disregulación emocional de la ira en la esclerosis múltiple

1. Introducción. ....	56
2. Hipótesis y objetivos .....	56
3. Metodología .....	57
4. Instrumentos de medida .....	63
5. Muestreo y procedimiento de recogida de datos .....	72
6. Análisis de datos y resultados .....	76
7. Discusión .....	88
8. Limitaciones y fortalezas del estudio .....	93

#### B. Segunda parte: Impacto de la emoción de ira en la esclerosis múltiple

1. Introducción .....	94
2. Hipótesis y objetivos .....	94
3. Metodología .....	95
4. Análisis de datos y resultados .....	96
5. Discusión .....	112

### VII. ESTUDIO 2

#### Impacto de las alteraciones cognitivas y emocionales en el cuidador.

1. Introducción.....	119
2. Hipótesis y objetivos .....	120
3. Metodología .....	120
4. Instrumentos de medida .....	123
5. Muestreo y procedimiento de recogida de datos .....	123
6. Análisis de datos y resultados .....	127
7. Discusión .....	140
8. Limitaciones y fortalezas del estudio .....	144

<b>VIII. CONCLUSIONES GENERALES</b> .....	<b>146</b>
<b>IX. ANEXOS</b> .....	<b>149</b>
<b>1. Instrumentos de medida</b>	
Inventario de ansiedad de Beck (BAI) .....	149
Inventario de depresión de Beck (BDI) .....	150
Inventario de Expresión de Ira Rasgo-Estado (STAXI-II).....	153
Escala de impacto diario de la fatiga (MFIS).....	155
Symbol Digit Modalities Test (SDMT) .....	156
Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) .....	157
Test de fluidez verbal fonética (COWAT).....	158
Test de fluidez verbal semántica .....	159
Test Stroop de palabras-colores .....	160
Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) .....	161
CAREQOL-MS .....	166
<b>2. Publicaciones asociadas a la presente tesis</b> .....	<b>168</b>
<b>X. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>169</b>
<b>XI. SUMMARY</b> .....	<b>195</b>



## Relación de tablas

---

Tabla 1. Cuestionarios de valoración de calidad de vida más utilizados en la esclerosis múltiple. Se especifican sus áreas de evaluación. ....	24
Tabla 2. Comparación de las variables sociodemográficas entre el grupo con esclerosis múltiple y el grupo control. ....	73
Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con esclerosis múltiple (n=157).....	74
Tabla 4. Comparación de las variables clínicas y neuropsicológicas entre los pacientes con esclerosis múltiple y los controles. ....	75
Tabla 5. Coeficientes de correlación de Spearman entre las emociones de ansiedad, depresión e ira.....	77
Tabla 6. Diferencia de medianas mediante test de la U-Mann Whitney de las escalas STAXI-2 entre pacientes con esclerosis múltiple y controles. ....	79
Tabla 7. Características clínico-demográficas de las personas con puntuaciones situadas en el cuartil más alto de la escala Ira Rasgo. ....	81
Tabla 8. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones en el cuartil más alto de la escala Ira ESTADO.....	83
Tabla 9. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones en el cuartil más alto de la escala Ira RASGO. ....	83
Tabla 10. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones en el cuartil más alto de la escala EXPRESIÓN EXTERNA. ....	83
Tabla 11. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones en el cuartil más alto de la escala EXPRESIÓN INTERNA.....	84
Tabla 12. Coeficientes de correlación de Spearman entre las escalas y subescalas del STAXI-2 y la discapacidad física (EDSS), años de evolución de la enfermedad y fatiga (puntuaciones MFIS).....	85
Tabla 13. Coeficientes de correlación de Spearman entre la puntuación en las escalas STAXI-2 y el número de respuestas correctas en los test neuropsicológicos.....	86

Tabla 14. Diferencia de medianas mediante test de la U-Mann Whitney de las escalas STAXI-2 entre pacientes con y sin deterioro cognitivo. ....	87
Tabla 15. Coeficientes de correlación de Spearman entre las escalas STAXI-2 y la calidad de vida medida a través del FAMS (puntuación total y subescalas).....	98
Tabla 16. Medias, desviaciones típicas y prueba de diferencia de medias (ANOVA) para la puntuación total de calidad de vida, medida por el FAMS, y las escalas de ira que componen el STAXI-2. ....	100
Tabla 17. Procedimiento “post hoc” Bonferroni para las escalas STAXI-2. ....	102
Tabla 18. Medias, desviaciones típicas y prueba de diferencia de medias (t student) para la puntuación total de calidad de vida, medida por el FAMS, entre las variables clínicas y demográficas formadas por dos categorías. ....	104
Tabla 19. Medias, desviaciones típicas y prueba de diferencia de medias (ANOVA) para la puntuación total de calidad de vida, medida por el FAMS, y las variables clínicas y demográficas con más de dos categorías. ....	105
Tabla 20. Procedimiento “post hoc” de Bonferroni entre calidad de vida (FAMS) y las variables categóricas cuyo estadístico F había presentado un valor $p = \leq 0,10$ . ....	106
Tabla 21. Análisis de regresión lineal múltiple sobre la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple. ....	109
Tabla 22. Coeficientes de regresión de la variable Expresión Interna de Ira estratificado por la variable sexo. ....	111
Tabla 23. Regresión múltiple jerarquizada. Para cada modelo se recoge el cambio experimentado por $R^2$ , su estadístico F y su significación. ....	112
Tabla 24 .Características socio-demográficas de los cuidadores (n=63) ....	126
Tabla 25. Características socio-demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple y el grupo control. ....	127
Tabla 26. Diferencia de medias (prueba t Student) en cada test neuropsicológico entre los pacientes con esclerosis múltiple y el grupo control. ....	128

Tabla 27. Coeficientes de correlación de Spearman y significación estadística entre los test neuropsicológicos y el cuestionario CAREQOL-MS de calidad de vida. ....	129
Tabla 28. Coeficientes de correlación de Spearman entre los test neuropsicológicos y el cuestionario CAREQOL-MS de calidad de vida. ....	130
Tabla 29. Comparación de las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes de los cuidadores con mejor y peor calidad de vida. ....	131
Tabla 30. Comparación de las características clínicas y sociodemográficas de los cuidadores con mejor y peor calidad de vida. ....	132
Tabla 31. Comparación de las características clínicas y sociodemográficas entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo. ....	133
Tabla 32. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones CAREQOL-MS >55 (peor calidad de vida), incluyendo el deterioro del test SDMT como variable independiente. ....	135
Tabla 33. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones CAREQOL-MS >55 (peor calidad de vida), incluyendo el deterioro del test PASAT (3 segundos) como variable independiente. ....	136
Tabla 34. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones CAREQOL-MS >55 (peor calidad de vida), incluyendo el test de fluencia fonética como variable independiente. ....	136
Tabla 35. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones CAREQOL-MS >55 (peor calidad de vida), incluyendo el deterioro del test de fluencia verbal (número animales en un minuto) como variable independiente. ....	137
Tabla 36. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones CAREQOL-MS >55 (peor calidad de vida), incluyendo el deterioro del test STROOP como variable independiente. ....	137
Tabla 37. Comparación de las características clínicas y demográficas de los pacientes y de sus cuidadores en función de la presencia de síntomas depresivos en los cuidadores. ....	139
Tabla 38. Análisis de regresión logística de los factores asociados a la presencia de síntomas depresivos (BDI $\geq$ 10) en los cuidadores. ....	140

**Cognición y emoción:  
su impacto en la esclerosis múltiple**

---

## **Parte teórica**

"Si podéis curar, curad; si no podéis curar, calmad, y si no podéis calmar, consolad."

**Augusto Murri**

# I. Introducción

---

La esclerosis múltiple es una enfermedad degenerativa crónica y progresiva resultado de la desmielinización del sistema nervioso central. La introducción de nuevas técnicas de resonancia magnética experimental ha permitido mejorar la comprensión del sustrato morfo y fisiopatológico de esta enfermedad, demostrando cómo ya desde las fases iniciales existe una alteración predominante de la sustancia gris cerebral, lo que ha permitido ampliar el exangüe y erróneo concepto por el cual las manifestaciones clínicas y progresión de la enfermedad eran adscritas a la presencia de lesiones en la sustancia blanca. Sólo en la medida en la que comprendamos que la esclerosis múltiple comprende una disrupción funcional difusa y multifocal de los tractos y circuitos neuronales, podremos vislumbrar el verdadero complejo sintomático de esta enfermedad, en el que la discapacidad física sólo constituye un adarme de los síntomas, existiendo además un conjunto de alteraciones cognitivas y emocionales que contribuyen de forma muy significativa a la morbilidad del paciente. Esta heterogeneidad clínica comprende en muchas ocasiones síntomas subjetivos que pasan fácilmente desapercibidos o, peor aún, infravalorados por el clínico. Asimismo, la resonancia magnética, cuya importancia diagnóstica es irrefutable, presenta sin embargo una correlación desalentadora con la mayoría de los síntomas del paciente. Es en estas limitaciones donde reside la importancia de los instrumentos y cuestionarios específicos de calidad de vida que, a través de la integración de los dominios físicos, emocionales y sociales de la enfermedad, nos permiten aproximarnos a la verdadera situación del paciente.

La naturaleza discapacitante y progresiva de la enfermedad, que cercena los años más productivos de los pacientes a nivel laboral, familiar y social, en connivencia con la ausencia de un tratamiento curativo, hace insoslayable que durante la evolución de la enfermedad el paciente necesite la ayuda progresiva de un cuidador, casi siempre un familiar cercano, para realizar muchas de las actividades de la vida diaria. El carácter impredecible de la enfermedad origina una situación estresante en el cuidador, para el que puede resultar complicado

anticiparse y readaptarse a las nuevas necesidades que vaya teniendo su ser querido. Como consecuencia, los cuidadores pueden sufrir una alta tasa de complicaciones psicológicas que, en caso de que pasen desapercibidas por los profesionales sanitarios, pueden resultar en una constante inadaptación a la enfermedad que, en última instancia, tendrá consecuencias funestas en la adaptación del propio paciente. Por este motivo, el estudio de la calidad de vida del cuidador, orientado a determinar las características de la enfermedad que originan un mayor impacto en la red social o laboral del cuidador, debe estar indefectiblemente incluido en la investigación sobre esta enfermedad.

La presente tesis doctoral "*Cognición y emoción: su impacto en la Esclerosis Múltiple*" tiene el objetivo de analizar el impacto en la enfermedad de determinadas alteraciones cognitivo-emocionales desde una perspectiva dual: paciente y cuidador.

A nivel emocional, nos hemos centrado en el análisis ignoto de la emoción de ira, que constituye el elemento central de esta tesis. Esta idea tiene su origen en la observación diaria de nuestros pacientes en la consulta de esclerosis múltiple, donde en numerosas ocasiones nos percatamos de cómo su discurso está teñido de encono, irritación, rabia e ira, independientemente de cómo esté evolucionando la enfermedad. El interés de plasmar esta percepción a nivel científico se veía afianzada además por la creciente bibliografía científica que advierte de cómo la regulación específica de la emoción de ira puede tener notables repercusiones deletéreas sobre la salud física de las personas.

A nivel cognitivo, área que se ha sido estudiada de forma profusa en la última década, nos hemos centrado en un área que ha pasado más inadvertida en el mundo científico, su impacto a nivel del cuidador de la persona con esclerosis múltiple.

Esta tesis doctoral se ha estructurado en dos partes: una primera parte teórica (capítulos II-V) que desarrolla en profundidad las líneas expuestas en los párrafos anteriores y que constituye la base y el fundamento para la parte empírica de la tesis y una segunda parte en la que se presentan dos estudios interrelacionados.

La parte teórica que comienza a continuación se ha estructurado en cuatro capítulos. En primer lugar se realizará una revisión muy breve sobre la situación actual de la Esclerosis Múltiple (Capítulo 2). A continuación se expone la importancia que tiene en las enfermedades degenerativas el concepto de Calidad de Vida relacionada con la salud, así como una descripción de todos aquellos síntomas que han demostrado tener un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple (Capítulo 3). La emoción de ira es el elemento protagonista del capítulo 4, en el que se describe su circuito anatómico y funcional, y se resumen la evidencias empíricas actuales que demuestran el impacto que tiene esta emoción en la salud física de las personas. Finalmente se realiza una revisión teórica sobre los principales dominios cognitivos alterados en los pacientes con esclerosis múltiple, así como su impacto en enfermedad (Capítulo 5).

En la parte empírica, el primer estudio (capítulo VI) plantea si los enfermos con esclerosis múltiple presentan una regulación disfuncional de sus sentimientos de ira (primera parte) y analiza su posible impacto en la enfermedad (segunda parte). El segundo estudio analiza el impacto de la emoción de ira y las alteraciones cognitivas en el cuidador.

En la última parte de la tesis se establecerán las conclusiones generales derivadas de los resultados empíricos observados y se discutirá sus aportaciones prácticas al conocimiento científico actual sobre la esclerosis múltiple.

## II. Actualización en Esclerosis Múltiple

---

### 1. Etiología de la esclerosis múltiple

En la actualidad, la esclerosis múltiple se considera una enfermedad multifactorial con un importante componente genético sobre el que podrían actuar diversos factores ambientales (infecciones, dieta, exposición solar, etc) pese a que, hasta el momento, ninguno ha resultado tener un efecto preponderante en el desarrollo de la enfermedad.

Es bien conocido que la frecuencia de esclerosis múltiple presenta un patrón latitudinal, con mayor prevalencia en las zonas más alejadas del Ecuador en ambos hemisferios. En base a este patrón, se han considerado 1) zonas de alto riesgo: el norte de Europa, el norte de Estados Unidos y Canadá; 2) zonas de riesgo medio: el norte de Australia y el sur de Europa y de Estados Unidos; y 3) zonas de bajo riesgo: Asia, África y América central y del sur (*Kurtzke, 1977*). Esta distribución geográfica plantea indefectiblemente una hipótesis causal de índole genética y ambiental.

Los estudios de agregación familiar y la alta incidencia de la enfermedad en la población caucásica evidencian y sustentan la existencia de un componente genético, objetivándose una tasa de recurrencia de EM entre familiares de primer grado de entre un 1 y un 5%. La máxima recurrencia de la enfermedad se observa en gemelos homocigotos, en los que diversos estudios coinciden en una concordancia de un 30%. (*Dyment et al., 2001*).

Sin embargo, resulta evidente que la teoría genética no permite explicar todas las características epidemiológicas de la enfermedad; hecho constatado en los estudios de migración, que han demostrado que las personas que migran de una zona de alto riesgo a una

de bajo riesgo adquieren un riesgo intermedio entre ambas zonas, que se aproxima más a aquel del lugar del destino, especialmente cuanto menor sea la edad de migración. (Gale y Martyn, 1995) Esto demuestra que existe algún factor ambiental que modula el riesgo conferido por la genética.

Por último, existen otras evidencias socio-ambientales que reforzarían el componente multifactorial de la enfermedad, como el aumento de la ratio mujer/varón que refleja la influencia de cambios en el estilo de vida o la variación en el riesgo de enfermar en función del momento del nacimiento, con menor frecuencia en las gestaciones de los meses estivales. Con respecto a este último punto se plantea el efecto de la variabilidad de la exposición solar y los niveles de vitamina D, dependiendo de los meses en lo que transcurre el embarazo (Ebers, 2008)

## 2. ¿Está aumentando la incidencia de esclerosis múltiple?

Los estudios epidemiológicos recientes muestran un aumento global de la incidencia de EM durante los últimos 30 años, un aumento de la ratio mujer / varón, así como un cambio en la distribución de la enfermedad, con una clara atenuación del clásico gradiente latitudinal a expensas de un incremento de incidencia en las latitudes bajas (latitudes inferiores a 50°)(Alonso y Hernán, 2008). Según los datos de *Rochester Epidemiology Project*, la incidencia de EM ha aumentado progresivamente desde 1,2 casos por 100000 habitantes en el periodo 1905-1914 a 7,1 en el periodo 1985-2000 (Mayr et al.,2003) . Esta misma tendencia queda también reflejada en las series de Dinamarca, Noruega, Canadá o Japón (Alonso y Hernán, 2008).

Los estudios publicados en los últimos años han modificado sustancialmente el patrón latitudinal clásico de la enfermedad. Por ejemplo, los datos actuales del sur de Europa, que

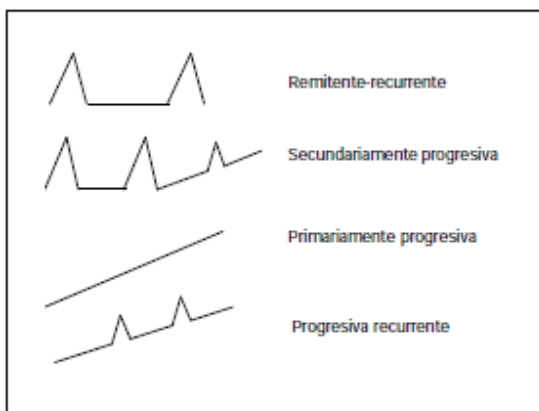
tradicionalmente se consideró una zona de riesgo bajo, muestran cifras de prevalencia superiores a 50 casos por 100000 habitantes, situando esta región en zona de riesgo medio. Destaca el caso de Cerdeña, con cifras de prevalencia equiparables a las de regiones del norte de Europa (*Pugliatti et al., 2002*)

El aumento global de la incidencia podría tener una doble lectura; es posible que esté aumentando el número de casos, pero también es plausible que con el paso de los años exista una mejor capacidad de detección. La mayor accesibilidad a la atención sociosanitaria y el nivel de alerta frente a la enfermedad en el ámbito profesional sanitario (médicos de familia, oftalmólogos) contribuye a la mayor identificación de casos; hecho fortalecido aun más por el rigor metodológico de los estudios y la calidad de los resultados ha aumentado a lo largo de los años. En este apartado, la resonancia magnética ha tenido un papel clave, porque ha permitido catalogar de EM a pacientes con cursos clínicos atípicos que antes habrían pasado desapercibidos.

No obstante, se objetivan circunstancias que no pueden ser explicadas por una mejor detección de los casos, como el aumento de la incidencia más acusado en las mujeres (incremento de la ratio mujer/varón) (*Hader, 2007*) o el ascenso notificado en zonas estudiadas sistemáticamente aplicando la misma metodología y técnicas diagnósticas (*Granieri et al.,2007; Grytten et al.,2006; Mayr et al., 2003*) Esto nos sugiere la presencia de factores causales subyacentes (cambios en el estilo de vida, dieta, aumento del tabaquismo o retraso en la edad de reproducción). Por tanto, es posible que más allá de circunstancias diagnósticas y metodológicas efectivamente exista un aumento del riesgo de padecer EM.

### 3. Curso evolutivo de la esclerosis múltiple.

En función de su evolución natural podemos clasificar la enfermedad en cuatro grandes formas clínicas (**ver figura 1**) El 80-85% de los pacientes presentan un curso clínico caracterizado por la aparición de episodios o brotes de disfunción neurológica reversibles, que se repiten en el tiempo, lo que se conoce como forma en brotes o EM recidivante-remitente (EMRR). El primer episodio de disfunción neurológica recibe el nombre de síndrome clínico aislado, y suele manifestarse como una neuritis óptica, un síndrome troncoencefálico o una mielitis. El paciente permanece estable entre los brotes, pero a medida que se repiten, dejan secuelas funcionales neurológicas. Aproximadamente en un 60-70% de los pacientes RR, a los 10-15 años del comienzo, la disfunción neurológica progresa de forma gradual, lo que constituye la forma clínica secundariamente progresiva (SP). A dicha progresión pueden o no sumarse nuevos brotes. En el 10-20% de los pacientes, la enfermedad sigue un curso gradualmente progresivo desde el comienzo, lo que define la forma clínica primariamente progresiva (PP). En una pequeña proporción de los pacientes en los que la enfermedad es progresiva desde el inicio, pueden sobrevenir brotes, lo que constituye la forma clínica progresiva recurrente (PR).



**Figura 1. Clasificación de las diferentes formas clínicas de esclerosis múltiple. Tomado de Lublin et al., 1996**

#### 4. Signos y síntomas de la enfermedad

En el curso de la enfermedad suele afectarse la mayoría de los sistemas funcionales neurológicos (piramidal, sensitivo, visual, cerebeloso, tronco cerebral, esfinteriano, visual, mental). Las alteraciones motoras (90%), sensitivas (77%) y cerebelosas (75%) son las más frecuentes. Los casos evolucionados de EM muestran con mucha frecuencia una combinación de síntomas y signos que indican la afectación de varios sistemas neurológicos, lo que facilita enormemente el diagnóstico, en particular cuando este cuadro se presenta en personas jóvenes y, más aún, si son mujeres.

Los principales síntomas y signos de un paciente con EM son:

**-Alteraciones de la sensibilidad:** son los síntomas de comienzo más frecuentes (45%) consistentes en la aparición de sensaciones de acorchamiento, pinchazos u hormigueos (parestias) de uno o más miembros o del tronco.

**-Alteraciones motoras:** pérdida de fuerza de uno o más miembros. En la exploración es frecuente encontrar hiperreflexia y espasticidad.

**-Disfunción del tronco cerebral:** disartria, diplopía, disfagia o vértigo. En la exploración, resulta típica de la EM la presencia de nistagmo horizontal –vertical, rotatorio o retráctil– y de oftalmoplejía internuclear, que si se presenta en una persona joven y es bilateral, constituye un hallazgo casi patognomónico de EM.

**-Pérdida de agudeza visual:** es un síntoma muy característico de la enfermedad, secundario a la afectación del nervio óptico. Lo más frecuente es la presencia de un escotoma central con disminución marcada de la agudeza visual pero pueden presentarse todo tipo de alteraciones campimétricas.

**-Disfunción cerebelosa:** puede presentarse en forma de disartria, incoordinación motora de los miembros o inestabilidad en la marcha. En la exploración se aprecia temblor intencional, disimetría y disdiadococinesia o ataxia de los miembros o del tronco.

**-Otros:** los pacientes con EM también presentan durante su evolución alteraciones sexuales, urinarias, trastornos cognitivos, fatiga, trastornos emocionales (ansiedad, depresión) o crisis epilépticas.

## **5. Avances en la patogenia de la esclerosis múltiple.**

La esclerosis múltiple se ha considerado clásicamente una enfermedad desmielinizante caracterizada por la presencia de lesiones cerebrales localizadas en la sustancia blanca. Sin embargo, la exánime relación entre los datos clínicos y la cuantificación de lesiones en la sustancia blanca insinuaba que otros tipos de daño cerebral podrían ser responsables de la progresión de la enfermedad. El advenimiento en los últimos años de avanzadas técnicas de resonancia magnética ha revelado las verdaderas alteraciones estructurales y funcionales cerebrales subyacentes a la enfermedad, lo que ha hecho insoslayable modificar el clásico y exangüe concepto de la enfermedad.

### **Degeneración y pérdida de la sustancia gris cerebral.**

Utilizando estimaciones o mediciones directas del volumen cerebral, varios trabajos han constatado que los pacientes con esclerosis múltiple presentan una pérdida del volumen del parénquima cerebral respecto a la población general (*Bermel et al., 2003; Sharma et al., 2004*). Utilizando técnicas de segmentación, los investigadores han sido capaces de cuantificar de forma separada los volúmenes de sustancia gris y de sustancia blanca. En este sentido, todos los estudios han demostrado de forma consistente que los pacientes con esclerosis múltiple presentan un menor volumen de sustancia gris o fracción de sustancia gris (en relación al volumen cerebral global) que los controles sanos, incluso desde las fases más iniciales de la enfermedad (*Chard et al., 2002; Sanfilippo et al., 2006; Tedeschi et al., 2005; Tiberio et al., 2005*). La afectación de la sustancia gris no se limita a la corteza cerebral, sino que también existe una afectación importante de la sustancia gris profunda, habiéndose descrito de forma consistente una degeneración y pérdida neuronal en el núcleo caudado, putamen (*Bermel et al., 2002*) y, especialmente, en los tálamos (*Cifelli et al., 2002; Houtchens et al., 2007*) de los pacientes con esclerosis múltiple. De hecho, la afectación de la sustancia gris profunda parece ser

desproporcionada al grado de atrofia cerebral en la fases iniciales de la enfermedad (*Audooin et al., 2010*)

La importancia que tiene la degeneración y atrofia de la sustancia gris en los síntomas y progresión de la enfermedad ha quedado puesto de manifiesto en varios estudios longitudinales realizados en pacientes con síndrome clínico aislado en los que se demuestra que el grado y la progresión de la atrofia de la sustancia gris predice de forma significativa la progresión a esclerosis múltiple (*Calabrese et al.,2011; Fisher et al.,2008; Raz et al.,2010b*).

Esta aquiescencia en relación a la pérdida de volumen de la sustancia gris no resulta extrapolable a la sustancia blanca, donde los estudios describen tanto una pérdida de volumen significativa de la sustancia blanca (*Chard et al., 2002; Tedeschi et al., 2005; Tiberio et al., 2005*) como una ausencia de diferencias significativas respecto los controles (*Ceccarelli et al.,2007; Quarantelli y cols.,2003; Sanfilipo et al.,2006*). El hecho de que varios estudios con imágenes con tensor de difusión hayan demostrado consistentemente que existe una alteración microscópica difusa en la sustancia blanca aparentemente normal ya desde la las fases más iniciales de la enfermedad (*Gallo et al.,2005; Henry et al.,2009; Preziosa et al.,2011; Raz et al.,2010*) sugiere que aunque la pérdida axonal esté presente en la sustancia blanca, ésta sea compensada en términos de volumen por gliosis y edema de las placas desmielinizantes, lo que puede añadir volumen a la sustancia blanca y enmascarar la atrofia. Esta hipótesis se sustenta en los resultados de los estudios longitudinales, en los que se reporta que tras seguir a pacientes con esclerosis múltiple durante un periodo de al menos 3 años, se objetiva un decremento progresivo del volumen de la sustancia gris sin ningún cambio en el volumen de sustancia blanca (*Dalton et al.,2004; Horakova et al.,2008*)

### **¿Qué produce la degeneración de la sustancia gris?**

¿Es el daño de la sustancia gris el resultado de la degeneración retrógrada y anterógrada secundaria a las lesiones axonales de la sustancia blanca? ¿O por el contrario es

consecuencia de un daño neuronal directo independiente de las lesiones en la sustancia blanca?

Con el objetivo de dilucidar el sustrato patogénico responsable de la pérdida de sustancia gris se desarrollan trabajos con el objetivo de analizar la relación entre la atrofia cerebral y la cantidad de lesiones en sustancia blanca. Los estudios que han analizado la relación entre el volumen de lesiones y la medición global de la sustancia gris cerebral describen de forma generalizada una asociación estadística entre la cantidad total de lesiones en sustancia blanca y la pérdida de volumen en la sustancia gris, lo que sugiere que, al menos parcialmente, el daño de la sustancia gris es secundaria a la interrupción axonal de la sustancia blanca (*Chard et al.,2002; Hardmeier et al.,2003; Horakova et al.,2008; Quarantelli et al.,2003; Valsasina et al.,2005*)

Esta idea se ve reforzada por los resultados de los trabajos que se han centrado en estudiar si la relación entre el volumen de lesiones y la atrofia cortical es la misma para todas las regiones corticales. Estos trabajos encuentran que las zonas de asociación como el giro angulado, ínsula y córtex prefrontal y temporal son las que presentan una mayor susceptibilidad a la atrofia y una mayor correlación con el volumen de lesiones, en detrimento de las áreas primarias motoras o sensitivas (*Charil et al., 2007; Sailer et al.,2003*). Si la atrofia cortical es el resultado de la interrupción axonal por las lesiones en la sustancia blanca, entonces las regiones altamente conectadas deberían ser más vulnerables que las regiones con relativamente menos conexiones. Esta hipótesis también explicaría por qué el tálamo, núcleo con una altísima densidad de conexiones, ha sido descrito de forma consistente como una de las estructuras más vulnerables a la pérdida neuronal en la esclerosis múltiple (*Audoin et al.,2006; Audoin et al.,2010; De Stefano et al.,2003; Henry et al.,2008; Houtchens et al.,2007; Taylor et al.,2004*). En consonancia con esta hipótesis, Henry et al., (2009), describen en una muestra de 24 pacientes con síndrome clínico aislado una densidad de lesiones diez veces mayor en los tractos tálamocorticales que en otras regiones de la sustancia blanca; lesiones que, además, presentaban una correlación directa con el grado de atrofia del tálamo. (*Henry et al., 2009*)

Sin embargo, también existen evidencias que señalan que la degeneración de la sustancia gris cortical responde, al menos parcialmente, a un daño neuronal directo. En este sentido, a través

de modernas técnicas de resonancia magnética denominadas DIR (acrónimo en inglés de “*Double Inversion Recovery Sequence*”), se ha puesto de manifiesto la existencia de lesiones corticales difusas en el cerebro de los pacientes con esclerosis múltiple, que aunque detectables en las fases iniciales de la enfermedad, su volumen y densidad son considerablemente mayores en las formas avanzadas (Calabrese *et al.*, 2007, 2009). Estas lesiones presentan un sustrato fisiopatológico opuesto al de las lesiones de la sustancia blanca, sin apenas cambios inflamatorios y gliosis (Kutzelnigg *et al.*, 2005).

Aunque todavía no está establecido el mecanismo fisiopatológico exacto por el cual se produce la degeneración de la sustancia gris, los resultados de los estudios longitudinales indican que durante las primeras fases de la enfermedad se debería a la interrupción de los tractos axonales y el daño difuso de la sustancia blanca, mientras que conforme la enfermedad progresa, se desarrollaría una afectación focal parcialmente independientemente del daño de la sustancia blanca (Raz *et al.*, 2010, 2010b).

## **6. Actualización en el diagnóstico de la esclerosis múltiple.**

Los criterios clásicos para diagnosticar una esclerosis múltiple fueron desarrollados en el año 2001 (McDonald *et al.*, 2001) y revisados cuatro años más tarde (Polman *et al.*, 2005). Estos criterios, vigentes en la actualidad, están basados en los criterios de diseminación espacial Barkhof-Tintoré (Barkhof *et al.*, 1997; Tintoré *et al.*, 2000), que establecen el cumplimiento de al menos 3 de las siguientes condiciones: 1) presencia de 9 lesiones (cerebrales o medulares) en imágenes T2; 2) al menos 3 lesiones periventriculares; 3) una lesión yuxtacortical; 4) una lesión infratentorial o medular.

Junto con estos criterios, deben cumplirse además criterios de diseminación temporal definidos por 1) Presencia de una lesión captante de gadolinio en una localización topográfica diferente al primer evento clínico en una resonancia magnética realizada al menos tres meses

después del primer evento o 2) presencia de una nueva lesión en T2 al menos 30 días después del primer evento clínico.

En los últimos años se han modificado parcialmente los criterios diagnósticos de esclerosis múltiple debido a la incorporación de nuevos criterios radiológicos o criterios MAGNIMS (*Montalbán et al.,2010*). Estos criterios ya no están basados en los criterios de diseminación espacial de Barkhof-Tintoré, sino en los posteriores criterios de Swanton et al.,(2006), definidos por la presencia de una lesión en al menos 2 de las siguientes localizaciones: 1) Periventricular; 2) Yuxtacortical; 3) infratentorial; 4) Espinal. Pero la gran novedad diagnóstica de los criterios MAGNIMS es en lo referente a los criterios de diseminación temporal, ya que la coexistencia de una lesión asintomática captante de gadolinio con lesiones no captantes, es suficiente para el diagnóstico de esclerosis múltiple en un paciente con síndrome clínico aislado. Las consecuencia directa de estos nuevos criterios es que, por primera vez, puede realizarse el diagnóstico de al enfermedad con una sola resonancia magnética.

# III. Calidad de vida y esclerosis múltiple

---

## 1. Concepto de Calidad de Vida en ciencias de la salud

La calidad de vida es un concepto definido por la Organización mundial de la salud como la percepción del individuo sobre su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de los valores en los que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas e inquietudes (*The WHOQol Group, 1998*). De su propia definición inherente emana un concepto complejo que engloba no sólo factores físicos, sino también psíquicos y sociales.

De la aplicación de este concepto al ámbito de la salud nace el término “calidad de vida relacionada con la salud” (CVRS), en el que se engloba la valoración de los dominios físicos, emocionales y sociales de la salud (*Testa y Simonson, 1996*). Primordialmente la evaluación de la CVRS se pregunta si la enfermedad limita las habilidades de una persona para cumplir un rol normal en la vida diaria (*Carr et al., 2001*). Con el actual aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas progresivas su valoración ha cobrado una creciente importancia por considerarse una fidedigna medida del impacto de los diversos factores (físicos, psicológicos y sociales) de la enfermedad así como una medida del efecto la intervención terapéutica.

## 2. Métodos de evaluación de la calidad de vida

En la actualidad están disponibles diferentes cuestionarios de valoración de calidad de vida, tanto genéricos como específicos para la enfermedad, que están recogidos en la **tabla 1**.

En relación a los cuestionarios genéricos, cabe destacar el *Medical Outcomes Study 36-item Short Form -SF-36-* (Ware,2000), uno de los cuestionarios más ampliamente utilizados. Se basa en el análisis de 36 ítems sobre la función física, el dolor corporal, la salud general, la vitalidad, la función social, el estado emocional y la salud mental. Sin embargo, no considera otros aspectos relevantes para los pacientes con EM como los problemas de sueño, las alteraciones sexuales o los trastornos cognitivos.

Aunque las medidas genéricas de calidad de vida son fiables y útiles para evaluar el impacto sobre la función física o la interacción social, éstas no contienen algunas áreas de gran interés para los pacientes con EM, como la esfera mental o las alteraciones sexuales (Nortvedt et al.,2000) y, además, poseen escasa sensibilidad al cambio (Freeman et al.,2000). Esta es la razón por la que en los últimos años se han desarrollado un número considerable de instrumentos específicos que incluyen todas las dimensiones de importancia para los pacientes con EM. Los instrumentos de calidad de vida específicos centran su contenido en todas aquellas situaciones inherentemente vinculadas a una población de estudio concreta, lo que implica que son instrumentos más apropiados para establecer diferentes niveles de afectación dentro del grupo analizado.

Dentro de los instrumentos específicos para la EM destaca el *Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL-54)* , que tiene como núcleo el cuestionario SF-36, pero se le añaden 18 ítems específicos de la enfermedad (Aymerich et al.,2006) ; y el *Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)* (Cella et al.,1996)

**Tabla 1. Cuestionarios de valoración de calidad de vida más utilizados en la esclerosis múltiple. Se especifican sus áreas de evaluación.**

<p><b>Cuestionarios GENÉRICOS</b></p> <p><b>1) Medical Outcomes Study 36-item Short Form (SF-36) a</b></p> <p>Función física, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, estado emocional y salud mental</p> <p><b>2) World Health Organization Quality of Life (WHOQoL) a</b></p> <p>Salud física, psicológica, nivel de independencia, relaciones sociales, entorno, creencias personales.</p> <p><b>3) EuroQoL (EQ-5D) a</b></p> <p>Movilidad, autocuidados, actividades habituales (limitaciones), dolor/discomfort, ansiedad/depresión</p>
<p><b>Cuestionarios ESPECÍFICOS</b></p> <p><b>1) Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQoL-54) a</b></p> <p>Función física, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, estado emocional y salud mental, descanso, preocupación por la salud, función sexual, actividad cognitiva y calidad de vida en general</p> <p><b>2) Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) a</b></p> <p>Movilidad, síntomas específicos, alteraciones emocionales, pensamiento, fatiga, aspectos sociales y familiares</p> <p><b>3) Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire (MuSIQoL)</b></p> <p>Actividades de la vida diaria, bienestar psicológico, sintomatología, función social y familiar, relación con el sistema sanitario, vida sentimental/sexual, afrontamiento y rechazo.</p> <p><b>4) Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS)</b></p> <p>Fatiga, movilidad, función social y estado emocional</p>

**a: validado al castellano**

### 3. Importancia de estudiar la calidad de vida en la esclerosis múltiple

Desde la publicación en 1990 del primer estudio de la CVRS en pacientes con EM , numerosos estudios han puesto de manifiesto la peor valoración de diversos aspectos relacionados con la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple respecto a otras enfermedades crónicas (*Hermann et al.,1996; Mitchell et al.,2005; Rudick et al.,1992*). Este detrimento respecto a otras enfermedades crónicas se debe a la peor valoración que tiene los pacientes del estado de salud general, la función física, la vitalidad y las relaciones sociales. Dicho impacto en la CVRS puede ser explicado por los siguientes factores:

- 1) La EM es una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas, entre las que se incluyen problemas motores, sensoriales, sexuales, alteraciones visuales, dolor, fatiga, etc.
- 2) La enfermedad afecta fundamentalmente a adultos jóvenes (20-40 años), época en la cual comienza su desarrollo laboral, la formación de la pareja y la paternidad. Por tanto, el diagnóstico de la enfermedad hará que los pacientes se replanteen muchas de las expectativas de su vida.
- 3) El pronóstico de la EM es incierto, ya que algunos pacientes pueden tener formas benignas, en las que apenas haya brotes, mientras que otros sufrirán formas progresivas.

En el estudio de diferentes enfermedades se han encontrado sólo modestas correlaciones entre las variables bioquímicas o hallazgos radiológicos utilizados para determinar la gravedad de una enfermedad y las experiencias subjetivas que realmente tiene el paciente de su propio estado de salud (*Fitzpatrick y Alonso, 1999*). Esto podría explicar, al menos en parte, el fracaso de algunos tratamientos y la falta de entendimiento entre médicos y pacientes.

Inicialmente, la gran aportación de los estudios sobre CVRS en pacientes con EM fue la identificación de áreas de impacto de la enfermedad que no habían sido consideradas por las escalas clínicas convencionales (*Bethoux et al., 2001; Hernández, 2000; Pfennings et al., 1999; Vernay et al., 2001*). Los estudios de CVRS también han puesto de manifiesto importantes diferencias de percepciones entre los médicos y sus pacientes. Por ejemplo, se ha objetivado que los pacientes dan menos importancia relativa que los neurólogos a su discapacidad física, y sin embargo muestran más preocupación por aspectos menos tangibles, como la fatiga, la sexualidad o la vitalidad.

Los principales métodos de valoración del impacto de la EM en la práctica clínica son la escala EDSS de Kurtzke (*Kurtzke, 1983*) y la *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)* (*Cutter et al., 1999*). La EDSS es una escala sencilla de aplicar cuyo fin principal es definir el grado de discapacidad de los pacientes. Sin embargo, no evita desventajas significativas: deficiente grado de fiabilidad entre observadores, excesiva dependencia de la deambulación, no se valora de forma adecuada la función mental y visual y no se incluyen aspectos de gran relevancia en la enfermedad como el dolor, la fatiga o la vitalidad. Por todo ello, la utilización de cuestionarios de CVRS permite valorar el impacto de la EM de una forma más amplia que otras medidas frecuentemente utilizadas en la práctica clínica como son la escala EDSS y su realización permite identificar y valorar tanto las necesidades del paciente como la existencia de posibles complicaciones no detectadas aún por el médico (*Mitchell et al., 2005*). Además, su valoración periódica proporciona información esencial para mejorar el tratamiento sintomático, optimizando e incrementando la adhesión al mismo.

Varios estudios han subrayado la gran importancia que tiene el estudio de la calidad de vida en los pacientes con esclerosis múltiple, ya que es capaz de predecir y anticipar la evolución clínica de la enfermedad, lo que sugiere que puede representar una medida indirecta de la actividad de la enfermedad y proporcionar una información adicional y complementaria a las

herramientas habituales como la escala EDSS o la resonancia magnética. En este sentido destacan especialmente cuatro trabajos. Nortvedt et al (2000b), estudiaron durante un año a 97 pacientes con EMRR objetivando que aquellos pacientes que presentaban al inicio del estudio peores puntuaciones en la subescala mental del cuestionario SF-36, presentaban una mayor discapacidad al año siguiente. De forma llamativa, la puntuación en esta escala fue el único factor que fue capaz de predecir de forma significativa una progresión de la discapacidad, por encima de otras medidas como la EDSS basal, el número total de lesiones o el número de lesiones captantes de gadolinio.

Estos resultados han sido confirmados y ampliados posteriormente Visschedijk et al.(2004) aplicaron el cuestionario SF-36 a 144 pacientes a los que siguieron longitudinalmente durante 5 años. Los autores concluyen que las puntuaciones obtenidas en la subescalas Función Física y Rol Físico al inicio del estudio eran capaces de predecir de forma independiente una progresión de la discapacidad a los 5 años de seguimiento. De nuevo, la puntuación EDSS al inicio del estudio no resultó ser un factor predictivo de la discapacidad posterior.

Otro estudio, también utilizando el cuestionario SF-36, describe resultados similares en una muestra de 156 pacientes, reportando que, con un mismo nivel de discapacidad física medida por EDSS, aquellos pacientes que reportaban una peor percepción subjetiva de su función física presentaban una mayor discapacidad a los tres años de seguimiento (*Drulovic et al.,2008*). Finalmente, en un estudio multicéntrico de España realizado con el cuestionario específico FAMS, los autores encuentran una relación lineal entre las puntuaciones obtenidas en el cuestionario y la discapacidad presente a los dos años de seguimiento. En concreto, la odds ratio de presentar un aumento de la discapacidad era tres veces mayor ( $OR=3,61$ ) en los pacientes con peor calidad de vida respecto a aquellos con mejor calidad de vida (*Benito-León et al.,2013*)

#### 4. Calidad de vida en el cuidador del paciente con esclerosis múltiple.

La naturaleza discapacitante de la esclerosis múltiple, en connivencia con el curso crónico que caracteriza su evolución, implica indefectiblemente que conforme la enfermedad progresa, el paciente no es capaz de realizar las actividades diarias por sí mismo, necesitando la figura de un cuidador que realice las tareas por él. En este sentido, varios trabajos han demostrado que los cuidadores de los pacientes con esclerosis múltiple presentan una calidad de vida significativamente peor que la población general (Aymerich et al., 2009; Figved et al., 2007; Patti et al., 2007; Rivera-Navarro et al., 2009), así como una mayor prevalencia de síntomas ansioso-depresivos (Aymerich et al., 2009; Figved et al., 2007)

En conjunto, estos trabajos describen la edad avanzada, el sexo femenino (Benito-León et al., 2011; Patti et al., 2007; Rivera-Navarro et al., 2009) y la comorbilidad (Aymerich et al., 2009; Rivera-Navarro et al., 2009) como aquellas características sociodemográficas de los cuidadores que mejor predicen su propia calidad de vida. Respecto a los pacientes, las características clínicas y sociodemográficas que presentan un mayor impacto en la calidad de vida de los cuidadores son la depresión (Figved et al., 2007; Patti et al., 2007;), la discapacidad física según la escala EDSS (Aymerich et al., 2009; Benito-León et al., 2011, Patti et al., 2007; Rivera-Navarro et al., 2009) y las alteraciones cognitivas y psiquiátricas (Figved et al., 2007).

Sin embargo, debe subrayarse que las limitaciones en el diseño estadístico y la gran variabilidad en la metodología utilizada, limita notablemente la generalización de los resultados (Figved et al., 2007; Mc Keown et al., 2003). Esto podría deberse, en gran parte, a la ausencia de un cuestionario específicamente diseñado para mensurar de forma concreta la calidad de vida de los cuidadores de personas con esclerosis múltiple. Efectivamente, los estudios publicados hasta la fecha han utilizado cuestionarios genéricos de calidad de vida como instrumento para cuantificar la calidad de vida de los cuidadores, como *The 36-question Short Form Health*

Survey (SF-36)(Patti et al., 2007, Rivera-Navarro et al., 2009) o *the General Health Questionnaire (GHQ)*( Aymerich et al., 2009 ; Figved et al., 2007). Como instrumentos genéricos, es muy posible que no estén incluidas aquellas particularidades cotidianas específicamente ligadas a la condición de cuidador de una persona con esclerosis múltiple, y que conforman un perfil de salud característico y diferente al resto de población. En este sentido, recientemente se ha desarrollado el primer cuestionario de calidad de vida específico del cuidador, con unos buenos datos de fiabilidad y consistencia interna (Benito-León et al.,2011). Los instrumentos de calidad de vida específicos centran su contenido en todas aquellas situaciones inherentemente vinculadas a una población de estudio concreta, lo que implica que son instrumentos más apropiados para establecer diferentes niveles de afectación dentro del grupo analizado.

## **5. Factores con mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple**

### **Discapacidad física.**

La discapacidad física, medida con la escala EDSS, es un predictor independiente de la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple, ya que los pacientes con una discapacidad moderada-severa (EDSS superior a 3) tienen un descenso significativo de su satisfacción personal de calidad de vida en comparación con lo que presentan ligera discapacidad (Modrego et al., 2001). Sin embargo, cuando la relación entre la EDSS del paciente y su calidad de vida es controlada por otras variables confusoras, se ha puesto de manifiesto que la EDSS tiene una contribución parcial, débil y menor de la esperada con la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple, relacionándose exclusivamente con los dominios físicos de los cuestionarios de calidad de vida (Benedict et al.,2005; Janardhan y Bakshi, 2002; Janssens et al.,2003; Nortvedt et al.,1999; Pittock et al.,2004 ).

Una de las razones que explicaría esta débil correlación podemos encontrarla en el trabajo de Janssens et al (2003), en el que se analiza específicamente la relación entre la EDSS y la

calidad de vida ajustando por los niveles de ansiedad y depresión. En este trabajo se describe que mientras en los análisis crudos o “no ajustados” la EDSS se asociaba estadísticamente a todos los dominios de la calidad de vida, esta asociación desaparecía tras ajustar por ambas variables emocionales, limitándose sólo a los dominios físicos. Este resultado, junto con el hecho de que la relación entre EDSS y calidad de vida era significativamente más fuerte en los pacientes con niveles mayores de ansiedad y depresión, permite concluir a los autores que la ansiedad y la depresión son las variables intermediarias a través de las cuales la EDSS impacta en la calidad de vida (*Janssens et al., 2003*). Además del papel modificador de las variables emocionales, debemos seguir subrayando que el déficit funcional objetivo que mide la EDSS no se corresponde en muchas ocasiones con la percepción subjetiva de los pacientes (*Heesen et al., 2008*), lo que enfatiza la necesidad de tener en cuenta y evaluar otras variables que optimicen la aproximación del médico a la calidad de vida “real” del paciente con esclerosis múltiple.

### **Fatiga**

Hasta el 75-95% de los pacientes con EM refieren fatiga extenuante y desproporcionada en algún momento de la enfermedad (*Krupp et al. 1988; Bakshi et al., 2000*). Más de la mitad de los pacientes consideran, además, que es el síntoma más limitante de la enfermedad (*Krupp et al., 1988; Bergamaschi et al., 1997*). La fatiga perturba notoriamente las funciones sociales y laborales de los pacientes con EM, llegando incluso a ser la mayor causa de desempleo y absentismo laboral entre los pacientes con EM (*Smith y Arnett, 2005; Simmons et al., 2010*).

La fatiga varía cualitativamente entre los diferentes pacientes, ya que aunque la queja principal se refiere a la fatiga física, un porcentaje significativo de pacientes presentan quejas cognitivas y mentales, lo que enfatiza la naturaleza multidimensional del síntoma.

La fatiga no depende de la edad, la duración de la enfermedad o la actividad clínica (*Flachenecker et al., 2002*). Sí existe una relación significativa entre la fatiga física y el grado de discapacidad física según la EDSS (*Pittion-Vouyovitch et al., 2006; Penner et al., 2007*), aunque su

intensidad decrece significativamente tras ajustar por la presencia de depresión (Téllez et al.,2005). La estrecha relación entre fatiga y depresión, independientemente del nivel de discapacidad física, ha sido demostrada de forma consistente en numerosos estudios (Bakshi et al.,2000; Chwastiak et al., 2005; Flachenecker et al.,2002; Koch et al.,2009; Pittion-Vouyovitch et al.,2006; Téllez et al.,2006), describiéndose que los pacientes con depresión clínicamente significativa presentan un riesgo 6 veces superior de presentar fatiga respecto los pacientes sin depresión (Chwastiak et al., 2005).

Numerosos trabajos han demostrado que independientemente del grado de discapacidad física o de la presencia de depresión, la fatiga repercute de forma significativa en los dominios físicos y mentales de la calidad de vida de los pacientes (Amato et al., 2001; Benedict et al., 2005; Janardhan y Bakshi, 2002; Pittion-Vouyovitch et al.,2006; Yamout et al.,2013 ). De hecho, varios autores la consideran, junto con la depresión, la variable de mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes con EM (Benedict et al., 2005; Yamout et al.,2013)

### **Depresión**

El riesgo de que un paciente con Esclerosis Múltiple presente una depresión clínicamente significativa a lo largo de la evolución de su enfermedad está estimada en un 50% (Sadovnick et al., 1997), significativamente superior a la de otras enfermedades crónicas, como la epilepsia - 29%- o la diabetes -17%- (Kanner ,2003).

El impacto de la depresión en la calidad de vida de los pacientes con EM ha sido demostrado de forma consistente en todos los estudios, que además la señalan invariablemente como el predictor más importante de la calidad de vida de los pacientes con EM (Amato et al.,2001; Benedict et al.,2005; DÁlisa et al.,2006; Fruehwald et al.,2001; Janardhan y Bakshi 2002; Janssens y cols., 2003; Lobentanz et al., 2004). Este papel preponderante puede explicarse por la notable digresión que la depresión tiene en la percepción del paciente sobre su propia enfermedad y sus síntomas asociados. En esta sentido, se ha descrito que los pacientes con síntomas

depresivos tienen tres veces más probabilidad de percibir su discapacidad de forma más severa de la que realmente es (*Smith y Young, 2000*).

Existe una asociación irrefutable entre la depresión y el nivel de discapacidad física (*Chwastiak et al., 2002; Janssens et al., 2003; Kern et al., 2009; Wood et al., 2012*) Un ejemplo representativo de esta asociación es el estudio de *Chwastiak et al. (2002)*, en donde la odds ratio de presentar depresión era seis veces superior en los pacientes con mayor discapacidad respecto los pacientes con menor discapacidad, y casi tres veces superior en los pacientes con una discapacidad media frente a los pacientes con menor discapacidad (*Chwastiak et al., 2002*).

A pesar de los datos inequívocos que apuntan a esta asociación, existen varios trabajos que matizan la influencia de la discapacidad física en la presencia de depresión. Por ejemplo, el hecho de que los pacientes con EM sin ningún grado de discapacidad funcional (EDSS entre 0 y 1), tengan una prevalencia de síntomas depresivos significativamente más alta que la población general (*Kern et al., 2009*), insinúa que la depresión en estos pacientes está influenciada, al menos parcialmente, por otras variables distintas de la discapacidad física. En este sentido, un estudio transversal reciente describe mediante un análisis multivariable que el único predictor significativo de la presencia de depresión eran los niveles de fatiga, mientras que no lo eran la EDSS o la velocidad de deterioro físico (*Koch et al., 2009*)

### **Ansiedad**

En comparación con la depresión, la literatura médica ha prestado menos atención a los síntomas ansiosos en los pacientes con EM. Los estudios enfocados específicamente al análisis de este síntoma, muestran una elevada prevalencia de trastornos ansiosos en los pacientes con EM, estimándose un riesgo cercano al 40% (*Korostil y Feinstein, 2007*) De forma análoga a la depresión, la prevalencia de ansiedad en la EM es superior a otras enfermedades crónicas con sintomatología ansiosa reconocida, como la diabetes (*Grigsby et al. 2003*) o la descrita en pacientes epilépticos, incluidos aquellos con crisis intratables (*Manchanda et*

al., 1996) . A diferencia de la depresión, en donde se discute la posibilidad de que ésta sea una traducción clínica de naturaleza orgánica; esto es, un reflejo de la actividad de la enfermedad, la ansiedad es considerada como un síntoma reactivo, como demuestran varios estudios longitudinales en los que se constata un decremento en el riesgo de presentar sintomatología ansiosa de hasta un 10% por cada año de seguimiento prospectivo (Di Legge et al., 2003 ; Wood et al., 2013), lo que indica que, una vez superada la incertidumbre que tienen los pacientes ante el pronóstico y la evolución de la enfermedad , éstos son capaces de desarrollar estrategias de afrontamiento adecuadas que se traducen en un descenso neto de los síntomas ansiosos . Debido a que su medición está con frecuencia integrada en cuestionarios que mensuran de forma conjunta alteraciones emocionales y de la personalidad, es difícil establecer su impacto específico e independiente en la calidad de vida de los pacientes.(Bakshi et al.,2005; Janssens et al.,2003

# IV. La ira: una emoción desconocida en la esclerosis múltiple.

---

## 1. Definición conceptual de ira.

El primer paso para poder realizar una adecuada investigación sobre la ira consistirá en definir y conceptualizar con precisión este fenómeno emocional. El término de la ira ha tenido múltiples significados en la literatura psicológica, aplicándose tanto a sentimientos, como a reacciones corporales y fisiológicas, como a actitudes hacia el entorno u otras personas (Berkowitz y Harmon-Jones, 2004; Palmero y Fernández-Abascal, 2002). Todas estas definiciones, no obstante, giran en torno al concepto de que la ira se presenta cuando un organismo es bloqueado en la consecución de una meta o en la obtención o satisfacción de una necesidad (Izard, 1977), formulación que ya recogía el propio Aristóteles en su obra “Retórica”, donde se refería a la ira como “*la creencia que se tiene de haber sido ofendido*”.

La literatura psicológica defiende la existencia de una serie de emociones básicas, asumiendo que éstas son innatas, cualitativamente distintas unas de otras y de las cuáles se derivan el resto de las respuestas emocionales (Ekman, 1984). En base a esta definición, la ira constituiría una emoción básica, y como tal, presenta un carácter universal y adaptativo que todas las personas experimentan en su vida cotidiana. La ira tendría además un valor funcional o positivo en la conducta humana, especialmente si es constructiva y su intensidad es moderada (Deffenbacher et al., 1976; Howells y Day, 2003). Existen una tendencia a considerar todas las emociones desde una óptica que nos permite agrupar los diferentes elementos que las forman en tres grupos: a) el componente afectivo-subjetivo (hace referencia a los sentimientos que experimenta cada persona y que pueden variar en intensidad desde la irritación leve y el

enfado moderado hasta la furia o la rabia intensa) b) los elementos cognitivos y c) los elementos conductuales, motores o acciones concretas.

Estos tres componentes interactúan entre sí de forma que se vive como una experiencia unitaria que finalmente se etiqueta como ira (*Deffenbacher y McKay, 2000; DeVecchio y O'Leary, 2004; Spielberger et al., 2001*) y que podríamos definir como una *“emoción primaria negativa que se caracteriza por una elevada activación psicofisiológica y una expresión facial distintiva acompañada de sentimientos que pueden ir desde la irritación leve o el enfado moderado hasta la rabia o la furia intensa, y que tiene lugar cuando se percibe que algo o alguien ha impedido injustamente la consecución de una meta o la satisfacción de una necesidad”* (*Pérez-Nieto et al., 2008; Smith TW, 1994*)

### **Ira y hostilidad**

Además de su conceptualización, otro aspecto importante consiste en esclarecer la relación existente entre ira y hostilidad, conceptos a menudo tan próximos que en ocasiones ambas denominaciones se han utilizado para describir el mismo proceso. El grupo de trabajo de Spielberger (1983, 1988), es el que más claridad ha aportado en la distinción conceptual entre ambos términos, al considerar a la hostilidad más como una actitud que como una emoción. Según estos autores, el elemento definitorio de la hostilidad sería su componente *cognitivo-actitudinal* de carácter negativo de cinismo (creencia de que los otros tienen intereses egoístas), desconfianza, suspicacia (expectativa de que los otros van a provocar algún daño de forma intencionada), recelo, rencor y devaluación de los otros. Este grupo de actitudes conlleva muy frecuentemente sentimientos de ira, que se correspondería con el componente afectivo-subjetivo.

Tanto la ira como la hostilidad serían factores de predisposición o facilitadores de la **agresión**, cuya característica definitoria sería el componente *conductual* o el comportamiento observable

de ataque dirigido a hacer daño a terceras personas u objetos, de forma verbal o física, directa o indirecta (Archer, 2004; Deffenbacher et al., 1996; Norlander y Eckhardt, 2005; Tafrate et al., 2002).

Por tanto, aunque conceptualmente son elementos diferentes, a nivel funcional y, especialmente en los casos de ira y hostilidad disfuncional, suelen ser indisolubles. Spielberger considera que habría que definirse a ellos como el **síndrome o constructo ira-hostilidad-agresividad**. Dentro de este proceso emocional, la ira sería la parte afectiva-subjetiva del proceso, intensa pero breve en el tiempo; mientras que la hostilidad, de mayor duración, sería la parte cognitiva del mismo. Finalmente, la agresividad constituiría el componente conductual.

## 2. Experiencia y expresión de la ira

La **experiencia de ira** se define por la frecuencia e intensidad con la que se presentan los sentimientos de ira. La experiencia de ira se estudia a partir de dos manifestaciones: la ira como estado y la ira como rasgo (Spielberger et al., 1985). La **ira como estado** es la experiencia temporal, limitada en el tiempo, de sentimientos subjetivos de tensión, enfado, irritación o furia, en respuesta a diferentes eventos. **La ira como rasgo** es la disposición a experimentar estos episodios de ira de forma más o menos frecuente y/o más intensa, ya sea por percepción de un amplio rango de situaciones como provocadoras, por la predisposición a experimentar elevaciones más intensas o interacciones de ambos.

**La expresión de ira** es el modo de afrontamiento que el individuo adopta para disminuir las sensaciones displacenteras de la emoción de ira (Spielberger et al., 1985). Para Johnson (1990) existirían tres modelos de afrontamiento: la ira interna, la ira externa y el control de la ira, cuya delimitación resulta esencial no sólo a nivel conceptual sino también, como se expondrá más adelante, en el diferente impacto que pueden tener en la salud física y psicológica de las

personas. La **“Ira interna”** consiste en que la persona que experimenta un intenso sentimiento de irritación, furia y/o enojo hace un esfuerzo consciente para inhibir y suprimir esos sentimientos. Cuando se utiliza la **“Ira externa”** como estilo de afrontamiento, la persona que experimenta intensos sentimientos de enfado los manifiesta a través de conductas agresivas, verbales o físicas dirigidas hacia otras personas o también hacia objetos del ambiente. El tercer estilo afrontamiento, o **control de la ira**, consiste en que ante la experiencia intensa de sentimientos de enfado o furia, el individuo tiende a buscar y poner en marcha estrategias cuya finalidad es reducir la intensidad y duración de esos sentimientos, así como resolver el problema que los ha provocado.

### 3. Bases anatomofuncionales de la ira.

La psicología ha preferido considerar la personalidad como un concepto desvinculado de los sustratos anatómo-biológicos en los que se apoya. Sin embargo, en el momento actual, no cabe hablar de personalidad sin considerar el funcionamiento cerebral en el que se sustenta el patrón de conducta de cada persona, entendiendo al cerebro como un órgano dinámico y en permanente interacción con el ambiente del sujeto. En especial, la corteza prefrontal y estructuras subcorticales como la amígdala han demostrado tener una vinculación especial con determinados rasgos de la conducta humana, ya que sus alteraciones presentan una traducción clínica en forma de ciertos patrones duraderos de comportamiento. Por tanto, describiremos de una forma pragmática los principales estudios que han vinculado alteraciones anatómo-funcionales cerebrales con diferentes alteraciones de la personalidad con un rasgo común: la disfunción emocional.

### 3.1 Amígdala, corteza prefrontal y conducta emocional.

La amígdala está considerada funcionalmente como una estructura esencial para el procesamiento emocional de las señales sensoriales, ya que recibe proyecciones de todas las áreas de asociación sensorial así como del tálamo. Esta convergencia de proyecciones anatómicas hacia la amígdala es el sustrato que posibilita dotar de un significado afectivo a las características estímulas.

La identificación de la amígdala como una región relacionada con la emoción se sustenta a partir de numerosos datos derivados de la investigación tanto en pacientes con afectación cerebral como en sujetos sanos. En estudios clásicos de la década de los años 80 se describe cómo tras la extirpación amigdalina es más difícil provocar miedo y agresividad en el paciente (*Halgren, 1981*), empleándose su extirpación con fines terapéuticos, en concreto para reducir la agresividad, violencia e hiperactividad (*Aggleton y Mishkin, 1986*). El advenimiento ulterior de las técnicas de neuroimagen funcional ha permitido caracterizar con mucha mayor precisión la implicación angular de la amígdala en la respuesta emocional a los estímulos, particularmente los de contenido negativo.

En estudios con sujetos neurológicamente normales en los que se registra la actividad amigdalina mediante resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) o PET cerebral, se ha observado una mayor activación de la amígdala durante la respuesta de miedo condicionado (*LaBar et al., 1995*) o durante la visión de imágenes de contenido desagradable o amenazantes (*Costafreda et al., 2008; Phan et al., 2002*). Las expresiones faciales constituyen una comunicación no verbal de mucha importancia y el estudio de los cambios cerebrales secundarios al procesamiento de diferentes tipos de expresión facial ha sido una técnica habitual para esclarecer el papel específico de la amígdala en el procesamiento emocional. A partir de estos estudios se ha podido establecer la implicación de la amígdala en el procesamiento y decodificación emocional de las imágenes y expresiones faciales, identificándose una

activación diferencial de la amígdala en función del tipo de emoción que expresaban la caras, más concretamente, cuando la expresión es de contenido negativo (*Lane et al., 1997; Morris et al., 1996; Sato et al., 2004*). El papel que juega la amígdala en el procesamiento de la información emocional es independientemente de la modalidad sensorial (visual o auditiva) presentada; así, *Tabert et al (2001)*, durante una tarea en la que los sujetos tenían que seleccionar cuál de entre tres palabras era la más desagradable o la más neutra, encontraron mayor activación de la amígdala derecha durante la evaluación de las palabras desagradables. Estos estudios experimentales tienen su correlato clínico en aquellas enfermedades caracterizadas por una disfunción emocional, cuyo ejemplo paradigmático es la depresión. Así, numerosos trabajos han demostrado una hiperactivación funcional de la amígdala en los pacientes deprimidos, que se traduce en síntomas negativos y pensamientos rumiativos (*Anand et al., 2005; Davey et al., 2011; Dougherty et al., 2004*).

Aunque el estudio neurobiológico de la emoción se ha centrado clásicamente en estructuras subcorticales, diferentes trabajos experimentales y clínicos han asociado la corteza prefrontal humana con la emoción. La región prefrontal es la parte más anterior de la corteza cerebral, ubicada inmediatamente anterior a la corteza motora y premotora, ocupando la porción más grande de los lóbulos frontales. En función de su topografía puede dividirse en tres regiones claramente diferenciadas (*Kaufers y Lewis, 1999*): prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y medial. De estas tres áreas la región orbitofrontal recibe una mayor cantidad de proyecciones amigdalinas y es la que se ha relacionado de un modo más concreto con la emoción. Los estudios animales muestran que la lesión de la corteza orbitofrontal en monos produce una alteración del control emocional inhibitorio, incapacitándolos para cambiar su conducta cuando el significado emocional de los estímulos cambia (*Días et al., 1996*). Por tanto, la corteza orbitofrontal está especialmente relacionada con el control emocional inhibitorio permitiendo el cambio de conducta en función del significado emocional de los estímulos.

### 3.2 La relevancia del sistema córtico-límbico en el control de las emociones

Varios trabajos clínicos y experimentales específicamente dirigidos al estudio biológico que subyace el control y regulación de las emociones, han mostrado la relevancia que tiene el sistema córtico-límbico a través de conexiones recíprocas entre la amígdala y la corteza prefrontal en la regulación de las emociones negativas en los seres humanos. Estos estudios miden los cambios funcionales que se producen en el cerebro de sujetos sanos cuando se les pide que regulen conscientemente sus emociones ante estímulos de contenido negativo (por ejemplo imágenes amenazantes o desagradables). Así, la interpretación real de la imagen (considerando que esa amenaza es real y que les podía pasar a ellos) se asociaba a una mayor activación de la amígdala, mientras que el “distanciamiento emocional” de la imagen (interpretada de manera que lo les afecte sentimentalmente ) se asociaba consistentemente a una mayor activación de la corteza orbito- frontal, córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal dorsolateral (*Eippert et al.,2007; Ohira et al.,2006; Oschner et al.,2004;Quirk y Beer 2006*). Estas áreas están estrechamente vinculadas, ya que la activación de la corteza orbitofrontal se asocia recíprocamente a una disminución de la activación de la amígdala, y viceversa.

La disrupción de este circuito funcional tendría un papel biológico crítico en enfermedades como la depresión o en alteraciones de la personalidad en las que predomina una expresión disfuncional de la ira y una mayor agresividad. Con respecto a la depresión, mediante estudios con resonancia magnética funcional en reposo se encuentra una disminución significativa de la conectividad amígdala-córtex prefrontal en los pacientes deprimidos respecto a los sujetos sanos (*Tang et al.,2013*). Asimismo, los pacientes con un síndrome depresivo mayor presentarían una activación diferente de la vía amígdala-corteza prefrontal en función del contenido emocional que expresan las caras (alegría, miedo, neutral). En este sentido, Kong et al. (2013) no observan diferencias entre los pacientes deprimidos y los controles sanos en el procesamiento de las caras con emoción neutra o alegre pero sin embargo si describen cómo en los sujetos con depresión existe una disminución significativa de la conectividad amígdala-córtex prefrontal en respuesta a un estímulo negativo (*Kong et al., 2013*) Según los autores,

estos hallazgos reflejarían una disminución del control inhibitorio del córtex prefrontal sobre la amígdala, lo que provocaría la incapacidad para regular las emociones ante estímulos de valencia negativa.

Conclusiones similares se describen en el estudio específico de la emoción de ira. Un estudio reciente que utiliza resonancia magnética funcional en reposo en 16 sujetos sanos, describe una asociación inversa entre las puntuaciones que obtenían los sujetos en la escala *Ira Rasgo* y la conectividad funcional entre la amígdala y la corteza orbitofrontal. Así, en los sujetos con una mayor predisposición a presentar sentimientos de ira (puntuaciones en *Ira Estado* más elevadas) se observa una conectividad funcional amígdala-óritofrontal débil. Por el contrario, aquellos sujetos con puntuaciones más altas en *Control de Ira* (es decir, con una mayor tendencia a controlar sus sentimientos) presentaban una correlación directa con la conectividad amígdala-corteza orbitofrontal (Fulwiler et al., 2012). Estos hallazgos son coherentes con las alteraciones cerebrales funcionales descritas en aquellos sujetos caracterizados por un temperamento agresivo, tanto en personas sanas como en pacientes con trastornos psicopáticos como el trastorno antisocial, donde se describe una hipoactivación del córtex prefrontal (especialmente del córtex ventromedial y orbitofrontal) que se correlaciona con una mayor activación de la amígdala (Coccaro et al., 2007; Pawliczek et al., 2013; Yang y Raine 2009).

En cuanto a la participación diferencial de la corteza prefrontal derecha e izquierda en la función emocional, los datos de los estudios sugieren empíricamente la existencia de una asimetría hemisférica subyacente a la alteración emocional. Así, las alteraciones funcionales cerebrales en los pacientes con depresión sólo son observadas en la corteza prefrontal izquierda (Kong et al., 2013). Análogamente, los trabajos que estudian el temperamento de la emoción de ira, encuentran una marcada asimetría de la conectividad funcional de la amígdala derecha respecto la izquierda, lo que sugiere que la amígdala derecha juega un papel predominante en el procesamiento emocional de contenido negativo (Fulwiler et al., 2012)

Por tanto, la disrupción funcional asimétrica de este circuito podría ser la causa fundamental que subyace a la variabilidad interindividual en aquellos rasgos de personalidad caracterizados por una disfunción del procesamiento emocional de los estímulos.

#### **4. Ira disfuncional : impacto en la salud física**

Como se expuso previamente, la ira es una emoción de naturaleza adaptativa, y tiene un valor positivo en la conducta humana ya que tiene importantes funciones para conseguir las necesidades básicas de las personas (Lench, 2004). En este sentido, la ira tiene una función: (1) *energetizadora* (moviliza de forma efectiva los recursos necesarios hacia para afrontar y solucionar el problema) (2) *comunicativa o expresiva* (permite exteriorizar sentimientos negativos relevantes, contribuyendo a solucionar el problema o establecer límites, (3) *defensiva* (al percibir una amenaza física o psicológica, ya sea real o imaginada, la ira bloquea la sensación de vulnerabilidad, y por tanto, puede aportar a la persona una sensación de control; y (4) *discriminativa* (funciona como una señal que informa de malestar o peligro. (Beck, 2003; Dahlen y Deffenbacher, 2001; Magán, 2010)

Sin embargo, la tendencia a presentar un patrón de ira de forma relativamente crónica, con elevada intensidad y/o duración, así como estilos de expresión inadecuados, pueden tener consecuencias altamente destructivas para la salud física y psicológica de las personas. La emoción de ira y la hostilidad se han constatado como dos de los principales factores de riesgo para los problemas cardiovasculares y la forma en la que la expresamos está directamente asociada a la frecuencia e intensidad con la que se percibe el dolor de diversas enfermedades. Incluso se estima que contribuiría hasta en un 16% a la probabilidad de mortalidad general, tal y como constata el metanálisis de Miller y cols. (1996)

#### 4.1 Impacto en las enfermedades cardiovasculares

La mayoría de los estudios, incluidos diversos meta-análisis realizados en los últimos años, constatan empíricamente el papel de la ira como factor de riesgo independiente en la PA elevada. Concretamente, y según la revisión de Routledge y Hogan (2002), la ira como rasgo supone un incremento de un 8% en la probabilidad de desarrollar HTA a largo plazo mientras que otros autores (Suls, Wan y Costa, 1995) han estimado que explicaría el 8% y el 6% de las elevaciones de PAS y PAD, respectivamente. Del mismo modo, el tipo de afrontamiento de expresión de la emoción de ira también impacta en las elevaciones de la PA. Parece concluyente que un estilo de expresión interna, es decir, con una tendencia a inhibir de la expresión de estos sentimientos, es un factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión esencial (Jorgensen et al., 1996; Magán, 2010; Schum et al., 2003). Por el contrario, parece que la presencia de un patrón de expresión externa de la ira, es decir, la tendencia a manifestar los sentimientos con un comportamiento verbal o físicamente agresivo, se configura como un factor de protección, puesto que presenta una relación inversa con las variaciones de la PA (Jorgensen et al., 1996; Schum et al., 2003).

Aunque el impacto de la ira como factor de vulnerabilidad en el desarrollo de la HTA resulta modesto, éste no es fútil, puesto que el tamaño del efecto es equivalente al que se ha constatado en otros factores de RCV como son el colesterol o el consumo de alcohol (Schum et al., 2003).

Además de su influencia en el desarrollo de la HTA, la emoción de ira y su estilo de afrontamiento parecen factores de riesgo independientes para el desarrollo de otras complicaciones cardiovasculares. Una revisión reciente (Suls y Bunde, 2005) concluye que el constructo ira-hostilidad supone un mayor riesgo de desarrollo futuro de evento cardiovascular (con un *Riesgo Relativo* que oscila entre 1,40 y 9,60), mientras que varios estudios longitudinales evidencian resultados coherentes en esta dirección. Así, el estudio ARIC - *Atherosclerosis Risk in Communities*- encuentra que una elevada ira rasgo aumenta en un 54%

el riesgo de padecer algún evento de tipo cardiovascular (*Hazard Ratio* ajustado = 1,54) y casi duplica la probabilidad de sufrir algún problema grave de tipo cardiovascular (*Hazard Ratio* ajustado = 1,75), como puede ser infarto de miocardio agudo o infarto de miocardio mortal (*Williams et al., 2000*).

Estos resultados son coherentes con otro estudio longitudinal posterior con un seguimiento a 17 años, el estudio TCHS -*Tecumseh Community Health Study*- (*Harburg et al., 2003*). En este trabajo, se evidenció que una elevada expresión interna de la ira suponía un riesgo un 27% mayor de mortalidad cardiovascular (*Riesgo Relativo* = 1,27), aunque al analizar su capacidad predictora en función del sexo, la inhibición de los sentimientos de ira únicamente se mantenía significativa como factor de riesgo en las mujeres (*Riesgo Relativo* = 1,70, lo que supone que el riesgo se incrementó en un 70%). Por el contrario, la tendencia a una expresión externa de ira parece tener un efecto protector, ya que en la cohorte de Eng et al (2003), en el que 23.522 sujetos fueron seguidos durante dos años, aquéllos que expresaban su ira con más frecuencia, presentaban menor riesgo de padecer un infarto de miocardio (*Riesgo Relativo*=0,5) una vez ajustada por otras variables (factores de riesgo cardiovascular, hábitos saludables, medicación o empleo) (*Eng et al., 2003*).

#### **4.2 Impacto en la percepción del dolor**

Los individuos difieren no solo en la frecuencia con la que experimentan la ira o irritación, sino también en cómo canalizan o expresan la ira. Ya en la década de los noventa, autores especializados en el análisis de la fenomenología emocional de la ira intuían que aquéllos individuos que suprimían la ira en vez de manifestarla externamente experimentarían síntomas somáticos, como cefalea (*Eckhardt y Deffenbacher, 1995*). Esta afirmación carecía de una base clínico-epidemiológica sobre la que sustentarse y, además, presentaba un matiz controvertido ya que la expresión externa de los sentimientos de ira es considerada una conducta poco adecuada en el ámbito social occidental. Posteriormente, en la literatura médica podemos encontrar un número significativo de estudios que han analizado la emoción de la ira de en

determinadas entidades médicas, especialmente en aquéllas que cursan con trastornos somáticos, como la cefalea tensional, la migraña o el dolor crónico de espalda.

Numerosas evidencias empíricas sugieren que la tendencia a inhibir los sentimientos de ira favorece la existencia de dolor. Así, cinco estudios realizados en pacientes con cefalea (*Abbate-Daga et al., 2007; Arena et al., 1997; Hatch et al., 1991; Materazo et al., 2000; Nicholson et al., 2003*), dos estudios en pacientes con fibromialgia (*Amir et al., 2000; Sayar et al., 2004*), un estudio en pacientes con dolor pélvico crónico (*Thomas et al., 2006*) y un estudio en pacientes con dolor miofascial (*Castelly et al., 2013*) reportan que el grupo con dolor presenta, al compararlo con un grupo control libre de dolor, una mayor tendencia a inhibir sus sentimientos de ira. A nivel colectivo, la magnitud del efecto es al menos moderado ( $d=0.4$ ). Resultados similares se han descrito en la población infantil con migraña (*Tarantino et al., 2013*).

Mediante la aplicación de cuestionarios específicos, varios autores encuentran que este impacto que tiene la expresión interna de ira sobre la percepción del dolor no sería consecuencia de un aumento en la intensidad o severidad con la que se percibe el dolor, sino que a través de la modificación de la percepción sensitiva del dolor, el denominado componente afectivo-emocional del dolor; es decir, se percibe más dolor porque están incrementadas las percepciones desagradables (irritación, frustración, miedo) indefectiblemente unidas al dolor (*Bruehl et al., 2002; Burns, 2003*).

### **4.3 La ira en las enfermedades psiquiátricas**

Es bien conocido que la ira puede ser un síntoma secundario a numerosos trastornos psicológicos en los que aunque no es necesaria su presencia para diagnosticar dichos trastornos, se presentan de forma frecuente con ellos. Con relación a las principales

categorizaciones diagnósticas existentes como la propuesta por el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* en su cuarta edición –DSM-IV– (APA, 1994), el constructo ira-hostilidad aparece como un síntoma no primario de distintos problemas psicológicos pertenecientes al eje I, como el trastorno de estrés postraumático, los trastornos del estado de ánimo, el trastorno disocial, el trastorno negativista desafiante o algunos casos de esquizofrenia, entre otros (APA, 1994; Deffenbacher y McKay, 2000).

No obstante, en función de los parámetros de frecuencia, intensidad y duración, así como por su interferencia significativa en el funcionamiento personal, laboral o social, muchos autores defienden que también puede constituir un *problema psicológico primario*, es decir, que la presencia de ira y hostilidad constituyan un problema psicológico clínicamente relevante en sí mismo (Deffenbacher et al., 1996; Deffenbacher y McKay, 2000; Howells y Day, 2003).

La idea de que la ira y la depresión están inextricablemente unidas está bien sustentada en la literatura psicomédica. La depresión condiciona y predispone al paciente a experimentar con más frecuencia e intensidad sentimientos de ira que la población general o los pacientes con otras alteraciones psico-emocionales, como la ansiedad o los trastornos somatomorfos (Koh et al., 2002). Por otra parte, existe una fuerte correlación entre la intensidad de los síntomas depresivos y la puntuación en la Expresión externa de ira (Koh et al., 2002) y se ha documentado que hasta un 40% de los pacientes con síndrome depresivo manifiestan ataques de ira (Fava et al., 1997), porcentaje que duplica a la observada en los pacientes con ansiedad (Gould et al., 1996). Los pacientes con depresión también difieren en la manera con la que afrontan sus sentimientos de ira. En un trabajo en el que se estudiaba a pacientes que se habían recuperado de un episodio depresivo mayor, éstos referían una mayor tendencia a inhibir sus sentimientos de ira o irritación respecto al grupo que no había presentado nunca un episodio depresivo. Esta tendencia a inhibir la expresión de sentimientos de ira se sustenta en la creencia de estos pacientes de que deben esconder esta clase de sentimientos para preservar sus relaciones, fenómeno conocido como “the silencing the self” (Brody et al., 1999).

Se ha sugerido que ambas emociones podrían tener una disregulación neurobioquímica común, ya que los niveles de ira y hostilidad en los pacientes depresivos mejora sustancialmente tras el tratamiento con Amitriptilina (Fava *et al.*, 1986) o con el inhibidor selectivo de serotonina Fluoxetina (Fava *et al.*, 1993).

#### 4.4. Impacto en las enfermedades neurológicas

El estudio de la fenomenología emocional de la ira en las enfermedades neurológicas es escasa. Los resultados de un estudio en el que se comparaban 126 pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) y 126 controles, muestran que los pacientes con EP experimentan sentimientos de ira con menos frecuencia e intensidad que los controles, así como una tendencia aumentada a suprimir sus sentimientos. Estos resultados se mantenían tras ajustar por edad, sexo o la presencia de síntomas depresivos (Macías *et al.*, 2008).

En la literatura sólo existe un trabajo que haya analizado la experiencia y expresión de ira en los pacientes con EM. En este estudio, se comparaban las puntuaciones obtenidas en el STAXI-2 en 195 pacientes con EM frente a los valores de referencia de la población del país de referencia, encontrándose que los pacientes con EM obtenían puntuaciones más elevadas en la escala de Expresión Interna respecto la población de referencia. En concreto, los autores describen que más de la mitad de los pacientes se encontraban por encima del percentil 75 de las puntuaciones tomadas como referencia (Nocentini *et al.*, 2009). No se encontraron diferencias significativas respecto a la población sana en la intensidad (estado) o frecuencia (rasgo) de la ira. Sin embargo, este estudio presenta importantes limitaciones metodológicas derivadas del diseño del estudio, ya que al no incluir controles, no se controlaron numerosas variables sociodemográficas relevantes (estado civil, estado laboral, comorbilidad, etc.) directamente relacionadas con la emoción de ira.

# V. Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple

---

## 1. Prevalencia de las alteraciones cognitivas.

Los déficit cognitivos de la EM se conocen desde los primeros estudios de la enfermedad; fue Charcot, al describir la enfermedad, el primer autor que propuso que una de las características de la enfermedad era el deterioro de la función cognitiva, sobre todo de la función mnésica (*Charcot, 1877*). Sin embargo, no es hasta la década de los 90, cuando coincidiendo con el auge y el mayor protagonismo de la neuropsicología en el estudio clínico y diagnóstico de las enfermedades neurológicas empiezan a surgir numerosas investigaciones enfocadas de forma específica al estudio cognitivo de los pacientes con EM.

En este sentido estamos observando en los últimos años una gran proliferación de estudios neuropsicológicos en estos pacientes, que han permitido conceptualizar de forma precisa las esferas cognitivas predominantemente alteradas en esta enfermedad. A partir de los datos publicados en la literatura, puede constatarse que en la EM **existe un deterioro cognitivo en aproximadamente un 40-60% de los pacientes** (*Amato et al.,2001; Deloire et al.,2005; Einarsson et al., 2006; Feuillet et al., 2007; Glanz et al., 2007; Rao et al.,1991; Sepulcre et al., 2006*). Este rango fluctúa considerablemente de unos autores a otros, incluso en estudios constituidos por pacientes con el mismo subtipo de enfermedad y con el mismo grado de discapacidad. Así, mientras que algunos autores encuentran deterioro tan sólo en un 35% de la muestra estudiada (*Nocentini et al., 2006*), otros hallan deterioro en más de un 60% de los pacientes estudiados (*Lazeron et al.,2005*).

Asimismo, según varios autores, hasta en un 6-10% de pacientes se podría hablar de demencia (Hoffmann et al., 2007; Engel et al., 2007; Patti, 2009; Winkelmann et al., 2007), que, atendiendo a la clasificación clínica clásica, se correspondería con un patrón típico de demencia subcortical. Sin embargo, la constatación de que las lesiones en la sustancia gris cortical contribuyen significativamente al deterioro cognitivo encontrado en la EM, lleva indefectiblemente unido un matiz controvertido a la aplicación de este término. En este sentido, a la hora de definir el patrón de deterioro cognitivo característico en la enfermedad parecen más acertados otros términos como "síndrome de desconexión múltiple" (Calabrese y Penner, 2007) o "síndrome fronto-subcortical" (Roca et al., 2008).

Aunque la visión tradicional consideraba que el deterioro de las funciones cognitivas en la enfermedad no ocurre hasta las fases más avanzadas de la misma (Rao, 1986), estudios posteriores han permitido concluir que el deterioro de la función cognitiva en la EM puede aparecer en estadios iniciales de la enfermedad, cuando la discapacidad física es leve (Nocentini et al., 2006; Olivares et al., 2005; Rao et al., 1991; Schulz et al., 2006), cuando no existe discapacidad física (DeSousa et al., 2002), cuando los pacientes están en fase de diagnóstico, "síndrome clínico aislado" (CIS) (Feuillet et al., 2007; Glanz et al., 2007) e incluso en el síndrome radiológico aislado (Amato et al., 2012; Lebrun et al., 2010)

A pesar de estos datos, las alteraciones cognitivas siguen pasando inadvertidas tanto para los familiares como para los médicos, en parte porque son veladas por las limitaciones derivadas de la discapacidad física y por los trastornos anímicos como la depresión; y en parte debido a que las pruebas de cribado cognitivo clásicamente utilizadas, como el *Mini Mental Status Examination* (MMSE) (Folstein y cols., 1975) muestran escasa sensibilidad para detectar déficits en la función cognitiva de los estos enfermos (Scherer, 2007), lo que conlleva que el déficit cognitivo de estos pacientes no pueda ser detectado en una exploración rutinaria (Arnett et al., 2007; Hoffmann et al., 2007; Patti, 2009; Prakash et al., 2008; Rogers et al., 2007).

## 2. Patrón neuropsicológico de la esclerosis múltiple

Los pacientes con esclerosis múltiple presentan un perfil neuropsicológico característico y bastante homogéneo, cuyos rasgos más destacados son 1) un enlentecimiento de la velocidad del procesamiento de la información 2) alteración de las funciones de atención 3) memoria y 4) funciones ejecutivas.

**El enlentecimiento del procesamiento de la información está consistentemente alterado en los pacientes con esclerosis múltiple**, y está considerado el déficit primario y angular de la enfermedad. La lentitud generalizada de la velocidad del procesamiento en estos pacientes se debe a diferencias en el tiempo de decisión y no a diferencias en tiempo de reacción (*Grigsby et al., 1994; Rao 2000*). La disminución de la velocidad de procesamiento en estos enfermos ha sido demostrada, entre otros instrumentos de evaluación, con el PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), el SDMT (Symbol Digit Modality Test) o el test de Stroop.

**La atención** es otra de las funciones cognitivas consistentemente alteradas en los pacientes con esclerosis múltiple. Aunque parece que existe una prevalencia de déficit en la atención sostenida (atención durante un período prolongado y continuo), la atención selectiva (capacidad de no distraerse durante la realización de una tarea determinada) y la atención dividida (habilidad para responder a dos tareas a la vez) también están alteradas en los instrumentos de evaluación (*Arnett, 2002; Dujardin et al., 1998; Paul et al., 1998*).

**La memoria a largo plazo verbal** (retención y almacenamiento de la información) es el dominio mnésico que presenta un mayor deterioro en los pacientes con EM respecto los controles. Una revisión metanalítica demuestra que los trastornos de la memoria explícita no ocurren durante los procesos de adquisición y almacenamiento, sino durante la recuperación de la información requerida (*Zaznakis, 2000*). Por otro lado, el hecho de que los pacientes de EM recuerden menos palabras en cada ensayo en comparación con el grupo control (déficit que

puede corregirse mediante un incremento del número de ensayos) sugiere una alteración del aprendizaje de la información.

**Las funciones ejecutivas** también están alteradas desde las fases iniciales de la enfermedad (Arnett, 2002). La presencia de alteraciones disejecutivas puede ponerse de manifiesto mediante el test de Stroop (imposibilidad para inhibir respuestas) o las pruebas que evalúan la fluencia verbal (tanto fonética como semántica), éstas últimas consideradas por algunos autores las más sensibles en la evaluación de las funciones ejecutivas en la esclerosis múltiple. (Crawford y Henry, 2005)

#### **Lentitud del procesamiento de la información: principal alteración cognitiva de la esclerosis múltiple.**

Este particular dominio del funcionamiento cognitivo ha sido reconocido de forma consistente como la principal alteración cognitiva que presentan los pacientes con EM (De Luca et al., 2004; Forn et al., 2008; Macniven et al., 2008), ya desde las primeras fases de la enfermedad. Asimismo, existen trabajos que subrayan la relevancia que la disminución de la velocidad de procesamiento (VP) tiene como factor de predicción de la aparición de alteraciones cognitivas futuras (Bergendal et al., 2007).

Dado que los pacientes con esclerosis múltiple necesitan normalmente más tiempo para pensar en las respuestas correctas en una gran variedad de circunstancias, este déficit repercutirá de manera directa en la evaluación de las distintas funciones cognitivas. En este sentido, la VP parece ser la base de los déficits de memoria observados en los pacientes con EM, ya que varios estudios han demostrado que al ofrecer una mayor disponibilidad de tiempo para procesar y codificar la información puede mejorar significativamente el rendimiento en test de aprendizaje de nueva información (Arnett et al., 2004; De Luca et al., 1994). Las alteraciones de la VP también parecen influir notablemente en las diferencias entre pacientes y controles en el test de Stroop, ya que éstas se deberían principalmente a la velocidad con la que los

participantes procesan una sucesión de estímulos visuales y proporcionan una respuesta verbal a cada uno de ellos (*Bodling et al.,2008; Denney et al.,2005; Denney y Lynch, 2009 , Lynch et al.,2010*)

### **3. Relación entre rendimiento cognitivo y variables clínicas**

La forma clínica de la enfermedad (Remitente Recurrente frente formas progresivas) es la variable más relacionada con la función cognitiva, ya que se ha demostrado consistentemente que los sujetos con EM y curso progresivo, especialmente las formas secundarias progresivas, están más deteriorados que sujetos con EM y curso en brotes (*Huijbregts et al., 2004; Kraus et al.,2005*).

Respecto a la discapacidad física, la mayoría de estudios informan de débiles o inexistentes correlaciones entre las puntuaciones en la EDSS y el deterioro cognitivo (*DeLuca et al.,1998; Denney et al.,2005*) aunque en el estudio de seguimiento a largo plazo realizado por *Amato et al. (2001)* (10 años de seguimiento), la EDSS sí aparecía como variable predictora del declive cognitivo, concluyendo que a medida que la enfermedad avanza la afectación neurológica y cognitiva tienden a converger. Variables como el sexo y la edad también influyen en la relación entre EM y función cognitiva. En concreto, los pacientes con edades superiores a 40 años presentan peor resultado cognoscitivo que los pacientes de menos edad. Respecto al sexo, los estudios que están constituidos mayoritariamente por mujeres presentan unos resultados cognoscitivos significativamente inferiores a los obtenidos en las muestras constituidas por poblaciones mixtas (*Prakash et al.,, 2008*)

En relación a las variables neuropsiquiátricas, tanto los síntomas depresivos como la ansiedad parecen influir directamente en los resultados obtenidos en las pruebas de velocidad, ya que los pacientes con síntomas ansiosos (*Goretti et al.,2013*) o depresivos (*Lubrini et al.,2012*) obtienen puntuaciones en el test SDMT significativamente inferiores a los paciente sin estos

síntomas. Este efecto de las variables neuropsiquiátricas sería específico para determinados test neuropsicológicos, ya que la ejecución en otras pruebas como el test de Stroop parece ser independiente de la presencia de síntomas depresivos (*Lubrini et al.,2012*).

#### **4. ¿Cuál es su impacto en la enfermedad?**

Mediante cuestionarios de calidad de vida, cuya validez y fiabilidad permanecen inalteradas en los pacientes con deterioro cognitivo (*Baumstarck et al.,2012; Gold et al.,2003*) se ha demostrado de forma consistente que las alteraciones cognitivas que presentan los pacientes con EM no tienen un impacto significativo en su calidad de vida (*Amato et al.,2001; Barker-Collo 2006; Baumstarck-Barrau et al.,2011; Benedict et al.,2005; Glanz et al.,2010; Lovera et al.,2006; Rao et al., 1991b*). Los escasos estudios que sí han demostrado un relación entre deterioro cognitivo y calidad de vida, o bien están basados en test cognitivos poco adecuados para la enfermedad (*Benito-Leon et al.,2002*) o se basan en la percepción subjetiva del paciente en detrimento de la medición neuropsicológica objetiva (*Wynia et al.,2008*). Sin embargo, esta última medida no parece adecuada para evaluar el posible impacto sobre la enfermedad, ya que existe una escasa correlación entre la presencia de quejas cognitivas subjetivas y su puntuación objetiva obtenida en los test neuropsicológicos (*Benedict et al.,2005; Hoogervorst et al.,2001; Maor et al.,2001*). La presencia de síntomas depresivos parece estar detrás de esta discrepancia ya que se ha demostrado que la mejoría de los síntomas depresivos secundaria al tratamiento farmacológico se asocia a una notable correlación entre la alteración subjetiva y puntuación objetiva (*Julian et al.,2007*).

A pesar de lo anteriormente expuesto, varios autores subrayan las enormes consecuencias funcionales que los déficits en la atención selectiva y la velocidad de procesamiento pueden tener en el funcionamiento diario del paciente, especialmente en el ámbito laboral ya que la

incapacidad para controlar la atención o para seleccionar la información relevante de la irrelevante conllevaría una saturación del sistema y a una fatiga psicológica derivada directamente de este hecho (*Jansen y Cimprich, 1994; Staffen et al., 2002*). Estas suposiciones teóricas se ven refrendadas por los resultados de varios trabajos (*Benedict et al., 2004; Rao et al., 1991b*) en los que se demostraba que la existencia de deterioro cognitivo era el principal predictor de la situación laboral del paciente. Además de las repercusiones en el ámbito laboral, las alteraciones cognitivas también tendrían un impacto en otras actividades de la vida diaria, como una peor pericia o seguridad al conducir (*Lincoln y Radford.,2008; Schultheis et al., 2001*).

Cognición y emoción:  
su impacto en la esclerosis múltiple

---

## Parte empírica

*“La razón trata de decidir lo que es justo. La ira trata de que sea justo todo lo que ella ha decidido.”*

Séneca

# VI. Estudio 1

---

## Primera parte

### 1. Introducción

La sintomatología de la esclerosis múltiple incluye , además de alteraciones sensitivas o motoras una intrincada alteración de la personalidad caracterizada por alteraciones afectivas y emocionales. Mientras que la gran mayoría de los trabajos se han centrado en el estudio de la depresión o la ansiedad, apenas se ha prestado atención a una de las emociones básicas: la ira.

Teniendo en cuenta los resultados de varios estudios actuales que subrayan cómo la forma en la que se regula la expresión de esta emoción puede tener importantes consecuencias destructivas en la salud física, parece necesario llevar a cabo un estudio riguroso y pormenorizado de cómo los pacientes con esclerosis múltiple experimentan, controlan y expresan sus sentimientos de ira.

### 2. Hipótesis y objetivos

Se establecieron **tres hipótesis principales**:

1. Los pacientes con Esclerosis Múltiple presentan una alteración significativa en el control y regulación de sus sentimientos de ira.
2. La disregulación del fenómeno emocional de la ira no constituye un proceso reactivo de la enfermedad ni es un epifenómeno de otras alteraciones emocionales negativas como la depresión o la ansiedad.
3. La regulación disfuncional de esta emoción formaría parte de un conjunto de alteraciones cognitivo-emocionales secundarias a la disfunción del lóbulo frontal.

Los **objetivos específicos** del estudio son:

1. Analizar la puntuación en las escalas que miden la frecuencia (*Ira Rasgo*) e intensidad (*Ira estado*) de los sentimientos de ira en los pacientes con Esclerosis Múltiple, respecto la población general.
2. Estudiar el modo de afrontamiento o regulación de estos sentimientos (*Expresión Externa e Interna de Ira*) en los pacientes con Esclerosis Múltiple respecto la población general.
3. Establecer el grado de asociación entre la emoción de ira y las principales características clínicas y demográficas de la enfermedad.
4. Examinar la asociación existente entre la emoción de ira y las funciones ejecutivas frontales.

### **3. Metodología**

#### **3.1 Identificación de los participantes**

##### **a. Pacientes con Esclerosis Múltiple**

Para llevar a cabo este estudio de casos y controles transversal, durante un periodo de dos años y medio (enero del año 2011 hasta junio 2013), ofrecimos participar voluntariamente a todos aquellos pacientes con esclerosis múltiple que cumplían los criterios del estudio y acuden periódicamente a nuestra consulta especializada en Esclerosis Múltiple del Hospital 12 de Octubre.

Aunque inicialmente fueron reclutados 190 pacientes; la muestra final estuvo constituida por 157 pacientes debido a la cumplimentación incorrecta o incompleta de los datos en 33 de los pacientes inicialmente incluidos.

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión / exclusión:

**Criterios de inclusión:**

1. Pacientes diagnosticados de EM según los criterios de McDonald actualizados (*Polman et al., 2005*)
2. Obtención del consentimiento informado.
3. Edad superior a 18 años.

**Criterios de exclusión:**

1. Presencia de una EDSS superior a 8.
2. Presencia de un brote en los 3 meses previos.
3. Estar recibiendo tratamiento con corticoides en el momento del estudio. En este caso, su inclusión se demoraba por lo menos un mes después de haber sido suspendido el tratamiento.
4. Presencia de cualquier enfermedad médica aguda o grave en los 3 meses anteriores al estudio. Los pacientes con enfermedades médicas crónicas estables sí eran incluidos.
5. Presencia de un trastorno psiquiátrico (esquizofrenia, trastorno bipolar) o depresión severa.

6. Presencia de deterioro cognitivo grave (demencia). El diagnóstico de demencia se establecía de acuerdo a los criterios diagnósticos del manual DMS-IV (*American Psychiatric Association, 1994*).

#### **b. Controles**

También se reclutaron 80 voluntarios sanos emparejados por sexo y nivel de estudios con los pacientes de la muestra. Estos voluntarios estuvieron constituidos bien por familiares de personas atendidas en las consultas ambulatorias de neurología (mareo, cefalea, etc.) o bien por familiares o amigos del profesional sanitario del Hospital 12 de Octubre. Ninguno de los controles reclutados era consanguíneo de los pacientes con esclerosis múltiple.

#### **Criterios de inclusión**

1. Obtención del consentimiento informado.
2. Ser mayor de 18 años.

#### **Criterios de exclusión**

1. Consanguinidad con los pacientes con esclerosis múltiple.
2. Enfermedad neurológica.

## 3.2 Variables del estudio

### A) Variables socio-demográficas:

- **Edad** de los pacientes en el momento de realizar las pruebas.
- **Género:** hombre o mujer.
- **Estado civil:** Soltero; Casado (o viviendo en pareja); Viudo/a; Divorciado.
- **Nivel de estudios:** Primarios o secundarios.
- **Situación laboral:** Trabajador activo o no (desempleado o baja laboral)
- **Pertenencia a asociación de esclerosis múltiple:** sí o no.
- **Comorbilidad:** presencia de otras enfermedades médicas, incluidas las neurológicas.
- **Medicación con efecto sobre el sistema nervioso central:** ansiolíticos, estimulantes, antipsicóticos, antidepresivos, antihistamínicos, antiepilépticos (dolor neuropático).
- **Medicación antidepresiva:** sí/ no.

### B) Variables clínicas:

- **Forma clínica de esclerosis múltiple:** Remitente-Recurrente; Primaria Progresiva o Secundaria Progresivas.
- **Años de evolución de la enfermedad:** obtenido indirectamente a partir de la fecha del primer síntoma y la fecha de la entrevista
- **Presencia de brotes en el último año y número de brotes.**
- **Medicación específica para la enfermedad:** Interferón (1a intramuscular; 1a subcutáneo;1b subcutáneo), Acetato de Glatimero; Fingolimod; Natalizumab, Inmunoglobulinas intravenosas.
- **Discapacidad física:** medida mediante EDSS.
- **Fatiga**

### C) Variables emocionales

- **Ansiedad**
- **Depresión**
- **Emoción de ira**; dentro de la cual tenemos las siguientes variables

1) **Estado de Ira**: Intensidad de los sentimientos de Ira y el grado en el que el sujeto siente que la está expresando en un momento determinado.

-**Sentimiento de Ira**: Intensidad de los sentimientos de Ira, experimentados por una persona en ese mismo momento.

-**Expresión Verbal de Ira**: Intensidad de los sentimientos actuales relacionados con la expresión verbal de la Ira.

-**Expresión Física de Ira**: Intensidad de los sentimientos actuales relacionados con la expresión física de la Ira.

2) **Rasgo de Ira**: Frecuencia con la que el sujeto experimenta sentimientos de Ira a lo largo del tiempo.

-**Temperamento de Ira**: la disposición a experimentar Ira, sin una provocación específica.

-**Reacción de Ira**: frecuencia con la que el sujeto experimenta sentimientos de Ira, en situaciones que implican frustración o evaluaciones negativas.

3) **Expresión de Ira Externa**: Frecuencia con la que los sentimientos de Ira son expresados verbalmente o mediante conductas agresivas físicas.

4) **Expresión de Ira Interna**: Frecuencia con la que los sentimientos de Ira, son experimentados pero no expresados.

5) **Control Externo de Ira:** Frecuencia con la que la persona controla la expresión de los sentimientos de Ira, evitando su manifestación hacia otras personas u objetos del entorno.

6) **Control Interno de Ira:** frecuencia con la que la persona intenta controlar sus sentimientos de Ira, mediante el sosiego y la moderación en las situaciones enojosas.

#### **D) Variables neuropsicológicas o cognitivas:**

Se evalúan cinco dominios cognitivos:

- Velocidad de procesamiento de la información
- Atención sostenida
- Capacidad de interferencia
- Memoria de trabajo
- Fluidez verbal y semántica.

#### **E) Variables radiológicas**

Número de lesiones desmielizantes situadas en el lóbulo frontal.

## 4. Instrumentos de medida

### 4.1 Escala de discapacidad física (EDSS)

La EDSS, del inglés, *Expanded Disability Status Scale*, fue introducida por Kurtzke (1983), y constituye el método de cuantificación de la discapacidad física de la esclerosis múltiple universalmente empleado. Su cuantificación está basada en la afectación de ocho sistemas Funcionales (visual, afectación de tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebelo-vestibular, vesicoesfinteriano y sexual, mental y otros), pero su puntuación está muy condicionada por la capacidad de deambulación.

Sus puntuaciones oscilan desde un mínimo de 0 (ninguna anomalía en la exploración) a 10 (muerte debido a una complicación directa de la enfermedad), con incrementos de 0,5 puntos conforme aumenta la discapacidad neurológica.

Con el objetivo de simplificar globalmente su interpretación, a continuación describimos las puntuaciones EDSS agrupadas en función de un grado similar de discapacidad; y establecidas a partir de puntuaciones especialmente relevantes.

**EDSS: 0-1,5:** representan a los pacientes sin ningún grado de discapacidad, reflejando una exploración neurológica sin ninguna alteración (EDSS: 0) o mínimas alteraciones clínicas (EDSS:1-1,5).

**EDSS: 2-3,5:** Refleja una discapacidad mínima (EDSS:2-2,5) o leve-moderada (3-3,5). El paciente es completamente ambulante.

**EDSS: 4-5,5:** A partir de una EDSS de 4 el paciente, aunque ambulante, puede necesitar ayuda a partir de una determinada distancia (500 metros o más). Una puntuación de 5 refleja la presencia de limitaciones importantes en la vida diaria.

**EDSS: 6-10:** Representa una discapacidad grave. Una puntuación EDSS=6 refleja la necesidad de apoyo para caminar (bastón) y una puntuación EDSS=7 representa a los pacientes en silla de ruedas,

#### **4.2 Escala de impacto diario de la fatiga (MFIS)**

La escala de impacto diario de la fatiga (MFIS) es una adaptación de la escala de Impacto de Fatiga (FIS), instrumento utilizado para mensurar y cuantificar la fatiga en todas aquellas condiciones médicas en la que la fatiga constituye un síntoma prominente, incluida la esclerosis múltiple (*Fisk y Doble, 2002*). En nuestro estudio hemos empleado la adaptación española validada por el grupo de Martínez-Martín (2006), que ya ha sido empleada con anterioridad en pacientes con esclerosis múltiple, demostrando su validez y fiabilidad en este grupo de pacientes (*Benito-León et al., 2007*). Esta adaptación está diseñada específicamente para valorar la fatiga existente en ese mismo día, con el objeto de reflejar los cambios diarios del síntoma. En su configuración, se incluyeron 8 ítems que reflejan la naturaleza multidimensional del síntoma (física, mental y psicosocial), con la ventaja de que su realización resulta más sencilla y rápida para el paciente. La puntuación final se obtiene sumando la puntuación individual de cada ítem, que presenta 5 posibles respuestas, que abarcan desde el 0 =ningún problema hasta el 4= problema extremo. Las puntuaciones más altas reflejan una fatiga más severa.

#### **4.3 Inventario de depresión de Beck (BDI).**

El inventario para la depresión de Beck, conocido por el acrónimo de su nombre original en inglés (*Beck Depression Inventory, BDI*) es un cuestionario autoaplicado de 21 ítems que se ha convertido en el test de autoinforme más utilizado para evaluar la depresión tanto en la práctica clínica como en investigación (*Sanz et al., 2003*), superando con creces al resto de

instrumentos de mayor reputación en el ámbito de la depresión, como la Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton (HRSD), o la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D).

La versión original de 1961 consta de 21 ítems, publicándose posteriormente dos revisiones, la BDI-IA en 1979 (*Beck et al., 1979*) y la BDI-II en 1996 (*Beck et al., 1996*). En nuestro trabajo hemos empleado la adaptación española de Vázquez y Sanz (1991) de la versión de 1979 (BDI-IA). A pesar de que la revisión definitiva de 1996 (BDI-II) parece superior a su predecesor (el BDI-II cubriría en mayor medida los criterios del DSM IV para la depresión), la utilidad del BDI-IA para detectar trastornos depresivos tanto en la población española general como en muestras clínicas de pacientes con trastornos mentales ha sido verificada por numerosos autores. Por ejemplo, Lasa et al. (2000) describen en una muestra aleatoria de 1250 personas que las puntuaciones de 12 ó 13 obtienen un 98% de eficiencia diagnóstica en trastornos depresivos.

El paciente tiene que seleccionar, para cada ítem, la alternativa de respuesta que mejor refleje su situación durante el momento actual y la última semana. La puntuación en cada ítem del BDI-IA varía de 0 a 3, estando las frases u opciones graduadas según su gravedad; en el caso de que el sujeto elija más de una alternativa en un ítem dado, se considera sólo la puntuación de la frase elegida de mayor gravedad. El rango de la puntuación obtenida es de 0-63 puntos.

#### **4.4 Inventario de ansiedad de Beck (BAI)**

El Inventario de Ansiedad de Beck, conocido por su acrónimo en inglés (*Beck Anxiety Inventory BAI*) es un autocuestionario de 5 minutos que sirve para identificar síntomas ansiosos y cuantificar su intensidad. Aunque se han publicado dos ediciones del manual del original (*Beck y Steer, 1990, 1993*), no ha habido variaciones en el contenido del instrumento.

En nuestro estudio hemos utilizado la adaptación de Magán et al. (2008), única versión española del BAI adaptada para la población de España.

El BAI se construyó con la intención de disponer de una medida de ansiedad clínica que a su vez permitiera discriminar la ansiedad de la depresión. En este sentido, el BAI se distingue, en cuanto a su contenido, por evaluar sobre todo síntomas fisiológicos: 14 de sus 21 ítems (el 67%) se refieren a síntomas fisiológicos, mientras que sólo 4 de sus ítems evalúan aspectos cognitivos y 3 aspectos afectivos. Esta alta dependencia de los síntomas fisiológicos hace que el BAI sea una medición especialmente fiable en los trastornos de ansiedad con un alto componente fisiológico tales como el trastorno de angustia, pero algo menos en los trastornos con un componente motor o cognitivo más fuerte como, por ejemplo, la fobia social, el trastorno obsesivo-compulsivo o el trastorno de ansiedad generalizada, donde pueden existir síntomas de ansiedad no relacionados con las crisis de angustia (p. ej., la preocupación excesiva o anticipación ansiosa; la evitación de los estímulos ansiógenos, obsesiones o compulsiones).

Cada ítem del BAI recoge un síntoma de ansiedad y para cada uno de ellos la persona evaluada debe indicar el grado en que se ha visto afectado por el mismo durante la última semana utilizando para ello una escala tipo Likert de cuatro puntos: 0 (Nada en absoluto), 1 (Levemente, no me molestó mucho), 2 (Moderadamente, fue muy desagradable pero podía soportarlo), ó 3 (Gravemente, casi no podía soportarlo). Finalmente, se obtiene una puntuación total cuyo rango es de 0 a 63.

#### **4.5 Inventario de Expresión de Ira Rasgo-Estado (STAXI-II)**

El Inventario de Expresión de Ira Estado-Rasgo STAXI-2 Español, es la adaptación Española (Miguel-Tobal et al., 2001) del State-Trait Anger Expression Inventory STAXI-2 (Spielberger, 1999).

El STAXI-2 Español, con 49 ítems, consta de seis escalas, cinco subescalas y un Índice de Expresión de la Ira que ofrece una medida general de la expresión y control de la ira,

manteniendo la misma estructura que el STAXI-2: Estado de Ira ; Rasgo de Ira (*R*), Expresión Externa de Ira; Expresión Interna de Ira; Control Externo de Ira; Control Interno de Ira.

El sujeto debe responder a cada ítem en una escala de 4 puntos, reflejando cómo se siente en ese momento (1. no en absoluto; 2. algo; 3. moderadamente; 4. mucho). Los ítems están distribuidos de la siguiente forma:

La escala de **Estado de Ira** consta de 15 ítem y permite evaluar tres componentes distintos de la intensidad de la ira como estado emocional: *Sentimiento*), *Expresión verbal* y *Expresión física*.

La Escala **de Rasgo de Ira** consta de 10 ítems. Esta subescala se subdivide en dos subescalas de 5 ítem cada una: *Temperamento de Ira* y *Reacción de Ira*.

**Las escalas de Expresión (Externa e interna) y Control (Externo e interno)** constan de un total de 6 ítems cada una. A partir de 24 ítems de estas escalas (las dos de expresión y las dos de control) se obtiene el **Índice de Expresión de Ira**.

## **Interpretación de las escalas y subescalas del STAXI2**

**1. Estado de Ira:** Las personas con altas puntuaciones en Estado de Ira experimentan sentimientos de ira más intensos. Si las puntuaciones en la escala Estado son más altas que en la escala Rasgo, los sentimientos de ira están relacionados con la situación.

**a. Expresión verbal:** Los sujetos con altas puntuaciones en esta subescala tienden a expresar su ira verbalmente (“dando gritos”, “diciendo tacos”, “echando la bronca”).

**b. Expresión física:** Las personas con altas puntuaciones en esta subescala tienden a expresar su ira físicamente, ya sea contra otras personas o contra el medio.

**2. Rasgo de Ira:** Puntuaciones elevadas en esta escala reflejan sentimientos frecuentes de ira y a menudo piensas que son indebidamente tratadas por los demás.

**a. Temperamento:** Las personas con altas puntuaciones en esta subescala son irritables y propensos a expresar sus sentimientos de ira aunque la provocación sea pequeña. A menudo son impulsivos y carentes del control de la ira, pero no son necesariamente violentos o vengativos como para atacar a otras personas. Las personas que, además, tienen puntuaciones elevadas en las escalas de control (externo e interno) pueden ser muy autoritarios y utilizar su ira para intimidar a otras personas.

**b. Reacción de Ira:** Estas personas son muy sensibles a las críticas, a los agravios supuestos y a la evaluación negativa de los demás. En estas circunstancias experimentan sentimientos intensos de ira.

Ejemplos: “Me enfado sin no salen las cosas como tenía previsto”; “me molesta cuando hago las cosas bien y no se me reconocen”

**3. Expresión externa de la ira:** Puntuaciones elevadas indican que la persona manifiesta su ira hacia los demás con una conducta agresiva dirigida a otras personas u objetos del entorno. La expresión externa puede reflejarse mediante actos físicos (dar portazos) o mediante forma verbal mediante críticas, sarcasmos, insultos, amenazas o blasfemias.

**4. Expresión Interna de Ira:** Estas personas experimentan intensos sentimientos de ira, pero tienden a suprimirlos más que a expresarlos física o verbalmente. Conviene advertir, sin embargo, que algunas personas con puntuaciones elevadas en Exp. Interna, también pueden tenerlas en Exp. Externa, lo que refleja que en algunas situaciones expresan su ira y en otras la suprimen.

**5. Control Externo:** Los que puntúan alto en esta escala suelen gastar una gran cantidad de energía en prever y prevenir la experiencia y expresión exterior de la ira. Aunque tal vez sea deseable este control de las manifestaciones exteriores de la ira, cuando es excesivo puede conducir a la pasividad, la depresión o el abandono.

**6. Control interno de la ira:** Las personas con altas puntuaciones en esta estas escala emplean mucha energía en calmar y reducir su ira tan pronto como le sea posible. El desarrollo de controles internos sobre la experiencia y expresión de la ira se interpreta generalmente de modo positivo, pero puede reducir la disposición de la persona a responder con una conducta asertiva cuando esto facilite una solución constructiva ante una situación frustrante.

#### 4. 6 Cuestionarios Neuropsicológicos

##### **Symbol Digit ModalitiesTest (SDMT)**

La validación española y actualizada del “*Symbol Digit Modalities Test*” (SDMT) es una conocida prueba neuropsicológica focalizada en la valoración de determinados dominios neurocognitivos, como la memoria de trabajo, la velocidad del procesamiento de la información, la atención (sostenida, focalizada y selectiva) y la función visuoespacial. El objetivo del test consiste en identificar nueve símbolos con diferentes formas geométricas, que se corresponden con los números del 1 al 9. A continuación se debe cubrir a mano una serie de casillas en blanco, situadas bajo una figura geométrica, escribiendo el número correspondiente. Tras un periodo de prueba en el que se le permite ayudar al sujeto a cubrir las 10 primeras casillas, se cronometran 90 segundos durante los cuáles se debe cubrir el mayor número de casillas posible. La puntuación obtenida representa el número de respuestas correctas del sujeto (Parmenter et al., 2000)

### **Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)**

Es una medida de atención mantenida, atención dividida (número de cosas que se pueden manejar a la par), inhibición de respuesta y velocidad de procesamiento. Se instruye al participante para que sume pares de dígitos, de modo que cada uno se sume siempre al que precede, y diga el resultado en voz alta. Por ejemplo, en la secuencia 2, 3, 5.... El participante debería sumar el 2 y el 3 y responder 5. A continuación sumar el 3 y el 5, y responder 8 y así sucesivamente. La prueba consta de dos partes, cada una con 60 dígitos, con un pequeño descanso entre partes. En la primera parte o forma lenta, los números se presentan cada tres segundos. En la forma rápida, el intervalo entre números es cada dos segundos. Se contabiliza el número de aciertos en cada parte (*Tombaugh, 2006*)

### **Test de fluidez verbal fonética y semántica.**

La fluidez verbal es una tarea de producción lingüística que requiere la puesta en marcha de los mecanismos de acceso al léxico. Sin embargo, estas tareas también brindan información acerca de la capacidad de almacenamiento del sistema mnésico semántico, la habilidad para recuperar la información guardada en la memoria y la indemnidad de las funciones ejecutivas, particularmente a través de la capacidad de organizar el pensamiento y las estrategias utilizadas para la búsqueda de palabras; de modo que cuenta, además, con un gran valor para el examen de las funciones ejecutivas (*Huff, 1990; Barry et al., 2008*).

Para el estudio de la Fluidez Verbal Fonética se administró el test de COWAT (*Benton y Hamsher, 1989*). Se trata de una tarea de producción oral de palabras ante consignas fonéticas. Empleando la triada FAS, el sujeto tiene que evocar en un minuto todas las palabras que conozca que empiecen con cada una de las letras de esta triada. Se establecen varias restricciones como la exclusión de nombres propios, números y diminutivos-aumentativos. De manera similar, la tarea de Fluidez Verbal Semántica consiste en la producción oral de palabras atendiendo a la categoría semántica "animales" (*Benton y Hamsher, 1989*). El sujeto debe decir en un minuto todos los animales que le sea posible.

Trabajos actuales subrayan la idoneidad de los test de fluencia verbal como *screening* de deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple (Henry y Beatty, 2006).

### **Test Stroop de palabras-colores (Stroop test)**

El efecto Stroop, originalmente descrito por su descubridor, John R. Stroop (1935), consiste en la incongruencia o incompatibilidad existente entre el color en que está impreso la palabra y el significado de dichas palabras (ejemplo: la palabra verde escrita en rojo). Comercializado como Test de Palabras y Colores (Golden, 2005), esta prueba evalúa la capacidad de cambio de una estrategia inhibiendo la respuesta habitual o automática y ofreciendo una nueva respuesta ante nuevas exigencias estímulares.

El test consta de 3 láminas que deben ser administradas en el siguiente orden:

**-Palabras (P)**, una lámina con la que se valora el número de palabras escritas con tinta negra – en este caso nombres de colores – que el sujeto es capaz de leer en un tiempo dado

**-Colores (C)**, con la que se valora el número de colores de tinta que el sujeto denomina en el mismo tiempo

-Por último, la condición de interferencia, **Palabras-Colores (PC)**, en la que el sujeto debe denominar los colores de la tinta de palabras en ensayos incongruentes; inhibiendo la respuesta automática – la lectura – y dando paso a la respuesta controlada – denominación de colores – más lenta, voluntaria y sujeta a errores

El Stroop-PC es una medida de funcionamiento ejecutivo que evalúa la atención selectiva, la flexibilidad-rigidez cognitiva, que determina la capacidad para inhibir y controlar una respuesta dominante y la velocidad de procesamiento de la información. En este contexto, la flexibilidad cognitiva consiste en la capacidad para cambiar de forma rápida y apropiada de un pensamiento o acción a otro, de acuerdo con la demanda de la situación; mientras que la rigidez se refleja en la dificultad para ignorar distracciones y/o la inhabilidad para inhibir

respuestas verbales incorrectas, asociándose a una menor capacidad para inhibir o controlar respuestas automáticas

## 5. Muestreo y procedimiento de recogida de datos

Una vez cumplidos los criterios, y tras haber firmado los consentimientos informados, todos los pacientes tenían una entrevista de 20 minutos en el que un clínico recogía los datos sociodemográficos (edad, estado civil, nivel de estudios, situación laboral, pertenencia a una asociación de EM, presencia de otras enfermedades y la medicación) y clínicos (años de evolución de la enfermedad, tratamiento específico de la EM, presencia de brotes en el último año). En el mismo momento se realizaba una exploración neurológica completa para determinar el nivel EDSS presente en el momento de la inclusión. Una vez obtenidos estos datos se administraban los cuestionarios de fatiga, depresión, ansiedad, ira y calidad de vida para que el paciente los completase en su domicilio y los entregase posteriormente.

En las siguientes dos semanas, los pacientes realizaban los cinco test neuropsicológicos en una consulta del Hospital 12 de Octubre en presencia de un neuropsicólogo con amplia experiencia en la administración e interpretación de los test. El neuropsicólogo era ciego al resto del estudio.

Ambos grupos estaban equiparados en sexo, edad y nivel educativo. En el grupo con EM, la edad media fue de 41,7 años ( $DE = \pm 9,2$ ), mientras que en el grupo de voluntarios sin EM fue de 39,4 ( $DE = \pm 10,6$ ). Las diferencias no fueron significativas. (T student = -1,638,  $p = 0,09$ ). Por lo que se refiere a la variable sexo, en el grupo con EM el número de mujeres (105, un 66,9% de la muestra) duplicaba al de varones (52 hombres, un 33,1%), distribución que fue reproducida

en el grupo sin EM, compuesto por 56 mujeres (un 70% de la muestra) y 22 hombres. Estas diferencias no fueron significativas ( $\chi^2 = 2,884$ ,  $p=0,09$ ).

Respecto al resto de las variables sociodemográficas, ambos grupos estaban también equiparados en el nivel educacional y comorbilidad (reflejada como el número de enfermedades médicas) mientras que los pacientes del grupo con esclerosis múltiple tenían más probabilidades de estar casados, desempleados y estar recibiendo tratamiento médico relacionado con el sistema nervioso central (ansiolíticos, antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos). Todos estos datos están reflejados en la **tabla 2**.

**Tabla 2. Comparación de las variables sociodemográficas entre el grupo con esclerosis múltiple y el grupo control.**

	<b>Grupo esclerosis múltiple (N=157)</b>	<b>Grupo control (N=80)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad</b> (media y DE años)	41,7 ± 9,2	39,4 ± 10,6	0,09
<b>Sexo</b> (%mujeres)	105 (66,9%)	56 (70%)	0,626
<b>Educación</b>			<b>0,09</b>
Estudios primarios	36 (23,1%)	11 (13,8%)	
Estudios secundarios	120 (76,9%)	69 (86,2%)	
<b>Estado civil</b>			<b>0,041</b>
Soltero	37 (23,7%)	30 (38%)	
Casado o conviviendo	99 (63,5%)	36 (45,6%)	
Viudo	2 (1,3%)	3 (3,8%)	
Separado/divorciado	18 (11,5%)	10 (12,7%)	
<b>Situación laboral</b>			<b>&lt;0,001</b>
Trabajador	56 (35,9%)	56 (71,8%)	
Desempleado	52 (82,5%)	22 (28,2%)	
<b>Medicación SNC (Sí)</b>	65 (41,4%)	9 (15,2%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Comorbilidad (nº enfermedades)</b>	0,7 ± 0,9	0,3 ± 0,7	0,183

Se utilizó la prueba T Student para la comparación de medias de las variables continuas y la prueba chi-cuadrado para la comparación de proporciones de las variables categóricas.

El grupo con esclerosis múltiple presentaba una discapacidad moderada (EDSS (mediana)=3) y la duración de la enfermedad era de 12,1 años (DE=  $\pm$  7,4). Respecto al tratamiento específico de la enfermedad, 103 pacientes (65%) estaba recibiendo algún tratamiento modificador de la enfermedad, cuya distribución específica está reflejada en la **tabla 3**.

**Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con esclerosis múltiple (n=157)**

<b>Forma clínica</b>	
Remitente-Recurrente (RR)	105(66,8%)
Secundaria Progresiva (SP)	30 (19%)
Primaria Progresiva (PP)	22 (14%)
<b>Duración enfermedad</b> (media y DS años)	12,1 ( $\pm$ 7,4)
<b>Tratamiento modificador de la enfermedad</b> (% de pacientes en tratamiento)	103 (65%)
Interferón Beta 1a intramuscular (Avonex®)	
Interferón Beta 1b-subcutáneo (Betaferon®)	
Interferón Beta 1 a subcutáneo (Rebif®)	14 (13,7%)
Acetato de Glatimero (Copaxone®)	14 (13,7%)
Natalizumab (Tysabri®)	18 (17,6%)
Fingolimod (Gilenya®)	16 (15,7%)
Azatioprina (Imurel®)	4 (3,9%)
Inmunoglobulinas Intravenosas	2 (2%)
	2 (2%)
	2 (2%)
<b>Puntuación EDSS</b> (mediana y rango intercuilítico)	3 (5)

Las diferencias entre pacientes con esclerosis múltiple y población sana con respecto al resto de las variables clínicas incluidas en el estudio (depresión, ansiedad, estudios neuropsicológicos), mostraban, como era de esperar, que los pacientes con esclerosis múltiple obtenían puntuaciones significativamente más elevadas en depresión (BDI) y ansiedad (BAI), así como un rendimiento significativamente peor, excepto en el PASAT, en los test

neuropsicológicos. Estas diferencias están representadas en la **tabla 4**. Dado que tanto la puntuación del test BDI de depresión como la puntuación BAI de ansiedad no seguían una distribución normal (véase el apartado 6. Resultados), se representan la media, mediana e intervalo de confianza de la mediana al 95% en ambas variables.

**Tabla 4. Comparación de las variables clínicas y neuropsicológicas entre los pacientes con esclerosis múltiple y los controles.**

	Pacientes con EM (n=157)	Controles (n=80)	Valor p
<b>Puntuación ansiedad BAI</b>			
Media	16,58	9,20	
Mediana e intervalo de confianza 95%	15 (13-18)	6 (3,50-8)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>Puntuación depresión BDI</b>			
Media	12,49	6,35	
Mediana e intervalo de confianza 95%	10 (9-12)	5 (4,50-6)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>SDMT (respuestas correctas)</b>			
Media y desviación estándar	44,89 ± 15,40	55,06 ± 13,86	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>PASAT 3 segundos (respuestas correctas)</b>			
Media y desviación estándar	37,51 ± 14,89	40,19 ± 10,75	0,11 <sup>*</sup>
<b>PASAT 2 segundos (respuestas correctas)</b>			
Media y desviación estándar	27,48 ± 12,60	31,81 ± 10,25	<b>0,008<sup>a</sup></b>
<b>Test Stroop (respuestas correctas)</b>			
Media y desviación estándar	37,38 ± 13,72	44,88 ± 12,15	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Fluencia fonética FAS (nº palabras)</b>			
Media y desviación estándar	33,91 ± 10,73	39,98 ± 11,95	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Fluencia semántica (nº animales en un minuto)</b>			
Media y desviación estándar	20,49 ± 6,94	23,46 ± 5,86	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup> Test de T Student para diferencia de medias.

<sup>b</sup> Test de la U de Mann Whitney para diferencia de medianas.

## 6. Análisis de datos y resultados

Finalizada la fase de recogida de datos, el análisis de los resultados se realizó mediante el programa estadístico SPSS Versión 20.0

### Distribución de las variables

En primer lugar, y como paso clave para la posterior utilización de los test estadísticos adecuados, comprobamos si los valores de las escalas STAXI-2 para la variable Ira seguían una distribución normal. Tanto los resultados del test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov ( $p = <0,001$ ), como los gráficos Q-Q de normalidad nos indicaban que la variable Ira, medida a través de cualquiera de las escalas STAXI-2, se apartaba de una distribución normal, con una asimetría positiva. Este hallazgo condicionaría el estudio posterior, ya que implicaba la necesidad de emplear análisis no paramétricos en el estudio de las diferencias entre grupos para esta variable.

Además de la variable Ira; tampoco la depresión (medida por BDI), ansiedad (medida por BAI), fatiga (medida por DFIS) o comorbilidad seguían una distribución normal.

### 6.1 LA IRA: UN FENÓMENO EMOCIONAL INDEPENDIENTE

Debido al vínculo existente entre la depresión, ansiedad e ira, el primer paso del estudio debía garantizar la independencia del fenómeno emocional de la ira respecto a las otras emociones. Con este objetivo, se realizó un análisis de correlación entre las tres variables, cuyos resultados son expuestos en la **tabla 5**.

Dado que el cuadrado del coeficiente de correlación equivale al porcentaje de variabilidad compartida entre dos variables (Greenland, 1998), podemos observar que menos de un 15% de la variabilidad observada en la escala *Ira Rasgo* puede ser explicada por la depresión ( $R^2=0,38^2 = 0,14$ ) o la ansiedad ( $R^2=0,34^2 = 0,11$ ). El mayor coeficiente de correlación observado entre la depresión y las diferentes escalas STAXI-2 fue con la escala *Ira Estado* ( $R^2=0,44^2 = 0,19$ ). Sin embargo, el porcentaje de variabilidad compartida entre la depresión y la ansiedad era del 37% ( $R^2=0,61^2 = 0,37$ ) más del doble de la reportada entre las escalas STAXI-2 y la depresión. En base a estos resultados podemos certificar que las escalas STAXI-2 están midiendo un fenómeno emocional largamente independiente a la depresión o la ansiedad.

**Tabla 5. Coeficientes de correlación de Spearman entre las emociones de ansiedad, depresión e ira.**

Ira	Ira					Depresión	Ansiedad
	Expresión		Control .				
	Rasgo	Ext.	Int.	Ext.	Int.		
Estado	0,62**	0,50**	0,50**	0,29**	0,37**	0,44**	0,42**
Rasgo		0,78**	0,50**	0,37**	0,24**	0,38**	0,34**
Expresión Externa			0,49**	0,37**	-0,011	0,25*	0,27*
Expresión Interna				-0,01	0,09	0,37**	0,30**
Control externo					0,52**	0,22**	0,20*
Control Interno						-0,15	0,08**
<b>Depresión</b>							0,61**

\*\* Correlación significativa al 0,01. \* Correlación significativa al 0,05.

## 6.2 ESTUDIO DE LA EMOCIÓN DE IRA EN LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Con el objetivo de analizar si existían diferencias en las puntuaciones obtenidas en las escalas STAXI-2 en los pacientes con Esclerosis Múltiple respecto a la población general, llevamos a cabo el **test estadístico de la U de Mann Whitney**.

Los pacientes con esclerosis múltiple presentaban puntuaciones significativamente más elevadas que la población general en cuatro de las seis escalas STAXI-2. En concreto, los pacientes con esclerosis múltiple obtenían puntuaciones significativamente más altas en la escalas *Ira Estado* ( $p=0,008$ ), *Ira Rasgo* ( $p=0,006$ ), *Expresión Externa* ( $p=0,002$ ) y *Expresión Interna* ( $p=0,002$ ).

Al analizar las diferentes subescalas que componen la escala *Ira Estado*, sólo encontramos diferencias significativas en la subescala *Sentimiento de Ira* ( $p=0,001$ ); lo que significa que aunque estos pacientes experimentan sus sentimientos de ira con más intensidad que la población general, no difieren en la manera en la que ésta es exteriorizada, ya que no observamos diferencias significativas en las subescalas *Expresión Verbal* ( $p=0,11$ ) y *Expresión física* ( $p=0,59$ ).

En el estudio de las subescalas que componen la escala *Ira Rasgo*, encontramos diferencias significativas en la subescala *Temperamento de Ira* ( $p=0,001$ ), lo que significa que los pacientes con esclerosis múltiple tienen una mayor predisposición a experimentar irritación e ira ante un mayor número de situaciones y de forma generalizada. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la subescala *Reacción de Ira* ( $p=0,066$ ), lo que implica que no presentan más frustración o susceptibilidad que la población general ante situaciones adversas.

Todos estos resultados se exponen en la **tabla 6**.

**Tabla 6. Diferencia de medianas mediante test de la U-Mann Whitney de las escalas STAXI-2 entre pacientes con esclerosis múltiple y controles.**

<b>Escalas</b>	<b>Pacientes con EM (n=157)</b>		<b>Controles (n=80)</b>		<b>Valor p</b>
<b>Ira Estado</b>	21,30	[ 18 (17-20)]	18,27	[16 (15-17)]	<b>0,008</b>
Sentimiento	8,21	[ 6 (6-7) ]	6,32	[ 5 (5-6) ]	<b>0,001</b>
Expresión verbal	7,26	[ 6 (5-6) ]	6,40	[ 5 (5-6) ]	0,11
Expresión física	5,82	[ 5 (5-5) ]	5,55	[ 5 (5-6) ]	0,59
<b>Ira Rasgo</b>	21,10	[19 (18-21)]	18,02	[17 (16-19)]	<b>0,006</b>
Temperamento	9,31	[ 8 (7-9) ]	7,23	[ 6 (5-7) ]	<b>0,001</b>
Reacción	11,78	[12 (10-12)]	10,78	[11 (10-12)]	0,066
<b>Expresión Externa</b>	11,24	[11 (10-11)]	9,67	[9 (9-10)]	<b>0,002</b>
<b>Expresión Interna</b>	12,68	[12 (12-13)]	11,16	[11 (10-11,50)]	<b>0,002</b>
<b>Control Externo</b>	16,17	[16 (15-17)]	16,90	[17,50 (15-19)]	0,20
<b>Control Interno</b>	15,07	[16 (14-17)]	15,11	[16 (14-17) ]	0,97

Se representan para cada escala la media [mediana e (intervalo de confianza de la mediana a 95%)].

### **6.3 ¿EXISTE UNA DISREGULACIÓN DE LA EMOCIÓN DE IRA EN LOS ENFERMOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE?**

#### **a. Análisis univariantes**

Para controlar el efecto de todas aquellas variables que podrían estar relacionadas con la variable ira (depresión, ansiedad, etc.), dividimos la muestra en dos grupos establecidos en función del percentil 75 de la puntuación STAXI-2. A continuación, analizamos que variables clínicas y sociodemográficas se asociaban estadísticamente al grupo con puntuaciones STAXI-2

(Ira Estado, Ira Rasgo, Expresión Externa y Expresión Interna), más elevadas (grupo con puntuaciones por encima del percentil 75).

Dada la gran concordancia de las diferentes escalas STAXI-2, las variables clínicas y demográficas asociadas a obtener una puntuación por encima del percentil 75 fueron idénticas en cada una de las escalas estudiadas. Así, el 25% de las personas con una mayor puntuación en las escalas STAXI-2 se caracterizaban por ser más jóvenes, presentar mayor comorbilidad y obtener unas puntuaciones significativamente más elevadas en depresión y ansiedad. Debido a la superponibilidad de las cuatro escalas estudiadas, con fines pragmáticos sólo se exponen los resultados de la escala Ira Rasgo (**tabla 7**).

#### **a. Análisis multivariable**

Para analizar si obtener una puntuación STAXI-2 superior al percentil 75 es más frecuente en los pacientes con esclerosis múltiple que en la población general, llevamos a cabo una **regresión logística multivariable**. La variable dependiente dicotómica de nuestro modelo de regresión fue la puntuación obtenida en el STAXI-2, estableciéndose dos categorías divididas por el percentil 75 (categoría de referencia: puntuaciones por debajo del percentil 75). Para cada una de las escalas STAXI-2 se establecieron dos modelos. El modelo 1 sólo proporciona la OR cruda o sin ajustar de los pacientes con esclerosis múltiple respecto a los controles. El modelo 2 ajusta por todas aquellas variables que en los estudios univariantes estaban asociadas significativamente a puntuaciones STAXI-2 por encima del percentil 75 (**tabla 7**).

**Tabla 7. Características clínico-demográficas de las personas con puntuaciones situadas en el cuartil más alto de la escala Ira Rasgo.**

	Personas con puntuaciones por encima percentil 75 (n=60)	Personas con el resto de puntuaciones (n=177)	Valor p
<b>Edad</b> (media $\pm$ DS años)	40,03 $\pm$ 8,15	41,24 $\pm$ 10,25	<b>0,036<sup>a</sup></b>
<b>Sexo</b> ( % mujeres)	44 (73%)	117 (66,1%)	0,3
<b>Situación laboral</b> ( % desempleados)	34 (56,7%)	88 (50,6%)	0,41
<b>Estado civil</b> ( % casados o en pareja)	35 (58,3%)	100 (57,1%)	0,24
<b>Fármacos antidepresivos</b> ( % que están bajo tratamiento)	24 (40%)	50 (28,2%)	<b>0,09</b>
<b>Comorbilidad</b> (media $\pm$ DS n ° enfermedades adicionales)	0,65 $\pm$ 0,98	0,40 $\pm$ 0,71	<b>0,009<sup>a</sup></b>
<b>Puntuación depresión BDI</b> Media Mediana intervalo confianza 95%	16,02 12 (9-15)	8,52 7 (6-8)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>Puntuación ansiedad BAI</b> Media Mediana intervalo confianza 95%	20,85 17,50 (13-22)	12,15 11 (9-13)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>SDMT (respuestas correctas)</b> Media y desviación estándar	45,18 $\pm$ 17,35	49,38 $\pm$ 14,31	0,072 <sup>a</sup>
<b>PASAT 3 sg. (respuestas correctas)</b> Media y desviación estándar	37,48 $\pm$ 14,89	38,73 $\pm$ 13,26	0,54 <sup>a</sup>
<b>PASAT 2 sg. (respuestas correctas)</b> Media y desviación estándar	28,18 $\pm$ 13,39	29,20 $\pm$ 11,54	0,57 <sup>a</sup>
<b>Test Stroop (respuestas correctas)</b> Media y desviación estándar	38,43 $\pm$ 13,34	41,34 $\pm$ 14,08	0,54 <sup>a</sup>
<b>Fluencia fonética FAS (n° palabras)</b> Media y desviación estándar	36,10 $\pm$ 10,30	35,87 $\pm$ 11,89	0,89 <sup>a</sup>
<b>Fluencia semántica (n° animales)</b> Media y desviación estándar	20,95 $\pm$ 6,54	21,67 $\pm$ 6,35	0,76 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Test de T Student para diferencia de medias.

<sup>b</sup> Test de la U de Mann Whitney para diferencia de medianas.

Las variables independientes incluidas en el modelo 2 eran, además de la clasificación clínica del participante (categoría de referencia: control; categoría de estudio: paciente con esclerosis múltiple): la edad, la comorbilidad (número de enfermedades adicionales), la puntuación BDI de depresión, la puntuación BAI de ansiedad y estar tomando medicación antidepresiva (categoría de referencia: sin medicación antidepresiva).

Los resultados de los modelos de regresión logística están representados en las **tablas 8-11**. En los modelos sin ajustar puede observarse que los pacientes con esclerosis múltiple presentaban una odds ratio de obtener una puntuación STAXI-2 por encima del percentil 75 significativamente más alta que los controles en la escala Ira Estado (OR=2,20; IC (95%)=1,11-4,36); Ira Rasgo (OR=3,79; IC (95%)=1,76-8,19) y Expresión Interna de Ira (OR=2,44; IC (95%)=1,18-5,04).

Sin embargo, una vez ajustada la comparación por otras variables confusoras (modelo 2), la odds de tener una puntuación por encima del percentil 75 era significativamente superior sólo en la escala Ira Rasgo. En concreto, una vez ajustada por el resto de variables, la odds era casi tres veces superior (OR=2,84; IC (95%)=1,19-6,73) en los pacientes con esclerosis múltiple respecto a los controles. Esto significa que la ansiedad y depresión son los factores intermediarios por los cuales los pacientes con Esclerosis Múltiple presentaban una odds ratio significativamente más elevada que la población general de presentar una puntuación en el percentil 75 de las escalas *Estado de Ira* y *Expresión Interna de Ira*.

**Tabla 8. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones en el cuartil más alto de la escala Ira ESTADO.**

Modelo 1	B	ET	Wald	Sig.	OR	IC 95%
<b>Paciente esclerosis múltiple *</b>	0,78	0,35	5,09	<b>0,024</b>	<b>2,20</b>	1,11-4,36
<b>Modelo 2</b>						
Edad	-0,03	0,02	2,63	0,105	0,96	0,92-1,00
Comorbilidad	0,30	0,22	1,74	0,186	1,34	0,86-2,10
Medicación antidepressiva**	-0,15	0,40	0,13	0,713	0,86	0,39-1,91
Puntuación BDI depresión	0,07	0,02	8,88	0,003	1,08	1,02-1,13
Puntuación BAI ansiedad	0,03	0,02	3,08	0,079	1,03	0,99-1,06
<b>Paciente esclerosis múltiple *</b>	<b>0,14</b>	<b>0,42</b>	<b>0,11</b>	<b>0,743</b>	<b>1,15</b>	<b>0,50-2,62</b>

B: Coeficiente beta; ET: error estándar del coeficiente; Sig: significación estadística; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95% para la odds ratio.

\*: Categoría de referencia: control.

\*\* : Categoría de referencia: sin medicación antidepressiva

**Tabla 9. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones en el cuartil más alto de la escala Ira RASGO.**

Modelo 1	B	ET	Wald	Sig.	OR	IC 95%
<b>Paciente esclerosis múltiple *</b>	1,33	0,39	11,53	<b>0,001</b>	<b>3,79</b>	1,76-8,19
<b>Modelo 2</b>						
Edad	-0,06	0,02	9,84	0,002	0,94	0,90-0,97
Comorbilidad	-0,00	0,24	0,00	0,986	0,99	0,62-1,59
Medicación antidepressiva**	0,31	0,39	0,61	0,435	1,36	0,63-2,93
Puntuación BDI depresión	0,06	0,02	7,26	0,007	1,07	1,02-1,12
Puntuación BAI ansiedad	0,00	0,02	0,21	0,649	1,00	0,97-1,04
<b>Paciente esclerosis múltiple *</b>	<b>1,04</b>	<b>0,44</b>	<b>5,60</b>	<b>0,018</b>	<b>2,84</b>	<b>1,19-6,73</b>

**Tabla 10. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones en el cuartil más alto de la escala EXPRESIÓN EXTERNA.**

Modelo 1	B	ET	Wald	Sig.	OR	IC 95%
<b>Paciente esclerosis múltiple *</b>	0,55	0,33	2,71	<b>0,099</b>	<b>1,74</b>	0,90-3,37
<b>Modelo 2</b>						
Edad	-0,01	0,02	0,33	0,562	0,99	0,96-1,02
Comorbilidad	-0,13	0,22	0,33	0,563	0,88	0,56-1,36
Medicación antidepressiva**	0,34	0,38	0,81	0,368	1,40	0,67-2,94
Puntuación BDI depresión	0,03	0,02	2,32	0,127	1,03	0,99-1,08
Puntuación BAI ansiedad	0,03	0,02	3,31	0,069	1,03	0,99-1,06
<b>Paciente esclerosis múltiple *</b>	<b>0,03</b>	<b>0,38</b>	<b>0,00</b>	<b>0,926</b>	<b>1,03</b>	<b>0,49-2,20</b>

**Tabla 11. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones en el cuartil más alto de la escala EXPRESIÓN INTERNA.**

<b>Modelo 1</b>	<b>B</b>	<b>ET</b>	<b>Wald</b>	<b>Sig.</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Paciente esclerosis múltiple *	0,89	0,37	5,82	<b>0,016</b>	<b>2,44</b>	1,18-5,04
<b>Modelo 2</b>						
Edad	-0,05	0,02	6,26	0,012	0,95	0,91-0,99
Comorbilidad	0,23	0,24	0,93	0,335	1,26	0,78-2,02
Medicación antidepressiva**	-0,64	0,44	2,11	0,146	0,52	0,22-1,25
Puntuación BDI depresión	0,07	0,02	8,13	0,004	1,07	1,02-1,13
Puntuación BAI ansiedad	0,04	0,02	5,39	0,020	1,04	1,00-1,08
Paciente esclerosis múltiple *	0,52	0,43	1,45	<b>0,228</b>	<b>1,69</b>	0,72-3,98

#### 6.4 RELACIÓN DE LA EMOCIÓN DE IRA CON LAS VARIABLES CLÍNICAS

Para responder a nuestra hipótesis 2, que consiste en analizar si la disfunción emocional de la ira en los pacientes con EM puede considerarse como un fenómeno reactivo a las limitaciones inmanentes a la enfermedad, analizamos las asociaciones de las puntuaciones de las escalas del STAXI-2 con la discapacidad física (EDSS), los años de duración de la enfermedad y la fatiga. Con este propósito se empleó el **test estadístico de correlación de Spearman**.

Los resultados señalan que la emoción de Ira no presenta ninguna asociación con la discapacidad física ni con los años de evolución de la enfermedad. Aunque encontramos una asociación positiva y estadísticamente significativa entre la mayoría de escalas y subescalas del STAXI-2 y la puntuación obtenida en la escala MFIS de fatiga, la magnitud de esta asociación, según los estándares de Cohen (*Cohen, 1988*) es muy débil. En este sentido, encontramos una correlación positiva ente MFIS y Estado de Ira ( $r=0,28$ ;  $p<0,001$ ), Sentimiento de Ira ( $r=0,31$ ,  $p<0,001$ ); Rasgo de Ira ( $r=0,26$ ,  $p<0,01$ ), Temperamento de Ira ( $r=0,25$ ,  $p<0,01$ ), Reacción de Ira ( $r=0,25$ ,  $p<0,01$ ) y Expresión Interna de Ira ( $r=0,22$ ,  $p<0,01$ ); y una correlación

negativa entre la puntuación MFIS y la escala de Control externo de Ira ( $r=-0,22$ ,  $p<0,01$ ).

(Tabla 12)

**Tabla 12. Coeficientes de correlación de Spearman entre las escalas y subescalas del STAXI-2 y la discapacidad física (EDSS), años de evolución de la enfermedad y fatiga (puntuaciones MFIS)**

Escalas	Puntuación EDSS	Evolución enfermedad (años)	Fatiga (Puntuación MFIS)
<b>Estado de Ira</b>	0,032	-0,104	0,279**
<i>Sentimiento</i>	0,010	-0,114	0,312**
<i>Expresión verbal</i>	0,025	-0,107	0,206*
<i>Expresión física</i>	0,057	-0,028	0,244**
<b>Rasgo de Ira</b>	-0,013	-0,046	0,263**
<i>Temperamento</i>	0,021	0,015	0,247**
<i>Reacción</i>	-0,039	-0,091	0,248**
<b>Expresión Externa</b>	0,006	0,032	0,117
<b>Expresión Interna</b>	0,081	-0,097	0,225**

\*\* Correlación significativa al 0,01. \* Correlación significativa al 0,05.

## 6.5 ASOCIACIÓN ENTRE EMOCIÓN Y COGNICIÓN.

Para responder a nuestra hipótesis 3, que consiste en analizar si la regulación disfuncional de la emoción de la ira forma parte de un conjunto de alteraciones cognitivo-emocionales secundarias a la disfunción del lóbulo frontal, estudiamos la asociación entre las puntuaciones obtenidas en las escalas STAXI-2 y la realización (número de respuestas correctas) en cada uno de los test neuropsicológicos. Esperaríamos encontrar una correlación significativa de

dirección negativa (a mayor puntuación en la escala STAXI-2; peor puntuación neuropsicológica).

Los resultados del análisis de correlación, expuestos en la **tabla 13**, demuestran que no existe ninguna relación entre la emoción de ira y el rendimiento neuropsicológico. En consonancia con los análisis de correlación, tampoco encontramos diferencias de medianas significativas (test de la U de Man Whitney) en las puntuaciones STAXI-2 entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo. ( **tabla 14**)

Tampoco encontramos una correlación significativa entre las puntuaciones STAXI-2 y el número de lesiones desmielinizantes (recuento manual) localizados a nivel frontal ( $r=0,17$ ;  $p=0,19$ ).

**Tabla 13. Coeficientes de correlación de Spearman entre la puntuación en las escalas STAXI-2 y el número de respuestas correctas en los test neuropsicológicos.**

	SDMT	PASAT		Fluencia verbal		Stroop pc
		3sgs.	2 sgs.	Fonética (FAS)	Semántica (animales)	
<b>Ira Estado</b>	-0,065	-0,080	-0,080	0,063	-0,086	-0,061
<b>Ira Rasgo</b>	-0,050	-0,057	-0,085	-0,090	-0,066	-0,036
<b>Expresión externa</b>	-0,025	-0,040	-0,063	-0,004	-0,028	0,029
<b>Expresión interna</b>	-0,057	-0,014	-0,033	-0,012	-0,080	-0,019
<b>Control externo</b>	0,11	0,19 <sup>ˆ</sup>	0,21 <sup>**</sup>	0,13	0,10	-0,005
<b>Control interno</b>	0,12	0,16 <sup>ˆ</sup>	0,21 <sup>**</sup>	0,17 <sup>*</sup>	0,13	0,018
<b>Índice Expresión</b>	-0,11	-0,16 <sup>ˆ</sup>	0,20 <sup>**</sup>	-0,14	-0,15	0,012

<sup>\*\*</sup> Correlación significativa al 0,01. <sup>ˆ</sup> Correlación significativa al 0,05.

**Tabla 14. Diferencia de medianas mediante test de la U-Mann Whitney de las escalas STAXI-2 entre pacientes con y sin deterioro cognitivo.**

	<b>Sin deterioro (n=92)</b>	<b>Deterioro cognitivo<sup>a</sup> (n=65)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Ira Estado</b>			
Media	20,54	22,38	
Mediana e intervalo de confianza 95%	17 (16-19)	20 (17-21)	0,21
<b>Ira Rasgo</b>			
Media	20,51	21,94	
Mediana e intervalo de confianza 95%	18 (16-21,5)	21 (18-24)	0,17
<b>Expresión Externa</b>			
Media	10,97	11,64	
Mediana e intervalo de confianza 95%	11 (9-11,5)	11 (10-12)	0,49
<b>Expresión Interna</b>			
Media	12,54	12,89	
Mediana e intervalo de confianza 95%	12 (11,5-13)	13 (11-14)	0,49
<b>Control Externo</b>			
Media	16,56	15,61	
Mediana e intervalo de confianza 95%	16 (15-17,5)	16 (14-17)	0,30
<b>Control Interno</b>			
Media	15,42	14,57	
Mediana e intervalo de confianza 95%	16 (14-17)	15 (12-17)	0,37

<sup>a</sup> Definido por presentar un rendimiento alterado en uno de los test cognitivos.

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1 Resumen de los resultados

#### a. Los pacientes con esclerosis múltiple presentan una regulación disfuncional de sus sentimientos de ira.

Nuestros resultados confirman que los pacientes con esclerosis múltiple presentan una alteración en la regulación de sus sentimientos de ira. En concreto, el análisis “crudo”, o sin ajustar, confirma que los pacientes con esclerosis múltiple presentaban una odds ratio significativamente más elevada que la población general de obtener una puntuación por encima del percentil 75 en las escalas Estado de Ira (OR=2,20) Rasgo de Ira (OR=3,79) y Expresión Interna de Ira (OR=2,44).

Debido a que los pacientes con Esclerosis Múltiple presentan con frecuencia depresión y ansiedad; alteraciones emocionales que se acompañan en muchas ocasiones de notables perturbaciones en la regulación de los sentimientos de ira, era necesario controlar la posible confusión de estas variables en la interpretación de nuestros resultados. Una vez ajustados, los resultados demuestran que los pacientes con Esclerosis Múltiple seguían teniendo una alteración significativa en la medida **Rasgo de Ira**, lo que traduce un temperamento estable y duradero a lo largo del tiempo caracterizado por experimentar sentimientos de ira de forma más frecuente (debido a que un mayor número de situaciones son percibidas como provocadoras) y más intensa. Debemos subrayar que la magnitud del estimador de asociación de nuestro estudio, en este caso la *odds ratio*, es considerable ( $odds\ ratio=3,5-3,8$ ), lo que refuerza la significación clínica del estudio. También debe enfatizarse que la escala **Rasgo de Ira** es precisamente la más representativa del conjunto de mediciones del fenómeno emocional de la ira, ya que es la escala que representa de forma más fidedigna el temperamento o carácter estable de la emoción estudiada.

El hecho de que las odds ratio de las escalas *Estado de Ira* y *Expresión Interna de Ira* dejaran de mantenerse significativas tras el ajuste por otras variables, significa que la depresión y la ansiedad eran los factores intermediarios por los que los pacientes con esclerosis múltiple obtenían una puntuación por encima del percentil 75 en las citadas escalas. Esto es coherente con la literatura, en donde se recoge que los pacientes deprimidos se caracterizan por tener sentimientos de ira de mayor intensidad y por ser propensos a suprimir la expresión de los mismos.

**b. La alteración emocional de la ira no supone un fenómeno disadaptativo.**

En congruencia con estudios previos (*Nocentini et al., 2009*), nuestros resultados demuestran que esta alteración emocional no presenta ninguna relación con el grado de discapacidad física o los años de evolución de la enfermedad. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que esta predisposición generalizada a reaccionar con irritación e ira no sería la consecuencia de un proceso reactivo o adaptativo, secundario a barreras y limitaciones socio-laborales derivadas de la discapacidad física inherente a la evolución de la enfermedad, sino que más bien constituiría una parte integral, junto con la depresión o la ansiedad, del temperamento, carácter, conducta y personalidad inmanente a los pacientes con esta enfermedad.

**c. No existe una relación cognitivo-emocional.**

En contra de nuestra hipótesis inicial, nuestros datos sugieren empíricamente la ausencia de relación entre las puntuaciones en las escalas STAXI-2 y el rendimiento neuropsicológico obtenido en los test cognitivos. Estos resultados sugieren que regulación disfuncional de la emoción de la ira es independiente de las funciones ejecutivas.

## 7.2 Discusión de los resultados

El presente estudio profundiza y amplifica los rasgos de personalidad que definen y dan forma al temperamento y carácter de los pacientes con Esclerosis Múltiple. En concreto, los pacientes con esclerosis múltiple son propensos a desarrollar altos niveles de ira y ante un mayor número de situaciones que la población general. Nuestros resultados no corroboran los descritos en el trabajo previo de Nocentini et al. (2009), en donde no se encontró que los pacientes con Esclerosis Múltiple puntuasen de forma diferente a la población general italiana en la medida Rasgo de Ira (sí en la medida Expresión Interna de Ira). La ausencia de un grupo control comparativo en el citado estudio puede justificar la disparidad encontrada en los resultados y, además, impide hacer una comparación directa entre ambos.

Con el objetivo de proporcionar plausibilidad y solidez a nuestros resultados, que defienden que esta alteración encontrada en el fenómeno emocional de la ira no representa un fenómeno adaptativo, sino una característica inextricablemente unida a esta patología, exponemos a continuación, al margen de la psicología básica, dos líneas argumentales diferentes, no excluyentes entre sí.

**La primera línea argumental**, basada y sustentada en las evidencias anatómo-funcionales, expuestas en el *Capítulo IV; apartado 3: Bases anatomofuncionales de la ira*; razona que la interrupción axonal de los tractos del circuito cortico-límbico justificaría nuestros resultados desde un punto de vista biológico. Esta interrupción axonal sería la consecuencia directa del daño microscópico difuso que ocurre en la sustancia blanca aparentemente normal de los enfermos con esclerosis múltiple y que en regiones altamente conectadas, produce una atrofia y pérdida neuronal. (véase *Capítulo 1, Apartado 5: Avances en la patogenia de la esclerosis múltiple*). Basándonos en este principio, desde el punto de vista de la plausibilidad biológica resulta justificado sugerir que aquellos pacientes con una mayor densidad de lesiones en los tractos del circuito específico corteza orbitofrontal-amígdala presentarían una mayor atrofia y

pérdida neuronal de la corteza orbitofrontal, lo que a su vez produciría una disminución del control inhibitorio sobre la amígdala y una incapacidad para regular las emociones de contenido negativo. Además de la pérdida neuronal de la corteza orbito-frontal, el daño e interrupción axonal de los tractos córtico-límbicos, puede condicionar también alteraciones bioquímicas. En concreto, se ha demostrado que las alteraciones del sistema serotoninérgico influye directamente en las variaciones interindividuales en el rasgo y temperamento emocional de la ira. Por ejemplo, en la población general se ha visto que un menor nivel de serotonina (condicionada por variaciones alélicas que alteran el metabolismo de la serotonina) se asocia a alteraciones de la personalidad, mayores puntuaciones en Ira Rasgo e Ira Estado, mayor activación de la amígdala y pérdida de sustancia gris en la corteza orbitofrontal (*Brown et al., 2005; Canli et al., 2005; Gutknecht et al., 2007; Yang et al., 2010; Yoon HK et al., 2013*).

**En conclusión**, un daño microscópico difuso especialmente localizado en los tractos que conforman el circuito amígdala-corteza orbitofrontal condicionaría un déficit bioquímico (serotonina) y una expresión fenotípica (pérdida de neuronas en la corteza orbito-frontal) intermedios que estarían detrás de la desregulación emocional de la ira observada en los enfermos con esclerosis múltiple.

Desafortunadamente esta hipótesis sólo puede ser demostrada mediante resonancia magnética experimental (morfometría basada en vóxel; imágenes por difusión), cuyos costes económicos asociados hacían inviable su incorporación al estudio.

**La segunda línea argumental**, sin connotaciones biológicas, se basa en un constructo conceptual común entre ira y estrés. Numerosos estudios poblacionales demuestran de forma consistente que el estrés, secundario a situaciones adversas o conflictivas (problemas financieros, laborales, familiares, matrimoniales) juega un papel crítico en la enfermedad, influyendo tanto en las recaídas y brotes de la enfermedad (*Brown et al., 2006; Mitsonis et al., 2008; Potagas et al., 2008*) como en el propio debut clínico de la enfermedad (*Li et al., 2004; Liu et*

al., 2009). Esta relación se sustenta en el efecto inmuno-estimulador del estrés, como demuestran estudios que encuentran una relación directa entre la presencia de situaciones estresantes y la aparición de nuevas lesiones captantes de gadolinio (Mohr et al., 2000) Dado que las personas que se encuentran sometidas a situaciones estresantes mantenidas en el tiempo, se caracterizan por tener una mayor predisposición a experimentar sentimientos de irritación e ira (Taylor y cols.2009), este constructo teórico común podría contribuir, en parte, a justificar nuestros resultados y explicar por qué los pacientes con esclerosis múltiple presentan un rasgo de personalidad caracterizado por experimentar sentimientos de ira con más intensidad y frecuencia.

Al contrario de lo que habíamos planteado (hipótesis 3), no encontramos ninguna asociación entre las puntuaciones STAXI-2 de la emoción de ira y la realización de los test neuropsicológicos. Los lóbulos frontales, donde confluyen aspectos cognitivos y emocionales, modulan y dan forma al carácter y la personalidad., En concreto, las áreas corticofrontales del cerebro ejercen una especie de control conductual mediante las funciones ejecutivas y por esta razón habíamos seleccionado una serie de test específicamente dirigidos a valorar las funciones fronto-ejecutivas, esperando encontrar una asociación positiva y moderada con la puntuación STAXI-2. Sin embargo, nuestros resultados son contrarios a la hipótesis planteada ya que no encontramos ninguna asociación entre emoción de ira y rendimiento neuropsicológico, lo que sugiere que la regulación emocional de la ira es independiente de las funciones fronto-ejecutivas.

Estos resultados (los cuales nos sorprendieron) estarían indicando que el asiento anatómico-funcional de la regulación emocional de la ira no es un epifenómeno de la disfunción del lóbulo frontal, sino que tiene su asiento específico en la corteza orbito-frontal y sus conexiones recíprocas con la amígdala. Dado que los test neuropsicológicos empleados no miden esta topografía cortical (ni sus proyecciones), es lógico pensar la falta de asociación encontrada. Esto también explicaría por qué no existe ninguna relación entre la carga de lesiones en los lóbulos frontales y las puntuaciones STAXI-2.

## 8. Limitaciones y fortalezas del estudio.

Las principales **limitaciones** del estudio son:

- **No es posible establecer una relación causal** ni determinar si esta alteración de la emoción de ira constituye una variación respecto al estado premórbido del paciente; limitaciones ambas inherentes al carácter descriptivo y transversal del estudio.
- Aunque sí hemos incluido una variable radiológica (número de lesiones localizadas a nivel frontal), ésta medición es cualitativamente insuficiente para establecer un sustento anatómico sobre el que apoyar una hipótesis causal sólida. Por tanto, es indudablemente una limitación notable. Sin embargo, debe subrayarse que poder establecer una hipótesis causal anatomofuncional implicaba indefectiblemente el uso de técnicas experimentales (morfometría basada en vóxel para estudiar la pérdida de sustancia gris orbitofrontal; difusión o espectroscopía para analizar el daño en los tractos y circuitos córtico-límbicos), cuyo coste económico y técnico resultaban inviables para el presente trabajo.
- El grupo con esclerosis múltiple y el grupo control estaban emparejados por sexo, edad y educación, pero no se controlaron otras variables con potencial relevancia para los resultados del estudio, como otras características de la personalidad, estrés, aspectos bibliográficos adversos, etc.

Los principales **puntos fuertes** del estudio son:

- Muestra representativa y amplia de pacientes con esclerosis múltiple.
- Es el primer estudio que evalúa este fenómeno emocional en los pacientes con esclerosis múltiple respecto a un grupo control.
- Los resultados están controlados y ajustados por un número considerable de variables, tanto clínicas, como sociodemográficas.

## B. Segunda parte

---

### 1. Introducción

Los resultados de la primera parte del estudio demostraban que los pacientes con esclerosis múltiple presentan un rasgo conductual caracterizado por experimentar y expresar sus sentimientos de ira de manera disfuncional. La segunda parte del estudio, realizada sobre la misma muestra poblacional, tenía el objetivo de analizar hasta qué punto esta disregulación emocional puede presentar un impacto real en la calidad de vida de los enfermos con esclerosis múltiple, independientemente de todas aquellas variables cuyo impacto en esta enfermedad ha sido demostrado previamente en la literatura científica: ansiedad, discapacidad física, depresión o fatiga.

### 2. Hipótesis y objetivos

La **hipótesis principal** de la segunda parte del estudio es:

1. El estilo de afrontamiento particular que el paciente con esclerosis múltiple adopte para disminuir sus sentimientos de ira tendrá un impacto significativo en su calidad de vida. En concreto, y basándonos en la revisión que expusimos en la parte teórica (*apartado 4.4. .Experiencia y expresión de ira: impacto en la salud física*) creemos que aquellos pacientes con puntuaciones más elevadas en la escala Expresión Interna reportarán una peor calidad de vida, independientemente del nivel de depresión o ansiedad.

Los **objetivos específicos** de esta parte del estudio son:

1. Estimar el impacto de cada una de las escalas STAXI-2 en la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple.

## 3. Metodología

### 3.1 Identificación de los participantes

Para responder a estos objetivos incluimos la misma muestra de pacientes con EM que en la primera parte; con la salvedad de que no se incluyó un grupo control.

### 3.2 Instrumentos de medida

Para responder a nuestros objetivos, se administró a todos los pacientes con esclerosis múltiple el Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS).

**El Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)**, validado por Cella y cols.(1996) es un autocuestionario específico para medir la calidad de vida en los pacientes con EM. Los cuestionarios específicos presentan importantes ventajas frente a los instrumentos genéricos, ya que se focalizan sobre aspectos concretos de la enfermedad que estudian, siendo capaces de detectar mejor los cambios propios de la enfermedad.

La versión original de Cella consta de 59 preguntas, aunque finalmente se limitó a 44 cuestiones estructuradas en 6 subescalas. Las restantes quince preguntas (“otras preocupaciones”) finalmente no constituyeron un factor específico en el estudio original. Posteriormente el grupo de estudio de enfermedades desmielinizantes de Madrid (GEMDA), analizó el comportamiento del cuestionario FAMS en su totalidad (59 ítems) en un estudio multicéntrico realizado en Madrid (*Rivera-Navarro et al., grupo GEMDA, 2001*).El análisis del estudio permitió una serie de modificaciones respecto al estudio original que proporcionaban una mayor consistencia interna. Así, la subescala síntomas pasaría a estar formada por catorce ítems (se añadieron siete ítems) y la subescala estado de ánimo general se convertía en una dimensión de ocho ítems, tras añadirse una cuestión adicional.

En nuestro trabajo hemos utilizado la versión FAMS del grupo GEMDA, constituida por 52 cuestiones divididas en seis subescalas: movilidad (7 variables), síntomas (14 variables), estado emocional (7 variables), estado de ánimo general (8 variables), actividad mental y fatiga (9 variables), ambiente familiar y social (7 variables) y 6 cuestiones añadidas agrupadas en la dimensión “otras preocupaciones”. Los resultados se interpretan de forma que a mayor puntuación total, mejor calidad de vida. (véase anexo).

## 4. Análisis de datos y resultados

### Distribución de las variables

Se analizó en primer lugar si la variable dependiente de este estudio (puntuación total obtenida en la escala FAMS) seguía una distribución normal. Con este objetivo se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov, cuyo valor ( $p=0,078$ ) nos permitió asumir que la puntuación FAMS de nuestra estudio seguía una distribución normal.

Para valorar el efecto independiente que la emoción de ira tiene en la calidad de vida de los enfermos con esclerosis múltiple, debía diseñarse un modelo de regresión lineal múltiple. Sin embargo, al analizar la adecuación de nuestros datos a los condiciones de un modelo de regresión lineal múltiple, comprobamos que no se cumplían una serie de supuestos necesarios para la validez del mismo (los residuales presentaban un importante alejamiento de la normalidad mediante representaciones gráficas y, además, su varianza o dispersión no era constante (heteroscedasticidad)).

Esta inadecuación al modelo estadístico era consecuencia directa de la distribución marcadamente asimétrica de la práctica totalidad de nuestras variables independientes

[ansiedad (BAI), depresión (BDI), ira (STAXI-2), fatiga (DFIS)], que permaneció inalterada incluso tras la transformación logarítmica de las mismas.

Este es el motivo por el que todas estas variables fueron categorizadas en tres grupos de igual tamaño definidos por sus terciles.

#### 4.1 ASOCIACIÓN ENTRE LAS PUNTUACIONES STAXI-2 Y LA CALIDAD DE VIDA.

Para estimar el grado de asociación entre las puntuaciones obtenidas en las escalas STAXI-2 y la calidad de vida medida (puntuación total y subescalas del FAMS) empleamos el **test estadístico de correlación de Spearman**.

La mayoría de las escalas STAXI-2 presentaban una asociación de signo negativo y magnitud leve-moderada con la puntuación total y subescalas FAMS, a excepción de las subescalas “Movilidad” y “Síntomas”. La escala **expresión Interna de Ira** presentaba las asociaciones de mayor magnitud con la puntuación total FAMS ( $r=-0,32$ ,  $p<0,01$ ) y las subescalas síntomas ( $r=-0,36$ ,  $p<0,01$ ) estado de ánimo general ( $r=-0,30$ ,  $p<0,01$ ), actividad mental y fatiga ( $r=-0,36$ ,  $p<0,01$ ) y ambiente familiar y social ( $r=-0,26$ ,  $p<0,01$ ). (tabla 15)

**Tabla 15. Coeficientes de correlación de Spearman entre las escalas STAXI-2 y la calidad de vida medida a través del FAMS (puntuación total y subescalas).**

	Puntuaciones FAMS						
	Total <sup>a</sup>	Movilidad	Síntomas	Emocional <sup>b</sup>	Ánimo <sup>c</sup>	Mental <sup>d</sup>	Familiar <sup>e</sup>
<b>Estado de Ira</b>	-0,27**	-0,09	-0,20*	-0,35**	-0,28**	-0,23**	-0,18*
<b>Rasgo de Ira</b>	-0,23**	-0,09	-0,14	-0,28**	-0,24**	-0,20*	-0,16*
<b>Expresión externa</b>	-0,22**	-0,11	-0,10	-0,26**	-0,21**	-0,13	-0,17*
<b>Expresión Interna</b>	-0,32**	-0,19*	-0,36**	-0,30**	-0,30**	-0,36**	-0,26**
<b>Control externo</b>	-0,24*	0,10	0,12	0,20*	0,23**	0,25**	0,19*
<b>Control Interno</b>	0,09	0,04	0,04	0,11	0,14	0,07	0,07

\*\* Correlación significativa al 0,01. \* Correlación significativa al 0,01.

<sup>a</sup> Puntuación total FAMS; <sup>b</sup> Estado emocional; <sup>c</sup> Estado de ánimo general; <sup>d</sup> Actividad mental y fatiga; <sup>e</sup> Ambiente familiar y social

Sin embargo, dado que las puntuaciones STAXI-2 no podían incluirse como una variable independiente continua en los análisis de regresión lineal múltiple, las escalas STAXI-2 fueron categorizadas en tres grupos de igual tamaño divididas por dos terciles. Para valorar si existían diferencias en las puntuaciones totales FAMS entre los diferentes grupos utilizamos el **análisis de la varianza o ANOVA de una vía.(tabla 16)** No se incluyó la escala Control Interno de Ira, a que el análisis de correlación demostraba que esta escala no presentaba ninguna asociación con la calidad de vida.

El cociente F de todas las escalas resultó significativo con una  $p < 0,05$ , lo que permite afirmar que existen diferencias significativas de medias FAMS dentro de cada grupo. Como puede verse en la **tabla 16**, las mayores diferencias de medias (valor del estadístico F más alto) se encontraron entre los grupos de las escala *Expresión Interna de ira* ( $F=7,44$ ;  $p=0.001$ ), seguida de *Estado de Ira* ( $F=6,55$ ;  $p < 0.002$ ); *Control externo de Ira* ( $F=5,17$ ;  $p=0,004$ ) y, finalmente, *Rasgo de Ira* ( $F=4,26$ ;  $p=0,016$ ).

**Tabla 16 . Medias, desviaciones típicas y prueba de diferencia de medias (ANOVA) para la puntuación total de calidad de vida, medida por el FAMS, y las escalas de ira que componen el STAXI-2.**

<b>Escalas STAXI-2</b>	<b>Puntuación FAMS Media ± DE</b>	<b>Estadístico F</b>	<b>Valor p</b>
<b>Terciles Estado de Ira</b> 1. 0-15 (50) 2. 16-21 (59) 3. >22 (48)	158.30 ± 41.6 150.10 ± 44.5 127.83 ± 42.9	6,55	<b>0,002</b>
<b>Terciles Rasgo de Ira</b> 1. 0-15 (40) 2. 16-24 (66) 3. >25 (51)	160.68 ± 47.8 146.36 ± 41.7 133.73 ± 43.01	4,26	<b>0,016</b>
<b>Terciles Expresión Externa de Ira</b> 1. 0-8 (53) 2. 9-12 (59) 3. >13 (45)	156.21 ± 48.18 148.80 ± 41.4 132.44 ± 44.4	3,30	<b>0,039</b>
<b>Terciles Expresión Interna de Ira</b> 1. 0-10 (48) 2. 11-14 (65) 3. >15 (44)	161.06 ± 42.9 147.69 ± 41.9 126.73 ± 44.2	7,44	<b>0,001</b>
<b>Terciles Control Externo de Ira</b> 1. 0-14 (50) 2. 15-19 (63) 3. >20 (44)	132.06 ± 46.6 145.45 ± 42.8 162.34 ± 40.2	5,71	<b>0,004</b>

Para identificar donde se encontraba la diferencia o diferencias responsables de haber encontrado un estadístico F significativo, llevamos a cabo, para cada escala STAXI-2, la realización de todas las posibles comparaciones de medias entre grupos, o **contrastos “post hoc”**.. Dado que al realizarse varias comparaciones, es posible que alguna resulte significativa sólo por azar, escogimos el procedimiento Bonferroni, de modo que **sólo se consideran significativos aquellos valores de p inferiores a 0,015** (error global (0,05)/ nº de comparaciones (3)).

Los contrastes “pot hoc” mediante el procedimiento de Bonferroni están representados en la **tabla 17**. Para la mayoría de las escalas STAXI-2 estudiadas, sólo resultaban significativas mediante el procedimiento de Bonferroni las comparaciones de medias entre el tercil con mayor y menor puntuación. La excepción fue la escala *Expresión Interna de Ira*, para la que también se encontraron diferencias significativas al comparar el grupo con puntuaciones intermedias

Los resultados indican que los pacientes con puntuaciones más elevadas en las escalas de Estado y Rasgo de Ira, tienen una peor calidad de vida que los pacientes con las puntuaciones más bajas. De forma coherente con lo anterior, los pacientes con mayores puntuaciones en la escala *Control Externo de Ira*, es decir, aquéllos que previenen la experiencia y expresión de ira, tienen una mejor calidad de vida medida por el FAMS (30,28;  $p=0,003$ ).

Respecto a la manera en que se expresan los sentimientos de irritación, los resultados indican que aquellos pacientes que tienden a suprimir la expresión de sus sentimientos de ira presentan una puntuación significativamente inferior en el FAMS respecto al grupo con puntuaciones más bajas (-34,33,  $p<0,001$ ) e incluso con el grupo con puntuaciones intermedias (-20,96,  $p=0,04$ ). Aunque el ANOVA realizado en el paso anterior indicaba que existían diferencias de medias del FAMS entre los diferentes grupos de la escala *Expresión Externa*, las comparaciones de medias por parejas posteriores no permitieron concluir que existiesen diferencias de medias entre los grupos.

Tabla 17. Procedimiento “post hoc” Bonferroni para las escalas STAXI-2.

Escalas STAXI-2	Terciles	Diferencia de medias	Valor p
Estado de Ira	0-15 <sup>a</sup>	8,19 <sup>b</sup> 30,46 <sup>c</sup>	0,97 <b>0,002</b>
	16-21 <sup>b</sup>	-8,19 <sup>a</sup> 22,26 <sup>c</sup>	0,97 0,026
	≥ 22 <sup>c</sup>	-30,46 <sup>a</sup> -22,26 <sup>b</sup>	<b>0,002</b> 0,026
Rasgo de Ira	0-15 <sup>a</sup>	14,31 <sup>b</sup> 26,95 <sup>c</sup>	0,31 <b>0,012</b>
	16-24 <sup>b</sup>	-14,31 <sup>a</sup> 12,63 <sup>c</sup>	0,314 0,37
	≥ 25 <sup>c</sup>	-26,95 <sup>a</sup> -12,63 <sup>b</sup>	<b>0,012</b> 0,37
Expresión Externa Ira	0-8 <sup>a</sup>	7,41 <sup>b</sup> 23,76 <sup>c</sup>	1 0,046
	9-12 <sup>b</sup>	-7,41 <sup>a</sup> 16,35 <sup>c</sup>	1 0,15
	≥ 13 <sup>c</sup>	-23,76 <sup>a</sup> -16,35 <sup>b</sup>	0,046 0,15
Expresión Interna de Ira	0-10 <sup>a</sup>	13,37 <sup>b</sup> 34,33 <sup>c</sup>	0,31 <b>0,001</b>
	11-14 <sup>b</sup>	-13,37 <sup>a</sup> 20,96 <sup>c</sup>	0,31 <b>0,04</b>
	≥ 15 (44) <sup>c</sup>	-34,33 <sup>a</sup> -20,96 <sup>b</sup>	<b>0,001</b> <b>0,04</b>
Control Externo de Ira	0-14 <sup>a</sup>	-13,35 <sup>b</sup> -30,28 <sup>c</sup>	0,32 <b>0,003</b>
	15-19 <sup>b</sup>	13,35 <sup>a</sup> -16,92 <sup>c</sup>	0,32 0,14
	≥ 20 <sup>c</sup>	30,28 <sup>a</sup> 16,92 <sup>b</sup>	<b>0,003</b> 0,14

## 4.2 RELACIÓN ENTRE CALIDAD DE VIDA Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES.

Con el objetivo de analizar qué variables clínicas y demográficas de los pacientes están relacionadas con una peor calidad de vida, llevamos a cabo una serie de **análisis univariantes** en los que la variable dependiente era la puntuación total obtenida en la escala FAMS. En función de la naturaleza de las variables independientes, realizamos una comparación de medias mediante el test de la T de Student (variables categóricas dicotómicas), ANOVA de una vía (variables categóricas con más de dos categorías) o análisis de correlación de Pearson (variables continuas).

Los análisis de correlación de Pearson objetivaron una asociación positiva, de magnitud leve y estadísticamente significativa entre la puntuación total FAMS y las variables continuas: edad ( $r=0,26$ ,  $p<0,01$ ) y años de evolución de la enfermedad ( $r=0,22$ ,  $p<0,01$ ).

Las diferencias de medias de la puntuación total FAMS entre las variables formadas por dos categorías (test de la T Student) se describen en **la tabla 18**. Como era de esperar, los pacientes con formas remitentes-recurrentes tenían una puntuación FAMS de calidad de vida significativamente superior a los pacientes con formas progresivas ( $t= 34,19$   $p=<0.001$ ). También era esperable la diferencia de medias del FAMS objetivada en los pacientes desempleados respecto los empleados ( $t= -37,4$ ,  $p=<0.001$ ) o de aquellos pacientes con mayor comorbilidad frente a los que no tienen ( $t= -17,6$ ,  $p=0.018$ ).

No tan obvia, pero sí considerable, es la diferencia de medias encontrada en los pacientes con peor nivel educativo respecto a los pacientes con estudios superiores ( $t= -28,9$ ,  $p=<0.001$ ) o los pacientes con deterioro cognitivo frente a aquéllos sin alteración cognitiva ( $t= -32,49$ ,  $p=<0.001$ ). Respecto la variable sexo, las mujeres obtenían una puntuación FAMS significativamente inferior a las de los hombres ( $t= -12,77$ ,  $p= 0,09$ ).

**Tabla 18. Medias, desviaciones típicas y prueba de diferencia de medias (t student) para la puntuación total de calidad de vida, medida por el FAMS, entre las variables clínicas y demográficas formadas por dos categorías.**

Variable	Puntuación FAMS Media $\pm$ DE	Diferencia de medias	Valor p
<b>Sexo</b>			
Mujeres (105)	142,69 $\pm$ 45,04		
Hombres (52)	154,40 $\pm$ 43,54	-12,77	0,09
<b>Estudios</b>			
Primarios (36)	123,17 $\pm$ 42,57		
Secundarios (120)	152,07 $\pm$ 42,83	-28,90	<0,001
<b>Situación laboral</b>			
Activos(57)	169,71 $\pm$ 39,06		
No trabajan (100)	151,79 $\pm$ 41,36	37,92	<0,001
<b>Estado civil</b>			
Soltero / divorciado (58)	147,36 $\pm$ 44,89		
Casado o conviviendo (99)	144,31 $\pm$ 44,22	2,98	0,40
<b>Pertenecen a una asociación de EM</b>			
Sí (102)	149,75 $\pm$ 49,97		
No (55)	139,58 $\pm$ 36,76	10,17	0,15
<b>Comorbilidad</b>			
No (0-1 enfermedades adicionales) (102)	148,98 $\pm$ 42,43		
Sí (>1 enfermedad adicional) (55)	122,17 $\pm$ 54,83	26,81	0,016
<b>Terapia modificadora enfermedad</b>			
Sí (102)	149,42 $\pm$ 45,97		
No (55)	139,38 $\pm$ 41,70	10,04	0,18
<b>Medicación antidepresiva</b>			
Sí (65)	132,77 $\pm$ 46,79		
No (92)	155,18 $\pm$ 40,83	-22,41	0,002
<b>Forma clínica de enfermedad</b>			
Remitente-recurrente (105)	157,23 $\pm$ 43,84		
Progresivas (52)	123,04 $\pm$ 37,16	34,19	<0,001
<b>Brotos en el último año</b>			
Sí (36)	136,72 $\pm$ 44,17		
No (121)	148,64 $\pm$ 44,60	-11,91	0,16
<b>Deterioro cognitivo<sup>a</sup></b>			
No (86)	158,96 $\pm$ 42,16		
Sí (65)	127,43 $\pm$ 41,71	31,52	<0,001

<sup>a</sup> Definido por presentar un rendimiento alterado en uno de los test cognitivos.

Para estudiar la diferencia de medias FAMS entre las variables cualitativas formadas por más de dos grupos, llevamos a cabo un análisis de la varianza o ANOVA. Como puede visualizarse en la **tabla 19**, las mayores diferencias de medias se encontraron entre los grupos de la variables depresión (F=69,75; p=<0.001); ansiedad (F=39,13; p=<0.001), fatiga (F= 34,84; p=<0.001) y finalmente discapacidad física medida por EDSS (F=25,32, p=<0.001).

**Tabla 19. Medias, desviaciones típicas y prueba de diferencia de medias (ANOVA) para la puntuación total de calidad de vida, medida por el FAMS, y las variables clínicas y demográficas con más de dos categorías.**

<b>Variables</b>	<b>Puntuación FAMS Media ± DE</b>	<b>Estadístico F</b>	<b>Valor p</b>
<b>Terciles EDSS</b>			
1. 0-1.5 (50)	174.88 ± 41.1	25,32	<b>&lt;0,001</b>
2. 2-6 (55)	144.02 ± 40.1		
3. >6 (52)	120.04 ± 35.5		
<b>Terciles Fatiga –DFIS- (n)</b>			
1. 0-9 (51)	176.43 ± 39.3	34,82	<b>&lt;0,001</b>
2. 10-18 (57)	145.88 ± 35.8		
3. >19 (49)	114.16 ± 36.8		
<b>Terciles Ansiedad –BAI- (n)</b>			
1. 0-10 (46)	180.15 ± 38.4	39,13	<b>&lt;0,001</b>
2. 11-20 (60)	146.48 ± 34.3		
3. >21 (51)	114.33 ± 37.4		
<b>Terciles depresión –BDI- (n)</b>			
1. 0-8 (48)	185.13 ± 33.0	69,75	<b>&lt;0,001</b>
2. 9-14 (59)	146.59 ± 28.2		
3. > 14 (50)	107.49 ± 36.6		

Los contrastes “post hoc” mediante el procedimiento de Bonferroni, representados en la **tabla 20**, demuestran que todas las comparaciones de medias realizadas dentro de cada grupo resultan estadísticamente significativas, lo que significa que cuanto mayor era la puntuación obtenida en la escala EDSS (discapacidad física), fatiga (MFIS), ansiedad (BAI) y depresión (BDI), menor era la puntuación total FAMS de calidad de vida.. Estos resultados sugieren que existe una relación lineal entre cada una de estas variables y la calidad de vida.

Tabla 20. Procedimiento “post hoc” de Bonferroni entre calidad de vida (FAMS) y las variables categóricas cuyo estadístico F había presentado un valor  $p \leq 0,10$ .

Variable	Terciles	Diferencia de medias	Significación estadística
EDSS	0-1.5 <sup>a</sup>	30,86 <sup>b</sup> 54,84 <sup>c</sup>	<0,001 <0,001
	2-6 <sup>b</sup>	30,86 <sup>a</sup> 23,98 <sup>c</sup>	<0,001 0,005
	>6 <sup>c</sup>	54,84 <sup>a</sup> 23,98 <sup>b</sup>	<0,001 0,005
Fatiga (DFIS)	0-9 <sup>a</sup>	30,55 <sup>b</sup> 62,26 <sup>c</sup>	<0,001 <0,001
	10-18 <sup>b</sup>	-30,55 <sup>a</sup> 31,71 <sup>c</sup>	<0,001 <0,001
	>19 <sup>c</sup>	-62,26 <sup>a</sup> -31,71 <sup>b</sup>	<0,001 <0,001
Ansiedad (BAI)	0-10 <sup>a</sup>	33,66 <sup>b</sup> 65,81 <sup>c</sup>	<0,001 <0,001
	11-20 <sup>b</sup>	-33,66 <sup>a</sup> 32,15 <sup>c</sup>	<0,001 <0,001
	>21 <sup>c</sup>	-65,81 <sup>a</sup> -32,15 <sup>b</sup>	<0,001 <0,001
Depresión (BDI)	0-8 <sup>a</sup>	38,53 <sup>b</sup> 77,68 <sup>c</sup>	<0,001 <0,001
	9-14 <sup>b</sup>	-38,53 <sup>a</sup> 39,15 <sup>c</sup>	<0,001 <0,001
	>14 <sup>c</sup>	-77,68 <sup>a</sup> -39,15 <sup>b</sup>	<0,001 <0,001

### 4.3 IMPACTO DE LA EMOCIÓN DE IRA EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

Para comprobar si esta disregulación emocional en la experiencia y expresión de los sentimientos de ira presenta un impacto significativo independiente en la calidad de vida de los pacientes con EM se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple sobre la calidad de vida de los pacientes.

En este modelo, la variable dependiente fue la puntuación total FAMS de calidad de vida. Como variables independientes se incluyeron todas las variables que en los modelos univariantes presentaban una asociación estadísticamente significativa a un nivel  $p \leq 0,10$  con la puntuación de calidad de vida (apartado 4.2). Así, se incluyeron como variables independientes la edad y años de evolución de la enfermedad, sexo (categoría de referencia=varón), estudios (categoría de referencia=estudios primarios); situación laboral (categoría de referencia=empleado); comorbilidad (categoría de referencia=sin comorbilidad), forma clínica de enfermedad (categoría de referencia=remite-recurrente) y medicación antidepresiva (categoría de referencia=sin medicación antidepresiva).

Para cada una de las variables formadas por tres o más categorías (EDSS, fatiga, ansiedad y depresión), se crearon dos variables dummy (categoría de referencia=puntuación inferior al primer tercil) Todas estas variables fueron introducidas como variables fijas en el modelo. A continuación, se introdujo por separado cada escala STAXI-2, para cada una de las cuales fue necesario crear dos variables dummy (categoría de referencia= puntuación inferior al primer tercil). De esta forma, se establecieron cuatro modelos estadísticos diferentes:

- Rasgo de Ira
- Estado de Ira (ajustado por Rasgo de Ira)
- Expresión Interna de Ira (ajustado por Rasgo de Ira y Estado de Ira)
- Control Externo de Ira (ajustado por Rasgo de Ira y Estado de Ira)

Si las escalas STAXI-2 tuviesen un impacto en la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple, deberíamos encontrar un nivel significativo ( $p < 0,05$ ) asociado a la prueba t para alguna de las variables STAXI-2 introducidas en el modelo.

Los resultados de los modelos de regresión lineal múltiple están representados en la **tabla 21**. La parte superior de la tabla incluye todas las variables del modelo que contribuían, de forma independiente, a la variabilidad observada en la calidad de vida de los pacientes.

Estas variables fueron 1) la **depresión** (puntuación BDI superior al primer tercil),; 2) la **ansiedad** (puntuación BAI por encima del primer tercil); 3) la **discapacidad física** (EDSS por encima de 6); 4) la fatiga (puntuación DFIS superior al segundo tercil) y 5) la variable **Expresión Interna de Ira** (puntuación STAXI-2 superior al segundo tercil). Tomadas juntas, estas variables explicaban el 65% de la varianza de la puntuación total FAMS ( $R^2=0,65$ ).

Como era de esperar, el signo de los coeficientes de regresión era negativo, lo que indica que existe una relación inversa entre las variables independientes y la puntuación FAMS de calidad de vida. La variable depresión ( $BDI \geq 15$ ) era la variable con mayor importancia en la ecuación de regresión (coeficiente  $\beta = -0,44$ ), seguido de la ansiedad ( $BAI \geq 21$ ), con un coeficiente  $\beta = -0,32$ . La escala **Expresión Interna de Ira** ( $STAXI-2 \geq 15$ ) fue la única variable STAXI-2 que se retuvo en el modelo por contribuir de forma independiente a la variabilidad de la puntuación FAMS (coeficiente  $\beta = -0,15$ ,  $p = 0,038$ ).

La parte inferior de la tabla representa los coeficientes de regresión y el valor de significación de la prueba t para el resto de las escalas STAXI-2. Como puede observarse, ninguna de ellas contribuía a la variabilidad de la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple.

Ninguna de las alteraciones neuropsicológicas, ya fuesen introducidas como variables continuas (número de respuestas correctas de cada test), o como variables categóricas (categoría de estudio: deterioro cognitivo; categoría de referencia: sin deterioro cognitivo), permanecieron como variables predictoras de una peor calidad de vida.

**Tabla 21. Análisis de regresión lineal múltiple sobre la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple.**

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados Beta	t	Sig	IC 95%	
	B	Error				Inf	Sup
<b>Modelo final</b>							
R = 0,838 <sup>a</sup>							
R <sup>2</sup> = 0,702							
R <sup>2</sup> corregida = 0,65							
<b>Depresión</b>							
BDI ≥ 15	-41,72	7,44	-0,44	-5,606	<0,001	-56,44	26,99
BDI = 9-14	-16,58	6,01	-0,18	-2,757	0,007	-28,49	-4,68
<b>Ansiedad</b>							
BAI ≥ 21	-30,25	6,95	-0,32	-4,349	<0,001	-44,02	-16,49
BAI = 11-20	-15,76	5,86	-0,17	-2,688	0,008	-27,36	-4,16
<b>EDSS ≥ 6</b>							
	-15,65	15,21	-0,17	-3,003	0,003	-25,96	-5,34
<b>Fatiga</b>							
DFIS ≥ 19	-15,32	6,81	-0,16	-2,249	0,026	-28,79	-1,84
<b>Expresión Interna Ira<sup>b</sup></b>							
STAXI2 ≥ 15	-14,69	7,02	-0,15	-2,093	0,038	-28,59	-1,11
<b>1) Ira Rasgo</b>							
STAXI2 ≥ 25	2,80	7,47	0,03	0,375	0,70	-11,98	17,58
STAXI2 = 16-24	6,20	6,05	0,06	1,025	0,30	- 5,77	18,19
<b>2) Ira Estado</b>							
STAXI2 ≥ 22	4,81	7,47	0,05	0,645	0,52	-7,87	23,08
STAXI2 = 16-21	-0,83	5,64	-0,00	0,148	0,88	-11,33	11,82
<b>3) Control Externo</b>							
STAXI2 ≥ 20	1,65	6,88	0,017	0,240	0,81	-8,34	10,35
STAXI2 = 15-19	-1,77	5,59	-0,020	-0,317	0,75	-9,31	12,42

<sup>a</sup> =ajustado por edad, años de evolución de la enfermedad, sexo, educación, tratamiento antidepresivo, comorbilidad, forma clínica de enfermedad, EDSS y deterioro cognitivo.

<sup>b</sup> = ajustado por todas las variables incluidas en <sup>a</sup> y, además, por Rasgo de Ira y Estado de Ira.

Con el objetivo de descubrir en nuestro modelo la presencia de interacciones secundarias a variables modificadoras del efecto, analizamos la significación estadística de los términos de interacción incluidos. De esta manera, obtuvimos para el término de interacción “Sexo X *Expresión Interna de Ira*” un coeficiente de regresión estadísticamente significativo ( $p=0,018$ ). Este resultado significa que la variable sexo cambiaba la intensidad y/o el sentido de la asociación entre la *Expresión Interna de Ira* y la puntuación total FAMS, descrita en la tabla 20. Por este motivo, realizamos un análisis de regresión lineal múltiple estratificado por la variable sexo, obteniendo dos nuevos modelos de regresión múltiple: una para mujeres y otro para hombres.

La **tabla 22** recoge los coeficientes de regresión, significación estadística e intervalo de confianza de la variable *Expresión Interna de Ira* en los modelos de regresión estratificados por la variable sexo. Junto con la variable *expresión interna de Ira* también se han representado, en cada modelo, el resto de predictores significativos de calidad de vida. En la tabla puede observarse que el efecto que tiene inhibir la expresión de los sentimientos de ira en la calidad de vida, es diferente en función del sexo del paciente. En concreto, el efecto de la variable *Expresión Interna de Ira* sobre la puntuación total FAMS resultaba significativo sólo en las mujeres.

Un dato interesante es que no sólo las puntuaciones más elevadas de *Expresión interna de ira* [puntuaciones por encima del segundo tercil; (STAXI-2  $\geq 15$ );  $\beta=-0,35$ ,  $p=0,012$ ], sino también las puntuaciones por encima del primer tercil, [STAXI2 = 11-14;  $\beta=-0,29$ ,  $p=0,014$ ] permanecían en el modelo final de regresión múltiple para las mujeres. Estos datos sugieren que en las mujeres sí existe una relación lineal entre la variable *Expresión Interna de Ira* y la puntuación total FAMS de calidad de vida.

**Tabla 22. Coeficientes de regresión de la variable Expresión Interna de Ira estratificado por la variable sexo.**

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados Beta	t	Sig	IC 95%	
	B	Error				Inf	Sup
<b>1) Mujeres</b>							
R = 0,94 <sup>a</sup>							
R <sup>2</sup> = 0,89							
R <sup>2</sup> corregida= 0,80							
<b>Expresión Interna Ira</b>							
STAXI2 ≥ 15	-32,03	11,86	-0,35	-2,70	0,012	-56,41	-7,65
STAXI2 = 11-14	-25,94	9,88	-0,29	-2,62	0,014	-46,26	-5,62
<b>Depresión</b>							
BDI ≥ 15	-66,56	13,37	-0,70	-4,98	0,000	-93,81	-39,32
BDI=9-14	-36,04	9,35	-0,41	-3,85	0,001	-55,10	-16,99
<b>EDSS ≥6</b>	-29,40	14,16	-0,33	-2,07	0,046	-58,22	-0,58
<b>2) Hombres</b>							
R = 0,82 <sup>a</sup>							
R <sup>2</sup> = 0,67							
R <sup>2</sup> corregida= 0,58							
<b>Expresión Interna Ira</b>							
STAXI2 ≥ 15	-11,70	10,90	-0,11	-1,07	0,558	17,11	9,72
STAXI2 = 11-14	- 5,39	8,95	-0,06	-0,60	0,288	-11,45	15,13
<b>Depresión (BDI ≥15)</b>	-31,25	9,64	-0,33	-3,24	0,002	-50,42	-12,08
<b>Ansiedad (BAI ≥21)</b>	-36,16	10,25	-0,38	-3,53	0,001	-56,54	-15,79
<b>Fatiga (DFIS ≥19)</b>	-19,88	9,72	-0,21	-2,04	0,044	-30,21	- 0,56
<b>EDDS ≥6</b>	-20,61	10,27	-0,22	-2,00	0,048	-41,03	- 0,19

<sup>a</sup> =ajustado por edad, años de evolución de la enfermedad, sexo, educación, tratamiento antidepresivo, comorbilidad, forma clínica de enfermedad, EDSS , deterioro cognitivo, depresión, ansiedad, fatiga, Estado de Ira, Rasgo de Ira.

Para determinar la contribución específica que tiene la variable *Expresión Interna de Ira* en la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple, llevamos a cabo un análisis de **regresión lineal múltiple jerarquizada**. El primer paso o modelo de regresión estaba formado por todas las variables que podían tener un efecto confusor a la hora de estimar la relación entre *Expresión Interna de Ira* y puntuación total FAMS (variables relacionadas tanto con la variable *Expresión Interna de Ira* como con la *puntuación total FAMS*): edad, situación laboral, comorbilidad, forma clínica, ansiedad, depresión fatiga, discapacidad física. El segundo paso consistía en introducir al modelo la variable *Expresión Interna de Ira*.

La **tabla 23** recoge, para cada modelo, el valor de  $R^2$ , su valor corregido, el error típico de los residuos, el cambio experimentado por  $R^2$  al introducir la variable *Expresión Interna de Ira*, el estadístico F y su significación. El modelo 1 es capaz de explicar el 64,1% de la variabilidad en la puntuación total FAMS. En el segundo paso (modelo 2), el valor de  $R^2$  aumenta hasta 0,66, lo que supone un cambio de 0,018 (aproximadamente un 2%). La significación del estadístico F asociado a este cambio de  $R^2$  fue de 0,000. Por tanto, aunque se trata de un incremento muy pequeño (un 2%), podemos afirmar que la variable *Expresión Interna de Ira* contribuye significativamente a explicar la calidad de vida de los enfermos con Esclerosis Múltiple.

**Tabla 23. Regresión múltiple jerarquizada. Para cada modelo se recoge el cambio experimentado por  $R^2$ , su estadístico F y su significación.**

Modelo	R	R2	R2 corregida	Error típico	Estadísticos del cambio		
					Cambio en R2	Cambio en F	Sig. del cambio
1	0,801 <sup>a</sup>	0,641	0,629	27,00	0,035	14,46	0,000
2	0,812 <sup>b</sup>	0,660	0,646	26,38	0,018	8,09	0,000

<sup>a</sup>: edad, situación laboral, comorbilidad, forma clínica, ansiedad, depresión fatiga, discapacidad física.

<sup>b</sup>: variables<sup>a</sup> y *Expresión Interna de Ira*

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 Resumen de los resultados

#### **a. La tendencia a inhibir la expresión de los sentimientos de ira repercute de forma significativa en la calidad de vida de los enfermos con esclerosis múltiple.**

El objetivo específico de este estudio era examinar si alguna de las alteraciones en la experiencia o expresión emocional de la ira que presentan los pacientes con EM tenía un impacto significativo en su calidad de vida, incluso tras ajustar por los principales predictores de la calidad de vida en EM conocidos hasta la fecha.

La única medida del fenómeno emocional de la ira que permaneció en el modelo multivariable como un predictor significativo e independiente de calidad de vida fue la variable **Expresión Interna de Ira**. El hecho de que la medida **Rasgo de Ira** no fuese un predictor significativo de calidad de vida después de ajustar por otras variables del estudio, indica que no es la frecuencia con la que se experimenta ira lo que afecta a la calidad de vida de las personas con EM, sino la tendencia a suprimir la expresión de estos sentimientos.

#### **b. Las consecuencias de este estilo de afrontamiento emocional son especialmente significativas en las mujeres.**

Aunque la variable Expresión Interna de Ira tiene un impacto deletéreo sobre la calidad de vida de los pacientes independientemente del sexo del paciente, la magnitud de esta asociación se modifica en función del sexo del paciente. Así, mientras que la supresión de los sentimientos de ira repercute de forma muy significativa en el bienestar físico y emocional de las mujeres con esclerosis múltiple, en los hombres no parece existir una relación lineal entre ambas variables.

La gran importancia que tiene en las mujeres este estilo de afrontamiento emocional se sustenta en dos hallazgos derivados del análisis de regresión lineal estratificado por sexo. En primer lugar, la Expresión Interna permaneció como una de las tres únicas variables que contribuían de forma significativa a explicar la variabilidad en la calidad de vida (puntuación total FAMS). Hay que resaltar que variables con un gran impacto en la enfermedad, como la ansiedad o la fatiga, no permanecieron en este modelo. En segundo lugar, no sólo las puntuaciones más elevadas de la escala Expresión Interna de Ira (puntuaciones situadas por encima del segundo tercil), permanecieron como un predictor independiente de la calidad de vida de las mujeres, sino también las puntuaciones situadas por encima del primer tercil, lo que enfatiza la extraordinaria importancia de esta variable en el bienestar de las mujeres.

## 5.2 Discusión de los resultados

Nuestros resultados son consistentes con la conceptualización actual sobre la regulación emocional de la ira, que sostiene que la forma en la que estos sentimientos son expresados tendrá consecuencias deletéreas significativas sobre la salud física del ser humano.

Estos resultados son especialmente relevantes ya que los pacientes con esclerosis múltiple son especialmente propensos a utilizar un estilo de expresión interna. En el trabajo de Nocentini et al.(2009), un 60% de los pacientes con esclerosis múltiple obtenían una puntuación en Expresión Interna de ira por encima del percentil 75 de la población de referencia, lo que equivalía más del doble de lo inicialmente esperado. En nuestro estudio, los pacientes con esclerosis múltiple presentaban una odds ratio dos veces superior que la población general de presentar una puntuación de Expresión Interna de ira por encima del percentil 75.

Aunque desde un punto de vista racional podría afirmarse que la peor calidad de vida de los pacientes es la responsable de que éstos tengan más sentimientos de ira (y por tanto también sean más propensos a suprimirla), y reconociendo las limitaciones inherentes al carácter transversal del estudio que condicionan de forma notable el desarrollo de una relación causal, exponemos a continuación los razonamientos sobre los que sustentamos nuestra tesis de que el estilo de expresión interna de ira es la que condiciona una peor calidad de vida, y no al revés.

En la revisión teórica de la presente tesis doctoral (capítulo IV, apartado 4: “*Ira disfuncional: impacto en la salud física*”) se discutió el potencial impacto cardiovascular que presenta la conducta emocional caracterizada por una tendencia a inhibir los sentimientos de ira, expresado clínicamente en forma de hipertensión arterial (Jorgensen et al., 1996; Schum et al., 2003) y un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares como infartos de miocardio y arritmias (Eng et al., 2003; Harburg et al., 2003). Esta morbilidad cardiovascular se sustenta en la exagerada respuesta simpática que subyace a este estilo de afrontamiento emocional (Harburg et al., 2003). Aunque es indudable que esta morbilidad cardiovascular tiene importantes repercusiones en la salud y calidad de vida de las personas que utilizan este estilo de afrontamiento emocional, **no atribuimos nuestros resultados a esta hipótesis causal** ya que la población de nuestro estudio, representativa del conjunto de pacientes con esclerosis múltiple, es una población joven (media y DE (años)=41,7 ± 9,2) con un bajo perfil de morbilidad añadida (media y DE (número de enfermedades adicionales)=0,7 ± 0,9).

Una vez descartada la hipótesis cardiovascular, la plausibilidad fisiopatológica de nuestros resultados se sustenta sobre tres líneas argumentales complementarias, expuestas a continuación:

### **1. La supresión de los sentimientos de ira como parte integral de la afectividad negativa**

Una de las líneas que justificaría la asociación causal de este estudio reside en la psicología emocional, donde se describe cómo este estilo de afrontamiento y expresión emocional constituye una de las partes integrantes, junto con la depresión o la ansiedad, de los rasgos de

personalidad caracterizados por una **afectividad negativa**, que, a su vez, esta ligada al fenómeno de la **amplificación somatosensorial**. (Watson y Pennebaker, 1989).

**Por afectividad negativa** se entiende la tendencia a preocuparse y a tener una visión pesimista de las cosas, de manera que estas personas son más propensas a experimentar emociones negativas de manera estable a lo largo del tiempo e independientemente de las situaciones, lo que conduce indefectiblemente a una incapacidad para afrontar los estresares de la vida, un mayor nivel de estrés percibido, y una mayor cantidad de síntomas somáticos.

En el fenómeno conocido como **amplificación somatosensorial**, inextricablemente unido a la afectividad negativa, existe una tendencia a experimentar todas las sensaciones somáticas como intensas, nocivas y perturbadoras debido fundamentalmente a que se focaliza selectivamente la atención en sensaciones corporales infrecuentes (muy habituales en la esclerosis múltiple) y reaccionar ante las sensaciones somestésicas con cogniciones y respuestas emocionales que las magnifican. Por tanto, el mayor reporte de síntomas somáticos que reportan estas personas no se debe a una mayor sensibilidad a los estímulos físicos, sino a la presencia de un sesgo atencional y de integración de los estímulos sensoriales (Broschott, 2002; Janssen, 2002; Raphael et al., 2000).

El espectro clínico de la enfermedad, en donde existen una gran variedad de síntomas somáticos (alteraciones sensitivas, alteraciones de temperatura calambres, espasticidad, etc.), en connivencia con las altas tasas de ansiedad, depresión e ira que presentan los pacientes con esclerosis múltiple, constituyen la base y el sustento ideal para que el rasgo de personalidad de estos pacientes esté definido y guiado por las características de la afectividad negativa. En este contexto, en la medida en que la Expresión Interna de Ira esté ligada al resto de componentes de la afectividad negativa, estará también asociada a un mayor número de síntomas somáticos.

Nuestros resultados son consistentes con esta línea, ya que la Expresión Interna de Ira presentaba una asociación de magnitud moderada con puntuación obtenida en la subescala “síntomas” de calidad de vida. De hecho, debe enfatizarse que la Expresión Interna de Ira constituyó el único dominio del fenómeno emocional de la ira, asociada a la puntuación obtenida en la subescala síntomas.

Por tanto, aquéllos pacientes con esclerosis múltiple caracterizados por utilizar un estilo de expresión emocional basado en la supresión de sus sentimientos de ira (pacientes con las puntuaciones más elevadas en la escala Expresión Interna de Ira), reportan una peor calidad de vida a través de la existencia de un mayor número de síntomas somáticos y una mayor sensibilidad a los estímulos noniceptivos, tan frecuentes en la enfermedad.

## 2. La experiencia interna de ira como un proceso irónico.

Varios estudios experimentales que han analizado las posibles consecuencias físicas que tendría la supresión de la expresión de los sentimientos de ira están **basados en el modelo irónico de control mental** (*Wegner y Erber 1992; Wegner et al., 1993; Wegner, 1994*).

Básicamente esta teoría dice que los procesos que obstaculizan el control intencional de los pensamientos mentales son inherentes a ese mismo control; es decir, que el esfuerzo consciente por suprimir un determinado pensamiento y/o sentimiento durante un periodo de tiempo conduce precisamente a aquello que se quiere evitar, ya que el pensamiento suprimido permanece más accesible a la conciencia. Según Wegner, la presencia de pensamientos intrusivos no solamente ocurriría durante el periodo de supresión, sino que paradójicamente se observaría un efecto rebote significativo con el tiempo (el denominado “reverso irónico”)

Si atendemos a los principios angulares de la teoría de Wegner, observamos que **la supresión de los sentimientos de ira se adecua especialmente bien a un proceso irónico**, ya que

según esta teoría los procesos irónicos se manifiestan más frecuentemente cuando el resultado que se busca es la *ausencia o supresión de un contenido interno* en lugar de la *presencia o creación* de un contenido mental: es más probable que surjan bajo un “no pienses en...”, que bajo un “piensa en...”. Por otra parte, los procesos irónicos se hacen más visibles en cuanto aumenta el estrés al cual está sometida la persona.

Si aplicamos este modelo al ámbito de las emociones, concluiríamos que la tendencia a suprimir los sentimientos de ira conduciría paradójica e indefectiblemente a lo contrario: una tendencia a experimentar con posterioridad estos sentimientos con más frecuencia y ante un mayor número de situaciones.

La supresión de los sentimientos de ira, entendida como un fenómeno irónico, justificaría los resultados de nuestro estudio en base a dos puntos:

1. Al experimentar de forma paradójica el mantenimiento prolongado de sus sentimientos de irritación, la existencia de cualquier molestia física se amplificaría notablemente al adoptar ésta una cualidad más irritante y frustrante. Así lo han demostrado varios trabajos experimentales, en los que a sujetos a los que se les inducía un estado experimental agudo de irritación y enojo y a continuación se les instruía a inhibir su expresión emocional, presentaban con posterioridad al compararlos con los sujetos que sí habían expresado sus sentimientos de irritación, una mayor reactividad a un estímulo noniceptivo aplicado por frío (*cold pressor test*) ( *Burns et al., 2008; Burns et al., 2012; Quartana et al., 2007; Quartana et al., 2010* ).
2. La supresión de los sentimientos de irritación, a través de su reverso irónico, sentarían las bases para un estado de irritación crónico, cuyos efectos perniciosos sobre la salud física se sustentan en alteraciones endocrinas (*Malarkey et al., 1994*), del sistema nervioso simpático (*Khan et al., 1987*) y del sistema inmunitario (*Kielcot-Glaser et al., 1987*)

### 3. Relación empírica entre expresión interna de ira y dolor: mecanismo fisiológico

Los dos puntos anteriormente descritos se ven reforzados desde el punto de vista de la plausibilidad fisiopatogénica por estudios realizados en pacientes con dolor crónico de espalda. Estos estudios han demostrado que aquellos pacientes caracterizados por suprimir la expresión de sus sentimientos de ira, ya sea de forma experimental (instruidos experimentalmente a suprimir sus sentimientos de irritación tras una provocación) ,o bien valorando las puntuaciones STAXI-2 en la escala expresión Interna de Ira, presentan una mayor reactividad muscular, medida electromiográficamente, en situaciones de estrés (*Burns, 1997; Burns et al., 2006, Burns et al., 2012; Quartana y Burns, 2007; Quartana et al., 2007; Quartana et al., .2010*).

Un hallazgo muy interesante es que los registros electromiográficos muestran una mayor reactividad muscular específicamente en el nivel anatómico más cercano a la región somática (en este caso, un aumento de la reactividad muscular en la musculatura paraespinal lumbar), pero no en otras regiones musculares localizadas lejos del área dolorosa, como el músculo trapecio (*Burns et al., 2006*). En base a este hallazgo, puede asumirse implícitamente que esta reactividad muscular está vinculada específicamente al síntoma del paciente (dolor crónico de espalda). Otro hallazgo muy interesante es que este incremento en la tensión muscular es inducido específicamente en situaciones que provocan ira; pero no en otras situaciones en las que se inducen otras emociones negativas, como tristeza o la ansiedad (*Quartana et al., 2007*)

**En conclusión,** los resultados de nuestro estudio son coherentes con las tendencias actuales de la psicología clínica y emocional, que subrayan la extrema importancia que puede tener en la salud física del ser humano la forma en la que se regulan y expresan determinadas emociones como la ira. Estos resultados son aún más relevantes en la población con esclerosis múltiple ya que utilizan con mucha más frecuencia que la población general un estilo de Expresión Interna de Ira.

## VII. Estudio 2

---

### 1. Introducción

Aunque la investigación relacionada con el estudio de la calidad de vida en la esclerosis múltiple se ha focalizado de manera casi exclusiva en el estudio de los pacientes, en los últimos años han ido apareciendo varios trabajos con el objetivo de estudiar la calidad de vida de los cuidadores de las personas con esclerosis múltiple. Sin embargo, los instrumentos metodológicos utilizados hasta la fecha han sido invariablemente escalas o cuestionarios genéricos que, por su naturaleza genérica inmanente, no pueden aprehender aquellas particularidades cotidianas específicamente ligadas a la condición de cuidador de una persona con esclerosis múltiple, configurando un perfil de salud característico y diferente al resto de población.

Debido a estas limitaciones metodológicas no se ha podido analizar el impacto que tiene en los cuidadores aspectos esenciales de la enfermedad como las alteraciones neuropsicológicas. Sólo mediante la aplicación de un cuestionario de calidad de vida específico para el cuidador de una persona con esclerosis múltiple podremos analizar fidedignamente hasta qué punto las alteraciones cognitivas o la emoción de ira de los pacientes con esclerosis múltiple desvirtúan la vida ordinaria de sus cuidadores.

## 2. Hipótesis y objetivos

Se establecieron **dos hipótesis principales**:

1. La disfunción en la regulación y expresión de los sentimientos de ira de los pacientes con esclerosis múltiple tiene una repercusión significativa en sus cuidadores.
2. Las alteraciones neuropsicológicas de los pacientes con esclerosis múltiple predicen de forma independiente una peor calidad de vida de sus cuidadores.

**Objetivos específicos** del estudio:

- Analizar hasta qué punto la alteración en la regulación de la emoción de ira que presentan los pacientes con esclerosis múltiple repercute en sus cuidadores
- Estudiar específicamente qué impacto tienen las alteraciones neuropsicológicas de los pacientes con esclerosis múltiple en la vida de sus cuidadores.

## 3. Metodología

### 3.1 Identificación de los participantes

El estudio estuvo constituido por 63 pacientes con EM y sus correspondientes cuidadores. Para establecer los valores normativos en las puntuaciones neuropsicológicas se incluyeron los voluntarios sanos del estudio 1. Con el objetivo de neutralizar las diferencias significativas en la edad entre ambos grupos (los voluntarios sanos eran significativamente más jóvenes que los

pacientes con esclerosis múltiple”, la muestra final incluyó a 59 de los 80 controles del estudio 1.

#### **a. Cuidadores de pacientes con esclerosis múltiple**

Durante el mismo periodo de tiempo en el que se reclutaban pacientes para el estudio 1, invitamos a participar en el estudio a todos aquellos cuidadores de pacientes con EM que desearan participar voluntariamente. La definición de cuidador que utilizamos en este estudio comprendía a “toda persona que proporciona una atención en las actividades de la vida diaria regular y pertinaz no financiada, a un paciente con esclerosis múltiple”

#### **Criterios de inclusión:**

Los criterios de inclusión utilizados están en línea con lo descrito en la literatura científica sobre cuidadores (*Aronson, 1997; Dunkin y Anderson-Hanley, 1998; Rivera-Navarro et al.,2003*), y son:

1. Edad superior a 18 años.
2. Estar atendiendo a un paciente con EM, diagnosticado al menos un año antes del inicio del estudio.
3. Haber dedicado al menos una hora diaria de apoyo al paciente en el último año.

#### **Criterios de exclusión:**

1. Cuidadores de pacientes terminales.
2. Presencia de cualquier enfermedad médica aguda o grave en los 3 meses anteriores al estudio. Los cuidadores con enfermedades médicas crónicas estables sí eran incluidos.

## **b. Pacientes con Esclerosis múltiple**

Los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes con esclerosis múltiple fueron idénticos a los empleados en el estudio 1.

### **3.2 Variables del estudio**

#### **A. Pacientes con Esclerosis Múltiple**

Se incluyeron las mismas variables que en el estudio 1.

#### **B. Cuidadores de los pacientes con esclerosis múltiple**

##### **a) Variables socio-demográficas**

- **Edad**
- **Género:** mujer o varón
- **Estado civil:** casado (o viviendo en pareja); soltero; divorciado; viudo.
- **Nivel de estudios:** primarios o secundarios.
- **Situación laboral:** Ama de casa, empleado fuera del hogar, desempleado, jubilado, estudiante
- **Años** que lleva cuidando al paciente.
- **Vive con el paciente:** sí o no.
- **Recibe ayuda** de otras personas para cuidar al paciente: sí o no.
- **Número de personas** que le ayudan en el cuidado.
- **Recibe ayuda formal** (centro de día, cuidador externo al que se le paga por el cuidado): si o no
- **Comorbilidad:** número de enfermedades.

#### b) Variables clínicas

- **Ansiedad**
- **Depresión**

### 4. Instrumentos de medida

A los instrumentos ya descritos con anterioridad añadimos el **CAREQOL-MS**, autocuestionario que recoge a través de 24 ítems todos aquellos temas y situaciones inherentemente ligadas al cuidado de esta enfermedad y que se traducen en un impacto en el dominio físico, mental o social del cuidador.

Cada ítem recoge una situación vinculada al cuidado de la persona con esclerosis múltiple, y para cada uno de ellos el cuidador debe indicar el grado por el que se ha visto afectado por el mismo a través de una escala Likert de 5 puntos: 1 (nunca); 2 (rara vez); 3 (algunas veces); 4 (con frecuencia); 5 (siempre).

La suma de las puntuaciones individuales de los ítems proporciona la puntuación final, que oscila entre 24 y 120 puntos. En este caso, **a mayor puntuación, peor calidad de vida.**

### 5. Muestreo y procedimiento de recogida de datos

Se ofreció participar en el estudio a todos los cuidadores que acudían a las consulta de neurología acompañando a su familiar afecto de esclerosis múltiple. Una vez comprobado su idoneidad a los criterios de inclusión del estudio, y tras firmar el consentimiento informado, se les proporcionaba un cuestionario en el que debían incluir sus datos sociodemográficos (ver

anexo) así como los cuestionarios BDI de depresión, BAI de ansiedad y CAREQOL-MS como medición de su calidad de vida. Todos estos cuestionarios eran completados en su domicilio particular y posteriormente devueltos bien por correo, bien en la próxima visita del paciente a la consulta.

La muestra final estuvo constituida por 63 cuidadores cuyas características socio-demográficas se exponen en la **tabla 24**. La edad media de los cuidadores era de 49,5 años (DE=  $\pm$  12,4), con una duración media en el cuidado del paciente de 10,4 años (DE= 8,9). Existía un ligero predominio de mujeres (54%), la mayoría (79,4%) recibía relevo de otras personas en el cuidado del enfermo, y hasta un 76,2% no recibían ayuda pública o privada formal.

La edad media de los enfermos con esclerosis múltiple era de 47,2 años (DE=  $\pm$  10,2) con una duración media de la enfermedad de 14,2 años (DE=  $\pm$  8). Existía un ligero predominio de formas remitentes-recurrentes (55,6%) y presentaban una discapacidad grave (EDSS (mediana= 6). El grupo con esclerosis múltiple estaba equiparado en edad, sexo y nivel de estudios con el grupo control. (**tabla 25**)

Tabla 24 .Características socio-demográficas de los cuidadores (n=63)

<b>Edad</b> (Media y DE años)	49,5 ± 12,4
<b>Sexo</b> (% mujeres)	34 (54%)
<b>Estado civil</b>	
Casados (o viviendo en pareja)	50 (79%)
Solteros	9 (14,3%)
Divorciados o separados	3 (4,8%)
Viudos	1 (1,6%)
<b>Nivel de estudios</b>	
Primarios	17 (26,9%)
Secundarios	46 (73,1%)
<b>Situación laboral</b>	
Trabaja fuera de casa	41 (65,1%)
Ama de casa	10 (15,9%)
Retirado	6 (9,5%)
Desempleado	4 (6,3%)
Estudiante	2 (3,2%)
<b>Convive con el enfermo</b> (% Si)	58 (92,1%)
<b>Recibe ayuda de otras personas</b> (% Si)	50 (79,4%)
<b>Personas que le relevan en el cuidado</b> (media y DE nº personas)	1,2 ± 0,7
<b>Ayuda formal<sup>a</sup></b> (% Si)	15 (23,8%)
<b>Tiempo de evolución como cuidador</b> (media y DE años)	10,4 ± 8,9
<b>Comorbilidad</b> (Media y DE N° de enfermedades adicionales)	1 ± 1,3

a: ayuda domiciliaria profesional o centro de día.

**Tabla 25. Características socio-demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple y el grupo control.**

	<b>Grupo esclerosis múltiple (N=63)</b>	<b>Grupo Control (n=57)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad</b> (media y DS años)	47,2 ± 10,2	44 ± 8,8	0,06 <sup>a</sup>
<b>Sexo</b> (%mujeres)	39 (62%)	36 (61%)	0,90
<b>Educación</b>			
Estudios primarios	15 (24,6%)	11 (18,6%)	0,22
Estudios secundarios	46 (75,4%)	48 (81,4%)	
<b>Estado civil</b>			
Casado o conviviendo	47 (74,6%)	59 (66%)	<b>0,044</b>
Soltero	7 (11,1%)	15 (25,4%)	
Separado/divorciado	8 (12,7%)	5 (8,4%)	
<b>Situación laboral</b>			
Trabajador	11 (17,5%)	48 (81,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Desempleado	52 (82,5%)	11 (18,6%)	
<b>Medicación SNC</b>	38 (60,3%)	9 (11,2%)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Comorbilidad (nº enfermedades adicionales)</b>	0,5 ± 0,8	0,4 ± 0,8	0,18

<sup>a</sup>: Test de T Student para diferencia de medias.

Los valores de referencia normativos para cada uno de los test neuropsicológicos se establecieron a partir del grupo control. Los valores z que definían la existencia de deterioro cognitivo se definieron en base a la media y desviación estándar (DE) del grupo control; en este sentido, la existencia de deterioro cognitivo se definió como un valor z igual o inferior a 1,5 DE de la media del grupo control en cualquiera de los cinco test neuropsicológicos empleados.

El 50,8% de los pacientes presentaban un mal rendimiento en al menos un test neuropsicológico, cumpliendo por tanto nuestro criterio de deterioro cognitivo. 23 pacientes (36,5%) presentaron un pobre rendimiento en dos o más test neuropsicológicos, y sólo un 6,3% presentaban alteraciones en cuatro test. Los test de velocidad de procesamiento de la

información fueron los más frecuentemente afectados; siendo el SDMT el test más sensible para detectar la presencia de deterioro cognitivo (ver tabla 26).

**Tabla 26. Diferencia de medias (prueba t Student) en cada test neuropsicológico entre los pacientes con esclerosis múltiple y el grupo control.**

	Pacientes con EM (n=63)	Controles (n=57)	Valor p
<b>SDMT (respuestas correctas)</b>			
Media y desviación estándar	39,53 ± 15,52	53,76 ± 14,18	<0,001
% pacientes con bajo rendimiento	39,4%		
<b>PASAT 3 segundos (respuestas correctas)</b>			
Media y desviación estándar	33,08 ± 18,04	39,79 ± 11,15	0,01
% pacientes con bajo rendimiento	30,2%		
<b>PASAT 2 segundos (respuestas correctas)</b>			
Media y desviación estándar	25,28 ± 14,20	31,21 ± 10,75	<0,001
% pacientes con bajo rendimiento	28,6%		
<b>Test Stroop (respuestas correctas)</b>			
Media y desviación estándar	35,52 ± 15,02	47,88 ± 12,35	<0,001
% pacientes con bajo rendimiento	28,6%		
<b>Fluencia fonética FAS (nº palabras)</b>			
Media y desviación estándar	32,11 ± 11,13	40,68 ± 12,35	<0,001
% pacientes con bajo rendimiento	15,9%		
<b>Fluencia semántica (nº animales en un minuto)</b>			
Media y desviación estándar	18,90 ± 6,24	24,26 ± 5,66	0,01
% pacientes con bajo rendimiento	17,5%		
<b>Pacientes con deterioro cognitivo</b> (Deterioro en al menos un test neuropsicológico)	32 (50,8%)		

## 6. Análisis de datos y resultados

### 6.1 IMPACTO DE LA EMOCIÓN DE IRA DE LOS PACIENTES EN LA CALIDAD DE VIDA DE SUS CUIDADORES

Para responder a nuestra primera hipótesis, llevamos a cabo un **estudio de correlación de Spearman** entre cada una de las escalas y subescalas STAXI-2 y el cuestionario CAREQOL-MS de calidad de vida del cuidador.

La magnitud de los coeficientes de correlación fue en todos los casos fue muy baja ( $r < a 0,15$  en todas las escalas) y, además, no significativa (**tabla 27**).

**Tabla 27. Coeficientes de correlación de Spearman y significación estadística entre los test neuropsicológicos y el cuestionario CAREQOL-MS de calidad de vida.**

Escalas STAXI-2	CAREQOL-MS	Valor p
<b>Ira Estado</b>	0,06	0,62
Sentimiento	0,02	0,85
Expresión Verbal	0,09	0,44
Expresión física	0,10	0,42
<b>Ira Rasgo</b>	-0,06	0,65
Temperamento	0,02	0,87
Reacción	-0,14	0,25
<b>Expresión Externa</b>	-0,07	0,57
<b>Expresión Interna</b>	-0,11	0,38
<b>Control Externo</b>	-0,15	0,23
<b>Control Interno</b>	-0,12	0,35

## 6.2 ASOCIACIÓN ENTRE LOS DOMNIOS COGNITIVOS Y LA CALIDAD DE VIDA DE LOS CUIDADORES.

Con el objetivo de analizar la asociación entre el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con esclerosis múltiple y la calidad de vida de sus cuidadores, llevamos a cabo un **estudio de correlación de Spearman** entre cada uno de los test neuropsicológicos y el cuestionario CAREQOL-MS de calidad de vida del cuidador.

Se obtuvo una asociación estadísticamente significativa en 4 de los 6 test neuropsicológicos incluidos. Según los estándares de Cohen (*Cohen, 1988*), existía una asociación de magnitud moderada con los tres test que reflejan esencialmente una alteración en la velocidad de procesamiento de la información (SDMT y las dos versiones del PASAT), siendo el test SDMT el que presentaba la asociación de mayor magnitud ( $r = -0,41$ ). El signo del coeficiente de

correlación fue negativo en todos los test, lo que significa que un peor rendimiento neuropsicológico (menor número de respuestas correctas), se asociaba a una mayor puntuación en el cuestionario CAREQOL-MS (peor calidad de vida).

**Tabla 28. Coeficientes de correlación de Spearman entre los test neuropsicológicos y el cuestionario CAREQOL-MS de calidad de vida.**

Test Neuropsicológico	CAREQOL-MS	Valor p
SDMT (respuestas correctas)	-0,41	<0,001
PASAT 3 sgs (respuestas correctas)	-0,33	<0,001
PASAT 2 sgs (respuesta correctas)	-0,34	<0,001
Fluencia fonética (nº palabras)	-0,31	<0,005
Fluencia semántica (nº animals)	-0,22	>0,1
Test Stroop (respuesta correctas)	-0,24	>0,1

### 6.3 IMPACTO DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA CALIDAD DE VIDA DEL CUIDADOR.

Para responder a nuestra hipótesis 2, que defiende que las alteraciones neuropsicológicas de los pacientes con EM impactan de forma independiente en la calidad de vida de sus cuidadores, analizamos en primer lugar qué características clínicas, tanto del paciente, como del cuidador, estaban asociadas a una peor calidad de vida de los cuidadores (análisis univariantes). Dado que la variable del estudio (puntuación total CAREQOL-MS) no seguía una distribución normal, los cuidadores fueron divididos en dos grupos establecidos a partir de la mediana del cuestionario CAREQOL-MS de calidad de vida (mediana CAREQOL-MS=55). En base a este criterio, 32 cuidadores fueron clasificados o etiquetados en el grupo “mejor calidad

de vida” definida por un puntuación CAREQOL-MS  $\leq 55$ ; y 31 cuidadores fueron clasificados en el grupo “peor calidad de vida” (puntuaciones CAREQOL-MS  $>55$ ).

Los cuidadores que reportaban una peor calidad de vida eran aquellos que atendían con más frecuencia a pacientes varones ( $p=0,09$ ), con menos nivel de estudios ( $p=0,04$ ), más años de evolución de enfermedad (T student  $=-1,638$ ,  $p=0,09$ ), formas progresivas de enfermedad ( $p=0,09$ ), más discapacidad física según la escala EDSS y con un nivel más alto de síntomas depresivos según el BDI. (Tabla 29)

A su vez, los cuidadores con una peor calidad de vida tenían más probabilidades de ser mujeres ( $p=0,09$ ) y presentar más síntomas ansioso-depresivos (Tabla 30).

**Tabla 29. Comparación de las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes de los cuidadores con mejor y peor calidad de vida.**

<b>Características pacientes</b>	<b>Cuidadores con mejor calidad de vida CAREQOL-MS <math>\leq 55</math> (n=32)</b>	<b>Cuidadores con peor calidad de vida CAREQOL-MS <math>&gt; 55</math> (n=31)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad</b> (media $\pm$ DE años)	47,73 $\pm$ 10,15	46,74 $\pm$ 10,45	0,71 <sup>a</sup>
<b>Sexo</b> ( % mujeres)	23 (74,1%)	16 (50%)	<b>0,09</b>
<b>Situación laboral</b> (% desempleados)	23 (74,1%)	24 (77,4%)	0,60
<b>Nivel de estudios</b> (% estudios secundarios)	27 (84,4%)	19 (61,3%)	<b>0,04</b>
<b>Estado civil</b> ( % casados o en pareja)	26 (81,3%)	21 (67,7%)	0,21
<b>Comorbilidad</b> (media $\pm$ DS n <sup>o</sup> enfermedades adicionales)	0,71 $\pm$ 1,00	0,70 $\pm$ 0,90	0,83
<b>Evolución enfermedad</b> (media $\pm$ DS años)	13,41 $\pm$ 8,32	15,02 $\pm$ 7,63	<b>0,04<sup>a</sup></b>
<b>EDSS</b> (mediana y rango intercuilítico)	5 (1-7)	6 (1-8)	<b>0,05<sup>b</sup></b>
<b>Forma clínica</b> (% progresivas)	12 (42,9%)	16 (57,1%)	<b>0,06</b>
<b>Brotos último año</b> ( Sí, %)	11 (34,4%)	7 (22,6%)	0,33
<b>Puntuación Fatiga MFIS</b>			
Media	16,09	16,74	
Mediana intervalo confianza 95%	15,50 (12-20)	18 (11-24)	0,59 <sup>b</sup>
<b>Puntuación depresión BDI</b>			
Media	10,78	15,93	
Mediana intervalo confianza 95%	8,50 (7-13)	14 (12-17)	<b>0,006<sup>b</sup></b>
<b>Puntuación ansiedad BAI</b> (media $\pm$ DE)	18,59 $\pm$ 9,74	20,83 $\pm$ 11,93	0,42 <sup>a</sup>

<sup>b</sup> Test de la U de Mann Whitney para diferencia de medianas.

<sup>a</sup> Test de T Student para diferencia de medias

**Tabla 30. Comparación de las características clínicas y sociodemográficas de los cuidadores con mejor y peor calidad de vida.**

<b>Características cuidadores</b>	<b>Cuidadores con mejor calidad de vida CAREQOL-MS ≤ 55 (n=32)</b>	<b>Cuidadores con peor calidad de vida CAREQOL-MS &gt; 55 (n=31)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad</b> (media ± DS años)	48,53 ± 13,05	50,63 ± 12,35	0,52 <sup>a</sup>
<b>Sexo</b> ( % mujeres)	14 (45,1%)	20 (62,5%)	<b>0,09</b>
<b>Situación laboral</b> (% trabaja fuera de casa)	23 (74,1%)	20 (62,5%)	0,45
<b>Nivel de estudios</b> % estudios secundarios)	24 (75%)	22 (71%)	0,72
<b>Estado civil</b> ( % casados o en pareja)	26 (81,3%)	24 (77,4%)	0,60
<b>Comorbilidad</b> (media ± DS n ° enfermedades adicionales)	0,81 ± 1,20	1,30 ± 1,48	0,14 <sup>a</sup>
<b>Años como cuidador</b> (media ± DS años)	9,01 ± 7,82	11,92 ± 9,83	0,21 <sup>a</sup>
<b>Recibe ayuda de otras personas</b> (% Si)	23 (74,1%)	27 (87,1%)	0,13
<b>Número de personas que le relevan</b> (media ± DS)	1,20 ± 0,91	1,33 ± 0,65	0,84 <sup>a</sup>
<b>Ayuda formal</b> (% Sí)	7 (21,9%)	8 (25,8%)	0,71
<b>Fármacos antidepresivos</b> ( % que están bajo tratamiento)	15 (46,9%)	23 (74,2%)	0,34
<b>Puntuación depresión BDI</b>			
Media	5,59	14,03	
Mediana e intervalo confianza 95%	4 (2-6)	14 (12-16)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>Puntuación ansiedad BAI</b>			
Media	6,0	13,57	
Mediana e intervalo confianza 95%	4,5 (3,5 - 7)	12 (9-17)	<b>0,001<sup>b</sup></b>

<sup>b</sup> Test de la U de Mann Whitney para diferencia de medianas.

<sup>a</sup> Test de T Student para diferencia de medias

Con el objetivo de ajustar en el análisis multivariable por aquellas características asociadas a un peor rendimiento neuropsicológico, analizamos las diferencias clínicas y demográficas entre los pacientes con y sin alteraciones cognitivas (**tabla 31**). Respecto a los pacientes sin deterioro, los pacientes con peor rendimiento cognitivo eran mayores (t student= 6,9; p=0,02), la duración de su enfermedad era más prolongada (t student = 4,46, p=0,05); presentan un nivel de educación inferior ( $\chi^2 = 2,584$ , p=0,05) y existía un predominio de formas progresivas ( $\chi^2 = 4,884$ , p=0,01). **Ver tabla 31.**

**Tabla 31. Comparación de las características clínicas y sociodemográficas entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo.**

	Pacientes con deterioro cognitivo (n=32)	Pacientes sin deterioro cognitivo (n=31)	Valor p
<b>Edad</b> (media ± DS años)	52,43 ± 11,25	45,54 ± 9,35	<b>0,02<sup>a</sup></b>
<b>Sexo</b> ( % mujeres)	22 (68,8%)	17 (54,8%)	0,25
<b>Situación laboral</b> (% desempleados)	26 (81,3%)	21 (67,7%)	0,22
<b>Nivel de estudios</b> (% estudios secundarios)	20 (62,5%)	26 (83,9%)	<b>0,05</b>
<b>Estado civil</b> ( % casados o en pareja)	22 (68,8%)	25 (80,6%)	0,27
<b>Fármacos con efecto sobre SNC*</b> ( % pacientes bajo tratamiento)	19 (59,4%)	19 (61,3%)	0,87
<b>Duración de la enfermedad</b> (media ± DE años)	17,52 ± 6,53	13,04 ± 7,81	<b>0,05<sup>a</sup></b>
<b>Forma clínica de la enfermedad</b> (% progresivas)	19 (59,4%)	9 (29%)	<b>0,01</b>
<b>Comorbilidad</b> (media ± DE n ° enfermedades adicionales)	0,71 ± 0,92	0,35 ± 0,72	0,18 <sup>a</sup>
<b>EDSS</b> (mediana y rango )	6 (1-8)	6 (1-7)	<b>0,10<sup>b</sup></b>
<b>Brotos en el último año</b> (% pacientes)	8 (25%)	10 (32,3%)	0,56
<b>Puntuación fatiga MFIS</b>			
Media	15,40	17,45	
Mediana e intervalo confianza 95%	13,5 (8-24)	18 (15-21)	0,12 <sup>b</sup>
<b>Puntuación depresión BDI</b>			
Media	14,37	12,22	
Mediana intervalo confianza 95%	12 (9- 15,5)	13 (8 -14)	0,52 <sup>b</sup>
<b>Puntuación ansiedad BAI</b>			
Media	20,34 ± 11,6	19,03 ± 9,87	0,89 <sup>a</sup>

<sup>b</sup> Test de la U de Mann Whitney para diferencia de medianas.

<sup>a</sup> Test de T Student para diferencia de medias.

\* Fármacos que pueden alterar la función cognitiva (benzodiacepinas, antidepresivos, antiespásticos, antiepilépticos)

Para responder a nuestra **hipótesis 2**, llevamos a cabo un modelo de **regresión logística multivariable**. La variable dependiente dicotómica de nuestro modelo de regresión fue la puntuación obtenida en la escala CAREQOL-MS, estableciéndose dos categorías divididas por la mediana (categoría de referencia = puntuaciones por debajo de la mediana CAREQOL-MS = pacientes con mejor calidad de vida).

Para cada uno de los test neuropsicológicos se establecieron dos modelos. El modelo 1 sólo proporciona la OR cruda o sin ajustar de los pacientes con peor rendimiento cognitivo respecto a los pacientes con un rendimiento cognitivo normal, que era la categoría de referencia. El modelo 2 ajusta por todas aquellas variables que en los estudios univariantes estaban asociadas significativamente a puntuaciones CAREQOL-MS por encima de la mediana (peor calidad de vida) o bien a un peor rendimiento cognitivo. Las variables independientes incluidas en el modelo 2 eran:

- Características de los **pacientes** asociadas a una peor calidad de vida de los cuidadores (**tabla 29**):
  - Sexo (mujer); Nivel de estudios (estudios secundarios); Años de evolución de la enfermedad; Discapacidad física (EDSS); Forma clínica (formas secundarias progresivas); Depresión.
- Características de los **cuidadores** asociadas a una peor calidad de vida de los cuidadores (**tabla 30**):
  - Sexo (mujer); Ansiedad; Depresión.
- Características asociadas a un peor rendimiento cognitivo (**tabla 31**):
  - Edad; Nivel de estudios (estudios secundarios); Años de evolución de la enfermedad; Discapacidad física (EDSS); Forma clínica (formas secundarias progresivas)

Los resultados de los modelos de regresión logística están representados en las **tablas 32-36**. En los modelos sin ajustar se observa que los cuidadores de aquellos pacientes que presentan un bajo rendimiento en el test SDMT tenían una odds ratio de presentar una peor calidad de vida ocho veces mayor respecto a los cuidadores de los pacientes sin bajo rendimiento (OR= 8,56; IC(95%)=2,01-18,51). En los modelos sin ajustar también presentaron una odds ratio significativamente superior de presentar una peor calidad de vida los cuidadores de los

pacientes con bajo rendimiento en los test PASAT (3 segundos) (OR=5,22; IC (95%)= 1,26-10,65) y PASAT (2 segundos) (OR= 8,93; IC (95%)=2,34-19,32).

Tras ajustar por todas las posibles variables confusoras (modelo 2), los cuidadores de los pacientes con un bajo rendimiento en el test SDMT y PASAT (2 segundos) seguían presentando una odss ratio significativamente superior de presentar una peor calidad respecto a los cuidadores de los pacientes sin bajo rendimiento. En concreto, una vez ajustado por el resto de variables, los cuidadores de los pacientes con un bajo rendimiento en el test SDMT tenían una odss ratio cuatro veces superior de presentar una peor calidad de vida (OR =4,22; IC(95%)=1,16-14,53), mientras que la odss ratio de los cuidadores de los pacientes con alteración en el PASAT (2 segundos) era seis veces superior respecto a los cuidadores de los pacientes sin alteración en dicho test (OR=6,62; IC(95%)= 1,89-18,94).

**Tabla 32. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones CAREQOL-MS >55 (peor calidad de vida), incluyendo el deterioro del test SDMT como variable independiente.**

<b>Modelo 1</b>	<b>B</b>	<b>ET</b>	<b>Wald</b>	<b>Sig.</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Deterioro cognitivo SMDT<sup>a</sup></b>	2,94	1,21	5,17	<b>0,008</b>	<b>8,56</b>	<b>2.01-18.51</b>
<b>Modelo 2</b>						
Edad paciente	-0,07	0,06	1,69	0,193	0,93	0,83-1,04
Sexo paciente <sup>b</sup>	3,05	1,78	2,95	0,086	4,16	0,65-6,79
Nivel de estudios <sup>c</sup>	1,43	1,05	1,83	0,173	2,86	0,53-3,29
Años evolución enfermedad	0,10	0,06	3,32	0,069	1,15	0,99-1,25
Forma clínica <sup>d</sup>	0,26	1,05	1,83	0,804	1,29	0,16-5,14
Puntuación EDSS	0,01	0,31	0,00	0,991	1,03	0,54-1,86
Puntuación BDI depresión (paciente)	0,08	0,06	1,98	0,162	1,09	0,96-1,23
Sexo cuidador <sup>b</sup>	-1,28	1,71	0,56	0,454	0,28	0,01-3,96
Puntuación BAI ansiedad (cuidador)	-0,01	0,06	0,00	0,972	0,99	0,88-1,13
Puntuación BDI depresión (cuidador)	0,19	0,08	5,45	0,020	1,21	1,03-1,42
<b>Deterioro cognitivo SMDT<sup>a</sup></b>	<b>2,63</b>	<b>1,16</b>	<b>5,14</b>	<b>0,036</b>	<b>4,22</b>	<b>1,16-14,53</b>

B: Coeficiente beta; ET: error estándar del coeficiente; Sig: significación estadística; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95% para la odds ratio.

<sup>a</sup>categoría de referencia: sin deterioro cognitivo; <sup>b</sup>Categoría de referencia: varón; <sup>c</sup>Categoría de referencia: estudios primarios; <sup>d</sup>categoría de referencia: forma remitente-recurrente.

Tabla 33. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones CAREQOL-MS >55 (peor calidad de vida), incluyendo el deterioro del test PASAT (3 segundos) como variable independiente.

Modelo 1	B	ET	Wald	Sig.	OR	IC 95%
Det. cognitivo PASAT 3 sg <sup>a</sup>	2,50	1,56	2,57	<b>0,05</b>	<b>5,22</b>	1,26-10,65
Det. Cognitivo PASAT 2sg <sup>a</sup>	2,88	1,69	2,91	<b>0,02</b>	<b>8,93</b>	2,34-19,32
<b>Modelo 2</b>						
Edad paciente	-0,07	0,05	2,22	0,136	0,92	0,84-1,02
Sexo paciente <sup>b</sup>	2,14	1,45	2,18	0,139	4,23	0,49-6,32
Nivel de estudios <sup>c</sup>	1,70	0,96	3,15	0,074	2,23	0,83-4,61
Años evolución enfermedad	0,08	0,05	2,29	0,130	1,09	0,97-1,21
Forma clínica <sup>d</sup>	0,16	0,91	1,61	0,204	1,22	0,53-1,98
Puntuación EDSS	-0,03	0,29	0,01	0,920	0,97	0,54-1,73
Puntuación BDI depresión (paciente)	0,10	0,06	3,04	0,082	1,11	0,98-1,25
Sexo cuidador <sup>b</sup>	-0,68	1,47	0,21	0,644	0,50	0,03 1,04
Puntuación BAI ansiedad (cuidador)	0,02	0,07	0,06	0,806	1,02	0,88-1,17
Puntuación BDI depresión (cuidador)	0,16	0,07	4,91	0,027	1,18	1,02-1,36
Det. cognitivo PASAT 3 sg <sup>a</sup>	2,04	1,04	3,84	<b>0,055</b>	<b>3,63</b>	0,93-13,82
Det. Cognitivo PASAT 2sg. <sup>a</sup>	2,72	1,11	5,98	<b>0,014</b>	<b>6,62</b>	1,89-19,84

<sup>a</sup>categoría de referencia: sin deterioro cognitivo; <sup>b</sup>Categoría de referencia: varón; <sup>c</sup>Categoría de referencia: estudios primarios; <sup>d</sup>categoría de referencia: forma remitente-recurrente.

Tabla 34. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones CAREQOL-MS >55 (peor calidad de vida), incluyendo el test de fluencia fonética como variable independiente.

Modelo 1	B	ET	Wald	Sig.	OR	IC 95%
Det. Cognitivo COWAT <sup>a</sup>	1,70	0,96	3,15	<b>0,06</b>	<b>2,35</b>	0,50-5,92
<b>Modelo 2</b>						
Edad paciente	-0,06	0,05	1,82	0,177	0,93	0,85-1,03
Sexo paciente <sup>b</sup>	1,37	1,23	1,23	0,268	3,93	0,35- 5,88
Nivel de estudios <sup>c</sup>	1,87	0,95	3,87	0,049	2,27	1,00-4,18
Años evolución enfermedad	0,11	0,05	4,01	0,045	1,11	1,00-1,24
Forma clínica <sup>d</sup>	1,23	0,90	1,88	0,170	1,42	0,59-1,99
Puntuación EDSS	-0,05	0,28	0,04	0,836	0,94	0,54-1,63
Puntuación BDI depresión (paciente)	0,06	0,05	1,62	0,204	1,07	0,96-1,18
Sexo cuidador <sup>b</sup>	-0,39	1,31	0,09	0,761	0,67	0,05-1,86
Puntuación BAI ansiedad (cuidador)	0,02	0,05	0,13	0,712	1,02	0,91-1,14
Puntuación BDI depresión (cuidador)	0,16	0,07	5,25	0,022	1,18	1,02-1,35
Det. cognitivo COWAT <sup>a</sup>	-0,25	1,06	0,05	<b>0,815</b>	<b>1,01</b>	0,11-3,16

<sup>a</sup>categoría de referencia: sin deterioro cognitivo; <sup>b</sup>Categoría de referencia: varón; <sup>c</sup>Categoría de referencia: estudios primarios; <sup>d</sup>categoría de referencia: forma remitente-recurrente.

Tabla 35. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones CAREQOL-MS >55 (peor calidad de vida), incluyendo el deterioro del test de fluencia verbal (número animales en un minuto) como variable independiente.

Modelo 1	B	ET	Wald	Sig.	OR	IC 95%
<b>Det. Cognitivo fluencia verbal<sup>a</sup></b>	<b>1,79</b>	<b>1,00</b>	<b>3,19</b>	<b>0,029</b>	<b>6,12</b>	<b>1,07-17,75</b>
<b>Modelo 2</b>						
Edad paciente	-0,09	0,05	2,85	0,091	0,91	0,82-1,01
Sexo paciente <sup>b</sup>	2,88	1,69	2,91	0,088	4,56	0,65-7,86
Nivel de estudios <sup>c</sup>	1,75	0,98	3,13	0,077	2,75	0,83-3,79
Años evolución enfermedad	0,12	0,05	4,77	0,029	1,13	1,01-1,26
Forma clínica <sup>d</sup>	0,99	0,91	1,18	0,276	1,33	0,45-2,64
Puntuación EDSS	-0,05	2,29	0,03	0,850	0,94	0,53-1,68
Puntuación BDI depresión (paciente)	0,06	0,05	1,31	0,253	1,06	0,95-1,18
Sexo cuidador <sup>b</sup>	-1,73	1,69	1,05	0,305	0,17	0,00-2,45
Puntuación BAI ansiedad (cuidador)	0,01	0,07	0,03	0,860	1,01	0,88-1,16
Puntuación BDI depresión (cuidador)	0,18	0,08	5,55	0,018	1,20	1,03-1,40
<b>Det. Cognitivo fluencia verbal<sup>a</sup></b>	<b>2,59</b>	<b>1,33</b>	<b>3,80</b>	<b>0,059</b>	<b>4,17</b>	<b>0,94-9,80</b>

<sup>a</sup>categoría de referencia: sin deterioro cognitivo; <sup>b</sup>Categoría de referencia: varón; <sup>c</sup>Categoría de referencia: estudios primarios; <sup>d</sup>categoría de referencia: forma remitente-recurrente.

Tabla 36. Análisis de regresión logística de factores asociados con puntuaciones CAREQOL-MS >55 (peor calidad de vida), incluyendo el deterioro del test STROOP como variable independiente.

Modelo 1	B	ET	Wald	Sig.	OR	IC 95%
<b>Det. Test Stroop</b>	<b>1,11</b>	<b>0,67</b>	<b>2,99</b>	<b>0,085</b>	<b>3,44</b>	<b>0,89-6,25</b>
<b>Modelo 2</b>						
Edad paciente	-0,08	0,05	2,48	0,115	0,92	0,83-1,02
Sexo paciente <sup>b</sup>	2,68	1,57	2,91	0,088	3,98	0,67-6,00
Nivel de estudios <sup>c</sup>	1,46	0,95	2,34	0,126	2,13	0,83-3,97
Años evolución enfermedad	0,12	0,06	4,35	0,037	1,13	1,00-1,27
Forma clínica <sup>d</sup>	0,26	1,05	1,83	0,804	1,29	0,16-5,14
Puntuación EDSS	-0,08	0,30	0,07	0,785	0,92	0,51-1,65
Puntuación BDI depresión (paciente)	0,08	0,05	2,21	0,141	1,08	0,97-1,21
Sexo cuidador <sup>b</sup>	-1,46	1,56	0,87	0,351	0,23	0,01-2,43
Puntuación BAI ansiedad (cuidador)	0,02	0,06	0,09	0,768	1,02	0,90-1,15
Puntuación BDI depresión (cuidador)	0,18	0,07	5,52	0,019	1,19	1,03-1,38
<b>Det. Cognitivo Stroop</b>	<b>1,68</b>	<b>0,98</b>	<b>2,89</b>	<b>0,089</b>	<b>2,76</b>	<b>1,77-7,63</b>

<sup>a</sup>categoría de referencia: sin deterioro cognitivo; <sup>b</sup>Categoría de referencia: varón; <sup>c</sup>Categoría de referencia: estudios primarios; <sup>d</sup>categoría de referencia: forma remitente-recurrente.

#### 6.4 IMPACTO DE LAS ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN EL ESTADO ANÍMICO DEL CUIDADOR.

En base a los resultados descritos en el apartado 6.5, y teniendo en cuenta que las puntuaciones de calidad de vida y depresión comparten en muchas ocasiones un amplio porcentaje de variabilidad, nos planteamos extender y profundizar en nuestros resultados planteándonos el posible impacto del deterioro cognitivo en el estado anímico del paciente.

El procedimiento fue análogo al descrito en el apartado 6.3; es decir, en primer lugar se dividió a los cuidadores en dos grupos en función de la presencia o no de síntomas depresivos. Esta división se realizó en base a los puntos de corte estandarizados del cuestionario BDI (*Beck y Steer, 1993*) A continuación analizamos qué variables clínicas y demográficas estaban presentes en el grupo de los cuidadores con depresión ( $BDI \geq 10$ ) respecto a los pacientes sin depresión. (**tabla 37**). Todas las variables que estaban asociadas a la presencia de síntomas depresivos se incluían a continuación como variables fijas independientes en el modelo de regresión logística, en donde se analizaba, por separado, el efecto del deterioro de cada test neuropsicológico (**tabla 38**).

Los cuidadores con síntomas depresivos atendían con más frecuencia a pacientes varones y con mayor puntuación en la escala BDI de depresión. A su vez, los cuidadores con más síntomas depresivos eran mujeres y con mayor morbilidad (número de enfermedades añadidas) que los pacientes sin síntomas depresivos (**tabla 37**).

**Tabla 37. Comparación de las características clínicas y demográficas de los pacientes y de sus cuidadores en función de la presencia de síntomas depresivos en los cuidadores.**

	Cuidadores con síntomas depresivos mínimos (BDI <9) (n=35)	Cuidadores con síntomas depresivos (BDI ≥10) (n=28)	Valor p
<b>Pacientes</b>			
Edad (media y DE años)	48.0 ± 10.3	46.3 ± 10.0	0.50 <sup>a</sup>
Sexo (mujeres, %)	26 (74.9%)	13 (46.4%)	<b>0.02</b>
Nivel educativo ( <i>Estudios secundarios</i> )	27 (77.1%)	19 (67.9%)	0.41
Estado civil (casado o en pareja)	29 (82.9%)	18 (64.3%)	0.24
Estado laboral ( <i>Empleado</i> )	8 (22.9%)	8 (28.6%)	0.60
Forma clínica de enfermedad ( <i>formas progresivas</i> )	16 (45.7%)	12 (42.9%)	0.82
Puntuación EDSS (mediana y rango)	6 (1 a 7)	6 (1 a 8)	0.43 <sup>b</sup>
Duración enfermedad (media y DE años)	14.6 ± 8.6	13.5 ± 7.2	0.59 <sup>a</sup>
Brotos en el último año (Sí)	11 (31.4%)	7 (25.9%)	0.63
Comorbilidad (media y DE enfermedades adicionales)	0.69 ± 1.0 (0)	0.68 ± 1.0 (0)	0.97 <sup>b</sup>
Pertenece a una asociación (Sí)	7 (20.0%)	7 (25%)	0.63
Puntuación BDI depresión			
Media	10.1 ± 5.8	17.3 ± 9.0	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
Mediana intervalo confianza 95%	9 (6-12)	15 (13-19)	
Puntuación BAI ansiedad (media y DE)	17.9 ± 10.1	21.8 ± 11.7	0.16 <sup>a</sup>
Puntuación MFIS fatiga			
Media	15.8 ± 8.5	17.1 ± 9.1	0.24 <sup>b</sup>
Mediana intervalo confianza 95%	15 (12-19)	18 (15-21)	
<b>Cuidadores</b>			
Edad (media y DE años)	48.9 ± 12.8	50.2 ± 12.2	0.68 <sup>a</sup>
Sexo (mujeres, %)	13 (37.1%)	21 (75%)	<b>0.003</b>
Nivel educativo ( <i>Estudios secundarios</i> )	26 (74.9%)	20 (71.4%)	0.80
Estado laboral ( <i>Empleado</i> )	31 (88.6%)	22 (78.6%)	0.22
Recibe ayuda de otras personas (Sí)	26 (74.3%)	24 (85.7%)	0.26
Número de personas que le relevan en el cuidado	1.2 ± 0.8	1.3 ± 0.6	0.66 <sup>a</sup>
Años como cuidador (media y DE años)	10.4 ± 9.6	10.5 ± 8.2	0.98 <sup>a</sup>
Ayuda formal (ayuda domiciliaria profesional o centro de día) (Sí)	6 (17.1%)	9 (32.1%)	0.16
Comorbilidad (media y DE)	0.74 ± 1.03 (0)	1.43 ± 1.47 (2)	<b>0.043<sup>b</sup></b>

<sup>a</sup>: <sup>b</sup> Test de la U de Mann Whitney para diferencia de medianas. <sup>a</sup> Test de T Student para diferencia de medias

Los resultados de los modelos de regresión logística están representados en la **tabla 37**. La variable dependiente de este modelo fue la presencia de síntomas depresivos (categoría de referencia = sin síntomas depresivos). La parte superior del modelo muestra la odds ratio, su intervalo de confianza al 95% y la significación estadística de las variables por la que queríamos ajustar (tabla 36). La parte inferior muestra los resultados que se obtuvieron tras la introducción de cada test neuropsicológico, por separado.

Una vez ajustado por el resto de variables, los cuidadores de los pacientes con un bajo rendimiento en el test SDMT tenían una odds ratio ocho veces superior de presentar más síntomas depresivos (OR =8,03; IC(95%)=1,27-25,33), mientras que la odds ratio de los cuidadores de los pacientes con alteración en el PASAT (3 segundos) era casi siete veces superior respecto a los cuidadores de los pacientes sin alteración en dicho test (OR=6,86 IC(95%)= 1,07-21,97). Los resultados del modelo demuestran que, además de estas variables neuropsicológicas, la depresión del paciente también era un predictor significativo de la presencia de síntomas depresivos del cuidador (OR=1,19; IC(95%)=1,06-1,34, p=0,005).

**Tabla 38. Análisis de regresión logística de los factores asociados a la presencia de síntomas depresivos (BDI  $\geq$ 10) en los cuidadores.**

	<b>B</b>	<b>ET</b>	<b>Wald</b>	<b>Sig.</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Edad del paciente	-0,00	0,04	0,03	0,86	0,99	0,91-1,08
Sexo (paciente) <sup>a</sup>	0,52	1,06	0,24	0,62	1,68	0,22-1,34
Sexo (cuidador) <sup>a</sup>	2,58	1,28	4,04	0,09	3,30	0,95-16,35
Comorbilidad (cuidador)	0,66	0,92	0,52	0,47	1,95	0,32-8,16
Depresión (BDI)	0,17	0,06	7,92	<b>0,005</b>	<b>1,19</b>	1,06-1,34
<b>Deterioro SDMT*</b>	2,08	0,94	4,91	<b>0,027</b>	<b>8,03</b>	1,27-25,33
<b>Deterioro PASAT (3sg)*</b>	1,92	0,95	4,13	<b>0,042</b>	<b>6,86</b>	1,07-21,97
<b>Deterioro FAS*</b>	1,53	1,11	1,89	0,162	2,33	0,52-19,05
<b>Det. Fluencia verbal*</b>	1,55	1,03	2,24	0,127	2,30	0,62-15,87
<b>Det. Stroop*</b>	0,56	0,82	0,46	0,49	1,75	0,34-4,39

B: Coeficiente beta; ET: error estándar del coeficiente; Sig: significación estadística; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95% para la odds ratio.

<sup>a</sup>: Categoría de referencia: varón. \*: Categoría de referencia: sin deterioro cognitivo.

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1 Resumen de los resultados

#### **a. El patrón disfuncional de ira que presentan los pacientes con esclerosis múltiple no tiene un impacto sobre sus cuidadores.**

En contra de nuestra hipótesis 1, nuestros resultados sugieren que el patrón disfuncional de la emoción de ira que presentan los pacientes con esclerosis múltiple no presenta ninguna asociación con la calidad de vida de los cuidadores. En concreto, las escalas *Estado de Ira*, *Rasgo de Ira* y *Expresión Externa de Ira*, que fueron las que verosíblemente habíamos planteado como aquéllas que tendrían una asociación más fuerte con la puntuación CAREQOL-MS de calidad de vida, mostraron unos coeficientes de una magnitud muy baja ( $r < 0,10$  para cada una de ellas) y no significativos.

En contra de lo esperado, el signo de los coeficientes de correlación de Spearman fue negativo para la práctica totalidad de las escalas STAXI-2, con la excepción de la escala *Estado de Ira*. Teniendo en cuenta que a mayor puntuación CAREQOL-MS, peor es la calidad de vida de los cuidadores, el signo de los coeficientes de correlación indica una dirección contraria a la esperada, especialmente en escalas como el *Rasgo de Ira* o la *Expresión Externa de Ira*.

#### **b. El enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información de los pacientes con esclerosis múltiple impacta de forma considerable en sus cuidadores.**

Nuestros resultados son consistentes con la hipótesis planteada de que las alteraciones neuropsicológicas de los pacientes con esclerosis múltiple impactan de forma independiente en la vida de sus cuidadores. En concreto, las alteraciones en los test SDMT y PASAT (2 segundos), ambos utilizados para valorar la velocidad de procesamiento de la información, son

los que mostraron una asociación significativa con una peor calidad de vida de los cuidadores, una vez ajustado por el efecto de todas las posibles variables confusoras.

La magnitud de la medida de asociación fue considerable (odds ratio para el test SDMT=4,22; odds ratio para el test PASAT (2 segundos)=6,62) y permaneció significativa incluso tras ajustar por todas las variables confusoras.

## 7.2 Discusión de los resultados

a. Al contrario de lo que esperábamos, ninguna de las escalas STAXI-2 demostró tener una asociación significativa con la puntuación total CAREQOL-MS de calidad de vida. Resulta inesperada no sólo la ausencia de asociación estadística, que podría ser atribuida a la falta de potencia estadística, sino la ínfima magnitud de los coeficientes de correlación y, especialmente, el signo negativo encontrado para la mayoría de los mismos. Estos resultados contrastan con los observados para otra variable emocional, la depresión del paciente, que sí presentaba una asociación de signo positivo y magnitud moderada con la calidad de vida del cuidador ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ).

Una primera lectura de estos resultados permitiría concluir que a diferencia del estado anímico del paciente, la intensidad, frecuencia y estilo de expresión de los sentimientos de ira de los pacientes con esclerosis múltiple no presentan ningún impacto sobre el cuidador que convive con ellos. Sin embargo, si tenemos en cuenta la interpretación de cada escala STAXI-2, resulta difícil de justificar que una mayor puntuación en las escalas *Estado de Ira* (mide la intensidad y expresión física de los sentimientos de ira), *Rasgo de Ira* (a mayor puntuación, el paciente experimenta sentimientos de ira con mayor intensidad y frecuencia) y *Expresión Externa de Ira* (una mayor puntuación significa que el paciente expresa con frecuencia su ira hacia el exterior) no se traduzcan en una alteración de la calidad de vida de los cuidadores.

Una explicación que podría justificar nuestros resultados es la independencia de esta disregulación emocional respecto a las principales características clínicas de la enfermedad. Mientras que la depresión de los pacientes con esclerosis múltiple está ligada de forma considerable al grado de discapacidad física o fatiga que presentan, las alteraciones en la experiencia y expresión de la emoción de ira son largamente independientes al resto de manifestaciones clínicas de la enfermedad. Como consecuencia de esta independencia, la mayoría de los ítems incluidos en el cuestionario CAREQOL-MS, en donde se recogen de forma indirecta situaciones en las que están involucrados el grado de discapacidad física o la fatiga de los pacientes, no estarían recogiendo el posible impacto de esta alteración emocional.

Por otra parte, dado que el estudio de la emoción de ira es un campo ignoto en la enfermedad, resulta lógico pensar que un posible impacto en el entorno del paciente no esté específicamente incluido en el cuestionario CAREQOL-MS. Efectivamente, si revisamos de forma individual los ítems que componen el cuestionario CAREQOL-MS, podemos observar cómo están incluidas las situaciones más habituales específicamente ligadas al cuidado de la esclerosis múltiple (discapacidad física, fatiga, depresión del paciente) pero, sin embargo, se queda al margen el análisis de las situaciones relacionadas con el temperamento y el rasgo de personalidad de los pacientes con esclerosis múltiple.

En conclusión, creemos que la falta de asociación observada en nuestros resultados no se debe a que este patrón disfuncional de ira no tenga consecuencias en el entorno de los enfermos, sino a la falta su inclusión específica en el cuestionario CAREQOL-MS.

**b.** Respecto al impacto que presentan las alteraciones neuropsicológicas en el familiar del paciente, nuestros resultados son similares a los reportados en el trabajo de Figved et al (2007), en donde se encontró que los test SDMT y PAST se asociaban de forma significativa a estrés y calidad de vida de los cuidadores. Sin embargo, en ese estudio se utilizó un cuestionario genérico (*General Health Questionnaire*), mientras que nuestro trabajo ha utilizado

un cuestionario específicamente dirigido a recoger las situaciones ordinarias habituales de los cuidadores de las personas con EM.

Dos aspectos metodológicos proporcionan un valor añadido a nuestros resultados, ya que traducen que este impacto en los cuidadores se produce en un contexto en el que las alteraciones neuropsicológicas no son especialmente severas.

1) nuestro estudio no incluyó a aquellos pacientes con alteraciones neuropsicológicas más graves ni pacientes con criterios de demencia (véase 3.1 Identificación de los participantes).

2) nuestra definición de deterioro cognitivo, basada en un valor z igual o inferior a 1,5 desviaciones estándar de la media del grupo control, no recoge los casos más severos.

Aunque el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información es el principal déficit cognitivo de la enfermedad, el hecho de ninguno de los test que valoran las funciones ejecutivas (test Stroop, fluencia verbal y fonética) presentase una asociación significativa con la calidad de vida de los cuidadores, enfatiza el impacto específico que presenta este dominio cognitivo en el bienestar de los cuidadores de las personas con esclerosis múltiple.

El enlentecimiento en la velocidad del procesamiento de la información, aunque no sea de una intensidad grave, tiene repercusiones en el funcionamiento diario del paciente, Este hecho no pasa desapercibido para el cuidador, que puede advertir cómo su ser querido ya no es la misma persona. Además, al percatarse de estas limitaciones funcionales se ve obligado a remodelar su estrategia de adaptación a la enfermedad, adoptando un papel más sobreprotector que le induce indirectamente a programar o iniciar la mayoría de las tareas domésticas y/o actividades de la vida diaria de su familiar. Este nuevo rol puede distorsionar las actividades de la vida ordinaria del cuidador, como el mundo laboral, con el consiguiente aumento en la percepción de carga y nivel de estrés percibido. La asociación encontrada entre el enlentecimiento del procesamiento de la información y el nivel de síntomas depresivos de los

cuidadores es consistente con lo expuesto anteriormente, ya que significa que el deterioro de este dominio cognitivo repercute esencialmente en los dominios anímicos del cuidador.

## 8. Limitaciones y fortalezas del estudio.

Las principales **limitaciones** del estudio son:

- El tamaño muestral es pequeño, lo que limita la generalibilidad de los resultados. La existencia de otras diferencias entre grupos o asociaciones estadísticas en el análisis multivariable podrían haber pasado desapercibidas como consecuencia de la falta de potencia estadística (error tipo II).
- El carácter transversal del estudio no permite establecer conclusiones desde el punto de vista de la causalidad.
- No se incluyeron dominios cognitivos como el aprendizaje verbal o la memoria verbal diferida. No obstante, ambos parecen estar directamente influenciados por la velocidad de procesamiento de la información. Además, los test incluidos están reconocidos entre los test con más sensibilidad para detectar las alteraciones cognitivas de los pacientes con EM. De hecho, nuestra proporción de pacientes con deterioro cognitivo -50,8%-, está en consonancia con lo descrito en la literatura (*Jongen et al.,2012; Prakash et al., 2008*).

Los principales **puntos fuertes** del estudio son:

- Los resultados están controlados y ajustados por un número considerable de variables, incluidas las condiciones y situación de ayuda específica del cuidador.
- Es el primer estudio que analiza el posible impacto de los dominios neuropsicológicos mediante la utilización de un instrumento específico de calidad de vida, capaz de traducir de forma más fidedigna las condiciones de vida específicas de los cuidadores de las personas con esclerosis múltiple.

## VIII. Conclusiones generales

---

- Los pacientes con esclerosis múltiple presentan una alteración emocional caracterizada por presentar sentimientos de ira con más intensidad y ante un mayor número de situaciones que la población general.
- Esta predisposición generalizada a reaccionar con irritación e ira no es la consecuencia de un proceso reactivo o disadaptativo secundario a las limitaciones socio-laborales inherentes a la discapacidad física de la enfermedad, sino que constituye una parte integral del temperamento, carácter, conducta y personalidad de los pacientes con esclerosis múltiple.
- Los pacientes con esclerosis múltiple son especialmente propensos a utilizar un estilo de Expresión Interna de ira, caracterizado por la tendencia a suprimir los sentimientos de irritación en lugar de expresarlos.
- La existencia de un estilo de expresión Interna de ira tiene consecuencias negativas para el bienestar físico y mental de los pacientes con esclerosis múltiple:
- La existencia de alteraciones neuropsicológicas no implica un deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la presencia de estas alteraciones impactan de forma directa en la vida del cuidador, asociándose a una mayor presencia de síntomas depresivos y una peor calidad de vida.
- El enlentecimiento de la velocidad de procesamiento de la información es el dominio cognitivo con un impacto específico en el ánimo y calidad de vida del cuidador.

Las principales **aplicaciones prácticas** derivadas de los resultados del estudio son:

1. La expresión inadecuada de los sentimientos de irritación, especialmente frecuente en los enfermos con esclerosis múltiple, puede ser responsable, al menos en parte, de muchos de los síntomas somáticos (cefalea, dolores generalizados, etc.) expresados por los pacientes de esclerosis múltiple. En este sentido, nuestros resultados indican la necesidad de que el análisis y ayuda psicológica de los pacientes con esclerosis múltiple no se limite a la ansiedad o la depresión, siendo necesario introducir y desarrollar programas de intervención específica para la emoción de ira, en los que se incluyan estrategias de regulación emocional dirigidas a afrontar y expresar de forma más adecuada los sentimientos de ira.

2. El enlentecimiento del procesamiento de la información puede estar reflejando, de forma indirecta, una situación de mayor estrés familiar que, de pasar inadvertida, puede llevar al deterioro del estado de ánimo y del funcionamiento diario del cuidador. Nuestros resultados son especialmente importantes porque las alteraciones neuropsicológicas pueden aparecer en cualquier fase de la enfermedad, incluso cuando la discapacidad es mínima o inexistente.

Nuestros resultados subrayan y avalan la necesidad de detectar la presencia de deterioro neuropsicológico en TODOS los pacientes con esclerosis múltiple. La incorporación sistemática a todas las consultas de una prueba como el test SDMT (90 segundos de duración) puede ayudar a detectar a aquéllas familiar con un mayor riesgo de claudicación futura, lo que a su vez permitiría asesorar y disponer con antelación de las ayudas sociales oportunas.

Los resultados de la presente tesis doctoral pueden constituir la base de **futuros estudios de investigación:**

1. Implementar un programa de intervención emocional (con o sin fármacos serotoninérgicos asociados) enfocado a mejorar el afrontamiento y expresión de las emociones de ira y comprobar el efecto que tiene en la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple.
2. Analizar, mediante un seguimiento longitudinal prospectivo, si la alteración emocional de la ira es capaz de predecir una peor evolución posterior (número de brotes, actividad inflamatoria, incremento EDSS, etc)
3. Analizar, mediante técnicas de resonancia experimental, si la densidad de lesiones microscópicas del circuito amígdala-corteza orbitofrontal y la pérdida de neuronas de la corteza orbito-frontal están detrás de la alteración emocional de la ira observada en estos enfermos.
4. Valorar qué efecto tiene en los cuidadores un programa de estimulación cognitiva en los pacientes con esclerosis múltiple.

# IX. Anexos

## 1. Instrumentos de medida

### INVENTARIO DE ANSIEDAD DE BECK

(Beck Anxiety Inventory) - BAI Beck, A.T.; Brown, G.; Epstein, N. y Steer, R.A. (1988)

NOMBRE Y APELLIDOS:

EDAD:            SEXO:            FECHA:

### LISTADO DE ÍTEMS

Señale a la izquierda de cada número según estas escala :

- (0) En absoluto.
- (1) Levemente, no me molesta mucho.
- (2) Moderadamente, fue muy desagradable pero pude soportarlo.
- (3) Severamente, casi no pude soportarlo.

1. Hormigueo o entumecimiento.
2. Sensación de calor.
3. Temblor de piernas.
4. Incapacidad de relajarse.
5. Miedo a que suceda lo peor.
6. Mareo o aturdimiento.
7. Palpitaciones o taquicardia.
8. Sensación de inestabilidad e inseguridad física.
9. Terrores.
10. Nerviosismo.
11. Sensación de ahogo.
12. Temblores de manos.
13. Temblor generalizado o estremecimiento.
14. Miedo a perder el control.
15. Dificultad para respirar.
16. Miedo a morir.
17. Sobresaltos.
18. Molestias digestivas o abdominales.
19. Palidez.
20. Rubor facial.
21. Sudoración (no debida al calor).

**Inventario de depresión de Beck (BDI)**

1.  No me siento triste.  
 Me siento triste.  
 Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.  
 Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.
2.  No me siento especialmente desanimado respecto al futuro.  
 Me siento desanimado respecto al futuro.  
 Siento que no tengo que esperar nada.  
 Siento que el futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán.
3.  No me siento fracasado.  
 Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas.  
 Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso.  
 Me siento una persona totalmente fracasada.
4.  Las cosas me satisfacen tanto como antes.  
 No disfruto de las cosas tanto como antes.  
 Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas.  
 Estoy insatisfecho o aburrido de todo.
5.  No me siento especialmente culpable.  
 Me siento culpable en bastantes ocasiones.  
 Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones.  
 Me siento culpable constantemente.
6.  No creo que esté siendo castigado.  
 Me siento como si fuese a ser castigado  
 Espero ser castigado.  
 Siento que estoy siendo castigado.
7.  No estoy decepcionado de mí mismo.  
 Estoy decepcionado de mí mismo.  
 Me da vergüenza de mí mismo.  
 Me detesto.

8.
    - No me considero peor que cualquier otro.
    - Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores.
    - Continuamente me culpo por mis faltas.
    - Me culpo por todo lo malo que sucede.
  
  9.
    - No tengo ningún pensamiento de suicidio.
    - A veces pienso en suicidarme, pero no lo cometería.
    - Desearía suicidarme.
    - Me suicidaría si tuviese la oportunidad.
  
  10.
    - No lloro más de lo que solía.
    - Ahora lloro más que antes.
    - Lloro continuamente.
    - Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo, incluso aunque quiera.
  
  11.
    - No estoy más irritado de lo normal en mí.
    - Me molesto o irrito más fácilmente que antes.
    - Me siento irritado continuamente.
    - No me irrito absolutamente nada por las cosas que antes solían irritarme.
  
  12.
    - No he perdido el interés por los demás.
    - Estoy menos interesado en los demás que antes.
    - He perdido la mayor parte de mi interés por los demás.
    - He perdido todo el interés por los demás.
  
  13.
    - Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho.
    - Evito tomar decisiones más que antes.
    - Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.
    - Ya me es imposible tomar decisiones.
  
  14.
    - No creo tener peor aspecto que antes.
    - Me temo que ahora parezco más viejo o poco atractivo.
    - Creo que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo
    - Creo que tengo un aspecto horrible.
-

15.  Trabajo igual que antes.  
 Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo.  
 Tengo que obligarme mucho para hacer algo.  
 No puedo hacer nada en absoluto.
16.  Duermo tan bien como siempre.  
 No duermo tan bien como antes.  
 Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir.  
 Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir.
17.  No me siento más cansado de lo normal.  
 Me canso más fácilmente que antes.  
 Me canso en cuanto hago cualquier cosa.  
 Estoy demasiado cansado para hacer nada.
18.  Mi apetito no ha disminuido.  
 No tengo tan buen apetito como antes.  
 Ahora tengo mucho menos apetito.  
 He perdido completamente el apetito.
19.  Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada.  
 He perdido más de 2 kilos y medio.  
 He perdido más de 4 kilos.  
 He perdido más de 7 kilos.
- Estoy a dieta para adelgazar: SI  NO
20.  No estoy preocupado por mi salud más de lo normal.  
 Estoy preocupado por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento.  
 Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en algo más.  
 Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier cosa.
21.  No he observado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo  
 Estoy menos interesado por el sexo que antes  
 Estoy mucho menos interesado por el sexo  
 He perdido totalmente mi interés por el sexo

## STAXI-II

A continuación se presentan una serie de afirmaciones que la gente usa para describirse a sí misma.

Lea cada afirmación y rodee con un círculo de los números que encontrará a la derecha, el número que mejor indique COMO SE SIENTE AHORA MISMO, utilizando la siguiente escala de valoración:

1= NO EN ABSOLUTO 2= ALGO 3= MODERADAMENTE 4= MUCHO

- |  |         |
|--|---------|
| 1. Estoy furioso .....   | 1 2 3 4 |
| 2. Me siento irritado.....   | 1 2 3 4 |
| 3. Me siento enfadado.....   | 1 2 3 4 |
| 4. Le pegaría a alguien.....   | 1 2 3 4 |
| 5. Estoy quemado.....  | 1 2 3 4 |
| 6. Me gustaría decir tacos.....  | 1 2 3 4 |
| 7. Estoy cabreado.....   | 1 2 3 4 |
| 8. Daría puñetazos a la pared.....   | 1 2 3 4 |
| 9. Me dan ganas de maldecir a gritos .....                                 | 1 2 3 4 |
| 10. Me dan ganas de gritarle a alguien .....                               | 1 2 3 4 |
| 11. Quiero romper algo.....  | 1 2 3 4 |
| 12. Me dan ganas de gritar.....  | 1 2 3 4 |
| 13. Le tiraría algo a alguien.....   | 1 2 3 4 |
| 14. Tengo ganas de abofetear a alguien.....                                | 1 2 3 4 |
| 15. Me gustaría echarle la bronca a alguien.....                           | 1 2 3 4 |
| 16. Me caliento rápidamente.....   | 1 2 3 4 |
| 17. Tengo un carácter irritable.....                                       | 1 2 3 4 |
| 18. Soy una persona exaltada.....  | 1 2 3 4 |
| 19. Me molesta cuando hago las cosas bien y no me lo reconocen.....        | 1 2 3 4 |
| 20. Tiendo a perder los estribos.....                                      | 1 2 3 4 |
| 21. Me pone furioso que me critiquen delante de los demás.....             | 1 2 3 4 |
| 22. Me siento furioso cuando hago un buen trabajo y se me valora poco..... | 1 2 3 4 |
| 23. Me cabreo con facilidad.....   | 1 2 3 4 |
| 24. Me enfado si no me salen las cosas como tenía previsto .....           | 1 2 3 4 |
| 25. Me enfado cuando se me trata injustamente.....                         | 1 2 3 4 |
| 26. Controlo mi temperamento.....  | 1 2 3 4 |
| 27. Expreso mi ira.....  | 1 2 3 4 |
| 28. Me guardo para mí lo que siento .....                                  | 1 2 3 4 |
| 29. Hago comentarios irónicos de los demás.....                            | 1 2 3 4 |
| 30. Mantengo la calma.....   | 1 2 3 4 |
| 31. Hago cosas como dar portazos .....                                     | 1 2 3 4 |
| 32. Ardo por dentro aunque no lo demuestro .....                           | 1 2 3 4 |
| 33. Controlo mi comportamiento.....  | 1 2 3 4 |
| 34. Discuto con los demás.....   | 1 2 3 4 |
| 35. Tiendo a tener rencores que no cuento a nadie .....                    | 1 2 3 4 |
| 36. Puedo controlarme y no perder los estribos.....                        | 1 2 3 4 |
| 37. Estoy mas enfadado/a de lo que quiero admitir.....                     | 1 2 3 4 |
| 38. Digo barbaridades.....   | 1 2 3 4 |

- |  |         |
|--|---------|
| 39. Me irrito más de lo que la gente cree.....                   | 1 2 3 4 |
| 40. Pierdo la paciencia.....                                     | 1 2 3 4 |
| 41. Controlo mis sentimientos de enfado.....                     | 1 2 3 4 |
| 42. Rehúyo encararme con aquello que me enfada.....              | 1 2 3 4 |
| 43. Controlo el impulso de expresar mis sentimientos de ira..... | 1 2 3 4 |
| 44. Respiro profundamente y me relajo.....                       | 1 2 3 4 |
| 45. Hago cosas como contar hasta diez.....                       | 1 2 3 4 |
| 46. Trato de relajarme.....                                      | 1 2 3 4 |
| 47. Hago algo sosegado para calmarme.....                        | 1 2 3 4 |
| 48. Intento distraerme para que se me pase el enfado.....        | 1 2 3 4 |
| 49. Pienso en algo agradable para tranquilizarme.....            | 1 2 3 4 |

### Escala de Impacto Diario de la Fatiga

La fatiga es una sensación de cansancio físico y falta de energía que mucha gente experimenta de vez en cuando. En algunas afecciones de la salud, la sensación de fatiga puede ser más frecuente y puede suponer un problema mayor de lo habitual. Este cuestionario se ha diseñado para ayudarnos a comprender cómo experimenta Ud. la fatiga y cómo ha afectado su vida. A continuación hay una lista de afirmaciones que describen cómo puede causar problemas la fatiga en la vida de las personas.

Por favor, lea cada afirmación cuidadosamente y marque con una "X" la casilla que mejor indique LA CUANTÍA DEL PROBLEMA QUE HA SUPUESTO PARA Ud. LA FATIGA HOY.

Por favor, señale UNA sola casilla para cada afirmación y compruebe que no se deja ninguna sin contestar.

	No tengo problema 0	Pequeño problema 1	Problema moderado 2	Gran problema 3	Problema muy importante 4
1. Por la fatiga me noto menos espabilado, menos "despierto"					
2. Por la fatiga tengo que disminuir mi trabajo o mis responsabilidades					
3. Por la fatiga estoy menos motivado para hacer cualquier cosa que requiera esfuerzo físico					
4. Por la fatiga tengo problemas para mantener el esfuerzo físico durante mucho tiempo					
5. Por la fatiga tengo dificultades para tomar decisiones					
6. Por la fatiga tengo menos capacidad para acabar las tareas que requieren reflexión					
7. Por la fatiga noto mi pensamiento más lento					
8. Por la fatiga tengo que limitar mis actividades físicas					

Symbol Digital Modalities Test  
Patient Form



┌	>	┐	◡	+	┌	)	◡	(
1	2	3	4	5	6	7	8	9

( ┐ ◡ ( ┌ > ◡ ┌ ( > ◡ ( > ( ◡

┌ > ( ◡ ┐ > ┌ ┌ ( ◡ > ◡ ┌ ┌ )

┌ ┐ + ) ( ┌ + ┌ ) ┐ ◡ ◡ ┌ ┌ +

◡ ┌ ┐ ( > ┌ ( ┐ > + ◡ ) ┌ > ┌

◡ ┐ ) ┌ > + ┌ ┐ ◡ ┌ + ◡ ◡ ) (

> ◡ + ◡ ┌ > ┌ ◡ ( + ◡ ┐ > ) ┌

◡ ) + ◡ ┌ + ) ┐ ( ◡ ◡ ( ┌ ┌ >

┐ ◡ ( > ┌ ◡ ( > ◡ + ┌ ┐ ┌ ) ◡

Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1st name/surname				day month year

### Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

3 seconds rate

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5 ___	12 ___	9 ___	6 ___	6 ___	4 ___	10 ___	9 ___	8 ___	15 ___
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13 ___	11 ___	10 ___	8 ___	8 ___	9 ___	14 ___	10 ___	7 ___	6 ___
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6 ___	9 ___	10 ___	9 ___	11 ___	9 ___	8 ___	11 ___	13 ___	12 ___
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10 ___	9 ___	8 ___	15 ___	14 ___	7 ___	6 ___	12 ___	11 ___	4 ___
8	5	7	1	8	2	4	8	7	9
9 ___	13 ___	12 ___	8 ___	9 ___	10 ___	6 ___	13 ___	16 ___	16 ___
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12 ___	4 ___	6 ___	12 ___	11 ___	12 ___	9 ___	4 ___	11 ___	10 ___

Total correct (raw)

**Test de fluidez verbal fonética: FAS.**

Número de palabras que empiecen por las letras F, A, S.  
Un minuto con cada letra.

<b>F:</b>
<b>A:</b>
<b>S:</b>

Total F	Total A	Total S	Perseveraciones

**Test de fluidez verbal semántica**

Número de animales en un minuto.

1-30''
31-60''

**TOTAL CORRECTAS: PERSEVERACIONES:**

STROOP														
Rojo	Azul	Verde	Rojo	Azul	Azul	Rojo	Azul	Verde	Rojo	Azul	Rojo	Azul	Verde	Rojo
Verde	Verde	Rojo	Azul	Verde	Rojo	Azul	Verde	Rojo	Azul	Rojo	Azul	Verde	Rojo	Azul
Azul	Rojo	Azul	Verde	Rojo	Verde	Verde	Rojo	Azul	Verde	Verde	Verde	Rojo	Azul	Verde
Verde	Azul	Rojo	Rojo	Azul	Azul	Rojo	Azul	Verde	Rojo	Azul	Rojo	Azul	Verde	Rojo
Rojo	Rojo	Verde	Azul	Verde	Verde	Verde	Rojo	Rojo	Azul	Verde	Verde	Rojo	Rojo	Azul
Azul	Verde	Azul	Verde	Rojo	Rojo	Azul	Verde	Azul	Verde	Rojo	Azul	Verde	Azul	Verde
Rojo	Azul	Verde	Azul	Verde	Verde	Verde	Rojo	Verde	Rojo	Verde	Verde	Rojo	Verde	Rojo
Azul	Verde	Rojo	Verde	Rojo	Rojo	Rojo	azul	Rojo	Azul	Rojo	Rojo	Azul	Rojo	Azul
Verde	Rojo	Azul	Rojo	Azul	Azul	Azul	Verde	Azul	Verde	Azul	Azul	Verde	Azul	Verde
Azul	Verde	Verde	Azul	Verde	Rojo	Rojo	rojo	Verde	Azul	Rojo	Rojo	Rojo	Verde	Azul
Verde	Rojo	Azul	Rojo	Rojo	Azul	Azul	verde	azul	Verde	Azul	Azul	Verde	Azul	Verde
Rojo	Azul	Rojo	Verde	Azul	Verde	Verde	azul	Rojo	rojo	Verde	Verde	Azul	Rojo	Rojo
Verde	Rojo	Azul	Rojo	Verde	Rojo	Azul	rojo	Azul	azul	Rojo	Azul	Rojo	Azul	Azul
Azul	Azul	Rojo	Verde	Rojo	Verde	Verde	verde	Rojo	Verde	verde	Verde	Verde	Rojo	Verde
Rojo	Verde	Verde	Azul	Azul	Azul	Rojo	azul	Verde	Rojo	azul	Rojo	Azul	Verde	Rojo
Azul	Azul	Rojo	Verde	Rojo	Verde	Verde	verde	Azul	azul	Verde	Verde	Verde	Azul	Azul
Rojo	Verde	Azul	Rojo	Verde	Azul	Rojo	Rojo	Verde	Rojo	Azul	Rojo	Rojo	Verde	Rojo
Verde	Rojo	Verde	Azul	Azul	Rojo	Azul	Azul	Rojo	Verde	Rojo	Azul	Azul	Rojo	Verde
Rojo	Azul	Rojo	Verde	Rojo	verde	Rojo	verde	Azul	Azul	Verde	Rojo	Verde	Azul	Azul
verde	Rojo	Verde	Azul	Verde	Azul	Verde	Azul	Rojo	Rojo	azul	Verde	Azul	rojo	Rojo
TOTAL					TOTAL					TOTAL				

## FAMS

A continuación se le presentan una lista de afirmaciones sobre situaciones muy comunes en personas con su misma enfermedad. **Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, indíquenos sólo uno de los números que aparecen en cada línea.**

Escala: 

<b>0. Nada</b>	<b>1. Un poco</b>	<b>2. Algo</b>
<b>3. Bastante</b>	<b>4. Mucho</b>	

### MOVILIDAD

	Nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho
1. A causa de su estado físico tiene problemas para atender a las necesidades de su familia	4	3	2	1	0
2. Puede trabajar (incluido el trabajo en casa)	0	1	2	3	4
3. Tiene dificultad para caminar	4	3	2	1	0
4. Ha limitado su actividad social a de su estado de salud	4	3	2	1	0
5. Tiene fuerza en las piernas	0	1	2	3	4
6. Tiene dificultad para desplazarse a sitios públicos	4	3	2	1	0
7. Tiene que organizarse en función de su estado de salud	4	3	2	1	0

## SÍNTOMAS

	Nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho
8. Tiene nauseas	4	3	2	1	0
9. Tiene dolor	4	3	2	1	0
10. Se siente enfermo/a	4	3	2	1	0
11. Siente debilidad en todo el cuerpo	4	3	2	1	0
12. Tiene dolor en sus articulaciones	4	3	2	1	0
13. Se siente molesto/a con los dolores de cabeza	4	3	2	1	0
14. Se siente molesto/a con los dolores musculares	4	3	2	1	0
15. Está satisfecho con su vida sexual	0	1	2	3	4
16. Duerme bien	0	1	2	3	4
17. Siente que empeoran los síntomas de su enfermedad con el calor	4	3	2	1	0
18. Tiene dificultad para controlar su orina	4	3	2	1	0
19. Orina con más frecuencia que normalmente	4	3	2	1	0
20. Se siente molesto/a con los espasmos musculares	4	3	2	1	0
21. Le molestan los efectos secundarios del tratamiento	4	3	2	1	0

**ESTADO EMOCIONAL**

	<b>Nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Algo</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
22. Se siente triste	4	3	2	1	0
23. Está perdiendo la esperanza de lucha contra la enfermedad	4	3	2	1	0
24. Puede disfrutar de la vida	0	1	2	3	4
25. Se siente prisionero/a por su estado de salud	4	3	2	1	0
26. Se siente deprimido/a por su estado de salud	4	3	2	1	0
27. Se siente inútil	4	3	2	1	0
28. Se siente agobiado/a por su estado de salud	4	3	2	1	0

**ESTADO DE ANIMO GENERAL**

	<b>Nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Algo</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
29. Le satisface su trabajo (incluido el trabajo en casa)	0	1	2	3	4
30. Ha aceptado su enfermedad	0	1	2	3	4
31. Disfruta con sus pasatiempos de siempre	0	1	2	3	4
32. Está satisfecho/a con su vida (calidad de vida) actual	0	1	2	3	4
33. Está frustrado/a por su condición (por su estado de salud)	4	3	2	1	0
34. Siente que su vida tiene sentido	0	1	2	3	4
35. Se siente motivado/a para hacer cosas	0	1	2	3	4
36. Está satisfecho de como Ud. está afrontando su enfermedad	0	1	2	3	4

**ACTIVIDAD MENTAL Y FATIGA**

	<b>Nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Algo</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
37. Le falta energía	4	3	2	1	0
38. Se siente cansado/a	4	3	2	1	0
39. Tiene dificultad para comenzar las cosas porque está cansado/a	4	3	2	1	0
40. Tiene dificultad para terminar las cosas porque está cansado/a	4	3	2	1	0
41. Necesita descansar durante el día	4	3	2	1	0
42. Tiene dificultad para recordar las cosas	4	3	2	1	0
43. Tiene dificultad para concentrarse	4	3	2	1	0
44. Su actividad mental es más lenta que antes	4	3	2	1	0
45. Tiene dificultad para aprender cosas nuevas o recordar instrucciones	4	3	2	1	0

**AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL**

	<b>Nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Algo</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
46. Se siente cercano/a a sus amistades	0	1	2	3	4
47. Tiene el apoyo emocional de su familia	0	1	2	3	4
48. Tiene el apoyo de sus amistades	0	1	2	3	4
49. Su familia ha aceptado su enfermedad	0	1	2	3	4
50. Se siente satisfecho/a con la manera en que se comunica con su familia acerca de su enfermedad	0	1	2	3	4
51. A su familia le cuesta entender que su estado empeore	4	3	2	1	0
52. Siente que le marginan	4	3	2	1	0

## OTRAS PREOCUPACIONES

	Nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho
53. Necesita estar acostado/a	4	3	2	1	0
54. Se siente cercano/a a su pareja (o a la persona que le da su principal apoyo)	0	1	2	3	4
55. Su médico atiende satisfactoriamente sus dudas	0	1	2	3	4
56. Se siente nervioso/a	4	3	2	1	0
57. Le preocupa que su enfermedad empeore	4	3	2	1	0
58. Le molestan los escalofríos	4	3	2	1	0
59. Tiene episodios de fiebre que le molestan	4	3	2	1	0

### PARA SER COMPLETADO POR EL CUIDADOR/A

Abajo hay una serie de afirmaciones que otros cuidadores de personas con esclerosis múltiple han dicho que son importantes. Por favor, marque con una "X" la casilla que mejor indique su situación durante el último mes.

	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Con frecuencia	Siempre
1. <i>Me siento preocupado por lo que piensa de la esclerosis múltiple la persona que cuido.</i>	1	2	3	4	5
2. <i>Pienso en la dificultad que conlleva una disminución de la movilidad de la persona con esclerosis múltiple que cuido.</i>	1	2	3	4	5
3. <i>Los desplazamientos que tengo que realizar con la persona con esclerosis múltiple que cuido me resultan complicados.</i>	1	2	3	4	5
4. <i>La fatiga de la persona con esclerosis múltiple que cuido me produce preocupación.</i>	1	2	3	4	5
5. <i>La fatiga de la persona con esclerosis múltiple que cuido me supone una mayor carga física.</i>	1	2	3	4	5
6. <i>El aseo personal de la persona con esclerosis múltiple que cuido me resulta complicado.</i>	1	2	3	4	5
7. <i>Me siento solo/a en la labor de asistencia, cuidado y apoyo a la persona con esclerosis múltiple.</i>	1	2	3	4	5
8. <i>Pienso que con la colaboración de otros cuidadores mejoraría mi situación.</i>	1	2	3	4	5
9. <i>La esclerosis múltiple me ha quitado tiempo para cuidar y atender a otros miembros de mi familia.</i>	1	2	3	4	5
10. <i>La esclerosis múltiple ha afectado a mi vida social.</i>	1	2	3	4	5
11. <i>El cuidado de la persona con esclerosis múltiple ha supuesto un cambio en mi forma de vida.</i>	1	2	3	4	5
12. <i>Echo de menos la compañía de personas que conozcan la enfermedad, para compartir con ellas, fuera del entorno familiar, la situación que vivo.</i>	1	2	3	4	5
13. <i>La actitud de la persona con esclerosis múltiple que cuido me produce cambios de humor.</i>	1	2	3	4	5
14. <i>El nerviosismo de la persona con esclerosis múltiple que cuido me irrita.</i>	1	2	3	4	5

15. Me siento triste como consecuencia de la esclerosis múltiple de la persona que cuido.	1	2	3	4	5
16. La esclerosis múltiple ha afectado a las relaciones con mi pareja, en el aspecto sexual o en el afectivo.	1	2	3	4	5
17. Pienso que la ayuda psicológica me ayudaría en la atención de la persona con esclerosis múltiple que cuido.	1	2	3	4	5
18. Tengo alteraciones del sueño desde que me enteré de que la persona que cuido tenía esclerosis múltiple.	1	2	3	4	5
19. Los cuidados nocturnos de la persona con esclerosis múltiple me impiden descansar por la noche.	1	2	3	4	5
	Nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho
20. Me asusta la evolución y consecuencias de la esclerosis múltiple.	1	2	3	4	5
21. Ha empeorado mi estado de salud en el último año.	1	2	3	4	5
22. Desde que la persona que cuido está afectada por la esclerosis múltiple ha disminuido el tiempo que dedico a mi cuidado y aspecto personal.	1	2	3	4	5
23. El cuidado de la persona con esclerosis múltiple ha afectado a mi vida laboral.	1	2	3	4	5
24. La esclerosis múltiple de la persona que cuido ha influido en la situación económica de mi familia.	1	2	3	4	5

## 2. Publicaciones asociadas a la presente tesis

1. Benito-León J, **Labiano-Fontcuberta A**, Mitchell AJ, et al. (2014)

Multiple sclerosis is associated with high trait anger: a case-control study. *Journal of the neurological sciences*; 340: 69-74.

Índice de impacto: 2,24 (Segundo cuartil)

2. **Labiano-Fontcuberta A**, Mitchell AJ, Moreno-García S, et al. (2014)

Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis predicts worse caregiver's health-related quality of life. *Multiple Sclerosis Journal*; Apr 28.

Índice de impacto: 4,47 (primer cuartil).

3. **Labiano-Fontcuberta A**, Mitchell AJ, Moreno-García S, et al. (2014)

Impact of anger on the health-related quality of life of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*. (aceptado para su publicación el 25 de Julio 2014).

Índice de impacto: 4,47 (primer cuartil).

## X. Bibliografía

---

- Abbate-Daga G, Fassino S, Lo Giudice R, et al.(2007) Anger, depression and personality dimensions in patients with migraine without aura. *Psychotherapy and Psychosomatics* 76(2):122–128.
- Aggleton JP y Mishkin M (1986) The amygdala: Sensory gateway to the emotions. En R. Plutchik y H. Kellerman (Eds.), *Emotion: Theory, research, and experience* (Vol. 3). New York: Academic Press.
- Alonso A y Hernán MA. (2008) Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 71(2):129-135.
- Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al. (2012) Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 78(5):309-314.
- Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L (2001) Quality of life in Multiple Sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Multiple Sclerosis* 7(5):340-344.
- Amato MP, Ponziani, G., Siracusa, G., Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis. A Reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58(10): 1602-1606.
- Amir M, Neumann L, Bor O. (2000). Coping styles, anger, social support, and suicide risk of women with fibromyalgia syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 8(1):7–20.
- American Psychiatric Association (1994). *DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.
- Anand A, Li Y, Wang Y, et al. (2005) Antidepressant effect on connectivity of the mood-regulating circuit: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 30(7):1334-1344.
- Archer, J. (2004). Which attitudinal measures predict trait aggression? *Personality and Individual Differences*, 36(4); 47-60.

- Arena JG, Bruno GM, Rozantine GS, Meador KJ (1997) A comparison of tension headache sufferers and nonpain controls on the state-trait anger expression inventory: An exploratory study with implications for applied psychophysiology. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 22(3):209–214
- Arnett PA. (2002) Neuropsicología en esclerosis múltiple. *Cuadernos de esclerosis múltiple* 9:8-21.
- Arnett PA, Forn C (2007). Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología* 44(3):166-172.
- Aronson KJ. (1997) Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology* 48(1): 74-80.
- Audoin B, Davies GR, Finisku L, Chard DT, Thompson AJ, Miller DH. (2006) Localization of grey matter atrophy in early RRMS: A longitudinal study. *Journal of neurology* 253(11):1495–1501
- Audoin B, Zaaraoui W, Reuter F, et al. (2010) Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *Journal of the neurology, neurosurgery, and Psychiatry* 81(6):690-695.
- Aymerich M, Guillamón I, Perkal H, et al. (2006) Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients. *Neurologia* 21 (4): 181-187.
- Aymerich M, Guillamón I, Jovell AJ. (2009) Health-related quality of life assessment in people with multiple sclerosis and their family caregivers. A multicenter study in Catalonia (Southern Europe). *Patient Preference and Adherence* ;3:311-321.
- Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, et al. (2000) Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis* 6(3):181–185
- Barbas, H. (2000). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Research Bulletin* 52(5):319-330.
- Barker-Collo SL. (2006) Quality of life in multiple sclerosis: Does information-processing speed have an independent effect? *Archives of Clinical Neuropsychology* 21(2):167-174.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. (1997) Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 120(pt11): 2059–2069.

- Barry D, Bates ME, Labouvie E. (2008) FAS and CFL forms of verbal fluency differ in difficulty: a meta-analytic study. *Applied Neuropsychology* 15(2): 97–106.
- Baumstarck K, Pelletier J , Aghababian v, et al. (2012) Is the Concept of Quality of Life Relevant for Multiple Sclerosis Patients with Cognitive Impairment? Preliminary Results of a Cross-Sectional Study. *Plos One*, 7(1):e30627.
- Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Reuter F, et al. (2011). Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurology* 2;11:17.
- Beck AT (2003). *Prisioneros del odio. Las bases de la ira, la hostilidad y la violencia*. Barcelona: Paidós.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G (1979). *Cognitive therapy of depression*. Nueva York: Guilford.
- Beck AT, Steer R (1990). *Beck Anxiety Inventory manual*. San Antonio : The Psychological Corporation.
- Beck A y Steer R (1993). *Beck Anxiety Inventory manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Beck AT, Steer RA, y Brown GK (1996). *BDI-II. Beck Depression Inventory*. San Antonio : The Psychological Corporation.
- Benedict, Wahlig, E., Bakshi, R, et al. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of the Neurological Sciences* 15, 231(1-2): 29-34.
- Benito-León J, Martínez-Martín P, Frades B, et al. (2007) Impact of fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS) *Multiple Sclerosis* 13(5): 645-651
- Benito-León J, Mitchell AJ, Rivera-Navarro J, Morales-González JM (2013). Impaired health-related quality of life predicts progression of disability in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 20(1):79-86.
- Benito-Leon J, Morales JM y Rivera-Navarro J (2002) Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology* 9 (5): 497-502.
- Benito-León J, Rivera-Navarro J, Guerrero AL, et al. (2011) The CAREQOL-MS was a useful instrument to measure caregiver quality of life in multiple sclerosis. *Journal of clinical epidemiology* 64(6):675-686.

- Benton AL y Hamsher K (1989) Multilingual Aphasia Examination, 2ª ed. Iowa City: Department of Neurology and Psychology, The University of Iowa.
- Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V (1997) Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Functional Neurology* 12 (5): 247–251.
- Bergendal G., Fredrikson S y Almkvist O (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *European Neurology* 57(4): 193-202.
- Berkowitz L y Harmon-Jones E (2004). Toward an understanding of the determinants of anger. *Emotion* 4 (2): 107- 130.
- Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jacobs L. (2002) Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 59(2):275–280.
- Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, Puli SR, Bakshi R (2003) A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 208(1-2) :57–65
- Bethoux F, Miller DM y Kinkel RP. (2001) Recovery following acute exacerbations of multiple sclerosis: from impairment to quality of life. *Multiple Sclerosis* 7(2): 137-142
- Bodling AM., Denney DR y Lynch SG (2008). Rapid serial processing in patients with multiple sclerosis: the role of peripheral deficits. *Journal of the international Psychological Society* 14 (4): 646-650.
- Brody CL, Haaga DA, Kirk R, Solomon A (1999) Experience of anger in people who have recovered from depression and never-depressed people. *The journal of nervpis and mental diseases* 187 (7):400–405
- Brosschot JF (2002). Cognitive-emotional sensitization and somatic health complaints. *Scandinavian Journal of Psychology* 43 (2): 113–121.
- Brown RF, Tennant CC, Sharrock M, Hodgkinson S, Dunn SM, Pollard JD. (2006) Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part II. Direct and indirect relationships. *Multiple Sclerosis* 12(4):465-475.

- Bruehl S, Burns J, Chung OY, Ward P, Johnson P (2002). Anger and pain sensitivity in chronic low back pain patients and pain-free controls: The role of endogenous opioids. *Pain* 99 (1-2): 223–233.
- Burns JW (1997) Anger management style and hostility: Predicting symptom-specific physiological reactivity among chronic low back pain patients. *Journal of Behavioral Medicine* 20 (6): 505–522
- Burns JW, Bruehl S y Quartana PJ (2006) Anger management style and hostility among chronic pain patients: Effects on symptom-specific physiological reactivity during anger- and sadness-recall interviews. *Psychosomatic Medicine* 68 (5): 786–793.
- Burns JW, Kubilus A y Bruehl S. (2003). Emotion induction moderates effects of anger management style on acute pain sensitivity. *Pain* 106(1-2): 109–118.
- Burns JW, Quartana PJ, Gilliam W et al. (2008) Effects of anger suppression on pain severity and pain behaviors among chronic pain patients: Evaluation of an ironic process model. *Health Psychology* 27 (5): 645-652.
- Burns JW, Quartana PJ, Gilliam W, Matsuura J, Nappi C, Wolfe B. (2012) Suppression of anger and subsequent pain intensity and behavior among chronic low back pain patients: the role of symptom-specific physiological reactivity. *Journal of behavioral medicine* 35 (1): 103-114.
- Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, et al.(2007) Detection of Cortical Inflammatory Lesions by Double Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging in Patients With Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 64(10): 1416-1422.
- Calabrese P y Penner IK (2007). Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis-a “multiple disconnection syndrome”? *Journal of Neurology* 254 (suppl 2): II18-II21.
- Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al.(2009) Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 66(9): 1144-1150.
- Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, et al.(2011) The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes. *Neurology* 77(5): 257–263.
- Carr AJ, Gibson B y Robinson PG (2001) Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? *British Medical Journal* 322(7296):1240-1243.

- Crawford JR y Henry JD (2005). Assessment of executive deficits. In PW. Halligan & N. Wade (Eds.), *The effectiveness of rehabilitation for cognitive deficits*. London: Oxford University Press, 233-246.
- Castelli L, De Santis F, De Giorgi I et al. (2013) Alexythimia, anger and psychological distress in patients with myofascial pain: a case-control study. *Frontiers in psychology* 31;4:490.
- Ceccarelli A, Rocca MA, Falini A, et al.(2007) Normalappearing white and grey matter damage in MS: a volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla. *Journal of Neurology* 254(4):513– 518.
- Cella DF, Dineen K, Arnason B, et al. (1996) Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 47 (1) : 129-139
- Chang CH, Cella D, Fernández O et al.(2002) Grupo Español de Calidad de Vida en Esclerosis Múltiple. Quality of life in multiple sclerosis patients in Spain. *Multiple Sclerosis* 8 (6) : 527-531.
- Charcot JM (1877) Lectures on the Diseases of the Nervous System Delivered at la Salpêtrière. London: New Sydenham Society.
- Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH (2002) Brain atrophy in clinically early relapsing remitting multiple sclerosis. *Brain* 125 (pt 2):327–337
- Charil A, Dagher A, Lerch JP, Zijdenbos AP, Worsley KJ, Evans AC (2007) Focal cortical atrophy in multiple sclerosis: relation to lesion load and disability. *Neuroimage* 34(2):509–517
- Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM et al. (2005) Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *Journal of psychosomatic research* 59 (5) : 291–298
- Cifelli A, Arridge M, Jeppard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. (2002)Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 52(5):650–653.
- Coccaro EF, McCloskey MS, Fitzgerald DA, Phan KL (2007) Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression. *Biological Psychiatry* 62 (2) 168-178.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2<sup>a</sup> ed.).Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Costafreda SG, Brammer MJ, David AS, Fu CH (2008) Predictors of amygdale activation during the processing of emotional stimuli: a metaanalysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Research Reviews* 58 (1) :57-70.
- Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, ,et al. (1999) Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 122(pt 5): 871-882.

- D'Alisa S, Miscio G, Baudo S, Simone A, Tesio L, Mauro A.(2006) Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: a classification-regression (CART) study. *Disability and Rehabilitation* ; 28(5): 307–314
- Dahlen ER y Deffenbacher JL (2001). Anger management. En WJ Lyddon y JV. Jr. John (Eds.). *Empirically supported cognitive-therapies. Current and future applications*. Nueva York: Springer, 163-181
- Dalton CM, Chard DT, Davies GR, et al.(2004) Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 127(pt5):1101–1107
- Davey CG, Allen NB, Harrison BJ, Yucel M. (2011) Increased amygdala response to positive social feedback in young people with major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 69(8):734-741
- De Luca J, Barbieri-Berger S y Johnson SK (1994) The nature of memory impairment in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 16 (2): 183–189.
- De Luca J, Chelune GJ., Tulskey DS., Lengenfelder J, Chiaravalloti ND (2004) Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*,26(4), 550–562.
- De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, et al.(2003) Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 60(7):1157–1162
- Deffenbacher JL, Oetting ER, Lynch RS y Morris CD (1996) The expression of anger and its consequences. *Behaviour Research and Therapy*, 34 (7), 575-590.
- Deffenbacher JL y McKay M (2000) *Overcoming situational and general anger. A protocol for the treatment of anger based on relaxation, cognitive restructuring, and coping skills training. Therapist protocol*. Oakland: New Harbinger.
- DeVecchio T y O'Leary D (2004) Effectiveness of anger treatment for specific anger problems: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 24 (1): 15-34.
- Demaree HA, Gaudino E y DeLuca J (2003) The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cognitive Neuropsychiatry* 8 (3): 161-171.

- Denney DR., Lynch, SG, Parmenter BA, Horne N. (2004). Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 948–956
- Denney DR y Lynch SG (2009) The impact of multiple sclerosis on patients' performance on the Stroop Test: processing speed versus interference. *Journal of the International Neuropsychological Society* 15(3): 451-458.
- Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, et al. (2005) Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 76(4): 519-526.
- DeSousa EA, Albert RH y Kalman B (2002) Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *American Journal of Alzheimer's disease and other dementias* 17(1) :23-29.
- Días R, Robbins TW y Roberts AC (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380(6569): 69-72.
- Di Legge S, Piattella MC, Pozzilli C, et al.(2003) Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 9(3):302-306.
- Dougherty DD, Rauch SL, Deckersbach T, et al. (2004) Ventromedial prefrontal cortex and amygdala dysfunction during an anger induction positron emission tomography study in patients with major depressive disorder with anger attacks. *Archives of General Psychiatry* 61 (8): 795-804.
- Drulovic J, Riise T, Nortvedt M, Pekmezovic T, Manigoda M. (2008) Self-rated physical health predicts change in disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 14(7): 999-1002
- Dujardin K, Donze AC y Hantecoeur P (1998) Attention impairment in recently diagnosed MS. *European Journal of Neurology*. 5(1): 61-66.
- Dunkin JJ y Anderson-Hanley C (1998) Dementia caregiver burden: a review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology* 51(1 Suppl1):53-60.
- Dyment DA, Willer CJ, Scott B, et al.(2001) Genetic susceptibility to MS: a second stage analysis in Canadian MS families. *Neurogenetics* 3(3): 145-151.
- Ebers GC.(2008) Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 7: (3):268-277.

- Eckhardt CI, Deffenbacher JL. (1995) Diagnosis of anger disorders. In: Kassinove H (ed). *Anger Disorders: Definition, Diagnosis, and Treatment*. Washington, DC: Taylor & Francis, 27-48.
- Einarsson U, Gotteberg K, von Koch L, et al. (2006). Cognitive and motor function in people with multiple sclerosis in Stockholm Country. *Multiple Sclerosis* 12(3): 340-353.
- Eippert F, Veit R, Wesikopf N, Erb M, Birbaumer N, Anders S (2007) Regulation of emotional responses elicited by threat-related stimuli. *Human Brain Mapp* 28(5):409–423.
- Eng PM, Fitzmaurice G, Kubzansky LD, Rimm EB, Kawachi I (2003) Anger expression and risk of stroke and coronary heart disease among male health professionals. *Psychosomatic Medicine* 65(1):100-110.
- Engel C, Greim B. y Zettl UK (2007). Diagnosis of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 254 (suppl 2), II30-II34.
- Ekman P (1984). Expression and the nature of emotion. En K.S. Scherer y P. Ekman (Eds.), *Approaches to emotion*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 319-344.
- Fava GA, Kellner R, Lisanski J, Park S, Perini GI, Zielezny M (1986) Hostility and recovery from melancholia. *The Journal of nervous and mental diseases* 174(7): 414-417.
- Fava M, Rosenbaum JF, Pava J, McCarthy MK, Steingard RJ, Bouffides E (1993) Anger attacks in unipolar depression. Part 1: clinical correlates and response to fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry*;150(8): 1158-1163
- Fava M, Nierenberg AA, Quitkin FM, et al. (1997) A preliminary study of the efficacy of sertraline and imipramine on anger attacks in atypical depression and dysthymia. *Psychopharmacology Bulletin* 33(1):101-103.
- Feuillet L, Reuter F, Audion B, et al. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 13(1): 124-127.
- Figved N, Myhr KM, Larsen JP, Aarsland D. (2007) Caregiver burden in multiple sclerosis: the impact of neuropsychiatric symptoms. *Journal of neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 78(10):1097–1102
- Fitzpatrick R y Alonso J (1999) Quality of life in health care: concepts and components. En: Martínez-Martín P, Koller WC (Eds) *Quality of life in Parkinson's disease*. Masson SA: Barcelona, 1-15.
- Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA (2008) Gray matter atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Annals of Neurology* 64(3):255–265.

- Fisk JD y Doble SE. (2002) Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Quality of Life Research* 11(3): 263-272
- Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, et al.(2002) Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis* 8(6): 523– 526.
- Folstein MF, Folstein SE y McHung PR (1975) Mini – Mental. A practical method for grading the cognitive state of patients for the Clinician. *Journal of Psychiatry Research*, 12(1):189-198.
- Forn C, Belenguer A, Parcet-Ibars MA, Avila C (2008) Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 30(7): 789-796.
- Fruehwald S, Loeffler-Stastka,H, Eher R, Saletu B, Baumhackl U (2001) Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 104(5): 257–261
- Fulwiler CE, King JA y Zhang N (2012) Amygdala-orbitofrontal resting state functional connectivity is associated with trait anger. *Neuroreport* 23(10):606-610.
- Gale CR y Martyn CN (1995) Migrant studies in multiple sclerosis. *Progress in Neurobiology* 47(4-5): 425-448.
- Gallo A , Rovaris M , Riva R , et al . (2005) Diffusion-tensor magnetic resonance imaging detects normal-appearing white matter damage unrelated to short-term disease activity in patients at the earliest clinical stage of multiple sclerosis . *Archives of Neurology* 62 (5): 803 -808
- Glanz BI, Holland CM, Gautier SA, et al. (2007) Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 13(8): 1004-1010.
- Granieri E, Economou NT, De Gennaro R, et al.(2007) Multiple sclerosis in the province of Ferrara: evidence for an increasing trend. *Journal of Neurology* 254(12): 1642-1648.
- Greenland S. (1998) Introduction to regression models. En: Rothman KJ, Greenland S (eds). *Modern Epidemiology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 359-399.

- Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ (2002) Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *Journal of psychosomatic research* 53(6):1053-1060.
- Grigsby J, Kaye K y Busenbark D (1994) Alphanumeric sequencing: a report on a brief measure of information processing used among persons with multiple sclerosis. *Perceptual and Motor Skills* ; 781(3 Pt 1): 883-887.
- Grytten N, Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Midgard R, Myhr KM. (2006) A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway. *Neurology* 66(2): 182-186.
- Gold SM, Schulz H, Monch A, Schulz KH, Heesen C (2003) Cognitive impairment in multiple sclerosis does not affect reliability and validity of self-report health measures. *Multiple sclerosis* 9(4): 404-410.
- Golden CJ. (2005) Test de colores y palabras (Stroop). Madrid: TEA Ediciones
- Goldman Consensus Group. (2005) The Goldman consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 11(3): 328-337.
- Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, et al. (2014) Anxiety state affects information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Neurological sciences* 35(4):559-563.
- Gould RA, Ball S, Kaspi SP, et al.(1996) Prevalence and correlates of anger attacks: a two site study. *Journal of Affective Disorders* 39(1):31–38
- Hader WJ y Yee IM (2007) Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon. *Neurology* 69(12): 1229-1234.
- Halgren E (1981). The amygdala contribution to emotion and memory: Current studies in humans. En Ben-Ari (Ed.), *The amygdaloid complex*. New York: Elsevier.
- Harburg E, Julius M, Kaciroti N, et al. (2003) Expressive/suppressive anger-coping responses, gender, and types of mortality: A 17-year follow-up (Tecumseh, Michigan, 1971-1988). *Psychosomatic Medicine* 65(4):588-597.
- Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P, et al.(2003) Atrophy is detectable within a 3-month period in untreated patients with active relapsing remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 60(12):1736–1739
- Hatch JP, Schoenfeld LS, Boutros NN, Seleshi E, Moore PJ, Cyr-Provost M (1991). Anger and hostility in tension-type headache. *Headache* 31(5):302–330

- Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM (2008) Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple Sclerosis* 14(7):988-991.
- Henry JD y Beatty WW (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 44(7): 1166–1174.
- Henry RG, Shieh M, Okuda DT, Evangelista A, Gorno-Tempini ML, Pelletier D (2008) Regional Grey Matter Atrophy in Clinically Isolated Syndromes at Presentation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 79(12):1236–1244
- Henry RG , Shieh M , Amirbekian B , Chung S ,Okuda DT , Pelletier D . (2009) Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes. *Journal of the neurological sciences* 282 (1-2): 61 – 66
- Hermann BP, Vickrey B, Hays RD, et al. (1996) A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy research* 25(2):113-118.
- Hernández MA (2000) Tratamiento de la esclerosis múltiple y calidad de vida. *Revista de Neurología* 30(12): 1242-1245.
- Hoffmann S, Tittgemeyer M y Yves von cramon D (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 20(3): 275-280.
- Hoogervorst EL, van Winsen LM, Eikelenboom MJ, Kalkers NF, Uitdehaag BM, Polman CH (2001) *Neurology* 56(7): 934-937.
- Horakova D, Cox JL, Havrdova E, et al (2008) Evolution of different MRI measures in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 and 5 years: a case control study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79(4):407–414
- Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al.(2007) Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 69(12):1213–1223
- Howells K y Day A (2003). Readiness for anger management: Clinical and theoretical issues. *Clinical Psychology Review* 23(2):319-337.
- Huijbregts SCJ, Kalkers, NF , De Sonneville LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman CH(2004) Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary and primary progressive MS. *Neurology* 63(2):335-339.
- Huff, FJ. (1990). Language in normal aging and age-related neurological diseases. In Boller, F. & Grafman, J. (eds.), *Handbook of Neuropsychology. Vol. 4*. Elsevier Science Publishers B.V

- Iriarte J, Subira ML y Castro P (2000) Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Multiple Sclerosis* 6(2):124-130
- Izard CE (1977). *Human emotions*. New York: Plenum Press.
- Janardhan V y Bakshi R.(2005) Quality of life in patients with multiple sclerosis: The impact of fatigue and depression. *Journal of the Neurological Sciences* 205(1):51– 58
- Jansen DA y Cimprich B (1994). Attentional impairment in person with multiple sclerosis. *The journal of the neuroscience nursing* 26(2): 95-102.
- Janssen SA (2002). Negative affect and sensitization to pain. *Scandinavian Journal of Psychology* 43(2): 131–137
- Janssens ACJW, van Doorn PA, de Boer JB, et al. (2003) Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 9(4):397-404.
- Johnson EH (1990) *The deadly emotions. The role of anger, hostility and aggression in health and emotional wellbeing*. New York: Praeger.
- Jorgensen RS, Johnson BT, Kolodziej ME, Schreer GE (1996). Elevated blood pressure and personality: A meta-analytic review. *Psychological Bulletin* 120(2): 293-320
- Julian L, Merluzzi NM y Mohr DC (2007) The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 13(1): 81-66.
- Kahn JP, Perumal AS, Gully RJ, Smith TM, Cooper TB Klein DF (1987) Correlation of Type A behaviour with adrenergic receptor density: implications for coronary artery disease pathogenesis. *Lancet* 2(8565):937–939.
- Kanner, AM (2003) Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biological Psychiatry* 54(3): 388–398
- Kaufman DI y Lewis DA (1999). Frontal lobe anatomy and cortical connectivity. En B.L. Miller y J.L. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes. Functions and disorders*. New York: The Guilford Press.
- Kern S, Schrempf W, Schneider H, Schultheiß T, Reichmann H Ziemssen T.(2009) Neurological disability, psychological distress, and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Multiple Sclerosis* 15(6): 752–758.

- Kiecolt-Glaser JK, Fisher LD, Ogrocki P, Stout JC, Speicher CE, Glaser R (1987) Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosomatic medicine* 49(1):13–34.
- Koch M, Mostert J, Heerings M, De Keyser J. (2009) Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *European Journal of Neurology* 16(3):348-352.
- Koh KB, Kim CH y Park JK (2002) Predominance of anger in depressive disorders compared to anxiety disorders and somatoform disorders. *The journal of clinical psychiatry* 63(6): 486–492
- Kong L, Chen K; Tang Y, et al. (2013) Functional connectivity between the amygdala and prefrontal cortex in medication-naive individuals with major depressive disorder. *Journal of psychiatry and neuroscience* 38(6): 417-422
- Korostil M y Feinstein A. (2007) Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 3(1):67-72.
- Kraus JA., Schutze C., Brokate B., Kroger B, Schwendemann G., Hildebrandt H. (2005). Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *Journal of Neurology* 252(7):808-813.
- Kroencke DC, Lynch SG y Denney DR (2000) Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Multiple Sclerosis* 6(2):131– 136.
- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC (1988) Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 45(4) 435-437.
- Kurtzke JF. (1977) Geography in multiple sclerosis. *Journal of neurology* 215(1): 1-26.
- Kurtzke JF. (1983) Rating Neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444-1452
- Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. (2005) Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 128 (pt 11) 2705-2712.
- LaBar KS, LeDoux JE, Spencer DD, Phelps EA (1995). Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *Journal of Neuroscience* 15(10): 6846-6855.
- Lasa L, Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique FJ, Dowrick CF (2000) The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *Journal of Affective Disorders* 57(1-3): 261-265.

- Lane RD, Reiman EM, Bradley M.M, et al. (1997). Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35(11): 1437-1444.
- Lazeron RHC, Boringa JB, Schouten, M, et al. (2005) Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 11(5): 524-531
- Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, de Seze J; CFSEP.(2010) Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis* 16(8):919-925.
- Lench HC (2004) Anger management: Diagnostic differences and treatment implications. *Journal of Social and Clinical Psychology* 23 (4):512-531.
- Li J, Johansen C, Brønnum-Hansen H, Stenager E, Koch-Henriksen N, Olsen J. (2004) The risk of multiple sclerosis in bereaved parents: A nationwide cohort study in Denmark. *Neurology* 62(5): 726-729.
- Lincoln NB y Radford KA (2008). Cognitive abilities as predictor of safety to drive in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 14(1): 123-128.
- Liu XJ, Ye HX, Li WP, Dai R, Chen D, Jin M. (2009) Relationship between psychosocial factors and onset of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 62(3):130-136.
- Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurologica Scandinavica* 110(1): 6–13.
- Lovera J, Bagert B, Smoot KH, et al. (2006) Correlations of Perceived Deficits Questionnaire of Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory with Beck Depression Inventory and neuropsychological tests. *Journal of rehabilitation research and development* 43(1): 73-82.
- Lubrini G, Periáñez JA, Ríos-Lago M, Frank A. (2012) Velocidad de procesamiento en la esclerosis múltiple remitente-recurrente: el papel de los síntomas depresivos. *Revista de Neurología* 55(10):585-592.
- Lynch SG, Dickerson KJ y Denney DR (2010). Evaluating processing speed in multiple sclerosis: a comparison of two rapid serial processing measures. *The Clinical Neuropsychologist* 24(6): 963-976
- Macías Y, Benito-León J, Louis ED, Cano-Vindel A.(2008) Anger in Parkinson's disease: A case-control study. *Movement Disorders* 23(2): 195-199.
- Macniven JA, Davis C, Ho MY, Bradshaw CM., Szabadi E, Constantinescu, C.S. (2008). Stroop performance in multiple sclerosis: Information processing, selective attention, or

- executive functioning? *Journal of the International Neuropsychological Society* 14(5): 805–814.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 50(1) :121–127.
- Magán I, Sanz J y García-Vera MP (2008). Psychometric properties of a Spanish version of the Beck Anxiety Inventory (BAI) in general population. *The Spanish Journal of Psychology*, 11(2):626-640.
- Magán I (2010). Factores cognitivos relacionados con la ira y la hostilidad en la hipertensión arterial esencial. Tesis Doctoral. Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. Consultada el 7 de noviembre de 2013 en <http://eprints.ucm.es/11842/1/T32428.pdf>
- Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK, Pearl D, Glaser R.(1994) Hostile behaviour during marital conflict alters pituitary and adrenal hormones. *Psychosomatic Medicine* ;56(3):41–51
- Manchanda R, Schaefer B, McLachlan RS, et al. (1996) Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. *Journal of neurology, Neurosurgery, and psychiatry* 61(1):82-89.
- Maor Y, Olmer L y Mozes B (2001) The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients.: the role of depression. *Multiple Sclerosis* 7(2): 131-135.
- Martínez-Martín P, Catalan MJ, Benito-León J, et al. (2006) Impact of fatigue in Parkinson's disease: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Quality of Life Research* 15(4): 597-606.
- Materazzo F, Cathcart S y Pritchard D. (2000). Anger, depression, and coping interactions in headache activity and adjustment: A controlled study. *Journal of Psychosomatic Research* 9(1): 69–75.
- Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M (2003) Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. 1985-2000. *Neurology* 61(10):1373-1377
- McKeown LP, Porter-Armstrong AP, Baxter GD. (2003) The needs and experiences of caregivers of individuals with multiple sclerosis: a systematic review. *Clinical Rehabilitation* 17(3):234–248.

- Miguel Tobal JJ, Casado I, Cano Vindel, A, Spielberger CD (2001). *Inventario de Expresión de Ira Rasgo-Estado –S.T.A.X.I-II-* Madrid: TEA Ediciones
- Miller TQ, Smith TW, Turner CW, Guijarro ML, Hallet AJ (1996). A meta-analytic review of research on hostility and physical health. *Psychological Bulletin* 119 (2): 322-348.
- Mitchell AJ, Benito-León J, González JM, Rivera-Navarro J. (2005) Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurology* 4(9):556-566.
- Mitsonis CI, Zervas IM, Mitropoulos PA, et al. (2008) The impact of stressful life events on risk of relapse in women with multiple sclerosis: a prospective study. *European Psychiatry* 23(7): 497-504.
- Modrego PJ, Pina MA, Simón A, Azuara MC. The interrelations between disability and quality of life in patients with multiple sclerosis in the area of Bajo Aragon, Spain: a geographically base survey. *Neurorehabilitation and neural repair* 15(1):69-73.
- Mohr DC, Goodkin DE, Bacchetti P, et al. (2000). Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology* 55(1):55-61.
- Montalban X, Tintoré M, Swanton J, et al.(2010) MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 74(5):427-432.
- Morris JS, Frith CD, Perrett DI, et al. (1996). A differential neural response in the human amygdale to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383 (6603): 812-815.
- Muñiz J y Fernández-Hermida JR. (2010). La opinión de los psicólogos españoles sobre el uso de los tests. *Papeles del Psicólogo* 31: 108-121
- Nicholson RA, Gramling SE, Ong JC, Buenevar L (2003). Differences in anger expression between individuals with and without headache after controlling for depression and anxiety. *Headache* 43(6): 651–663.
- Nocentini U, Pasqualetti P, Bonavita S, et al (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 12(1): 77-87.
- Nocentini U, Tedeschi G, Migliaccio R, et al. (2009) An exploration of anger phenomenology in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 16(12): 1312-1317.
- Norlander B y Eckhardt C (2005). Anger, hostility, and male perpetrators of intimate partner violence: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review* 25 (2): 119-152.

- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI (1999) Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology* 53(5): 1098-1103.
- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI.(2000) Performance of the SF-36, SF-12 and RAND-36 summary scales in a multiple sclerosis population. *Medical Care* 38(10):1022-1028.
- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI.(2000b) Quality of life as a predictor for change in disability in MS. *Neurology* 55(1):51-54.
- Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JD (2002) Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of cognitive neuroscience* 14(8):1215–1229
- Ohira H, Nomura M, Ichikawa N, et al.(2006) Association of neural and physiological responses during voluntary emotion suppression. *Neuroimage* 29(3):721–733.
- Olivares T, Nieto A, Sánchez MP, Wollmann T, Hernández MA, Barroso J (2005) Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 11(2): 191-197.
- Palmero F y Fernández-Abascal E.(2002). Emociones básicas II (Ira, tristeza y asco). En F. Palmero, E. G. Fernández-Abascal, F. Martínez, M. Cholíz (Eds.), *Psicología de la Motivación y la Emoción*. Madrid: McGraw-Hill/ Interamericana de España, S.A.U, 354-372.
- Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH (2007) Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis* 13(1):52-57.
- Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco C, Hames K (1998) Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 4(5): 433-439.
- Patti F, Amato MP, Battaglia MA, et al. (2007) Caregiver quality of life in multiple sclerosis: a multicentre Italian Study. *Multiple Sclerosis* 13(3):412-419.
- Patti F. (2009). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 15(1): 2-8.
- Pawliczek CM, Derntl B, Kellermann T, Kohn N, Gur RC , Habel U. (2013) Inhibitory control and trait aggression: neural and behavioral insights using the emotional stop signal task. *Neuroimage* 79: 264-274.

- Penner IK, Bechtel N, Raselli C, et al. (2007) Fatigue in Multiple Sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Multiple Sclerosis* 13(9): 1161–1167
- Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, et al. (2013) Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis* 19(14):1878-1886.
- Pérez Nieto MA, Redondo Delgado MM y León L (2008). Aproximaciones a la emoción de ira: de la conceptualización a la intervención psicológica. *Revista Electrónica de Motivación y Emoción*, 11(28).
- Pfennings L, Cohen L, Ader H, et al.(1999) Exploring differences between subgroups of multiple sclerosis patients in health-related quality of life. *Journal of Neurology* 246(7): 587-591.
- Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16(2):331-348.
- Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *Journal of the neurological sciences* 2006 243(1-2): 39–45.
- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. (2004) Quality of life is favorable for most patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Archives of Neurology* 61(5):679-686.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Annals of Neurology* 58(6):840–846.
- Potagas C, Mitsonis C, Watier L, et al. (2008). Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Multiple Sclerosis* 14(9):1262-1268.
- Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, Molt RW, Kramer AF (2008) Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis* 14(9): 1250-1261.
- Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, et al. (2011) Intrinsic damage to the major white matter tracts in patients with different clinical phenotypes of multiple sclerosis: a voxelwise diffusion-tensor MR study. *Radiology* 260(2):551-560.
- Pugliatti M, Solinas G, Sotgiu S, Castiglia P, Rosati G.(2002) Multiple sclerosis distribution in northern Sardinia: spatial cluster analysis of prevalence. *Neurology* 58(2) :277-282.

- Quarantelli M, Ciarmiello A, Morra VB, et al.(2003) Brain tissue volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with lesion load. *Neuroimage* 18(2):360–366
- Quartana PJ, Yoon KL y Burns JW (2007). Anger suppression, ironic processes and pain. *Journal of Behavioral Medicine* 30(6): 455–469.
- Quartana PJ y Burns JW (2007b). The painful consequences of anger suppression. *Emotion*, 7(2): 400–414.
- Quartana PJ, Bounds S, Yoon KL, Goodin BR, Burns JW. (2010) Anger suppression predicts pain, emotional, and cardiovascular responses to the cold pressor. *Annals of Behavioral Medicine* 39(3): 211-221.
- Quirk GJ y Beer J (2006) Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Current Opinion in Neurobiology* 16(6): 723-727.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzag F (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 41(5): 685-691.
- Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F (1991b). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II: Impact on employment and social functioning. *Neurology* 41(5): 692-696.
- Rao SM (2000) Aspectos neuropsicológicos de la esclerosis múltiple. In Raine CS, McFarlan HF, Tourtellotte WW(eds.). *Esclerosis múltiple: bases clínicas y patogénicas*. Madrid: EDIMSA., 357-363.
- Raphael KG, Marbach JJ y Gallagher RM (2000). Somatosensory amplification and affective inhibition are elevated in myofascial face pain. *Pain Medicine*, 1(3): 247–253
- Raz E , Cercignani M , Sbardella E , et al . (2010) Clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis: voxelwise regional investigation of white and gray matter. *Radiology* 254 ( 1 ): 227 – 234 .
- Raz E, Cercignani M, Sbardella E, et al. (2010b) Gray- and white matter changes 1 year after first clinical episode of multiple sclerosis: MR imaging. *Radiology* 257(2): 448–454.
- Rivera-Navarro J, Benito-León J y Morales-González JM (2001) Hacia la búsqueda de dimensiones más específicas en la medición de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología* 32(8): 705-713.

- Rivera-Navarro J, Benito-Leon J, Oreja-Guevara C, et al. (2011) Burden and health-related quality of life of Spanish caregivers of persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 15(11):1347-1355
- Rivera-Navarro J, Morales JM, Benito-León J, Madrid Demyelinating Diseases Group (GEDMA).(2003) Informal caregiving in multiple sclerosis patients: data from the demyelinating disease group study. *Disability and rehabilitation* 25(18):1057-1064.
- Roca M, Torralva T, Meli, F, et al.(2008). Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in frontosubcortical tracts. *Multiple Sclerosis* 14(3): 364-369.
- Rogers JM y Panegyres PK (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience* 14(10): 919-927.
- Rosenbaum JF, Fava M, Pava JA, McCarthy MK, Steingard RJ, Bouffides E.(1993) Anger attacks in unipolar depression. Part 2: Neuroendocrine correlates and changes following fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry* 150(8): 1164-1168
- Routledge T y Hogan BE (2002). A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosomatic Medicine*, 64(5): 758-766.
- Sadovnick AD, Remick, RA, Allen, J, et al. Depression and multiple sclerosis (1996) *Neurology* 46(3): 628–632.
- Sailer M, Fischl B, Salat D, et al.(2003) Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain* 126 (pt 8):1734–1744
- Sanfilipo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R (2006) Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 66(5):685–692
- Sanz J, Navarro ME y Vázquez C (2003). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 1. Propiedades psicométricas en estudiantes universitarios. *Análisis y Modificación de Conducta*, 29, 239-288
- Sato W, Yoshikawa S, Kochiyama T y Matsumura M (2004). The amygdale processes the emotional significance of facial expressions: an fMRI investigation using the interaction between expression and face direction. *Neuroimage* 22(2): 1006-1013.
- Sayar K, Gulec H y Topbas M (2004) Alexithymia and anger in patients with fibromyalgia. *Clinical Rheumatology* 23(5):441–448.

- Scherer P (2007). Cognitive screening in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 254 (suppl 2), II26-II29.
- Schum JL, Jorgensen RA, Verhaeghen P, Sauro M, Thibodeau R (2003). Trait anger, anger expression, and ambulatory blood pressure: A meta-analytic review. *Journal of Behavioral Medicine* 26 (5): 395-415.
- Schultheis MT, Garay E y De Luca J (2001). The influence of cognitive impairment on driving performance in MS. *Neurology* 56(8):1089-1094.
- Schulz D, Koop B, Kunkel A, Faiss JH (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 253(8): 1002-1010.
- Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, et al. (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis* 12(2):187-195.
- Sharma J, Sanfilipo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Munschauer FEIII, Bakshi R (2004) Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by automated versus semiautomated MR imaging segmentation. *American Journal of Neuroradiology* 25(6):985–996
- Smith TW (1994) Concepts and methods in the study of anger, hostility and health. En A. W. Siegman y T.W. Smith (Eds.), *Anger, hostility and health*. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates, 25.
- Smith MM y Arnett PA (2005) Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 11(5): 602-609.
- Smith, SJ y Young CA (2000) The role of affect on the perception of disability in multiple sclerosis.(2000) *Clinical Rehabilitation* 14: 50–54.
- Simmons RD, Tribe KL y McDonald EA (2010) Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *Journal of Neurology* 257(6): 926-936
- Spielberger CD, Jacobs G, Rusell SF, Crane RS (1983) Assessment of anger: The State-Trait Anger Scale. J.N. Butcher y C.D. Spielberger (Eds.) *Advances in personality assessment* (vol. 2). Hillsdale, N.J.:Lawrence Erlbaum Associates

- Spielberger CD, Johnson EH, Russell SF, Crane RJ, Jacobs GA, Worden TJ (1985). The experience and expression of anger: Construction and validation of an Anger Expression Scale. En M.A. Chesney y R.H. Rosenman (Eds.) *Anger and hostility in cardiovascular and behavioral disorders*. Nueva York: Hemisphere/McGraw-Hill.
- Spielberger CD, Krasner S y Solomon E (1988). The experience, expression, and control of anger. En M.P. Janiesse (Eds.), *Individual differences and stress*. New York: Springer Press.
- Spielberger CD (1999) . *Professional manual for the State-Trait Anger Expression Inventory-2 (STAXI-2)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Spielberger CD, Miguel Tobal JJ, Casado MI, Cano Vindel A (2001). *Inventario de Expresión de Ira Estado Rasgo 2–STAXI 2*. Madrid: TEA.
- Staffen W, Mair A, Zauner H, et al (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 125(pt6), 1275-1282.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18, 643-662.
- Suls J, Wan CK y Costa PT, Jr (1995). Relationship of trait anger to resting blood pressure: A meta-analysis. *Health Psychology* 14(5): 444-456.
- Suls J y Bunde J (2005). Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: The problems and implications of overlapping affective dispositions. *Psychological Bulletin* 131 (2): 260-300.
- Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. (2006) Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 77(7) :830-833.
- Tabert MH, Borod JC, Tang C.Y, et al. (2001). Differential amygdala activation during emotional decision and recognition memory tasks using unpleasant words: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 39(6): 556-573.
- Tafate RC, Kassinove H y Dundin L (2002) Anger episodes in high – and low – trait anger community adult. *Journal of Clinical Psychology* 58 (12):1573-1590.
- Tang Y, Kong L, Wu F, et al. (2012) Decreased functional connectivity between the amygdala and the left ventral prefrontal cortex in treatment-naive patients with

- major depressive disorder: a restingstate functional magnetic resonance imaging study. *Psychological Medicine* 30(9):1-7.
- Tarantino S, De Ranieri C, Dionisi C, et al.(2013) Clinical features, anger management and anxiety: a possible correlation in migraine children. *The Journal of headache and pain* 14:39.
- Tao G, Datta S, He R, Nelson F, Wolinsky JS, Narayana PA.(2009) Deep Gray Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: A Tensor Based Morphometry. *Journal of the neurological sciences* 282(1-2):39-46.
- Taylor I, Butzkueven H, Litewka L, et al.(2004) Serial MRI in multiple sclerosis: a prospective pilot study of lesion load, whole brain volume and thalamic atrophy. *Journal of clinical neuroscience* 11(2):153–158
- Taylor MK, Mujica-Parodi LR, Potterat EG, et al (2009) Anger expression and stress responses in military men. *Aviation, space, and environmental medicine* 80 (11): 962-967.
- Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, et al. (2005) Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology* 65(2):280–285
- Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalbán X. (2005) Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Multiple Sclerosis* 11(2):198-202
- Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalbán X. (2006) Fatigue in Multiple Sclerosis. A longitudinal study. *Journal of Neurology* 253(11) : 1466–1470
- Testa MA y Simonson DC (1996) Assessment of quality-of-life outcomes. *The New England journal of medicine* 334(13): 835-840.
- The WHOQOL Group (1998) Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine* 28(3):551-558.
- Thomas E, Moss-Morris R y Faquhar C (2006). Coping with emotions and abuse history in women with chronic pelvic pain. *Journal of Psychosomatic Research* 60(1): 109–112.
- Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, et al. (2005) Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology* 64(6):1001–1007
- Tintoré M, Rovira A, Martínez M, et al. (2000) Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* 21(4):702–706.

- Tombaugh TN. (2006) A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of clinical neuropsychology* 21(1):53–76.
- Valsasina P, Benedetti B, Rovaris M, Sormani MP, Comi G, Filippi M (2005) Evidence for progressive gray matter loss in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 65(6):1126–1128
- Vázquez C y Sanz J. (1991) Fiabilidad y validez factorial de la versión española del Inventario de depresión de Beck. Barcelona: III Congreso de Evaluación Psicológica.
- Vernay D, Gerbaud L y Clavelou P. (2001) Qualité de vie et sclérose en plaques. *Revue Neurologique* 157(8-9 Pt2): 1139-1142.
- Visschedijk MA, Uitdehaag BM, Klein M, et al. (2004) Value of health-related quality of life to predict disability course in multiple sclerosis. *Neurology* 63(11):2046-2050.
- Ware JE Jr. (2000) SF-36 health survey update. *Spine* 25(24): 3130-3139.
- Watson D y Pennebaker, J. W. (1989). Health complaints, stress, and distress: Exploring the central role of negative affectivity. *Psychological Review* 96:234–254.
- Wegner DM y Erber R (1992). The hyperaccessibility of suppressed thoughts. *Journal of Personality and Social Psychology* 63:903–912.
- Wegner DM, Erber R, Zanakos S. (1993). Ironic processes in the mental control of mood and mood-related thought. *Journal of Personality and Social Psychology* 65:1093–1104.
- Wegner DM (1994). Ironic processes of mental control. *Psychological Review* 101:34–52.
- Williams JE, Paton CC, Siegler IC, Eigenbrodt MI, Nieto FJ, Tyroler HA (2000). Anger proneness predicts coronary heart disease risk: prospective analysis from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 101 (17): 2034-2039.
- Winkelman A, Engel C, Apel A, Zettl UF (2007) Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 254 (suppl 2): II35-II42.
- Wood B, van der Mei IAF, Ponsonby AL, et al. (2012) Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 19(2): 217-224.
- Yamouz B, Issa Z, Herpolian A, et al. (2013) Predictors of quality of life among multiple sclerosis patients: a comprehensive analysis. *European Journal of Neurology* 20(5):756-764.

Yang Y, Raine A (2009) Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Research* 174(2): 81-88

Zaznakis KK (2000) Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology* 15(2):115-136.