



REVISIÓN

Intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales para el manejo del estrés en esclerosis múltiple: aportación de intervenciones basadas en mindfulness[☆]



A. Muñoz San José^a, C. Oreja-Guevara^b, S. Cebolla Lorenzo^a, L. Carrillo Notario^a,
B. Rodríguez Vega^a y C. Bayón Pérez^{a,*}

^a Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 20 de marzo de 2015; aceptado el 16 de julio de 2015

Accesible en línea el 15 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Psicoterapia;
Intervenciones
psicosociales;
Mindfulness;
Intervenciones
cognitivo-
conductuales;
Intervenciones
basadas en
mindfulness

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Psychotherapy;

Resumen La presencia de depresión o ansiedad asociada al diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) se ha relacionado con una peor evolución de la enfermedad, con mayor número de brotes, con peor adherencia al tratamiento y una mayor disregulación del sistema inmune. Estudios recientes indican que intervenciones psicoterapéuticas dirigidas al manejo del estrés, entre ellas, intervenciones basadas en mindfulness (Mindfulness-Based Interventions, MBI), pueden mejorar la calidad de vida, la depresión, la ansiedad y la fatiga en pacientes con diagnóstico de EM. Mindfulness o *atención plena* fomenta la capacidad para observar las experiencias tal y como son y mejora la regulación emocional. Esta habilidad o actitud se aprende por entrenamiento y tiene la ventaja sobre otras intervenciones de que el efecto puede prolongarse a lo largo del tiempo al depender de la práctica personal. El objetivo del presente artículo es revisar la evidencia disponible sobre la eficacia de intervenciones psicosociales y psicoterapéuticas, específicamente MBI, en el manejo de la sintomatología ansioso-depresiva y del estrés percibido en pacientes con diagnóstico de EM.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Psychotherapeutic and psychosocial interventions for managing stress in multiple sclerosis: the contribution of mindfulness-based interventions

Abstract Depression or anxiety in multiple sclerosis (MS) has been linked to a more severe course of the disease and higher numbers of relapses, in addition to poorer treatment adherence

[☆] El trabajo ha sido presentado en el 1st International Meeting of Mindfulness (junio 2014) y ha recibido financiación a través de concesión de Ayuda Fundación Salud 2000 de Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas para el período marzo 2013- mayo 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cbayon@salud.madrid.org (C. Bayón Pérez).

Psychosocial interventions;
Mindfulness;
Cognitive-behavioural interventions;
Mindfulness-based interventions

and exacerbated immune system dysregulation. Recent investigations indicate that psychotherapeutic interventions for stress management, such as mindfulness-based interventions (MBIs), could improve quality of life, depression, anxiety, and fatigue in MS patients. Mindfulness fosters the ability to slow down and observe experiences as they truly are, which improves affect regulation. Mindfulness is acquired through training; its advantage over other psychotherapeutic interventions is that effects may remain over time, since cultivating mindfulness depends on regular practising of abilities learned during training. The objective of this article is to review the current evidence of psychotherapeutic and psychosocial interventions, including MBIs for stress management, and their beneficial effects on MS patients.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, de curso impredecible, que se caracteriza por la inflamación, desmielinización y neurodegeneración del sistema nervioso central, responsable de los síntomas de la enfermedad^{1,2}. La presentación más frecuente es la remitente-recurrente^{3,4}. La EM es la segunda causa de discapacidad en personas jóvenes después de los accidentes de tráfico, con una prevalencia elevada en Europa (100-200 por 100.000 habitantes), incluyendo España (70-100), y muy elevada en EE. UU. y Canadá (hasta 300 por 100.000), que contrasta con las bajas prevalencias en África subsahariana o el este asiático, de 2,1 y 2,2 por 100.000 habitantes respectivamente^{5,6}. La etiología de la enfermedad es desconocida y no existe en la actualidad un tratamiento curativo. El tratamiento actual se basa en la reducción del número y severidad de los brotes y en la reducción de la discapacidad. Los tratamientos modificadores de la enfermedad, que actúan sobre el sistema inmunológico y persiguen el objetivo anteriormente señalado, mejoran la evolución de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes⁷.

La depresión, fatiga y disfunción cognitiva, llamados síntomas ocultos de la EM, son frecuentes en esta población, apareciendo habitualmente de forma comórbida, solapados y directamente asociados con marcadores inflamatorios o neurodegenerativos⁸. La prevalencia de depresión a lo largo de la vida en los pacientes con EM es de alrededor del 50%⁹, frente al 15% en la población general, mientras que la prevalencia de trastornos de ansiedad es del 25%¹⁰. El diagnóstico de EM se asocia con peor bienestar subjetivo y calidad de vida¹¹ y dificultades a nivel social y en las relaciones interpersonales^{12,13}. La fatiga es uno de los síntomas más frecuentes, presente en más del 80% de los pacientes^{14,15}. Además, entre un 15-50% de pacientes refieren que la fatiga se asocia con mayor discapacidad y se ha señalado que es un buen predictor de incapacidad laboral futura^{16,17}. La fatiga disminuye la calidad de vida del paciente e influye también en su vida familiar y social. Existen varias escalas y cuestionarios que han sido validados para su medición, aunque no existen apenas tratamientos farmacológicos que la mejoren de forma sustancial¹⁸.

La alteración cognitiva se caracteriza por deterioro en determinados dominios como la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y el aprendizaje, y la afectación de los mismos se puede detectar desde estadios tempranos de la EM con sofisticadas

baterías neuropsicológicas¹⁹. De hecho, el que la disfunción neuropsicológica pueda aparecer sin ningún otro síntoma físico, se ha propuesto como un marcador muy sensible de daño cerebral²⁰. Estudios recientes muestran que la cognición social suele estar, también, afectada, lo que, a su vez, influye negativamente en los mecanismos de afrontamiento al estrés²¹⁻²³.

La presencia de depresión puede afectar a la evolución de la EM, disminuyendo la adherencia al tratamiento y agravando la disregulación del sistema inmune asociada a la enfermedad^{24,25}. El estrés y la ansiedad se han relacionado, también, con mayor frecuencia de brotes, y, por tanto, de lesiones desmielinizantes²⁶⁻³².

Estudios actuales avalan, tanto en modelos animales como humanos, que el estrés a lo largo de la vida puede alterar de forma dramática los mecanismos de homeostasis o control neurobiológicos, fundamentalmente a nivel del sistema neuroendocrino, y de los sistemas de respuesta al estrés^{33,34}. El sufrimiento emocional activa los sistemas de respuesta neuroendocrina al estrés provocando un aumento de la secreción de hormonas de estrés³⁵. Estudios recientes muestran también una asociación entre las citoquinas y la depresión. Los mecanismos propuestos son por alteración de la reactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, disminución de la regulación de los precursores de la serotonina o deterioro de la neurogénesis³⁶⁻³⁸.

Los factores sociales, psicológicos y emocionales, incluidos en el concepto de calidad de vida, deberían ser tenidos en cuenta en la evaluación de la eficacia de los tratamientos de la enfermedad^{39,40}. Las intervenciones psicoterapéuticas que ayuden a reducir el estrés y malestar emocional y la fatiga y mejoren el funcionamiento psicosocial deberían ser ofrecidas de forma rutinaria en el abordaje integral de los pacientes con EM^{41,42}.

El objetivo de este artículo es revisar la eficacia de intervenciones psicosociales y psicoterapéuticas utilizadas en pacientes con diagnóstico de EM sobre parámetros asociados al estrés. Para ello se ha realizado una búsqueda de publicaciones sobre intervenciones psicoterapéuticas, intervenciones psicosociales, intervenciones basadas en mindfulness (MBI) y manejo del estrés en las bases de datos PubMed, Cochrane y PsychInfo en los últimos 10 años. Se han tenido en cuenta publicaciones anteriores con resultados relevantes. Las referencias citadas han sido utilizadas para identificar estudios adicionales. Para la inclusión en esta revisión sistemática se han tenido en cuenta los siguientes criterios: 1) la intervención incluye entrenamiento en

habilidades psicosociales, abordaje psicoterapéutico o técnicas para el manejo del estrés, 2) la muestra del estudio está compuesta, en parte o completamente, por pacientes con diagnóstico de EM.

Intervenciones psicosociales en esclerosis múltiple

Las intervenciones psicosociales se definen como aquellas intervenciones, educativas o interactivas, cuyo objetivo es favorecer conductas saludables⁴³. Los programas de entrenamiento en ejercicio físico aparecen incluidos, en ocasiones, dentro de este grupo de intervenciones, aunque las intervenciones para favorecer el proceso de toma de decisiones o las intervenciones para el manejo del estrés son grupos más claros y han mostrado ser eficaces en la mejora de la calidad de vida, depresión y fatiga⁴⁴⁻⁴⁶. Los efectos de la rehabilitación neuropsicológica, para recuperar los déficits cognitivos en estos pacientes, parece que son débiles según los datos de lo publicado hasta la fecha⁴⁷.

Entrenamiento en ejercicio físico

Los programas de ejercicio físico en pacientes con EM han mostrado efectos beneficiosos sobre la calidad de vida, el ánimo, la fatiga, y el funcionamiento motor, incluyendo la velocidad al caminar y la distancia, el tono muscular y la coordinación⁴⁸⁻⁵³. El impacto del ejercicio físico en la progresión de la enfermedad -frecuencia de brotes y lesiones desmielinizantes-, todavía no ha sido bien estudiado. Un único estudio publicado recientemente concluye que podría influir en el curso de la enfermedad, aunque los datos aún son poco significativos⁵⁴.

Psicoeducación e información al paciente

El efecto de dar información sobre aspectos de la enfermedad al paciente ha sido evaluado en una revisión Cochrane de 2014 y se muestra que influye en un aumento del conocimiento de la enfermedad, satisfacción con la atención recibida y mejoría en la calidad de vida⁵⁵. Solo 4 de los 8 estudios incluidos en el análisis evaluaba el cambio conductual de los pacientes⁵⁶⁻⁵⁹, y solo uno de ellos demostraba efectividad sobre los brotes⁶⁰. Los pacientes que asistían a una sesión educativa, de 4 horas de duración, recibían menos tratamientos con esteroides y menos tratamientos en régimen de ingreso; las llamadas a sus médicos motivadas por dudas sobre el manejo de la enfermedad disminuyeron y, lo más llamativo, es que el grupo que había recibido la intervención educativa mostraba un número de recaídas de la enfermedad significativamente menor que el grupo control en 2 años de seguimiento⁵⁶.

Intervenciones cognitivo-conductuales

Las terapias cognitivo-conductuales (TCC) son las intervenciones psicoterapéuticas más aceptadas por la comunidad científica, con mayor investigación empírica y que han demostrado eficacia, en el tratamiento de la mayoría de los trastornos mentales, con una magnitud media del efecto,

frente al no tratamiento de 0,82, semejante a la de otros tratamientos utilizados en medicina⁶¹.

La mayor parte de la investigación sobre intervenciones cognitivo-conductuales en EM se ha centrado en el efecto sobre la sintomatología depresiva. Ensayos clínicos aleatorizados controlados muestran la eficacia de la TCC en el tratamiento de la depresión en pacientes con diagnóstico de EM, con una respuesta igual o superior a la obtenida con antidepresivos u otras intervenciones^{62,63}. Otras variables de resultado evaluadas son el uso de estrategias de afrontamiento⁴⁴, y la fatiga⁶⁴, con mejorías en ambas dimensiones tras la intervención.

Muy pocos estudios evalúan el efecto de la TCC sobre la progresión de la enfermedad⁶⁵. El grupo de Mohr et al. demostró una asociación del estrés con la actividad inflamatoria en imágenes de resonancia magnética cerebral (IRM)³⁰. El mismo grupo publicó el primer ensayo clínico controlado sobre el efecto de una intervención para el manejo del estrés sobre las imágenes desmielinizantes en IRM²⁹. Un entrenamiento individual, durante 24 semanas, en estrategias para manejo del estrés se relacionó con una disminución significativa en el número de nuevas lesiones en IRM en comparación con los pacientes en lista de espera. También se encontró que un porcentaje más elevado de los pacientes permanecían libres de lesiones durante el período de intervención. Sin embargo, los efectos desaparecían al finalizar la intervención. Además, el estudio no aclaraba si los efectos eran debidos a elementos específicos del manejo del estrés o a otros factores como la atención recibida o el apoyo social²⁹. Hasta la fecha no se han publicado estudios adicionales que aclaren estos aspectos.

Los tratamientos online, con estrategias basadas en TCC, son muy atractivos debido a su fácil accesibilidad y la posibilidad de ofrecer tratamientos individuales optimizando los recursos profesionales⁶⁶. Sin embargo, no hay estudios comparativos de esta forma de administración de TCC con las realizadas a través del teléfono, las individuales cara a cara y las grupales.

Las preguntas sobre el mecanismo último responsable del efecto terapéutico de las intervenciones psicoterapéuticas en general, y específicamente de las terapias cognitivo-conductuales, plantean si el beneficio obtenido es secundario a un cambio de conducta o estilo de vida, si tiene que ver con el apoyo y atención recibida o si está en relación con una modificación a nivel de los pensamientos y sentimientos⁴³. En los pacientes con diagnóstico de EM habría que añadir hasta qué punto el déficit cognitivo puede incidir sobre los efectos terapéuticos de estas intervenciones. Mohr et al. han mostrado que el deterioro cognitivo y un tamaño mayor de las lesiones desmielinizantes se asociaba con peores resultados en cuanto al mantenimiento de los logros alcanzados con la intervención después que cesara la misma⁶⁷.

Intervenciones basadas en mindfulness en esclerosis múltiple

Mindfulness o atención plena se define como un estado de conciencia centrado en el presente, no interpretativo ni enjuiciador, focalizando la atención en lo que surja -emociones, pensamientos, sensaciones corporales-, reconociendo y aceptando cada fenómeno mental^{68,69}. La

práctica de mindfulness ha sido incorporada como una forma de hacer consciente las reacciones automáticas y los procesos psicológicos aprendidos que, con frecuencia, contribuyen al desequilibrio emocional y la conducta disfuncional⁷⁰. La aceptación, el ser consciente y centrarse en la experiencia presente, se han identificado como los procesos de cambio o mecanismos de acción de las prácticas de mindfulness, que permiten manejar el estrés emocional⁷¹.

El objetivo del entrenamiento en mindfulness es enseñar al que lo practica a ser plenamente consciente de lo que pasa en su mente y en su cuerpo (emociones, pensamientos, sensaciones corporales) sin que nos lleve a reaccionar ni física ni mentalmente⁷². En el estado mindful de la mente se puede modular la intensidad de los recuerdos, disminuir la reactividad, generar esperanza y establecer una nueva identidad como la de ser una persona que tiene recuerdos dolorosos sin tener que ser o estar arrastrado por el dolor, la fatiga o las limitaciones físicas.

Uno de los objetivos de la práctica de mindfulness es el entrenamiento de la atención. No se trata solo de atención focalizada, sino de tener una atención relajada (conciencia sin elección) en la que los hechos mentales y las sensaciones fluyen y llegan a la conciencia, explorando la experiencia cambiante y cultivando el insight sobre uno mismo y sobre la realidad. Se potencia la capacidad de distinguir entre la experiencia sentida con todas las sensaciones primarias que nos permiten saber de ella, de las reacciones emocionales o cognitivas de segundo orden que tienen una naturaleza evaluativa «bueno, malo o neutro», una valencia afectiva «agradable, desagradable» y que suelen estar condicionadas por los recuerdos e historias pasadas. Utilizar la mente de forma plena y darse cuenta de lo que ocurre en cada instante, como si fuera la primera vez que ocurre *¿Cuáles son tus pensamientos, tus emociones, tus sensaciones corporales ahora, y ahora, y ahora...?* El diferenciar entre estos 2 modos de procesamiento facilita el desarrollo de la instancia del «yo observador»^{73,74}.

La investigación muestra que los intentos continuos para suprimir o evitar pensamientos y emociones (estrategias habituales de afrontamiento) solo sirven para aumentar la frecuencia y la intensidad de estos⁷⁵. A través de mindfulness se potencia el descentramiento y la difusión de los pensamientos, cambiando la relación con ellos. Al prestar atención a un foco, sea la respiración, el cuerpo, los sonidos etc., el individuo es consciente al mismo tiempo de las reacciones que surgen al atender al foco, es decir, se ponen en marcha procesos de supervisión de la atención o conciencia metacognitiva. La premisa central de las estrategias terapéuticas que utilizan la práctica de mindfulness se sustenta en la idea de que el estado mental de supervisión metacognitiva activa es capaz de alterar los circuitos automáticos creados por el pensamiento repetitivo⁷⁶⁻⁷⁸.

Como cualquier otra habilidad psicológica, la habilidad de mindfulness mejora con la práctica. Las técnicas de mindfulness pueden utilizarse en asociación a un tratamiento farmacológico o pueden ser uno de los componentes principales de una intervención psicoterapéutica como, por ejemplo, la terapia cognitiva basada en mindfulness⁷⁷, la terapia de reducción de estrés basada en mindfulness (Mindfulness based stress reduction, MBSR)^{79,80}, la terapia narrativa basada en mindfulness (Mindfulness based Narrative

Therapy, MBNT)⁷², la terapia dialéctico-conductual⁸¹ o la terapia de aceptación y compromiso^{75,82}.

Las MBI han ido incrementando su popularidad en el manejo de diferentes aspectos en enfermedades crónicas en los últimos 30 años⁸³. El programa de reducción de estrés basado en mindfulness (MBSR) diseñado por Kabat-Zinn es la intervención sobre la que se han publicado más estudios en condiciones médicas y de salud mental^{79,80,84,85}. Efectos neuroendocrinos, inmunológicos y neuroplásticos se han atribuido al entrenamiento de mindfulness, a través de programas MBSR, aunque la naturaleza de los mismos no ha sido explorada⁸⁶⁻⁸⁹.

El programa MBSR se desarrolla a lo largo de 8 semanas en sesiones de 2 horas y media de duración en formato grupal, y está enfocado en cultivar mindfulness a través de prácticas de meditación y hatha yoga⁹⁰. En cada sesión se realizan prácticas, se comparte la experiencia sobre lo aprendido o las dificultades y se comentan los elementos psicoeducativos sobre el estrés. Es aconsejable leer textos, poemas o utilizar metáforas durante las sesiones. MBSR enseña a los pacientes, a través de la práctica formal e informal, habilidades que le permiten: 1. centrarse en el momento presente, aceptando las experiencias o pensamientos tal y como surgen, sin afán de controlarlas; 2. abrirse a la experiencia enfatizando los aspectos emocionales y perceptivos frente a la interpretación verbal o intelectual de ellos; 3. aceptación radical de la experiencia, que incluye aceptar los elementos positivos pero también los negativos, incluyendo los sentimientos de frustración, rabia o inquietud; 4. elegir de manera activa en qué experiencias implicarse, sobre qué actuar, mirar o centrarse; 5. renunciar a la pretensión de control directo de la realidad⁹⁰.

Diversos estudios muestran que el programa de MBSR es efectivo para reducir los niveles de ansiedad y mejorar el bienestar psicológico de pacientes en situación de estrés derivado de diversas condiciones clínicas como enfermedades crónicas, cáncer, EM o fibromialgia^{83,91-93}.

Los estudios publicados sobre MBI en EM son escasos. Una revisión de 2014, a partir de los resultados de 3 estudios con un buen nivel de rigor metodológico -con un total de 183 pacientes analizados- concluye que las MBI pueden ser beneficiosas, fundamentalmente en cuanto a mejoría en parámetros de calidad de vida, salud mental (ansiedad y depresión) y algunos parámetros físicos como la fatiga⁸³. Grossman et al. han publicado un ensayo clínico en pacientes con diagnóstico de EM, en el que se compara MBSR frente al tratamiento habitual, encontrándose mejorías en calidad de vida, y reducciones en depresión y fatiga⁹⁴. En este estudio no se incluyeron variables inmunitarias, medidas neurocognitivas ni resultados en imágenes de resonancia magnética. Una de las limitaciones de este estudio es la falta de comparación de la intervención basada en mindfulness con un comparador activo, por lo que no se puede evaluar la especificidad de la intervención, y los efectos obtenidos pueden ser resultado de factores no específicos. Resultados similares se han obtenido en un estudio reciente sobre una intervención basada en mindfulness a través de Skype en pacientes con EM, encontrando mejorías en dolor, fatiga, ansiedad y depresión frente al grupo control⁹⁵. Schirda et al. asocian la existencia de habilidades que se entrenan con mindfulness -sin que haya habido entrenamiento previo necesariamente- con menor disregulación emocional y mejor calidad de vida

en pacientes con EM, hipotetizando que la disregulación emocional podría ser un síntoma clave en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en aquellos con altos niveles de sintomatología depresiva⁹⁶. Nuestro grupo de trabajo está realizando un ensayo clínico aleatorizado en el que se compara la intervención basada en mindfulness frente a una intervención psicoeducativa. Además de las variables de calidad de vida, depresión, ansiedad y fatiga, se han incluido parámetros inmunitarios para evaluar el posible efecto del entrenamiento en mindfulness sobre ellas.

Queda pendiente contestar la pregunta acerca de cuál es la relación entre la actitud mindfulness y los beneficios objetivados en variables psicológicas en pacientes con EM. Estudios recientes relacionan la disfunción cognitiva de la EM, fundamentalmente los problemas de atención sostenida y función ejecutiva, con mecanismos de afrontamiento poco saludables^{97,98}. Howells et al. han mostrado que una intervención basada en mindfulness mejora la capacidad atencional y reduce la interferencia de información no relevante, con lo que la utilización de MBI en pacientes con EM podría favorecer mecanismos de afrontamiento positivos, basados en estrategias de solución de problemas⁹⁹.

Otro aspecto relevante es que los resultados del entrenamiento en mindfulness se han relacionado con la mejora en parámetros inmunitarios, y los cambios inmunitarios se asociaron a una mejora de la sintomatología depresiva y de la calidad de vida⁹⁴. Fang et al. encontraron que los pacientes que referían mejoría en cuanto a bienestar psíquico tras asistir a un programa de MBSR de 8 semanas mostraban incremento en la actividad citolítica NK, mientras que los que no señalaban mejoría en bienestar mental no presentaban cambios en la actividad NK¹⁰⁰.

Y por último, el efecto beneficioso de la práctica de mindfulness podría estar en relación con un descenso de los niveles de cortisol, que juega un papel esencial en la modulación del estrés¹⁰¹. Mientras que las intervenciones cognitivo-conductuales han mostrado un efecto transitorio en la reducción del estrés que se mantiene mientras dura la intervención²⁹, las MBI podrían tener la ventaja de que su efecto podría mantenerse a lo largo del tiempo, ya que el énfasis se sitúa en la práctica individual y regular de las habilidades aprendidas¹⁰².

Conclusiones

La EM es una enfermedad crónica que afecta de forma negativa la calidad de vida. El estrés puede jugar un papel importante en la evolución de la enfermedad. Las intervenciones psicosociales, específicamente las MBI, dirigidas a reducir los niveles de estrés o al manejo del estrés pueden ser intervenciones beneficiosas para los pacientes con EM, asociándose con mejoría en parámetros de calidad de vida, depresión y fatiga. Es necesario realizar más investigación dirigida a evaluar posibles cambios en parámetros inmunitarios, y el potencial beneficio añadido de estas intervenciones asociadas a los diferentes tratamientos farmacológicos. Así mismo, es importante realizar estudios de coste-utilidad que promuevan la implantación de estas intervenciones en los sistemas de salud.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lassmann H. Multiple sclerosis: Lessons from molecular neuropathology. *Exp Neurol*. 2014;262.
2. Weinstock-Guttman B, Jacobs LD, Brownschidle CM, Baier M, Rea DF, Apatoff BR, et al. Multiple sclerosis characteristics in African American patients in the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult Scler*. 2003;9:293–8.
3. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46:907–11.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–86.
5. Compston A, Confavreux C. The distribution of multiple sclerosis. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2005. p. 71–112.
6. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83:1022–4.
7. Brück W, Gold R, Lund BT, Oreja-Guevara C, Prat A, Spencer CM, et al. Therapeutic decisions in multiple sclerosis: Moving beyond efficacy. *JAMA Neurol*. 2013;70:1315–24.
8. De Sa JC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: A review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;24:139–68.
9. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*. 2011;17:1276–81.
10. Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5:323–6.
11. Benito-Leon J, Morales MJ, Rivera-Navarro J, Mitchell A. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil*. 2003;25:1291–304.
12. Janssens A, van Dorn P, de Boer J, van der Meché FG, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol Scand*. 2003;108:389–95.
13. Mohr DC, Dick PP, Russo D, Pinn J, Boudewyn AC, Likosky W, et al. The psychosocial impact of multiple sclerosis: Exploring the patient's perspective. *Heal Psychol*. 1999;18:376–82.
14. Morris G, Berk M, Walder KMM. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Med*. 2015;6:28.
15. Morris G, Maes M. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and encephalomyelitis disseminata/multiple sclerosis show remarkable levels of similarity in phenomenology and neuroimmune characteristics. *BMC Med*. 2013;17:205.
16. Julian LJ, Vella LVT, Hadjimichael O, Mohr DC. Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force. *J Neurol*. 2008;255:1354–60.
17. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. North American Research Committee on Multiple Sclerosis. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: The North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Heal Qual Life Outcomes*. 2008;6:100.
18. Khan F, Amatya B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2014;15:177.

19. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13:124–7.
20. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, DeLuca J, Geurts JJ, Rombouts SA, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75:2121–8.
21. Henry A, Tourbah A, Chaunu MP, Rumbach L, Montreuil M, Bakchine S. Social cognition impairments in relapsing remitting multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17:1122–31.
22. Kraemer M, Herold M, Uekermann J, Kis B, Wiltfang J, Daum I, et al. Theory of mind and empathy in patients at an early stage of relapsing remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:1016–22.
23. Banati M, Sandor J, Mike A, Illes E, Bors L, Feldmann A, et al. Social cognition and Theory of Mind in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2010;17:426–33.
24. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1997;54:531–3.
25. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2001;58:1081–6.
26. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *BMJ Br Med J*. 2004;328:731.
27. Potagas C, Mitsonis C, Watier L, Dellatolas G, Retziou A, Mitropoulos P, et al. Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: A prospective study. *Mult Scler*. 2008;14:1262–8.
28. Heesen C, Gold SM. Don't stress about it! Is stress management a disease-modifying therapy for multiple sclerosis? *Neurology*. 2012;79:398–9.
29. Mohr DC, Lovera J, Brown T, Cohen B, Neylan T, Henry R, et al. A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS. *Neurology*. 2012;79:412–9.
30. Mohr DC, Goodkin DE, Bacchetti P, Boudewyn AC, Huang L, Marrietta P, et al. Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology*. 2000;55:55–61.
31. Golan D, Somer E, Dishon S, Cuzin-Disegni L, Miller A. Impact of exposure to war stress on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008;64:143–8.
32. Yamout B, Itani S, Hourany R, Sibaii AM, Yaghi S. The effect of war stress on multiple sclerosis exacerbations and radiological disease activity. *J Neurol Sci*. 2010;288(1-2):42–4.
33. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:434–45.
34. Nicolaides NC, Kyrtzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):6–19.
35. Maes M. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biol Psychiatry*. 1999;45:833–9.
36. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27:24–31.
37. Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, Ware CF. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: Different treatments and their effects. *J Rheumatol Suppl*. 2011;88:48–54.
38. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:722–9.
39. Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: Association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med*. 2010;33:219–27.
40. Fischer A, Heesen C, Gold SM. Biological outcome measurements for behavioral interventions in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4:217–29.
41. Plow MA, Finlayson M, Rezac M. A scoping review of self-management interventions for adults with multiple sclerosis. *PM R*. 2011;3:251–62.
42. Lejbkowitz I, Caspi O, Miller A. Participatory medicine and patient empowerment towards personalized health-care in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2012;12:343–52.
43. Heesen C, Köpke S, Kasper J, Poettgen J, Tallner A, Mohr DC, et al. Behavioral interventions in multiple sclerosis: A biopsychosocial perspective. *Expert Rev Neurother*. 2012;12:1089–100.
44. Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R. Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD004431. Review.
45. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD006036.
46. Motl RW, Goldman MD, Benedict RH. Walking impairment in patients with multiple sclerosis: Exercise training as a treatment option. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;16:767–74.
47. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD009131.
48. Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler*. 2008;14:129–35.
49. Schulz KH, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004;225(1-2):11–8.
50. Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;23:108–16.
51. Andreasen AK, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17:1041–54.
52. Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: Exercise, education, and medication. *Mult Scler Int*. 2014, 2014:798285.
53. Bansi J, Bloch W, Gamper U, Riedel S, Kesselring J. Endurance training in MS: Short-term immune responses and their relation to cardiorespiratory fitness, health-related quality of life, and fatigue. *J Neurol*. 2013;260:2993–3001.
54. Dalgas U, Stenager E. Exercise and disease progression in multiple sclerosis: Can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5:81–95.
55. Köpke S, Solari A, Khan F, Heesen C, Giordano A. Information provision for people with multiple sclerosis (protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD008757.
56. Köpke S, Kasper J, Mühlhauser I, Nübling M, Heesen C. Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: A randomized-controlled trial. *Mult Scler*. 2009;15:96–104.
57. Solari A, Martinelli V, Trojano M, Lugaes A, Granella F, Giordano A, et al. An information aid for newly diagnosed multiple sclerosis patients improves disease knowledge and satisfaction with care. *Mult Scler*. 2010;16:1393–405.

58. Prunty MC, Sharpe L, Butow P, Fulcher G. The motherhood choice: A decision aid for women with multiple sclerosis. *Patient Educ Couns.* 2008;71:108–15.
59. Young FK, Brooks BR. Patient teaching manuals improve retention of treatment information—a controlled clinical trial in multiplesclerosis. *J Neurosci Nurs.* 1986;18:26–8.
60. Köpke S, Kern S, Ziemssen T, Berghoff M, Kleiter I, Marziniak M, et al. Evidence-based patient information programme in early multiple sclerosis: A randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:411–8.
61. Lambert MJ, Bergin AE. The effectiveness of psychotherapy. En: Bergin AE, Garfield SLE, editores. *Handbook of psychotherapy and behavior change.* 4th ed. New York: Wiley; 1994. p. 143–89.
62. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol.* 2001;69:942–9.
63. Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med.* 2003;65:542–7.
64. Van Kessel K, Moss-Morris R, Willoughby E, Chalder T, Johnson MH, Robinson E. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosom Med.* 2008;70:205–13.
65. Reynard AK, Sullivan AB, Rae-Grant A. A systematic review of stress-management interventions for multiple sclerosis patients. *Int J MS Care.* 2014;16:140–4. Fall.
66. Harrison V, Proudfoot J, Wee PP, Parker G, Pavlovic DH, Manicavasagar V. Mobile mental health: Review of the emerging field and proof of concept study. *J Ment Heal.* 2011;20:509–24.
67. Mohr DC, Epstein L, Luks TL, Goodkin D, Cox D, Goldberg A. Brain lesion volume and neuropsychological function predict efficacy of treatment for depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol.* 2003;71:1017–24.
68. Bishop SR, Lau M, Shapiro SL, Carlson L, Anderson ND, Carmody J, et al. Mindfulness: A proposed operational definition. *Clin Psychol Sci Pract.* 2004;11:230–41.
69. Kabat-Zinn J. Mindfulness based interventions in context: Past, present and future. *Clin Psychol Sci Pract.* 2003;10:144–56.
70. Williams JM. Mindfulness and psychological process. *Emotion.* 2010;10:1–7.
71. Germer C, Siegel R, Fulton P. *Mindfulness and psychotherapy.* New York: Guilford Press; 2005.
72. Rodríguez Vega B, Fernández Liria A. *Terapia narrativa basada en atención plena para la depresión.* Bilbao: Desclee de Brouwer; 2012.
73. Chambers R, Lo BC, Allen NB. The impact of intensive mindfulness training on attentional control, cognitive style and affect. *Cognit Ther Res.* 2008;33:302–22.
74. Farb NAS, Segal ZV, Mayberg H, Bean J, Mc-Keon D, Fatima Z, et al. Attending to the present: Mindfulness meditation reveals distinct neural modes of self-reference. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2007;2:313–22.
75. Hayes SC, Wilson KG, Gifford EV, Follette VM, Strosahl K. Experimental avoidance and behavioral disorders: A functional dimensional approach to diagnosis and treatment. *J Consult Clin Psychol.* 1996;64:1152–68.
76. Cebolla A, Miró Barrachina MT. The effects of mindfulness-based cognitive therapy. *Psychol Spain.* 2009;13:9–16.
77. Segal ZV, Williams MG, Teasdale JD. *Mindfulness based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse.* New York: The Guilford Press; 2002.
78. Teasdale JD, Segal ZV, Williams JM, Ridgeway VA, Soulsby JM, Lau MA. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulnessbased cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68:615–23.
79. Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burncy R, Sellers W. Four-year follow-up of a meditation-based program for the self-regulation of chronic pain: Treatment outcomes and compliance. *Clin J Pain.* 1986;2:159–774.
80. Miller JJ, Fletcher K, Kabat-Zinn J. Three-year follow-up and clinical implications of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention in the treatment of anxiety disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 1995;17:192–200.
81. Linehan MM. Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder. Theory and method. *Bull Menn Clin.* 1987;51:261–76.
82. Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, Masuda A, Lillis J. Acceptance and commitment therapy: Model, processes and outcomes. *Behav Res Ther.* 2006;44:1–25.
83. Simpson R, Booth J, Lawrence M, Byrne S, Mair F, Mercer S. Mindfulness based interventions in multiple sclerosis - a systematic review. *BMC Neurol.* 2014;14.
84. Piet J, Hougaard E. The effect of mindfulness-based cognitive therapy for prevention of relapse in recurrent major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2011;31:1032–40.
85. Lawrence M, Booth J, Mercer S, Crawford E. A systematic review of the benefits of mindfulness-based interventions following transient ischemic attack and stroke. *Int J Stroke.* 2013;8:465–74.
86. Robinson FP, Mathews HL, Witek-Janusek L. Psycho-endocrine-immune response to mindfulness-based stress reduction in individuals infected with the human immunodeficiency virus: A quasiexperimental study. *J Altern Complement Med.* 2003;9:683–94.
87. Davidson RJ, Kabat-Zinn J, Schumacher J, Rosenkranz M, Muller D, Santorelli SF, et al. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosom Med.* 2003;65:564–70.
88. Carlson LE, Speca M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29:448–74.
89. Hölzel BK, Lazar SW, Gard T, Schuman-Olivier Z, Vago DR, Ott U. How does mindfulness meditation work? Proposing mechanisms of action from a conceptual and neural perspective. *Perspect Psychol Sci.* 2011;6:537–59.
90. Kabat-Zinn J. *Full catastrophe living: Using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness.* New York: Delacourt; 1990.
91. Bohlmeijer E, Prenger R, Taal E, Cuijpers P. The effects of mindfulness-based stress reduction therapy on mental health of adults with a chronic medical disease: A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2010;68:539–44.
92. Cramer H, Lauche R, Paul A, Dobos G. Mindfulness-based stress reduction for breast cancer—a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol.* 2012;19:e343–52.
93. Lauche R, Cramer H, Dobos G, Langhorst J, Schmidt S. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res.* 2013;75:500–10.
94. Grossman P, Kappos L, Gensicke H, D'Souza M, Mohr DC, Penner IK, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: A randomized trial. *Neurology.* 2010;75:1141–9.
95. Bogosian A, Chadwick P, Windgassen S, Norton S, McCrone P, Mosweu I, et al. Distress improves after mindfulness training for progressive MS: A pilot randomised trial. *Mult Scler.* 2015.
96. Schirda B, Nicholas JA, Prakash RS. Examining trait mindfulness, emotion dysregulation, and quality of life in multiple sclerosis. *Heal Psychol.* 2015.

97. Goretti B, Portaccio E, Zipoli V, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, et al. Impact of cognitive impairment on coping strategies in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112: 127–30.
98. Goretti B, Portaccio E, Zipoli V, Razzolini L, Amato MP. Coping strategies, cognitive impairment, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2010;31(Suppl 2):S227–30.
99. Howells FM, Ives-Deliperi VL, Horn NR, Stein DJ. Mindfulness based cognitive therapy improves frontal control in bipolar disorder: A pilot EEG study. *BMC Psychiatry.* 2012; 29:15.
100. Fang CY, Reibel DK, Longacre ML, Rosenzweig S, Campbell DE, Douglas SD. Enhanced psychosocial well-being following participation in a mindfulness-based stress reduction program is associated with increased natural killer cell activity. *J Altern Complement Med.* 2010;16:531–8.
101. Brand S, Holsboer-Trachsler E, Naranjo JR, Schmidt S. Influence of mindfulness practice on cortisol and sleep in long-term and short-term meditators. *Neuropsychobiology.* 2012;65:109–18.
102. Kahl KG, Winter L, Schweiger U. The third wave of cognitive behavioural therapies: What is new and what is effective? *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25:522–8.