

Alicia Monreal Bartolomé

Eficacia de una terapia psicológica
de baja intensidad aplicada con el
apoyo de internet en pacientes
con multimorbilidad en el ámbito
de atención primaria: un ensayo
clínico controlado aleatorizado

Director/es

García Campayo, José Javier
Navarro Gil, María Teresa

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EFICACIA DE UNA TERAPIA PSICOLÓGICA DE
BAJA INTENSIDAD APLICADA CON EL APOYO DE
INTERNET EN PACIENTES CON
MULTIMORBILIDAD EN EL ÁMBITO DE ATENCIÓN
PRIMARIA: UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO
ALEATORIZADO

Autor

Alicia Monreal Bartolomé

Director/es

García Campayo, José Javier
Navarro Gil, María Teresa

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2022



**EFICACIA DE UNA TERAPIA PSICOLÓGICA DE BAJA INTENSIDAD APLICADA
CON EL APOYO DE INTERNET EN PACIENTES CON MULTIMORBILIDAD EN EL
ÁMBITO DE ATENCIÓN PRIMARIA: UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO
ALEATORIZADO**

Alicia Monreal Bartolomé



Universidad
Zaragoza

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

EFICACIA DE UNA TERAPIA PSICOLÓGICA DE
BAJA INTENSIDAD APLICADA CON EL APOYO DE
INTERNET EN PACIENTES CON
MULTIMORBILIDAD EN EL ÁMBITO DE
ATENCIÓN PRIMARIA: UN ENSAYO CLÍNICO
CONTROLADO ALEATORIZADO

Directores

Javier García Campayo
M^a Teresa Navarro Gil

Autora

Alicia Monreal Bartolomé

2021/2022
Zaragoza

DR. JAVIER GARCÍA CAMPAYO

Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que la investigación que se expone en la Memoria:

Eficacia de una terapia psicológica de baja intensidad aplicada con el apoyo de internet en pacientes con multimorbilidad en el ámbito de atención primaria: un ensayo clínico controlado aleatorizado,

presentada por la doctoranda **Alicia Monreal Bartolomé**, para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, ha sido realizada bajo mi dirección en todas las etapas, reflejando con toda fidelidad los resultados obtenidos. Tras haber revisado esta Memoria, la encuentro conforme para ser presentada, defendida en acto público y juzgada por el Tribunal que al efecto se designe.

Lo que firmo en Zaragoza, a 15 de marzo de 2022

Fdo. Dr. Javier García Campayo

DRA. M^a TERESA NAVARRO GIL

Profesora Ayudante Doctor de la Facultad de Educación de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que la investigación que se expone en la Memoria:

Eficacia de una terapia psicológica de baja intensidad aplicada con el apoyo de internet en pacientes con multimorbilidad en el ámbito de atención primaria: un ensayo clínico controlado aleatorizado,

presentada por la doctoranda **Alicia Monreal Bartolomé**, para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, ha sido realizada bajo mi dirección en todas las etapas, reflejando con toda fidelidad los resultados obtenidos. Tras haber revisado esta Memoria, la encuentro conforme para ser presentada, defendida en acto público y juzgada por el Tribunal que al efecto se designe.

Lo que firmo en Zaragoza, a 16 de marzo de 2022

Fdo. Dra. M^a Teresa Navarro Gil

*“Nada en la vida es para ser temido,
es sólo para ser comprendido.
Ahora es el momento de entender más,
de modo que podamos temer menos.”*

Marie Curie

AGRADECIMIENTOS

Al concluir esta maravillosa etapa de mi vida, quiero extender un profundo agradecimiento a quienes la hicieron posible, aquellos que me acompañaron en el camino y siempre fueron inspiración, apoyo y seguridad.

En primer lugar, me gustaría comenzar agradeciendo a mis directores de tesis, el Dr. Javier García Campayo y la Dra. M^a Teresa Navarro Gil, por haber confiado en mí para realizar este trabajo, por su gran sabiduría, optimismo, paciencia, generosidad y, sobretodo, su gran apoyo, o mejor dicho “apoyo total”, esas palabras que te quitaban kilos de encima cuando las escuchabas o leías en los momentos de mayor inseguridad. No podría haber tenido mejores mentores.

En segundo lugar, me gustaría agradecer al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y a la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), por haberme concedido un contrato predoctoral PFIS (PI17/00180) a través del Programa Estatal de Promoción del Talento y su Empleabilidad en I+D+I en el Subprograma de Formación de Contratos Predoctorales de Formación en Investigación en Salud. Dicho contrato ha dado lugar a la presente tesis doctoral y ha permitido mi dedicación a tiempo completo a este proyecto y el comienzo de mi carrera investigadora. Espero que sigan posibilitando que otras personas puedan sentirse tan afortunadas como yo. Por último, me gustaría agradecer también a la Escuela de Doctorado en Medicina de la Universidad de Zaragoza, por haberme permitido entrar al programa de doctorado y por su apoyo durante estos casi 5 años.

Gracias a todas las personas que se prestaron voluntariamente a participar en este proyecto, desde los médicos que creyeron en él y trabajaron y dedicaron tiempo del que ni disponían para ayudar a sus pacientes y aportar conocimiento en esta área, hasta los pacientes que confiaron su salud en nuestras manos y pusieron todo su esfuerzo durante el tratamiento. Gracias.

No podría olvidarme de los Dres. Ana Rosa Delgado y Gerardo Prieto, de la Universidad de Salamanca, que me abrieron las puertas al campo de la investigación y me animaron a adentrarme en este mundo, tan duro a veces, pero tan apasionante y enriquecedor.

También quiero dar las gracias a la Dra. Yolanda López del Hoyo, por haber sido como mi segunda tutora todos estos años, por su disposición y por ayudarme y formarme, por confiar en mí, por resolver tantas dudas y orientarme tan bien. Ha sido realmente enriquecedor tenerme a mi lado durante esta etapa.

Y cómo no, a todos los compañeros del equipo de Arrabal, por su gran ayuda, por trabajar y colaborar en cada proyecto de tesis como si fuese el suyo propio. Por los momentos compartidos, tanto dentro como fuera de la unidad de investigación. Por las grandes personas que he conocido allí y que ahora puedo llamar amigas.

A mis “Chicas valientes”, por estar ahí siempre, desde peques, y por muchos años más de compartir momentos, de hacer el ridículo juntas, y sobretodo reírnos hasta llorar. A mis “Neuronitas” y “Cholitas montañeras” por más aventuras juntas, ¡la selva y los bailoteos nos esperan! A “Escalada bonita” habéis sido un gran apoyo, sobretodo en la recta final, cuando mi único respiro era ir a Bulderland y darlo todo con vosotros, espero que esta reciente amistad dure muchos años.

Y, por último, a mi familia, a mi padre, por su apoyo y por sentirse tan orgulloso de mí. A mi hermana, por estar siempre, por animarme y creer en mí más incluso de lo que yo misma lo hacía. A mi madre, por su apoyo incondicional, su fortaleza, constancia y esfuerzo en todo lo que hace, por ser un ejemplo siempre, y por aguantarme todos estos días y tratar de que lo llevara lo mejor posible, animándome y aconsejándome.

Gracias a todos.

En coherencia con el valor asumido de la igualdad de género, todas las denominaciones que en esta tesis doctoral hacen referencia a pacientes, personas, o participantes, y se mencionan en género masculino, cuando no se hayan sustituido por términos genéricos, se entenderán hechas indistintamente en género femenino o masculino.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
CAPÍTULO 1: LA MULTIMORBILIDAD EN ATENCIÓN PRIMARIA	5
1.1. Aclarando conceptos: Concepto de multimorbilidad	8
1.2. Estado de la cuestión: Prevalencia, incidencia, consecuencias y costes de la multimorbilidad	12
1.2.1. Prevalencia de la multimorbilidad	12
1.2.2. Incidencia de la multimorbilidad	15
1.2.3. Consecuencias de la multimorbilidad	16
1.2.4. Costes de la multimorbilidad	18
1.3. El tratamiento de la multimorbilidad en Atención Primaria	20
1.4. La depresión como núcleo de la multimorbilidad en Atención Primaria	25
CAPÍTULO 2: DEPRESIÓN	27
2.1. Concepto de depresión y diagnóstico	27
2.2. Estado de la cuestión: prevalencia e incidencia, factores de riesgo, e impacto personal, social y económico de la depresión	34
2.2.1. Prevalencia e incidencia.....	34
2.2.2. Factores de riesgo	36
2.2.3. Impacto personal, social y económico de la depresión	41
2.3. Tratamientos basados en la evidencia para la depresión	42
2.3.1. Tratamientos farmacológicos	43
2.3.2. Tratamientos somáticos.....	46
2.3.1. Tratamientos psicológicos	47
2.4. Implementación de los tratamientos en la práctica clínica en AP	52
CAPÍTULO 3: DEPRESIÓN Y MULTIMORBILIDAD	57
3.1. Multimorbilidad entre depresión y diabetes	59
3.1.1. Estado de la cuestión	59
3.1.2. Tratamiento de la multimorbilidad entre depresión y diabetes tipo 2.....	63
3.2. Multimorbilidad entre depresión y dolor crónico	70
3.2.1. Estado de la cuestión	70
3.2.2. Tratamiento de la multimorbilidad entre depresión y dolor lumbar crónico.....	73
3.3. Tratamientos basados en la evidencia para la multimorbilidad en depresión	79
CAPÍTULO 4: JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS	89
4.1. Justificación	89
4.2. Objetivos	91
4.2.1. Objetivo general/principal	91
4.2.2. Objetivos específicos/secundarios.....	91
4.3. Hipótesis	92
4.3.1. Hipótesis principal.....	92
4.3.2. Hipótesis secundarias	92

CAPÍTULO 5: MÉTODO	95
5.1. Diseño del ensayo clínico	95
5.2. Reclutamiento y selección de la muestra	95
5.3. Aleatorización, asignación y enmascaramiento	97
5.4. Protocolos de intervención	98
5.4.1. Intervención psicológica mixta con el apoyo de Internet	98
5.4.2. iTAU en Atención Primaria.....	106
5.5. Variables e instrumentos de medida	107
5.5.1. Instrumentos.....	107
5.5.2. Variables de resultado principal	107
5.5.3. Variables de resultados secundarios.....	109
5.6. Procedimiento	113
5.7. Aspectos éticos	114
5.8. Estrategia de análisis	115
CAPÍTULO 6: RESULTADOS	117
6.1. Flujo de los participantes y adherencia a las sesiones	117
6.2. Descripción de las variables demográficas y clínicas	120
6.3. Eficacia intergrupo respecto a los resultados principales y secundarios	123
6.3.1. Resultados variables principales	123
6.3.2. Resultados variables secundarias	132
6.4. Eficacia intragrupo respecto a los resultados principales y secundarios	139
6.4.1. Resultados variables principales	139
6.4.2. Resultados variables secundarias	142
6.5. Análisis dosis-respuesta sobre las variables principales	143
6.6. Variables individuales y de usabilidad y su capacidad de predicción de la mejora de las variables principales	145
6.7. Evolución durante el tratamiento de las variables PHQ-9 y PANAS	147
6.8. Pacientes con mejoras clínicas en las variables principales	148
CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN	149
7.1. Objetivo principal	149
7.2. Objetivos secundarios	153
7.3. Hipótesis	157
7.4. Fortalezas del estudio	159
7.5. Limitaciones del estudio	163
7.6. Líneas futuras de investigación	164
CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES	167
CHAPTER 9: CONCLUSIONS	171
REFERENCIAS	174

ANEXOS.....	207
ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	207
ANEXO II. TRÍPTICO PARA EL PACIENTE.....	211
ANEXO III. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	213
ANEXO IV. LLAMADA DE APOYO SEMANAL.....	215
ANEXO V. LLAMADA POR AGRAVAMIENTO DE SÍNTOMAS O RIESGO DE SUICIDIDO	217

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos del trastorno de depresión mayor según el DSM-5.....	29
Tabla 2. Especificadores del trastorno de depresión mayor según el DSM-5.....	30
Tabla 3. Criterios diagnósticos del trastorno de depresión persistente o distimia del DSM-5.31	
Tabla 4. Resumen de los datos epidemiológicos de la depresión.....	36
Tabla 5. Principales clases de antidepresivos en orden de aparición, aportaciones y desventajas de los mismos.....	43
Tabla 6. Tratamiento farmacológico basado en el perfil clínico.....	45
Tabla 7. Suplementos nutricionales en la depresión.....	46
Tabla 8. Indicaciones de la TEC en los trastornos del estado de ánimo.....	47
Tabla 9. Principales psicoterapias empleadas en el tratamiento del TDM.....	49
Tabla 10. Estilos de vida saludables en los trastornos del estado de ánimo.....	51
Tabla 11. Puntos fuertes y débiles de las TIC en relación con la intervención presencial.....	54
Tabla 12. Prevalencia de enfermedades médicas crónicas en adultos con TDM.....	58
Tabla 13. Resumen de los resultados encontrados en las distintas revisiones sistemáticas y/o metaanálisis de intervenciones psicológicas sobre la DM.....	67
Tabla 14. Resumen de los resultados encontrados en revisiones sistemáticas y/o metaanálisis de tratamientos sobre el dolor lumbar crónico.....	76
Tabla 15. Recomendaciones para el manejo de la depresión con enfermedades médicas comórbidas.....	79
Tabla 16. Resumen de revisiones sistemáticas y metaanálisis en multimorbilidad específica (depresión y otras enfermedades crónicas) y en modelos de atención a la multimorbilidad general.....	82
Tabla 17. Criterios de inclusión y exclusión.....	96
Tabla 18. Variables de estudio.....	112
Tabla 19. Características sociodemográficas basales de los participantes de la muestra total, en función de las condiciones experimentales y de la enfermedad médica crónica.....	121
Tabla 20. Características clínicas basales.....	122
Tabla 21. Análisis intergrupos pre-seguimientos para resultados de las variables primarias y secundarias (Enfoque ITT).....	127

Tabla 22. Evolución intragrupo de la condición intervención y control para los resultados de las variables primarias (Enfoque ITT).....	139
Tabla 23. Evolución intragrupo de la condición intervención y control para los resultados de las variables secundarias (Enfoque ITT).....	143
Tabla 24. Análisis dosis respuesta sobre las variables principales.....	145
Tabla 25. Variable individual explicativa de la mejora en el nivel de depresión.....	146
Tabla 26. Variable de usabilidad explicativa de la mejora en el nivel de la intensidad del dolor.....	146

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Principales causas de defunción en el mundo y en los países de ingresos bajos.....	7
Figura 2. Principios Ariadne.....	24
Figura 3. Mecanismos que explican la correlación de trastornos afectivos y comorbilidades médicas.....	26
Figura 4. Continuo entre salud mental y los trastornos de salud mental.....	28
Figura 5. Prevalencia de la depresión a nivel mundial en los últimos 30 años.....	34
Figura 6. Factores biopsicosociales y de estilo de vida que actúan en la etiología y patogénesis de los trastornos del estado de ánimo.....	40
Figura 7. Depresión en adultos: elección de un tratamiento de primera línea.....	48
Figura 8. Recomendaciones terapéuticas para el manejo de la depresión según el Modelo Escalonado o <i>stepped-care</i>	53
Figura 9. Pirámide de organización de servicios de la OMS para una combinación óptima de servicios de salud mental.....	55
Figura 10. Prevalencia del TDM en pacientes con enfermedades médicas crónicas.....	59
Figura 11. Posibles mecanismos fisiopatológicos y conductuales que relacionan la depresión y la DM2.....	63
Figura 12. Relación entre la depresión y el dolor crónico.....	73
Figura 13. La importancia de dormir bien y su relación con las distintas variables de enfermedad.....	101
Figura 14. La importancia de estar activo y realizar actividades.....	102
Figura 15. Vista de la plataforma.....	105
Figura 16. Módulos y sesiones presenciales que componen el programa.....	106
Figura 17. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.....	118
Figura 18. Cumplimentación de las evaluaciones en los momentos pre-intervención y en los seguimientos, en función de las condiciones experimentales (%).....	119
Figura 19. Evolución del resultado de depresión (PHQ-9) en cada condición.....	124
Figura 20. Evolución del resultado de HbA1c en cada condición.....	126
Figura 21. Evolución del resultado de intensidad del dolor (FPS-R) en cada condición.....	129

Figura 22. Evolución del resultado de discapacidad asociada al dolor (Roland-Morris) en cada condición.....	130
Figura 23. Evolución del resultado de la variable de composite en cada condición.....	131
Figura 24. Evolución del resultado de afecto positivo (PANAS) en cada condición.....	133
Figura 25. Evolución del resultado de afecto negativo (PANAS) en cada condición.....	134
Figura 26. Evolución del resultado de salud física autopercebida (SF-12).....	135
Figura 27. Evolución del resultado de salud mental autopercebida (SF-12).....	136
Figura 28. Evolución del resultado de calidad de vida (EuroQol-5) en cada condición.....	137
Figura 29. Evolución del resultado de la apertura hacia el futuro (OFS) en cada condición....	138
Figura 30. Evolución durante el tratamiento de las variables PHQ-9, PANAS y opinión de los módulos.....	147
Figura 31. Pacientes con mejoras clínicas en las variables principales.....	148
Figura 32. Principales elementos que han demostrado su eficacia en estudios de multimorbilidad.....	162

GLOSARIO DE SIGLAS

- ADA:** *American Diabetes Association* (Asociación Americana de Diabetes)
- AES:** *Advanced Encryption Standard* (Estándar de Encriptación Avanzada)
- ANOVA:** Análisis de la Varianza
- ANCOVA:** Análisis de la Covarianza
- AP:** Atención Primaria
- APVLP:** Años Potenciales de Vida Laboral Perdidos
- ATC:** Antidepresivo Tricíclico
- CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades
- CBASP:** Sistema de Análisis Cognitivo Conductual de Psicoterapia
- CONSORT:** *Consolidated Standards of Reporting Trials*
- DAC:** Diario de Activación Comportamental
- DM:** Diabetes Mellitus
- DM1:** Diabetes Mellitus tipo 1
- DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2
- DSM:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales)
- DT:** Desviación Típica
- EQ-5D:** EuroQol-5D
- ECA:** Ensayo Controlado Aleatorio
- ECP:** Estimulación Cerebral Profunda
- ECTD:** Estimulación Transcraneal por Corriente Continua
- EMTr:** Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva
- ENV:** Estimulación del Nervio Vago
- GPs:** General Practitioners
- HbA1c:** Hemoglobina glicosilada
- IC:** Intervalo de Confianza
- IP:** Incapacidad Permanente
- IPE:** Intervención Psicoeducativa
- ISRS:** Antidepresivos Inhibidores de la Recaptación de Serotonina
- ITT:** Intention To Treat
- TIC:** Tecnologías de la Información y la Comunicación
- IDF:** *International Federation of diabetes* (Federación Internacional de Diabetes)
- iTAU:** *improved Treatment As Usual* (Tratamiento Habitual Mejorado)
- MBCT:** *Mindfulness-Based Cognitive Therapy* (Terapia Cognitiva Basada en Mindfulness)
- MBSR:** *Mindfulness-Based Stress Reduction* (Reducción del Estrés Basado en Mindfulness)
- MINI:** Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
- MF:** Médico de Familia
- MM2+:** Multimorbilidad con dos o más condiciones crónicas.
- MM3+:** Multimorbilidad con tres o más enfermedades crónicas

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence* (Instituto Nacional de Excelencia Clínica)
OFS: *Openness to the Future Scale* (Escala de Apertura hacia el Futuro)
OMS: Organización Mundial de la Salud
OOP: *Out-Of-Pocket expense* (Costes de bolsillo)
OR: Odd Ratio
PAS: Presión Arterial Sistólica
PANAS: *Positive and Negative Affective Schedule* (Escala de Afecto Positivo y Negativo)
PHQ-9: *Patient Health Questionnaire* (Cuestionario de Salud del Paciente)
PIB: Producto Interior Bruto
SF-12: *12 Item Short Form Survey*
TA: Terapia de Apoyo
TAU: Treatment as Usual (Tratamiento habitual)
TCC: Terapia Cognitivo-Conductual
TDM: Trastorno Depresivo Mayor
TDP: Trastorno Depresivo Persistente o distimia
TE: Tamaño de Efecto
TEC: Terapia Electro Convulsiva
TIP: Terapia Interpersonal
TRP: Terapia de Resolución de Problemas
WHO: *World Health Organization*

RESUMEN

Antecedentes: La multimorbilidad es un fenómeno altamente prevalente cuya presencia conlleva un importante impacto físico, psicológico y económico, dificulta la búsqueda de ayuda, el diagnóstico, la calidad de la atención recibida y el tratamiento y la adherencia al mismo. Sin embargo, queda mucho trabajo por hacer, en especial en el campo de las intervenciones en multimorbilidad, lo cual supone un reto para el sistema sanitario actual. El presente estudio propone evaluar la eficacia de una intervención puntera y novedosa, que contiene elementos principales que han demostrado su eficacia en estudios previos, aplicada a través de las Tecnologías de la Información y la Comunicación en Atención Primaria (AP), en un trastorno especialmente de gran prevalencia, incapacidad, pérdida de calidad de vida y costes sanitarios, como es la multimorbilidad entre depresión y diabetes mellitus tipo 2 o lumbalgia crónica.

Método: Se trató de un ensayo clínico multicéntrico controlado y aleatorizado en dos grupos paralelos. Los pacientes con depresión leve o moderada y diabetes mellitus tipo 2 o lumbalgia crónica incluidos en el estudio fueron asignados al azar entre las dos condiciones experimentales: a) intervención psicológica de baja intensidad aplicada a través de un modelo mixto (de forma presencial y a través de las TIC) + tratamiento habitual mejorado ('Intervención + iTAU') (n = 93); b) tratamiento habitual mejorado ('iTAU') (n = 90). La muestra estuvo compuesta por 183 pacientes reclutados en AP, que fueron evaluados al inicio del estudio, y en dos seguimientos a los 3 y 6 meses desde el comienzo del mismo. La gravedad de la depresión (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), la intensidad del dolor (Faces Pain Scale-Revised, FPS-R), la discapacidad asociada al dolor (Escala de Roland-Morris), la hemoglobina glicosilada (Hb1Ac), y una variable de composite (puntuación agregada de las anteriores), fueron las variables de resultado principales del estudio. Además, también se evaluaron otros resultados secundarios como: afecto positivo y negativo (PANAS); calidad de vida (SF-12); apertura hacia el futuro (OFS); y calidad de vida (EQ-5D).

Resultados: Los pacientes de la condición 'Intervención + iTAU' mostraron mejoras significativas en la gravedad de la depresión, en comparación al grupo control 'iTAU', en ambos seguimientos ($p < ,001$). Se alcanzaron resultados similares en la variable de composite y las variables secundarias de afecto negativo y positivo (PANAS),

salud física y mental (SF-12) y apertura hacia el futuro (OFS). Sin embargo, la discapacidad asociada al dolor (Roland-Morris), la intensidad del dolor (FPS-R) y la calidad de vida (EQ-5D) mostraron mejoras significativas respecto al grupo 'iTAU' en el primer seguimiento, pero estas mejoras no se mantuvieron en el seguimiento a 6 meses. No se consiguieron mejoras significativas en las variables de control de la diabetes, como la Hb1Ac, en ambas condiciones experimentales en ningún seguimiento. Finalmente, las variables individuales y de usabilidad que mejor predijeron las mejoras en las variables principales fueron el nivel basal de gravedad de la depresión y la opinión media de los módulos.

Conclusiones: El presente estudio de investigación respalda la eficacia de una intervención psicológica de baja intensidad aplicada de forma mixta, presencialmente y a través de Internet, en la multimorbilidad en AP. Se alienta a continuar con esta línea de investigación que nos permita confirmar los resultados y conclusiones alcanzadas en este trabajo académico y contrastar aquellas hipótesis o análisis que no han podido examinarse adecuadamente. Asimismo, se anima a analizar la implementación de este tipo de intervenciones en la práctica clínica habitual, lo cual permitiría su posterior inclusión en las Guías Clínicas de tratamiento de la multimorbilidad en AP y en todo el sistema sanitario.

ABSTRACT

Background: Multimorbidity is a highly prevalent phenomenon whose presence entails a significant physical, psychological and economic impact, hinders help-seeking, diagnosis, quality of care received and treatment, and adherence to treatment. However, much work remains to be done, especially in the field of multimorbidity interventions, which is a challenge for the current healthcare system. The present study proposes to evaluate the efficacy of a cutting-edge and novel intervention, which contains main elements that have demonstrated their efficacy in previous studies, applied through Information and Communication Technologies in Primary Care (PC), in a disorder of especially high prevalence, disability, loss of quality of life and health costs, such as multimorbidity between depression and type 2 diabetes mellitus or chronic low back pain.

Method: This was a multicenter randomized controlled clinical trial in two parallel groups. The patients with mild or moderate depression and type 2 diabetes mellitus or chronic low back pain included in the study were randomized among the two experimental conditions: a) low intensity psychological intervention applied through a mixed model (face-to-face and through ICT) + improved treatment as usual ('Intervention + iTAU') (n = 93); b) improved treatment as usual ('iTAU') (n = 90). The sample consisted of 183 patients recruited in PC, who were assessed at baseline, and at two follow-ups at 3 and 6 months from the start of the study. Depression severity (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), pain intensity (Faces Pain Scale-Revised, FPS-R), pain-associated disability (Roland-Morris Scale), glycosylated hemoglobin (Hb1Ac), and a composite variable (aggregate score of the above) were the main outcome variables of the study. In addition, other secondary outcomes such as: positive and negative affect (PANAS); quality of life (SF-12); openness to the future (OFS); and quality of life (EQ-5D) were also assessed.

Results: Patients in the 'Intervention + iTAU' condition showed significant improvements in depression severity, compared to the 'iTAU' control group, at both follow-ups ($p < ,001$). Similar results were achieved in the composite variable and the secondary variables negative and positive affect (PANAS), physical and mental health (SF-12) and openness to the future (OFS). However, pain-associated disability (Roland-

Morris), pain intensity (FPS-R) and quality of life (EQ-5D) showed significant improvements compared to the 'iTAU' group at first follow-up, but these improvements were not sustained at 6-month follow-up. No significant improvements in diabetes control variables, such as Hb1Ac, were achieved in both experimental conditions at either follow-up. Finally, the individual and usability variables that best predicted improvements in the main variables were baseline level of depression severity and mean module opinion.

Conclusions: The present research study supports the efficacy of a low-intensity psychological intervention applied in a mixed method, face-to-face and via the Internet, in multimorbidity in PC. We encourage the continuation of this line of research to confirm the results and conclusions reached in this academic work and to contrast those hypotheses or analyses that have not been adequately examined. Likewise, we strongly recommend to analyze the implementation of this type of intervention in routine clinical practice, which would allow its subsequent inclusion in the Clinical Guidelines for the treatment of multimorbidity in PC and in the entire health care system.

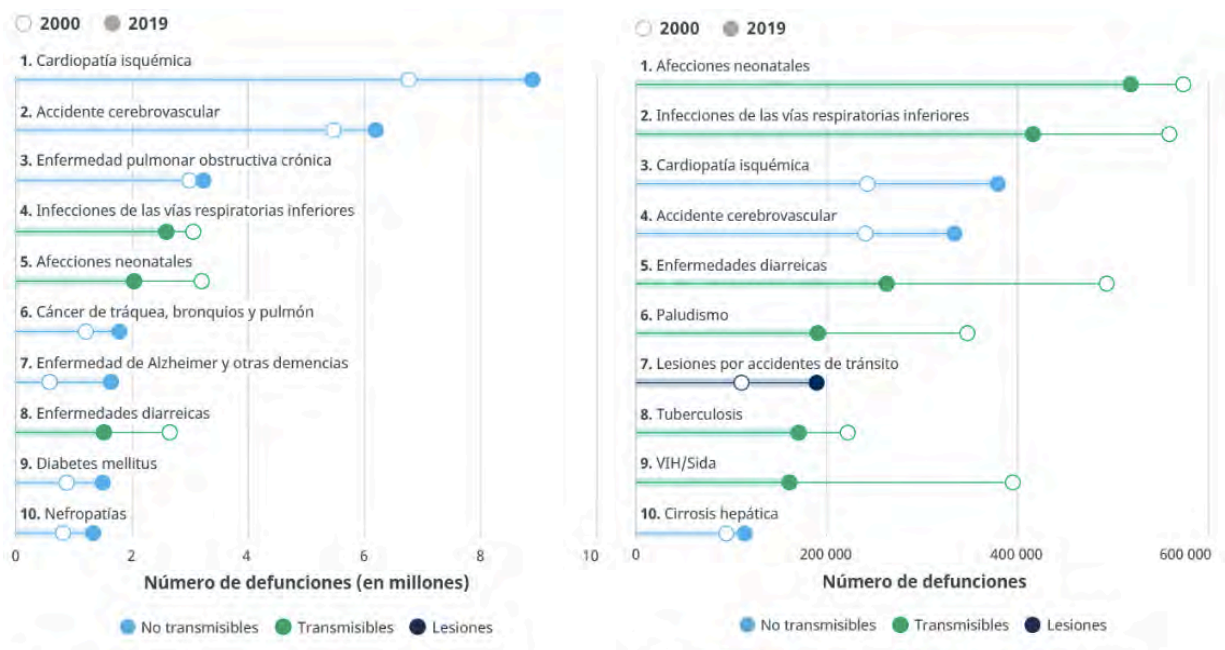


PRIMERA PARTE: MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1: LA MULTIMORBILIDAD EN ATENCIÓN PRIMARIA

Se calcula que en 2050 la población mundial de 60 años o más será de 2.000 millones de personas (1). En España, las previsiones demográficas estiman que para el año 2033 las personas de 65 años o más supondrán el 25,2% de la población total, posicionándolo como uno de los países más envejecidos del planeta (2). El extraordinario nivel de control de las afecciones agudas y la prolongación de la esperanza de vida lograda por los seres humanos en el siglo XX están dando paso a una epidemia mundial de enfermedades y dolencias crónicas. La elevada prevalencia de las afecciones crónicas ya está teniendo un efecto importante en los datos de mortalidad en todo el mundo (3). De hecho, las enfermedades crónicas son la principal causa de defunción a nivel mundial (4), a excepción de los países de ingresos bajos. Sin embargo, incluso en estos últimos, la brecha que las separa de las enfermedades infecciosas se está reduciendo cada vez más (4); ver Figura 1).

Figura 1. Principales causas de defunción en el mundo y en los países de ingresos bajos.



Nota: A la izquierda se muestran las principales causas de defunción en el mundo y a la derecha en los países de ingresos bajos. (Clasificación del Banco Mundial en función de los ingresos, 2020). Fuente: WHO Global Health Estimates (4).

Cada vez se presta más atención a la enorme carga personal y social que suponen las enfermedades crónicas (5,6), pero, lamentablemente, esta epidemia está siendo subestimada y descuidada (3,7,8). En los últimos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho hincapié en la importancia de organizar los sistemas de prestación de asistencia sanitaria para mejorar los resultados de salud, subrayando la importancia de crear sistemas sanitarios integrados que puedan abordar la gestión de las enfermedades crónicas (5). Esto puede hacerse centrándose en modelos genéricos de atención crónica, como ha sucedido principalmente en Estados Unidos (EE.UU.), o desarrollando sistemas nacionales centrados en condiciones crónicas únicas, como ha sucedido con los Marcos Nacionales de Servicios en el Reino Unido (9,10). Sin embargo, la alta prevalencia de las enfermedades crónicas ha conducido a otro fenómeno: un número creciente de personas con más de una condición crónica, lo que se denomina *multimorbilidad* y se define formalmente como la coexistencia de dos o más condiciones crónicas (11). Aunque no se trata de un fenómeno nuevo, existe un mayor reconocimiento de su impacto y de la importancia de mejorar los resultados de las personas afectadas (12,13).

1.1. [Aclarando conceptos: Concepto de multimorbilidad](#)

Aunque el término aceptado para referirse a las personas con múltiples afecciones crónicas es ahora el de multimorbilidad, los términos *polipatología*/*pluripatología* o, especialmente, *comorbilidad*, se han utilizado indistintamente en el pasado (7). En la actualidad se acepta que la *comorbilidad* debe utilizarse o incluye no sólo a los individuos con una condición índice definida o específica, que ha desencadenado afecciones secundarias o vinculadas, (por ejemplo, una persona con diabetes que se ve afectada por una retinopatía y una neuropatía asociadas, o una persona con hipertensión que desarrolla una enfermedad cardiovascular), sino también a aquellos en los que coexisten comúnmente dos o más condiciones definidas (por ejemplo, personas con diabetes y depresión, o con obesidad y cáncer al mismo tiempo)(3). En contraposición, en la multimorbilidad puede incluirse cualquier condición, sin que una predomine sobre la otra (14). Es decir, la *comorbilidad* y la multimorbilidad son dos conceptos intrínsecamente relacionados y que varían sobre la base de si utilizamos una enfermedad índice para cuantificarlos (15).

Para comprender bien estas diferencias, es importante destacar aquí el origen del término *comorbilidad* el cual se definió como "cualquier entidad clínica adicional distinta que haya existido o pueda ocurrir durante el curso clínico de un paciente que tiene la enfermedad índice en estudio" (16). Sin embargo, esta definición sitúa una enfermedad en una posición central y todas las demás afecciones como secundarias, en el sentido de que pueden afectar o no al curso y al tratamiento de la enfermedad índice (17), o bien sin interrelacionar ambas, como si el efecto de la *comorbilidad* fuera secundario o incluso insignificante. Además, este enfoque convierte la *comorbilidad* en un concepto vertical. Debido a su verticalidad, los pacientes pueden etiquetarse de forma diferente dependiendo del punto de vista del médico. Por ejemplo, a una paciente con diabetes avanzada que presenta insuficiencia cardiaca congestiva, neuropatía periférica y nefropatía incipiente se le podrían asignar diferentes enfermedades primarias dependiendo de si su caso lo lleva un endocrino, un cardiólogo, un neurólogo o un nefrólogo (3).

Así, el término multimorbilidad surgió como una alternativa moderna a la *comorbilidad*. Desde este enfoque más "democrático", no se privilegia ninguna afección en particular sobre las demás. La multimorbilidad se ha definido simplemente como la coexistencia de dos o más condiciones (17,18). En este tipo de pacientes resulta difícil establecer una enfermedad predominante, ya que todas las que coexisten se consideran igual de importantes o similares en cuanto a su potencial para desestabilizar a la persona, a la vez que generan importantes retos en cuanto a su gestión. En consecuencia, es un concepto más transversal que se centra en el paciente en conjunto, y no en una enfermedad o en el profesional que atiende al paciente (3). Por último, este concepto ha sido fácilmente adoptado por la comunidad investigadora en los ámbitos de la Atención Primaria, la medicina de familia y la medicina general. Ofrece dos atractivos principales: en primer lugar, implica que los modelos de prestación de atención deben centrarse en el paciente en su conjunto, y no simplemente en relación con la presencia de afecciones específicas; y, en segundo lugar, da cabida a las distintas trayectorias de las afecciones: la afección de interés puede ser diferente para un individuo en distintos momentos de su vida (14).

Sin embargo, una limitación respecto a estos dos constructos es que no tienen en cuenta la gravedad de la enfermedad, de ahí la aparición del constructo *carga de morbilidad* (19). Utilizado para transmitir la noción de carga de la enfermedad (20), definida por la carga total de la disfunción fisiológica (21) o la carga total de los tipos de enfermedades que tienen un impacto en la reserva fisiológica de un individuo (Ritchie, 2007). Este concepto está vinculado a su impacto en los resultados reportados por los pacientes (incluyendo el funcionamiento) (22).

Por otro lado, dado que es posible que haya que tener en cuenta muchos otros factores a la hora de atender a los pacientes con multimorbilidad, la necesidad de una visión más holística ha hecho surgir el concepto de *complejidad del paciente*, teniendo en cuenta las dimensiones socioeconómicas, culturales, ambientales y de comportamiento del paciente (14,19). A este respecto, el término de *enfermedad crónica compleja o multimorbilidad compleja*, es otro de los términos que ha aparecido en relación con las personas que viven con múltiples afecciones crónicas, y que se ha usado indistintamente para referirse a la multimorbilidad (23). Sin embargo, la principal limitación de este término es que la multimorbilidad es solo un aspecto de la complejidad en estos casos. Estas personas pueden ser complejas o no, dependiendo de otros muchos factores relacionados, por lo que no debe usarse este término de forma indistinta con el de multimorbilidad. De hecho, la multimorbilidad puede no ser una condición necesaria ni suficiente. Algunos pacientes pueden ser complejos con una sola enfermedad "clásica", mientras que gestionar a otros que padezcan varias enfermedades puede ser fácil con unos cuantos recursos. Por ejemplo, una persona que viva en la calle y que solo tenga esquizofrenia es compleja, mientras que una persona estable y bien controlada con diabetes que esté además en tratamiento por hipertensión e hiperlipidemia no lo es (3). En consecuencia, en pacientes complejos la *carga de la enfermedad* no solo depende de los problemas de salud, sino también de circunstancias sociales, culturales y medioambientales y de su estilo de vida. No se puede negar que estas circunstancias exacerbarán o aliviarán con frecuencia la *carga de la enfermedad*, y pueden explicar las consecuencias diferentes que situaciones clínicas idénticas tienen para distintas personas (19).

A este respecto, se pueden asignar etiquetas diagnósticas a múltiples enfermedades coexistentes que se contabilizan y se agrupan fácilmente, con fines epidemiológicos o para la creación de guías de práctica clínica. Sin embargo, a medida que aumenta el número de enfermedades en una persona, el valor clínico de este enfoque disminuye. Un número creciente de enfermedades suele ir acompañado de un número creciente de medicamentos. Llega un momento en que la confluencia de los efectos de las enfermedades y de los medicamentos prescritos es tan compleja que impide cualquier esfuerzo claro por atribuir los signos o síntomas a una causa específica (24). En estos casos, el término *morbilidad confluyente* podría permitir a los clínicos y a los pacientes centrarse en el alivio de los síntomas y no en ejercicios de diagnóstico inútiles (3).

Crear un lenguaje común globalmente aceptado para la multimorbilidad, una taxonomía, resulta una iniciativa muy valiosa para facilitar la codificación y la evaluación comparativa de las actividades clínicas, así como para la evaluación de las intervenciones y las políticas más allá de las fronteras institucionales y geográficas (3). En este sentido, en comparación con la investigación sobre enfermedades específicas, la investigación en el ámbito de la multimorbilidad es sorprendentemente escasa (7,13,25). Hasta la fecha, se ha centrado principalmente en la epidemiología y el análisis del impacto de la multimorbilidad en las personas y los sistemas sanitarios (11) y son muy pocos los estudios que examinan la eficacia de las intervenciones para mejorar los resultados clínicos (26).

Sin embargo, no cabe duda de que el tema está ascendiendo en la agenda nacional e internacional (3,13,27). La promoción de esta área de investigación es oportuna, ya que muchos sistemas sanitarios están siendo reformados y se está prestando más atención a la gestión de la enfermedad en la Atención Primaria en particular, aunque no exclusivamente.

1.2. Estado de la cuestión: Prevalencia, incidencia, consecuencias y costes de la multimorbilidad

1.2.1. Prevalencia de la multimorbilidad

La bibliografía existente sobre la epidemiología de la multimorbilidad ha aumentado considerablemente, pasando de ser un cuerpo de evidencia incipiente en la década de 1970 a ser un campo de investigación bien establecido y diferenciado. En consonancia con un área de estudio en crecimiento, la investigación epidemiológica se ocupó primero de definir la multimorbilidad y de resumir los estudios relativos a su prevalencia (28,29).

A este respecto, la multimorbilidad es un fenómeno prevalente que alcanza niveles de aproximadamente el 23% en los países europeos y que aumenta con la edad hasta constituir la norma en las personas mayores de 65 años (30–32). La prevalencia estimada de la multimorbilidad en la población general oscila entre el 13% y el 72% según el entorno y el grupo de edad estudiado (29) y ha ido aumentando en las últimas décadas (33–35). Además, las personas con multimorbilidad pueden representar el 50% o más de la población que vive con enfermedades crónicas, al menos en los países de ingresos altos (36–39).

En una reciente revisión de alcance sobre estudios de multimorbilidad utilizando grandes conjuntos de datos (40) se observó una gran variabilidad tanto en la prevalencia notificada en los distintos estudios incluidos, como en las características metodológicas de los mismos. La mayoría de los artículos incluidos procedían de Europa (n = 9), seguidos de Norteamérica (n = 7) y Asia (n = 4). Hubo una variación significativa en los rangos de edad de las poblaciones estudiadas: siete no tenían límites de edad, otros siete incluían sólo a adultos, tres incluían sólo a la población anciana, y tres artículos incluían a toda la población excepto las personas mayores de 105 años. La población objetivo de la mayoría de los artículos fue la población general (n = 9), seguida de la de Atención Primaria (n = 8) y la población asegurada (n = 2), un único artículo utilizó una muestra de veteranos ancianos de Estados Unidos. En cuanto a la prevalencia de dos o más condiciones crónicas (MM2+), 18 artículos informaron de una prevalencia que

oscilaba entre el 15,3% y el 93,1%. Respecto a la prevalencia de tres o más enfermedades crónicas (MM3+), 12 artículos informaron de una prevalencia que oscilaba entre el 11,8% y el 89,7%. Es importante destacar que todos los artículos incluyeron afecciones de salud mental, en particular la depresión, lo que demuestra que las condiciones de salud mental son problemas de salud importantes a tener en cuenta en la multimorbilidad.

En otra revisión sistemática y metaanálisis sobre estudios observacionales de prevalencia de la multimorbilidad en entornos comunitarios (28), se incluyeron 70 estudios comunitarios (realizados en 18 países de ingresos altos y 31 de ingresos bajos). El tamaño de las muestras osciló entre 264 y 162.464 participantes, y la heterogeneidad entre los estudios fue alta tanto para los análisis globales como para los estratificados. El metaanálisis mostró una prevalencia global conjunta de la multimorbilidad del 33,1% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 30,0-36,3%). Hubo una diferencia considerable en las estimaciones agrupadas entre los países de ingresos altos y los de ingresos bajos, con una prevalencia del 37,9% y del 29,7%, respectivamente. Además del punto de corte común de 2 o más enfermedades crónicas (MM2+) utilizado en 68 estudios, 20 estudios también investigaron la estimación de la prevalencia cuando la multimorbilidad se definió como "la coocurrencia de tres o más enfermedades crónicas" (MM3+). A medida que aumentaba el número de enfermedades incluidas en la definición (MM2+ vs. MM3+), la prevalencia disminuía. Entre los 25 estudios que exploraron las variaciones de género, la mayoría (21 estudios) informaron de una mayor prevalencia en las mujeres que en los hombres. Alaba y Chola (41) en particular, encontraron que la multimorbilidad era casi el triple en las mujeres (74% vs. 26%). La tendencia inversa sólo se observó en cuatro estudios (42–45) cuyas diferencias en las estimaciones de prevalencia entre ambos sexos fueron relativamente pequeñas. La prevalencia de la multimorbilidad aumentó invariablemente tanto para los hombres como para las mujeres a medida que envejecían. La estimación de prevalencia más alta se comunicó para el grupo de edad de más de 75 años en España (92,9%) (46).

En diferentes países se han realizado estudios de prevalencia de la multimorbilidad que indican que, sobre todo en los mayores de 60 años, la mayoría de

las personas que acuden a los servicios de Atención Primaria (a partir de ahora, AP) tienen más de una enfermedad crónica (25,30,37,47). En concreto, las estimaciones de la prevalencia de la multimorbilidad en la AP varían mucho (del 12,9 al 95,1%) debido a las incoherencias en la definición de la multimorbilidad (48). Los tipos de enfermedades, el número de enfermedades y los umbrales de corte para el número de afecciones crónicas utilizados para definir la multimorbilidad son los componentes más polémicos (1). Otro aspecto que contribuye a la dificultad a la hora de determinar la proporción de personas con multimorbilidad es el uso de diferentes métricas (3). Esta falta de información o de consenso ha dificultado las comparaciones entre las tasas de prevalencia halladas en diferentes estudios, lo que impide también realizar estimaciones fiables de la carga de morbilidad (49) y dificulta la distribución de recursos para una gestión eficaz de la enfermedad.

Uno de los primeros estudios de prevalencia realizados en AP, realizado en Quebec, mostró una prevalencia de la multimorbilidad del 69% en las personas de 18 a 44 años, del 93% en las de 45 a 64 años y del 98% en las mayores de 65 años, y el número de afecciones crónicas variaba entre 2,8 en los más jóvenes y 6,4 en los más mayores (30). Otros países informaron de una carga similar (37,47).

En un estudio realizado en AP en España (50) el 24,5% (IC 95%: 24,3-24,6) de la población registrada presentaba multimorbilidad, y fue mayor entre las mujeres (28,1±0,1) que entre los hombres (19,4±0,1), una diferencia de 8,7 puntos (IC 95%: 8,3-9,0). La prevalencia aumentó progresivamente con la edad hasta los 69 años, y tendió a estabilizarse a partir de entonces. En otro estudio español con 72.815 pacientes mayores de 64 años (51), en conjunto, el 67,5% de los pacientes presentaban dos o más enfermedades crónicas simultáneamente, siendo esta tasa aún mayor en las mujeres (69,3%) y en los mayores de 75-84 años (71,7%).

Además de la asociación con el género y la edad avanzada, los análisis multivariantes han encontrado que la obesidad, un nivel socioeconómico bajo y vivir solo se asocian con una probabilidad significativamente mayor de tener tres o más enfermedades crónicas (31). Otro estudio mostró un mayor riesgo de multimorbilidad

entre las personas con bajos niveles de educación, con seguro médico y las que viven en una residencia de ancianos (47). En un metaanálisis sobre el estatus socioeconómico y la multimorbilidad (52), el nivel educativo bajo frente al alto se asoció con un aumento del 64% de las probabilidades de multimorbilidad, con una heterogeneidad sustancial entre estudios. El aumento de la privación se asoció sistemáticamente con un mayor riesgo de multimorbilidad, mientras que la evidencia sobre los ingresos fue mixta.

En cuanto al nivel económico, en un estudio transversal (32) se observó cómo el inicio de la multimorbilidad se produjo 10-15 años antes en las personas que vivían en las zonas más desfavorecidas en comparación con las más ricas, y la privación socioeconómica se asoció especialmente con la multimorbilidad que incluía trastornos de salud mental. La presencia de un trastorno de salud mental aumentaba a medida que aumentaba el número de morbilidades físicas, y era mucho mayor en las personas más deprivadas que en las menos deprivadas.

1.2.2. Incidencia de la multimorbilidad

La determinación de la prevalencia ha permitido cuantificar la carga de la multimorbilidad en las poblaciones y los sistemas sanitarios. Sin embargo, la prevalencia es limitada en su capacidad para decirnos cuándo y por qué las personas acumulan multimorbilidad. Para comprender mejor la etiología de la multimorbilidad y proyectar las necesidades sanitarias de los pacientes con multimorbilidad, debemos centrar nuestra atención en determinar su incidencia.

Por lo tanto, es importante estudiar tanto la incidencia de la multimorbilidad como la acumulación de las afecciones crónicas que la componen. En la actualidad, existe un conjunto creciente de investigaciones que abordan la incidencia de la multimorbilidad (53). Asimismo, está surgiendo literatura que utiliza métodos innovadores y heterogéneos para describir la acumulación de afecciones crónicas en la multimorbilidad. En una revisión sistemática sobre la incidencia de la multimorbilidad a lo largo de la vida, Kudesia et al. (53) incluyeron 36 estudios, observando una gran heterogeneidad en el diseño de los mismos y en las definiciones operativas de la multimorbilidad que utilizaron. A este respecto, para permitir estimaciones y

comparaciones más precisas, es importante que los estudios sean transparentes y coherentes en las definiciones de multimorbilidad aplicadas. Los estudios que informaron de la incidencia (n = 32) notificaron una tasa de incidencia media de 30,7 por 1.000 personas-año y una incidencia acumulada media de 2,8%. La incidencia fue notablemente mayor para las personas de mayor edad, lo que concuerda con la relación bien documentada entre la edad y la multimorbilidad (37,54,55), y con más de una enfermedad crónica al inicio del estudio. Los estudios que informaron sobre los patrones de acumulación de enfermedades crónicas indicaron que las enfermedades hipertensivas y cardíacas, así como la diabetes, se situaban como las primeras condiciones iniciales más comunes que daban lugar a la multimorbilidad posterior, y las enfermedades cerebrovasculares y mentales como las segundas más comunes. Se observó que la depresión es una afección inicial común en las personas menores de 65 años (56). Entre los estudios que informaron de la incidencia por sexo, las tasas de incidencia y la incidencia acumulada fueron mayores para las mujeres que para los hombres. Esta relación entre el sexo y la multimorbilidad es coherente con la literatura que indica que las mujeres pueden tener más probabilidades de ser diagnosticadas de enfermedades crónicas porque son más propensas a buscar ayuda médica (57–60) y tienen una mayor esperanza de vida que los hombres (32,50,51).

La comprensión de las trayectorias de la enfermedad, puede ayudar a los clínicos a identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar dichas afecciones y a comprender mejor su pronóstico, con el fin de prevenir y gestionar eficazmente este conjunto de enfermedades. La innovación en curso en este ámbito es un buen augurio para futuras investigaciones que examinen la acumulación de componentes de enfermedades crónicas en la multimorbilidad y puedan informar sobre los esfuerzos preventivos (53).

1.2.3. Consecuencias de la multimorbilidad

En cuanto a las consecuencias de la multimorbilidad las personas que la padecen tienen más probabilidades de morir prematuramente (61–65), de ser ingresadas en el hospital (66–68), de tener estancias hospitalarias más largas, más complicaciones postoperatorias, y un mayor coste de la asistencia sanitaria (68–70). Además, el hecho

de padecer múltiples enfermedades crónicas se asocia a una menor calidad de vida (71,72), pérdida de funcionamiento físico (61,62,71,73–76), y es más probable que sufran malestar psicológico (77–79).

El impacto físico y psicológico total de la multimorbilidad depende de las combinaciones de enfermedades, la gravedad de las afecciones coexistentes y la edad del paciente. La multimorbilidad tiene efectos en cadena para los cuidadores y miembros de la familia que se enfrentan a problemas de dependencia y aislamiento social, y en los cuales se observa también una reducción en la calidad de vida (80). Mientras que las organizaciones de voluntariado pueden ofrecer apoyo en el caso de una sola enfermedad, es menos probable que lo hagan en el caso de la multimorbilidad. El resultado puede ser un paciente confinado en casa, discapacitado por varias enfermedades, que recibe una AP de bajo nivel y algo de apoyo social de forma terapéutica (12).

La multimorbilidad también afecta a los procesos asistenciales y puede dar lugar a complejas necesidades de autocuidado (81); problemas organizativos (accesibilidad, coordinación, tiempo de consulta); la gestión de los medicamentos suele ser compleja, lo que da lugar a una polifarmacia con los riesgos que conlleva de interacciones farmacológicas y efectos adversos de los medicamentos (82–86); además de comprender y gestionar sus afecciones y regímenes farmacológicos, también deben asistir a múltiples citas con diferentes proveedores de atención médica y cumplir con las recomendaciones de estilo de vida (70,81,82,84,87). Starfield descubrió que las personas con una mayor carga de morbilidad recurren en mayor medida a los especialistas, incluso para afecciones que normalmente se gestionan en la Atención Primaria, y concluye que es necesario comprender mejor las funciones de los generalistas y los especialistas en la gestión de estas personas (88).

En cuanto a la adherencia a los medicamentos, (89) observaron un rango de no adherencia reportado que difería según el método de medición, siendo del 76,5% para el autoinforme, del 69,4% para los datos de farmacia y del 44,1% para la monitorización electrónica. Se realizó un metaanálisis con ocho estudios (n=8949) que utilizaron una

definición inclusiva de multimorbilidad para reclutar a los participantes. La prevalencia conjunta de la falta de adherencia fue del 42,6% (IC del 95%: 34,0 - 51,3%, $k=8$, $I^2=97\%$, $p<0,01$). El rango global de no adherencia fue del 7,0% al 83,5%. Las correlaciones más frecuentes de la falta de adherencia fueron la falta de adherencia previa y las creencias relacionadas con el tratamiento.

En consecuencia, este grupo de pacientes no se define únicamente por la presencia de dos o más enfermedades, sino más bien por una susceptibilidad y una discapacidad clínica especial que conlleva una demanda frecuente de atención médica a diferentes niveles que es difícil de planificar y coordinar, debido a las exacerbaciones y la aparición de enfermedades posteriores que sitúan al paciente en una trayectoria de deterioro físico y emocional progresivo, con la pérdida gradual de autonomía y de capacidad funcional. Estos pacientes forman un grupo que tiene una especial predisposición a sufrir los efectos perjudiciales de la fragmentación y la superespecialización de los sistemas sanitarios tradicionales (3). Así, la multimorbilidad, como un nuevo síndrome, puede definir a una población de pacientes con alta prevalencia en la sociedad y que presenta una complejidad clínica considerable, una vulnerabilidad, discapacidad y consumo de recursos significativos, así como una alta tasa de mortalidad a nivel tanto de AP como hospitalaria, lo que pone de manifiesto la necesidad de integrar y coordinar la atención sanitaria a diferentes niveles.

1.2.4. Costes de la multimorbilidad

La multimorbilidad conduce a una mayor utilización de la atención sanitaria debido a las necesidades adicionales de atención sanitaria asociadas a la presencia de afecciones adicionales, pero también a los problemas que surgen como resultado de las interacciones entre estas afecciones (90). Esta es la causa principal de uno de los retos centrales de la multimorbilidad: el coste económico para los sistemas sanitarios, la sociedad y las personas que la padecen. Una revisión sistemática concluyó que la multimorbilidad se asociaba siempre con mayores costes de bolsillo (OOP, por sus siglas en inglés) en comparación con la "no multimorbilidad" (91). La multimorbilidad también se ha asociado a unos costes de desembolso por medicamentos entre cinco y diez veces superiores a los de la ausencia de enfermedades crónicas (92). Estos elevados costes

plantean problemas de equidad, ya que la multimorbilidad afecta de forma desproporcionada a las personas de los grupos socioeconómicos más bajos (32).

El Banco Mundial informa de que todos los países del mundo imponen algún tipo de pago por atención sanitaria a las personas (93) y que estos pagos han ido en aumento (94). Las personas en todo el mundo también incurren en otros costes cuando acceden a la asistencia sanitaria (por ejemplo, los costes de transporte) y pueden experimentar costes indirectos como la reducción de los ingresos del empleo debido al absentismo relacionado con el tratamiento. La multimorbilidad también es un problema importante en los países de ingresos bajos y medios, aunque la prevalencia no es tan alta (95). Una revisión sistemática (96) concluye que la catástrofe financiera debida a las enfermedades crónicas es evidente en todos los continentes y en todos los estratos de ingresos. Sin embargo, los ciudadanos con ingresos bajos y medios son más vulnerables al empobrecimiento debido a los pagos de los gastos generales (97).

Además del empobrecimiento, la carga económica asociada a la multimorbilidad puede tener otros efectos negativos, como una menor adherencia a la medicación debido a la imposibilidad de adquirirla (92) y una menor calidad de vida (98). También puede tener un efecto en la utilización de la atención sanitaria y contribuir a los mayores niveles de mortalidad (65) y morbilidad que experimentan las personas con multimorbilidad.

Muchos estudios han examinado los costes asociados a la multimorbilidad (99). Tal y como sucede en los estudios de prevalencia, las definiciones de multimorbilidad y metodologías utilizadas para derivar los costes son muy diferentes entre unos estudios y otros. Dada los diferentes sistemas sanitarios, los pagos OOP de la multimorbilidad varían entre países. En una revisión sistemática realizada por Wang et al. (91) los 17 y 12 estudios con cortes de ≥ 2 (MM2+) y ≥ 3 (MM3+) enfermedades, respectivamente, los ratios costes de la multimorbilidad con respecto a la no multimorbilidad oscilaron entre 2-16 y 2-10. Entre los diez estudios que proporcionaron desgloses de costes, los estudios con y sin perspectiva social atribuyeron el mayor porcentaje de costes de multimorbilidad a la atención social y a la atención hospitalaria/médica,

respectivamente. A pesar de las diferencias entre estudios, se puede concluir que la multimorbilidad se asocia con mayores costes y una carga económica considerable.

Sin embargo, los estudios incluidos en la anterior revisión examinaron principalmente el coste de la multimorbilidad para el sistema sanitario y no el coste para el individuo. Dado que las experiencias de las personas se consideran clave a la hora de evaluar la calidad de la asistencia sanitaria (100,101), al sintetizar muchos estudios cualitativos, se puede dar mayor voz a las personas con multimorbilidad (102) y dilucidar su experiencia de la carga financiera. Por lo tanto, Larkin et al. (99) se propusieron sintetizar la investigación cualitativa que explora la experiencia de la carga financiera de las personas con multimorbilidad. Incluyeron 46 estudios de seis continentes, y en sus observaciones destacan los elevados costes que experimentan las personas con multimorbilidad, las estrategias de afrontamiento que utilizan para gestionar estos costes y el efecto negativo de ambos en su bienestar. También advirtieron que el seguro médico y las ayudas gubernamentales determinan la capacidad de gestión y el nivel de costes experimentados.

En conclusión, la atención a los pacientes con enfermedades de larga duración en la actualidad consume la porción más elevada del presupuesto sanitario de la mayoría de los países, con independencia de su nivel de ingresos, y se espera que esta porción global aumente de un modo significativo en las décadas venideras. Esta carga económica tiene a su vez un efecto negativo en el bienestar de las personas con multimorbilidad. La continuidad de la atención y la concienciación sobre el impacto de la carga económica de la multimorbilidad entre los responsables políticos y los proveedores de atención sanitaria pueden abordar parcialmente el problema (99).

1.3. El tratamiento de la multimorbilidad en Atención Primaria

Como se ha podido atisbar en los apartados anteriores queda mucho trabajo por hacer, en especial en el campo de las intervenciones en multimorbilidad, lo cual supone un reto para el sistema sanitario actual (48). Las personas con multimorbilidad suelen tener necesidades sanitarias más complejas, por lo que es esencial gestionar eficazmente sus múltiples enfermedades crónicas (103). A medida que aumenta la

proporción de personas con multimorbilidad, debido al envejecimiento de la población en la mayoría de los países desarrollados, también se han hecho más frecuentes los problemas que amenazan la seguridad del paciente, como la mala coordinación de los procesos hospitalarios, la continuidad de la atención y la polifarmacia (75,104).

Sin embargo, la estructura de los sistemas sanitarios, la investigación y educación médica están diseñadas para la prevención, el tratamiento y la gestión de enfermedades aisladas y no de la multimorbilidad. Por tanto, se requieren estrategias complementarias que apoyen a los médicos de familia para proveer de cuidados personalizados, continuados, integrales y adecuados a estos pacientes (32).

Con la excepción de las afecciones relativamente infrecuentes, la mayoría de las visitas para el tratamiento de enfermedades crónicas y de cualquier afección coexistente se realizan a los médicos de AP, no a los especialistas. Además, los especialistas desempeñan un papel más importante en el tratamiento de las enfermedades específicas de su especialidad, pero no de las demás enfermedades comórbidas que pueda tener el paciente (105). Por tanto, es necesario examinar la atención sanitaria de los pacientes con multimorbilidad, ya que a menudo reciben una atención especializada fragmentada que no satisface sus necesidades ni apoya a sus cuidadores profesionales, especialmente en la AP (12). En este sentido, la Atención Primaria tiene un papel clave en el seguimiento de la fragilidad, cronicidad y complejidad de la población, pero para atender la alta complejidad de forma adecuada es preciso conocer y coordinar los distintos recursos existentes.

Por otro lado, las diferencias señaladas anteriormente entre la multimorbilidad en general y la *comorbilidad*, en la que existen combinaciones definidas de afecciones, también influyen en el diseño de las intervenciones. Las intervenciones dirigidas a condiciones comórbidas específicas pueden ser diseñadas para abordar los desafíos específicos de las personas con esas condiciones. Mientras que las intervenciones para personas con multimorbilidad en general no tienen un enfoque de enfermedad, ya que no hay condiciones pre especificadas, por lo que las intervenciones podrían abordar una

mejor coordinación de la atención, una mejor gestión de los medicamentos o dificultades funcionales específicas experimentadas por los pacientes (7).

En los últimos años se han desarrollado varias intervenciones y modelos de atención a los pacientes con multimorbilidad para abordar este problema, como el *Enfoque 3D Centrado en el Paciente* (106), los *Principios Ariadne* (107), la intervención *MULTIPAP* (108), la directriz del NICE para la *Gestión Clínica de la Multimorbilidad* (109), o el *Modelo de Atención Integrada a la Multimorbilidad* (IMCM, por sus siglas en inglés) (110), por citar sólo algunos.

El único metaanálisis encontrado sobre la eficacia del tratamiento en multimorbilidad en AP analizó 17 ECAs, la mayoría en pacientes de edad avanzada ((7). En 11 estudios, el elemento de intervención predominante fue un cambio en la organización de la prestación de la atención, a través de la gestión de casos (“case management”) o la mejora del trabajo del equipo multidisciplinario. En 6 estudios, las intervenciones estaban orientadas predominantemente al paciente, por ejemplo, intervenciones educativas o de apoyo a la autogestión facilitadas a los participantes. En ningún caso se utilizaron intervenciones usando Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC). Hubo poca o ninguna diferencia en los resultados clínicos, aunque los resultados de salud mental mejoraron y hubo reducciones modestas en las puntuaciones medias de depresión para los estudios de mutimorbilidad que se dirigieron a los participantes con depresión. En general, los resultados indicaron que es difícil mejorar los resultados en esta población, pero que las intervenciones que se focalizan en factores de riesgo específicos, como la depresión, o en dificultades funcionales pueden ser más efectivas. Una limitación importante en la bibliografía sobre el tema es que no se incluyeron estudios de coste-efectividad, ni tampoco estudios cualitativos para entender las barreras en la interacción entre el sistema sanitario y los pacientes (7).

A la hora de implementar intervenciones para la multimorbilidad en los sistemas sanitarios, y aunque no existen estudios que lo confirmen, pues no hay estudios comparativos hasta el momento, los cambios en la provisión de servicios sanitarios

(modelos de “case management” y de colaboración interdisciplinar) parecen más complejos y costosos y menos sostenibles en el tiempo que las intervenciones personalizadas. Por su parte, la atención integrada (111), aunque se percibe cada vez más como una solución prometedora para abordar las complejas necesidades de atención de las personas con multimorbilidad, también es compleja e implica superar muchas barreras en los fragmentados sistemas de atención sanitaria y social (112). Hasta ahora, se han aportado valiosas ideas sobre los componentes básicos de los programas de atención integrada (111), pero se dispone de poca evidencia sobre cómo implementarla (113).

Por su parte, la telemedicina se postula como la herramienta tecnológica que permitiría potenciar la autogestión del paciente en el cuidado, manejo y control de su propia enfermedad, el cumplimiento terapéutico, la detección y actuación precoz ante descompensaciones de sus patologías. En una revisión sistemática (114), evaluaron la efectividad de intervenciones basadas en telemedicina para mejorar resultados en salud en pacientes con multimorbilidad en AP, encontrando un escaso número de estudios (2 ECA y 1 cuasiexperimental), heterogéneos y con limitaciones metodológicas que impidieron confirmar la efectividad de este tipo de intervenciones sobre la mejora de la mortalidad, el número de ingresos hospitalarios o consultas a urgencias y calidad de vida relacionada con la salud, respecto a la práctica habitual. En el único metaanálisis encontrado (115), que incluyó 6 estudios, concluyeron que las intervenciones de telemedicina digital proporcionaron pruebas moderadas de mejoras en las medidas de control de la enfermedad (presión arterial sistólica (PAS), hemoglobina A1c (HbA1c), y el colesterol total) pero poca evidencia y ningún beneficio demostrado sobre el estado de salud auto percibido. Se necesitan más investigaciones con descripciones claras de las condiciones, y con intervenciones basadas en las preferencias de los pacientes y los proveedores de atención médica.

Los estudios sugieren que el tratamiento farmacológico sería igualmente efectivo en las enfermedades crónicas (por ejemplo, en la depresión) independientemente de que existan o no trastornos médicos comórbidos (116). Por ello, las recomendaciones actuales sobre el tratamiento de la multimorbilidad enfatizan

la necesidad de personalizar el tratamiento, tras una evaluación individualizada de los trastornos que padece y de su contexto, así como de negociar las metas terapéuticas con los pacientes reevaluándolas a lo largo del proceso, lo que se han denominado “*Principios Ariadne*” (107,117) (ver Figura 2). Todo ello requiere habilidades de comunicación y disponibilidad de tiempo, no siempre posible en los sistemas sanitarios actuales (105). Sin embargo, hasta el momento, los modelos de intervención personalizada siguiendo los *Principios Ariadne* y utilizando las TIC no han sido evaluados en multimorbilidad.

Figura 2. Principios Ariadne.



Nota: Adaptación de “The Ariadne principles: how to handle multimorbidity in primary care consultations” (107)

En la última década, se ha producido un reconocimiento generalizado de la necesidad de abordar el reto de la multimorbilidad en todos los sistemas de salud, con una serie de artículos en revistas médicas internacionales que destacan los retos que conlleva. Dos recursos muy útiles que destacan los retos de la multimorbilidad y cotejan la investigación en el área son: las colecciones especiales de multimorbilidad del BMJ (BMJ Multimorbidity collection) y el archivo de la Comunidad Internacional de Investigación sobre Multimorbilidad IRCMO de la Universidad de Sherbrooke, Quèbec, Canadá (IRCMO) (26).

1.4. La depresión como núcleo de la multimorbilidad en Atención Primaria

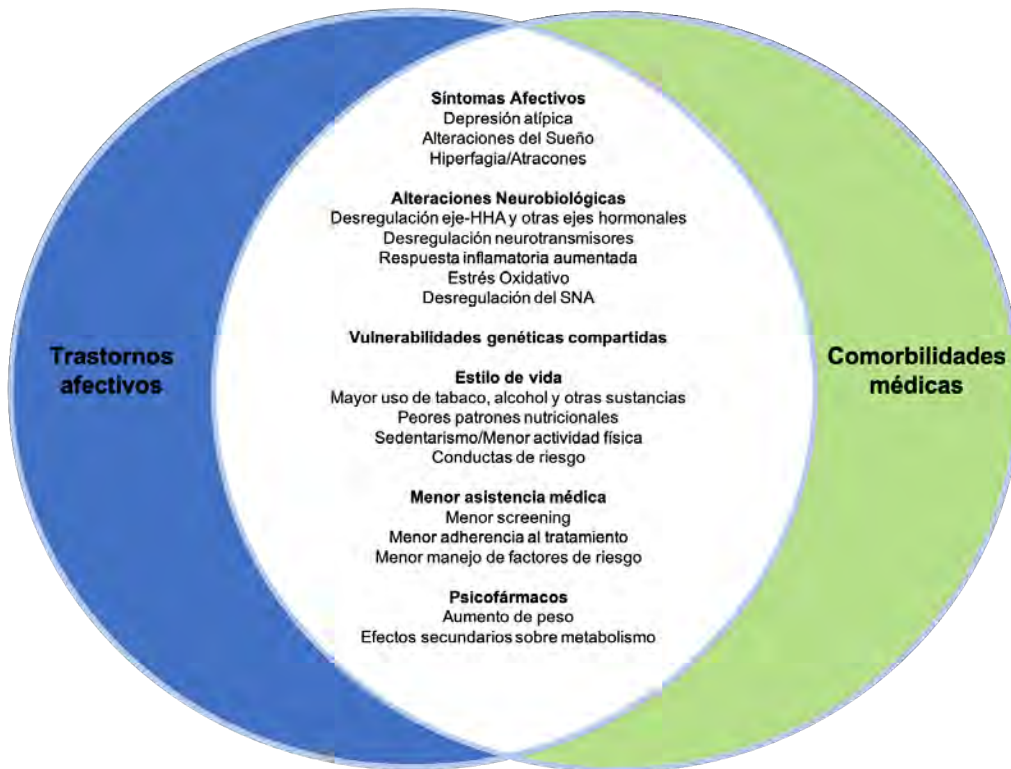
La Organización Mundial de la Salud ha incluido la *comorbilidad* entre depresión y una enfermedad médica crónica como una de las 10 prioridades de la salud pública global (26). Los estudios realizados sobre multimorbilidad en España, principalmente en población de edad avanzada, confirman que una buena parte del impacto negativo en calidad de vida y discapacidad lo producen los trastornos mentales (118) y, específicamente, la depresión (76). Estudios realizados en otros países han encontrado resultados similares (119,120). Además, se ha observado que la depresión es una afección inicial común en las personas con mutimorbilidad menores de 65 años (56,121).

La *comorbilidad* entre depresión y una enfermedad somática supone un aumento significativo de la carga de enfermedad puesto que implica mayor número de síntomas, mayor morbilidad, costes de atención en salud más elevados y un peor funcionamiento y calidad de vida (122). La evidencia actual apoya una relación bidireccional entre la depresión y la enfermedad médica (123). Los mecanismos sugeridos para explicar esta compleja relación incluirían tanto aspectos biológicos como variables de comportamiento. La depresión se asocia también a peor adherencia al tratamiento en pacientes con *comorbilidad* (124,125).

En una reciente revisión de alcance sobre estudios de multimorbilidad utilizando grandes conjuntos de datos (40) se observó que todos los estudios (n=20) incluyeron afecciones de salud mental, en particular la depresión, lo que demuestra que las afecciones de salud mental son problemas de salud importantes a tener en cuenta en la multimorbilidad. Mientras que los especialistas pueden atender mejor a los pacientes con una enfermedad dominante o con comorbilidades estrechamente relacionadas, el tratamiento de la multimorbilidad físico-mental requiere una atención holística y un delicado equilibrio (126). Por ejemplo, los fármacos prescritos para una enfermedad física pueden afectar negativamente al estado de ánimo, mientras que las estrategias de tratamiento sinérgico pueden mejorar los resultados en los pacientes con multimorbilidad físico-mental (127). Los médicos generalistas pueden integrar los problemas clínicos del paciente, revisar la medicación y evaluar al paciente de forma

holística (128), y un sistema de AP generalista está mejor equipado para gestionar la multimorbilidad físico-mental (32).

Figura 3. Mecanismos que explican la correlación de trastornos afectivos y comorbilidades médicas.



Nota: Adaptación de “Trastornos afectivos y salud física, implicaciones de la comorbilidad con enfermedades médicas: una revisión de la literatura” (129).

Destaca por tanto la necesidad de gestionar simultáneamente las comorbilidades mentales y físicas para prevenir las limitaciones funcionales y el deterioro futuro. Este enfoque está en consonancia con las directrices de evaluación y gestión clínica del NICE para personas con multimorbilidad (109). Por último, los resultados del único metaanálisis encontrado que evaluó la eficacia de las intervenciones en la multimorbilidad en AP, indicaron que es difícil mejorar los resultados en esta población, pero que las intervenciones que se focalizan en factores de riesgo específicos, como la depresión, o en dificultades funcionales pueden ser más efectivas (7). Lo cual coincide también con lo hallado en una revisión sistemática de directrices y consenso de expertos sobre la evidencia que apoya el mejor manejo clínico de los pacientes con multimorbilidad (117).

CAPÍTULO 2: DEPRESIÓN

En el presente capítulo se va a definir el concepto de depresión, describiendo algunas características de este trastorno de forma resumida, para comprender las repercusiones que conlleva y las características específicas de esta población, destacando su impacto en la calidad de vida de las personas que lo padecen y su importancia como núcleo de la multimorbilidad en AP, aspecto que ya se ha comentado en el anterior capítulo y se desarrollará en profundidad en el próximo. Además, revisar los tratamientos utilizados y su eficacia, nos permitirá plantear un modelo de intervención adecuado para el caso que nos ocupa en la presente tesis doctoral.

A pesar de que, desde la definición del concepto de multimorbilidad y sus intervenciones (en contraposición al concepto de *comorbilidad*), no hay condiciones preespecificadas a las que dirigir particularmente el tratamiento, revisar el trastorno depresivo mayor y la eficacia de las intervenciones utilizadas para su tratamiento es importante, pues no se debe descuidar la optimización o mejora de la salud mental en estos pacientes, ya que esto mejorará el compromiso general con la atención o cuidados recibidos y los resultados generales de salud (130).

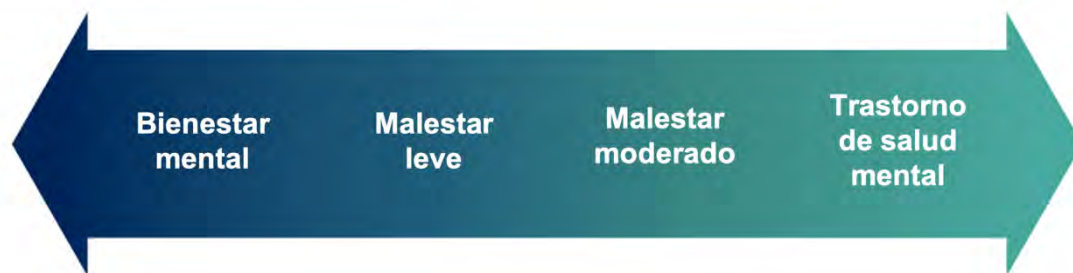
Por tanto, comenzando con la clasificación diagnóstica, se va a definir primero la depresión y su epidemiología, y a continuación se revisarán en detalle los tratamientos y el nivel de evidencia de los mismos, proporcionando el contexto necesario para las estrategias de gestión que siguen. Se examina el tratamiento clínico, destacando tanto el tratamiento agudo como la terapia de mantenimiento.

2.1. Concepto de depresión y diagnóstico

La depresión se refiere a una amplia gama de síntomas de predominio afectivo caracterizados por la ausencia de afecto positivo (una pérdida de interés y disfrute en las cosas y experiencias ordinarias), un estado de ánimo bajo y una serie de síntomas emocionales (tristeza, apatía, desesperanza, decaimiento, irritabilidad, entre otros), cognitivos (falta de concentración, reducción de la atención, pensamientos pesimistas y negativos recurrentes sobre uno mismo, el pasado y/o el futuro, lentitud mental,

rumiación, etc.), físicos y conductuales asociados (exacerbación de dolores preexistentes, aumento de la tensión muscular, falta de libido, fatiga, llanto, retraimiento social, disminución de la actividad, agitación, entre otros) (131–135). Distinguir los cambios de estado de ánimo entre los grados de depresión clínicamente significativos (por ejemplo, la depresión mayor) y los que se producen "normalmente", sin que sean considerados patológicos, sigue siendo problemático y es mejor considerar que los síntomas de la depresión se producen en un continuo de gravedad (136), o lo que es lo mismo, un continuo que va desde el bienestar mental hasta la enfermedad (ver Figura 4). Así, muchos de los síntomas no son demasiado diferentes a los cambios normales que experimentamos todos los individuos, y puede ser simplemente la duración y la gravedad lo que se considera inusual o motivo de preocupación.

Figura 4. Continuo entre salud mental y los trastornos de salud mental.



Nota: Adaptación de “mhGAP community toolkit: field test version” (137).

En conclusión, la identificación de la depresión mayor se basa no sólo en su gravedad, sino también en la persistencia, la presencia de otros síntomas y el grado de deterioro funcional y social (132). Normalmente, todos estos aspectos varían considerablemente en un estado de salud normal, por lo que determinar los puntos de corte puede ser difícil tanto subjetiva como objetivamente (138). Por lo tanto, desde el punto de vista clínico, es importante, e incluso necesario si no se informan espontáneamente, preguntar sistemáticamente sobre cada uno de los síntomas, así como indagar si están causando algún deterioro funcional, es decir, imponiendo alguna limitación en las actividades cotidianas de la persona, tanto laborales como de ocio (130).

A este respecto, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) (131) define una serie de criterios para establecer el diagnóstico de depresión (o trastorno de depresión mayor [TDM] como se categoriza en dicho manual diagnóstico), los cuales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del trastorno de depresión mayor según el DSM-5.

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (**Nota:** En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable).
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprender de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida notable de peso sin hacer dieta o aumento de peso /p. ej., modificación de más de un 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (**Nota:** En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado).
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

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

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

Nota: Los Criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida de apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio cínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

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

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaniaco.

Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaniaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica.

Fuente: Asociación Americana de Psiquiatría (APA, por sus siglas en inglés) (131).

Tabla 2. Especificadores del trastorno de depresión mayor según el DSM-5.

Episodio único o recurrente:

Para que un episodio se considere recurrente debe haber un intervalo mínimo de dos meses consecutivos entre los episodios, durante el cual no se cumplan los criterios para un episodio de depresión mayor.

Especificar si:

- **En remisión parcial:** Los síntomas del episodio de depresión mayor inmediatamente anterior están presentes, pero no se cumplen todos los criterios o, cuando acaba un episodio de este tipo, existe un período que dura menos de dos meses sin ningún síntoma significativo de un episodio de depresión mayor.

- **En remisión total:** Durante los últimos dos meses no ha habido signos o síntomas significativos del trastorno.

Especificar la gravedad actual:

La gravedad se basa en el número de síntomas del criterio, la gravedad de estos síntomas y el grado de discapacidad funcional.

- **Leve:** Pocos o ningún síntoma más que los necesarios para cumplir con los criterios diagnósticos, la intensidad de los síntomas causa malestar, pero es manejable, y los síntomas producen poco deterioro en el funcionamiento social o laboral.

- **Moderado:** El número de síntomas, la intensidad de los síntomas y/o el deterioro funcional están entre los especificadores para “leve” y “grave”.

- **Grave:** El número de síntomas supera notablemente a los necesarios para hacer el diagnóstico, la intensidad de los síntomas causa gran malestar y no es manejable, y los síntomas interfieren notablemente en el funcionamiento social y laboral.

Fuente: Asociación Americana de Psiquiatría (APA) (131).

Por su parte, el trastorno depresivo persistente (TDP) o distimia, es un trastorno que agrupa los anteriores trastorno depresivo persistente y trastorno distímico del DSM-IV (139), y está caracterizado por su larga persistencia en el tiempo. La depresión mayor puede precederlo o darse episodios de esta durante el TDP, pudiendo diagnosticarse ambos cuando se dan al mismo tiempo (con el especificador “con episodios intermitentes de depresión mayor, con episodio actual” o el especificador “con episodio de depresión mayor persistente”). Este trastorno, por definición, tiene un curso crónico, por lo que resulta especialmente destacable en el caso que nos ocupa de la multimorbilidad (presencia de dos o más condiciones crónicas).

Tabla 3. Criterios diagnósticos del trastorno de depresión persistente o distimia del DSM-5.

A. Estado de ánimo deprimido durante la mayor parte del día, presente más días que los que está ausente, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas, durante un mínimo de dos años.

Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable y la duración ha de ser como mínimo de un año.

B. Presencia, durante la depresión, de dos (o más) de los síntomas siguientes:

1. Poco apetito o sobrealimentación.
2. Insomnio o hipersomnía.
3. Poca energía o fatiga.
4. Baja autoestima.
5. Falta de concentración o dificultad para tomar decisiones.
6. Sentimientos de desesperanza.

C. Durante el período de dos años (un año en niños y adolescentes) de la alteración, el individuo nunca ha estado sin los síntomas de los Criterios A y B durante más de dos meses seguidos.

D. Los criterios para un trastorno de depresión mayor pueden estar continuamente presentes durante dos años.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o un episodio hipomaníaco, y nunca se han cumplido los criterios para el trastorno ciclotímico.

F. La alteración no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo persistente, esquizofrenia, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otro trastorno psicótico.

G. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a otra afección médica (p. ej., hipotiroidismo).

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

Nota: Como los criterios para un episodio de depresión mayor incluyen cuatro síntomas que no están en la lista de síntomas del trastorno depresivo persistente (distimia), un número muy limitado de individuos tendrán síntomas depresivos que han persistido durante más de dos años, pero no cumplirán los criterios para el trastorno depresivo persistente. Si en algún momento durante el episodio actual de la enfermedad se han cumplido todos los criterios para un episodio de depresión mayor, se hará un diagnóstico de trastorno de depresión mayor. De no ser así, está justificado un diagnóstico de otro trastorno depresivo especificado o de un trastorno depresivo no especificado.

Fuente: Asociación Americana de Psiquiatría (APA) (131).

Sin embargo, el DSM-5 no es el único manual diagnóstico de los trastornos mentales, aunque sí uno de los principales. El otro sistema internacional de clasificación diagnóstica más utilizado y con mayor reconocimiento tanto en la investigación como en la práctica clínica es la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-11), desarrollada por la OMS (140). En mayo de 2019 se aprobó esta última versión en la Asamblea Mundial de la Salud, cuya inclusión en los sistemas de salud ha comenzado en enero de este mismo año 2022 (141).

Esta actualización acercó ambos sistemas diagnósticos en la definición de los criterios diagnósticos de la depresión, pues actualmente los síntomas nucleares considerados en ambos coinciden; esta era una de las principales diferencias entre la anterior versión CIE-10 y el DSM-5. Así, en dicha versión (CIE-10), además de los síntomas de estado de ánimo deprimido casi diario y la pérdida de interés o placer por las actividades durante al menos dos semanas, incluía la falta de vitalidad o aumento de la fatiga como síntoma nuclear de la depresión; aspecto que se ha eliminado como síntoma nuclear, aunque sigue formando parte del grupo de síntomas neurodegenerativos en la nueva versión. A este respecto, comentar que las Descripciones clínicas y directrices diagnósticas (CDDG, por sus siglas en inglés) de la CIE-11 organizan los síntomas depresivos en tres grupos -afectivos, cognitivos y neurovegetativos- para ayudar a los clínicos a conceptualizar y recordar todo el espectro de la sintomatología depresiva.

Otro cambio destacable es que la CIE-11 requiere un mínimo de cinco de diez síntomas en lugar de los cuatro de nueve posibles síntomas estipulados en la CIE-10, aumentando así la coherencia con el DSM-5. La desesperanza se ha añadido como síntoma cognitivo adicional debido a la fuerte evidencia de su valor predictivo para el diagnóstico de los trastornos depresivos (142).

Por último, la gravedad está más centrada en el criterio de afectación de la funcionalidad en la nueva versión de la CIE (141). Mientras que la CIE-10 establecía el nivel de gravedad en función de la presencia de un determinado número de síntomas:

leve (4), moderado (5-6) y severo (7 o más), la CIE-11 lo hace por la intensidad de los síntomas y su interferencia con la vida laboral, social o doméstica (tomando protagonismo lo funcional). El nivel leve tiene “algún grado de dificultad”, aunque no considerable. El moderado tiene “considerable dificultad” y el grave “es incapaz de funcionar en lo personal, familiar, social, educativo, ocupacional o en otros dominios importantes de la vida”. De nuevo vemos cómo la CIE-11 se acerca a los criterios del DSM-5, el cual para establecer la gravedad se basa en el número de síntomas del criterio, la intensidad de estos y el grado de discapacidad funcional (ver Tabla 2).

Cabe decir que ambas taxonomías presentan ventajas prácticas, como fiabilidad, familiaridad y frecuencia de uso, y por lo tanto siguen siendo una opción predilecta para describir las presentaciones clínicas de la depresión. Sin embargo, es importante complementar ambas clasificaciones diagnósticas con escalas específicas de evaluación de gravedad de los síntomas y entrevistas que aborden diferentes aspectos como los antecedentes personales y familiares del paciente, su contexto psicosocial, y las consecuencias de dichos síntomas sobre las distintas áreas (personal, laboral, familiar, social, educativa...) de la persona, realizando por tanto un análisis funcional del problema y favoreciendo así un plan de acción específico para el tratamiento y el seguimiento de cada caso particular. Esto es debido a que algunos síntomas pueden requerir un sondeo más activo por parte del clínico, pues la aparición de algunos síntomas puede ser insidiosa y, de hecho, tan gradual que el propio individuo no es consciente de ningún cambio significativo. También es importante examinarlos durante un período de tiempo razonable; aunque el diagnóstico requiere que los síntomas estén presentes durante al menos dos semanas estos criterios de duración son algo arbitrarios (130).

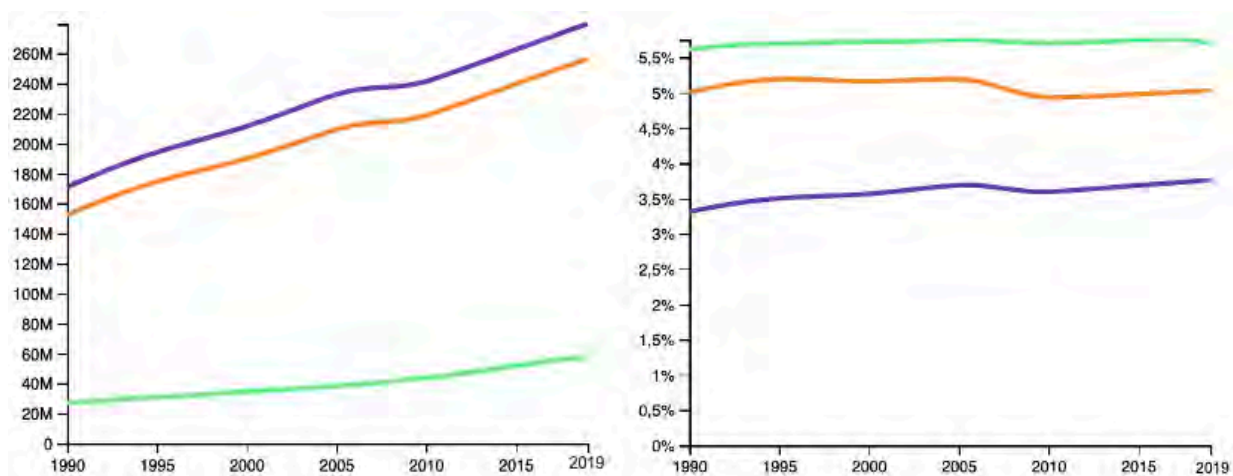
Por último, es importante tener en cuenta que, por lo general, los síntomas emocionales fluctúan y pueden hacerlo incluso dentro del período de un día (variación diurna), por lo que puede ser necesario evaluar a los pacientes en diferentes momentos del día para obtener una imagen precisa de su estado mental (143). Asimismo, es importante recordar que los síntomas pueden quedar enmascarados por la medicación (130).

2. 2. Estado de la cuestión: prevalencia e incidencia, factores de riesgo, e impacto personal, social y económico de la depresión

2.2.1. Prevalencia e incidencia

La depresión es la principal causa de discapacidad relacionada con la salud mental a nivel mundial, afectando a casi 300 millones de personas en todo el mundo (144–146). Así, se trata de una enfermedad frecuente en todo el mundo, y se estima que afecta a un 3,76% de la población global, y más concretamente a un 5,02% de los adultos mayores de 20 años y un 5,71% de los adultos con edades comprendidas entre los 60 y los 89 años (146). Por tanto, parece que existe un incremento de la prevalencia de la depresión con la edad. Aunque en las últimas décadas se creía que la depresión estaba aumentando estrepitosamente con los años (de casi 180 millones en 1990 a casi 280 millones en 2019), esto era debido al aumento o crecimiento acelerado de la población, pero, como se puede observar en la Figura 5, la proporción de la depresión en la población es similar o poco superior en la actualidad respecto a la década de los 90.

Figura 5. Prevalencia de la depresión a nivel mundial en los últimos 30 años.



Nota: a la izquierda se muestra el número de personas en millones con depresión en los distintos momentos temporales y a la derecha en porcentajes. Las líneas moradas representan los datos de la población global en todas las edades; las líneas naranjas representan los valores de las personas mayores de 20 años; las líneas verdes representan los datos de las personas entre 60 y 89 años (ambos incluidos). Fuente: (146).

Por otro lado, respecto a los datos de prevalencia en diferentes zonas geográficas, en una revisión sistemática actual (147), se observó que la prevalencia general a lo largo de la vida del TDM osciló entre el 2% en China, el 6,7% en Corea del Sur, el 20,5% en Chile, y el 21% en Francia. En cuanto a la prevalencia a los 12 meses, esta osciló entre el 1,1% en China y el 10,4% en Brasil. Referente a la observación por continentes, la mayor prevalencia se dio en Europa y la menor en Asia. En los países europeos, la prevalencia media a lo largo de la vida fue del 11,32% y la prevalencia media a los 12 meses del 5,2%. En concreto en España, la prevalencia transversal fue de 5,6% (148), la prevalencia observada a lo largo de la vida fue del 10,6% y la anual del 4%, datos inferiores a la media europea (149). Por último, solo un estudio informó de la incidencia de la depresión, en concreto en el ámbito de la AP, situándola entre 104 y 519 por 100.000 (150).

Otra revisión sistemática situó las estimaciones de la depresión a lo largo de la vida en el 6,7% para la depresión mayor, y aproximadamente el 3,6% para la distimia o TDP, y la prevalencia a un año en el 4,1% y 2% respectivamente (151). Además, se observó una variación significativa entre las tasas de incidencia de 1 año de la depresión, con valores entre 1,6 y 7,5 y una tasa combinada correspondiente de 2,9 por 100.

Así, las estimaciones mundiales de la proporción de personas que probablemente experimenten depresión a lo largo de su vida y que la experimentan actualmente varían mucho entre los estudios y los entornos, esta variabilidad parece ser debida a las diferencias entre países y a los métodos de evaluación utilizados (132).

Por su parte, la prevalencia de la depresión en AP en España se sitúa en un 20,2% y se estima que el 30% de las personas han padecido un episodio de depresión a lo largo de su vida (152), aunque se calcula que poco más de la mitad de los casos son detectados correctamente (153). En otro estudio realizado en 2009 en España en AP, las cifras de prevalencia de la depresión aumentan hasta el 29%, y las de la distimia (TDP) se sitúan en el 14,6% (154). Ese mismo año, Mitchell et al. (155) publicaron un metaanálisis en el que incluyeron 50.371 pacientes pertenecientes a 41 estudios en AP, encontrando que la tasa de prevalencia del TDP era del 19,5%. Resultados similares se encontraron en el

estudio PREDICT, desarrollado en Europa, donde la prevalencia informada fue del 12,2%, con una distribución por sexos de 8,5% en varones y 13,9% en mujeres (156). Aunque se observan diferencias en este sentido entre los países incluidos en el estudio, con porcentajes mayores en el Reino Unido (13.2% en mujeres y 12.7% en varones) y en España (18.4% en mujeres y 11.2% en hombres) y menores en Eslovenia (6.5% en mujeres y 4.4% en hombres). En relación a esto, el estudio de Roca et al. (154) comentado anteriormente, obtuvo resultados muy similares (33.8% en mujeres y 21.2% en hombres para el TDM, y 17.3% en mujeres y un 10.4% en hombres para el TDP).

Por otro lado, la Guía de Práctica Clínica para los trastornos del estado de ánimo del Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda de 2020 (130) ha informado de que en AP uno de cada 10 pacientes presenta síntomas depresivos. Además, sitúa la relación entre la depresión y el sexo en una proporción 2:1 (mujeres: hombres), y la edad media de inicio a mediados de los 20 años (en la Tabla 4 pueden observarse otros datos epidemiológicos recogidos en esta guía y en otras fuentes revisadas).

Tabla 4. Resumen de los datos epidemiológicos de la depresión.

- La depresión es la principal causa mundial de discapacidad y contribuye de forma muy importante a la carga mundial general de morbilidad.
- La depresión puede llevar al suicidio.
- Prevalencia del trastorno depresivo mayor en 12 meses 5-6%.
- Riesgo de depresión a lo largo de la vida: 11-15%.
- Una persona que haya sufrido depresión tiene mayor probabilidad de padecerla nuevamente.
- En atención primaria, uno de cada 10 pacientes presenta síntomas depresivos.
- Inicio del primer episodio de depresión: desde la adolescencia hasta mediados de los 40 años.
- El 40% de los pacientes con trastorno depresivo mayor experimentan su primer episodio de depresión antes de los 20 años.
- La edad media de inicio de la depresión es a mediados de los 20 años.
- La depresión afecta más a la mujer que al hombre (Relación M:H 2:1).

Nota: M: mujer; H: hombre. Fuente: Elaboración propia.

2.2.2. Factores de riesgo

Como hemos podido observar en los datos expuestos anteriormente, a lo largo de la vida, la depresión es casi dos veces más común en las mujeres que en los hombres (157). En relación a esto en una revisión sistemática (147) destacaban como factores sociodemográficos relacionados con el TDM especialmente dos: el sexo femenino y

estar separado/divorciado. El sexo femenino se asoció de forma significativa con el TDM en 26 de los 30 estudios revisados que exploraron este factor. Incluso cuando los resultados no eran significativos, las tasas de depresión eran mayores en las mujeres que en los hombres. Al controlar otros factores, la asociación entre el TDM y el sexo femenino prevaleció en la mayoría de los estudios (149) y desapareció en una minoría de ellos (148).

Esta diferencia en la prevalencia de la depresión entre hombres y mujeres se denomina *brecha de género en la depresión* y se cree que está relacionada con las diferencias de sexo en la susceptibilidad, biológica (p.ej., la genética o las hormonas) y psicológica (p.ej., neuroticismo y afecto negativo, rumiación, o insatisfacción corporal), de padecer depresión y los factores ambientales que operan tanto a nivel micro como macro (p. ej., una mayor exposición a la adversidad severa, a un nivel micro, o la desigualdad estructural de género, a nivel macro) (158).

Respecto a la asociación entre la separación/divorcio y el TDM, fue estadísticamente significativa en 26 de las 29 encuestas de población que incluyeron estos datos. En comparación con las personas casadas, la Odd Ratio (OR) llegó a alcanzar un 8,2 en India, 10,8 en Japón y 19,3 en Líbano, aunque el amplio IC del estudio (5,0-74,4) hace que el tamaño real del efecto sea incierto (149).

La situación laboral también se relacionó sistemáticamente con el TDM: el desempleo se asoció positivamente con la depresión en los ocho estudios en los que se recogieron estos datos. Otros factores sociodemográficos, como el estatus socioeconómico (ES) o el nivel de educación, sólo se asociaron con el TDM en algunos de los artículos (149,159–163). Un estudio realizado en los Países Bajos con 71.058 adultos en un entorno comunitario (161) mostró que el aumento de los ingresos, tanto a nivel del vecindario como individual, se asociaba significativamente con una menor prevalencia de TDM. Sin embargo, en otro estudio, el ES alto se asoció con una mayor prevalencia de TDM entre los hombres afroamericanos (159).

El ES parece también un posible factor de confusión, ya que se ha asociado con otros posibles correlatos del TDM, como una peor salud física y un mayor consumo de drogas. Algunos estudios que ajustaron este posible factor de confusión descubrieron que variables como la obesidad o una condición física crónica mantenían su importancia tras el ajuste (161,164). Sin embargo, Chen et al. (160) descubrieron que el tabaquismo era un factor de riesgo para el TDM sólo en los participantes afroamericanos, que presentaban una media de ingresos significativamente inferior a la de sus homólogos caucásicos. Algunos de estos factores mostraron resultados contradictorios dependiendo del estudio: aunque un nivel educativo bajo se asoció con el TDM en la India, México y Australia, en China y Estados Unidos parecía ser un factor protector (147).

Por su parte en estudios realizados en España, se han observado varias características socio-demográficas que pueden influir en las tasas de prevalencia, como son estar desempleado (165,166) o provenir de clases sociales desfavorecidas, solo se relacionó en el caso de las mujeres tener un bajo nivel educativo, ser viuda, estar divorciada/separada, y estar jubilada o dedicarse al trabajo del hogar (167). Un dato interesante de un estudio español que comparaba estas variables socio-demográficas en pacientes con un episodio único de depresión frente a pacientes con episodios recurrentes (122), es que los individuos más jóvenes, las mujeres y aquellos con menor nivel educativo eran más propensos a informar de episodios recurrentes, al igual que los no empleados y aquellos con IMC más altos.

Kendrick et al. (168) descubrieron que la crisis económica de 2008 fue seguida de un ligero aumento de la incidencia y la prevalencia de la depresión registrada en las consultas de AP inglesas durante los cinco años siguientes, mayor en los hombres que en las mujeres, en las zonas desfavorecidas y asociado a un aumento del desempleo. Se observó un incremento de la incidencia anual de la primera depresión del 0,9% al 1% en los adultos más jóvenes, y la prevalencia anual general aumentó ligeramente del 3,8% al 3,95% (168). Este hallazgo fue consistente con los resultados de estudios anteriores sobre el suicidio (169,170). Barr et al. (170) encontraron asociaciones entre el desempleo y las tasas de suicidio, y Coope et al. (169) encontraron que el aumento de

las tasas de suicidio entre los hombres de 35 a 44 años reflejaba el desempleo relacionado con la crisis. Por su parte, en las consultas de AP en España, se halló un incremento significativo de los trastornos mentales, especialmente los del estado de ánimo (incrementados en un 19%), seguidos de los trastornos de ansiedad y los trastornos por abuso de alcohol (incrementados en un 8% y un 5% respectivamente) (166).

Finalmente, la ocurrencia de acontecimientos vitales estresantes también podría influir en la depresión. Observándose una correlación positiva entre la vivencia de acontecimientos vitales estresantes y el número previo de episodios depresivos y la gravedad de la sintomatología depresiva (165). Aunque hay pocos estudios epidemiológicos sobre los trastornos depresivos en las comunidades LGBT, los cambios de identidad sexual y la revelación de la orientación sexual o la identidad de género se asocian a una mayor incidencia de depresión (171–173). Las personas mayores lesbianas, gais y bisexuales también pueden enfrentarse a problemas de salud mental asociados al aislamiento y a la reticencia a revelar su orientación a los profesionales de la salud (174). En general, las desventajas sociales y los prejuicios reales o percibidos pueden contribuir a la aparición de la depresión, y los retrasos en la búsqueda de ayuda o la falta de comunicación con los profesionales pueden perpetuar los problemas (175).

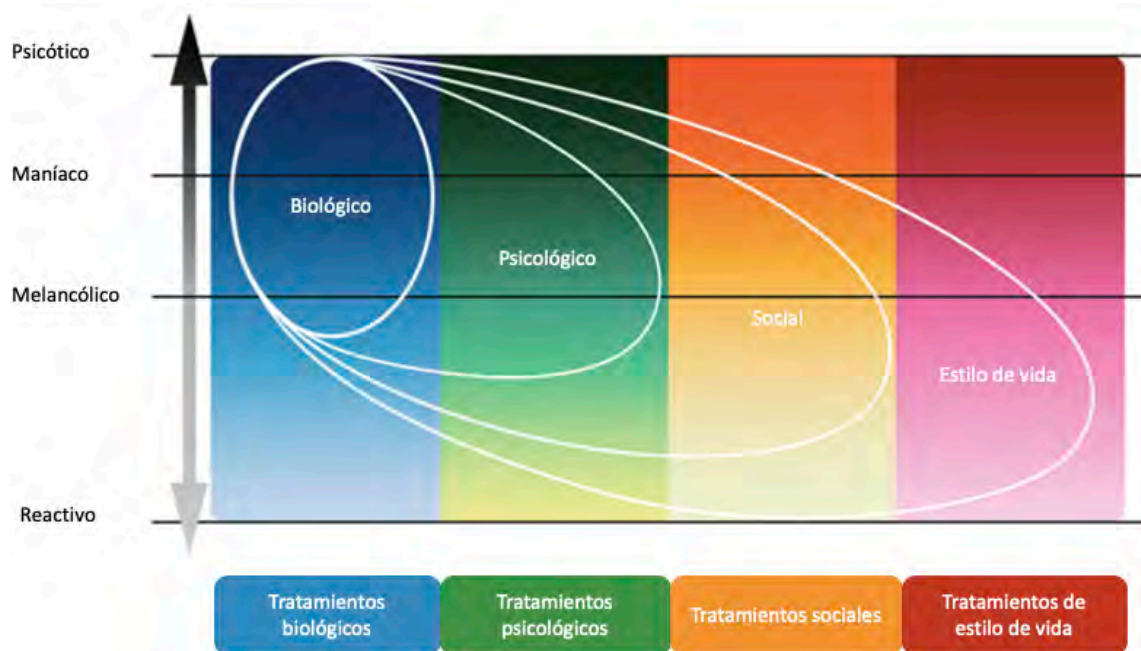
Por último, una peor calidad de las relaciones sociales, familiares y de pareja, la modificación de los hábitos de vida, la soledad o el aislamiento social podrían jugar un papel importante en el desarrollo de la depresión y en la respuesta al tratamiento (132,176,177). Presentar enfermedades crónicas comórbidas, tanto físicas como mentales, así como el consumo de alcohol y tabaco, podrían ser factores importantes de riesgo (133,147,178).

En resumen, en las últimas décadas, el conocimiento de la depresión ha aumentado, observándose características básicas similares en muchas culturas (179). La investigación ha identificado factores de riesgo para la depresión, como el género femenino, la situación de desempleo, el maltrato infantil, la violencia de género, los acontecimientos vitales agudos, como el duelo o las crisis financieras, además de otros

aspectos cognitivos y conductuales que están asociados con la aparición y el mantenimiento del trastorno (130,132,180). Además, los estudios sobre los predictores y mecanismos genómicos y biológicos, incluido el sistema circadiano, sugieren factores que pueden estar implicados en su génesis, así como vías para la aparición de la depresión (181,182).

En este sentido, la etiología y la patogénesis de los trastornos del estado de ánimo incluyen una multitud de factores biopsicosociales que actúan de manera interdependiente y dinámica (Figura 6). Destacan cuatro enfoques complementarios: el papel del estrés y el afrontamiento; la genética y las interacciones genético-ambientales; el papel de la función circadiana; y la importancia de la cognición tanto en la etiología como en el compromiso funcional asociado a los trastornos del estado de ánimo (130).

Figura 6. Factores biopsicosociales y de estilo de vida que actúan en la etiología y patogénesis de los trastornos del estado de ánimo.



Nota: Adaptación de “Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders” (183).

2.2.3. Impacto personal, social y económico de la depresión

Este trastorno, puede convertirse en un serio problema de salud para el individuo que lo padece, especialmente cuando su curso es recurrente o crónico y su intensidad de moderada a grave, pudiendo causar gran sufrimiento a la persona afectada y su entorno, así como alterar sus actividades laborales, escolares y familiares. Se ha observado que cuanto mayor es la gravedad de la depresión, mayor es la morbilidad y las consecuencias adversas (136). Además, representa una barrera para el desarrollo sostenible en todos los territorios (180), impide que las personas alcancen su pleno potencial, perjudica el capital humano y está asociada a la mortalidad prematura por suicidio y otras enfermedades (144,184). A este respecto, cabe destacar que cada año se suicidan más de 700.000 personas, siendo el suicidio la cuarta causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad (185).

En conclusión, la depresión es un importante problema de salud pública a nivel mundial y supone un coste económico muy elevado (186). En concreto, en un estudio realizado en 28 países europeos, situó el coste generado por esta patología en 2004 en 118.000 millones de euros. Esto supone un coste de 253 euros por habitante y representa el 1% del producto interior bruto (PIB) (187). En el caso de España, el coste de la depresión se cifró en 5.005 millones de euros, de los cuales 985 millones correspondían a costes médicos, 449 millones al consumo de fármacos, 3.385 a los costes por pérdida de productividad y 187 millones a los costes de la mortalidad atribuida a la depresión. Es decir, según su análisis, las pérdidas de productividad fundamentalmente por bajas laborales y prematuras representan el 67% de este coste, seguido de la atención médica, que origina el 20% del mismo. Los tratamientos farmacológicos, con un 9% del gasto ocasionado por la depresión, y la mortalidad, cuyo impacto económico se cifra en un 4%, completan el esquema. Estos resultados son coherentes con los encontrados en otros estudios realizados en España (188) y en otros países (189,190), destacando el significativo papel de la depresión en nuestro contexto, y el hecho de que es un problema de salud pública no solo en España o Europa, sino a nivel mundial.

Por último, la respuesta al tratamiento en estos pacientes también parece afectar a los costes sanitarios. En un estudio realizado en AP en España (191) se observaron unos costes sanitarios anuales de 826 euros en aquellos pacientes con respuesta sub-óptima al tratamiento, y 451 euros para los pacientes en remisión. Los factores asociados a esta respuesta sub-óptima fueron: falta de cumplimiento (OR=1,7), años de enfermedad (OR=1,2), edad (OR=1,1) y presencia de *comorbilidad* (OR=1,1). Además, encontraron unas pérdidas de productividad de 1.842 y 991 euros anuales respectivamente. En relación a esto último, la depresión en el ámbito laboral español representa una de las primeras causas de pérdida de productividad y absentismo y guarda relación con el incremento de accidentes laborales, una mayor utilización de los servicios de salud y la jubilación anticipada (192).

En resumen, el TDM es la principal causa de discapacidad a nivel mundial y se asocia con el número de años vividos con discapacidad en todo el mundo (145,193–196), afectando aproximadamente a entre el 5% y el 6% de las personas a nivel mundial cada año y entre el 11% y el 15% a lo largo de su vida (130,146,149,157). La elevada carga del TDM existe, en parte, porque muchas personas no reciben atención sanitaria o esta no es eficaz (197–199). De hecho, aunque existen tratamientos conocidos y eficaces contra los trastornos mentales, más del 75% de las personas afectadas en los países de ingresos bajos y medianos no recibe tratamiento alguno (200).

2.3. Tratamientos basados en la evidencia para la depresión

Los tratamientos administrados durante la fase aguda de un episodio depresivo mayor tienen como objetivo ayudar al paciente a alcanzar un estado de remisión y, finalmente, volver a su nivel de funcionamiento inicial (201). Las opciones de tratamiento en la fase aguda incluyen la farmacoterapia, la psicoterapia, combinaciones de medicamentos y psicoterapia, y terapias somáticas como la terapia electroconvulsiva (TEC). Sin embargo, el manejo de la fase aguda de la depresión es sólo el primer paso de un largo proceso terapéutico que tiene como objetivo mantener la remisión y prevenir las recaídas (202).

2.3.1. Tratamientos farmacológicos

En cuanto a la farmacoterapia, el pilar del tratamiento farmacológico de la depresión durante aproximadamente los últimos 50 años han sido los antidepresivos (ver Tabla 5). A pesar de sus efectos farmacológicos algo diferentes, todos los antidepresivos pueden compartir efectos "descendentes" sobre los marcadores inflamatorios y el factor neurotrófico derivado del cerebro (132). También hay pruebas que apoyan un modelo neuropsicológico cognitivo de acción terapéutica por el que se cree que los antidepresivos remedian los sesgos negativos en el procesamiento emocional desde una fase temprana del tratamiento (203). Otros fármacos utilizados solos o en combinación con antidepresivos son el litio y algunos antipsicóticos, aunque el uso de estos suele reservarse para personas con depresiones refractarias o psicóticas. A este respecto, desde el punto de vista clínico especificar el subtipo de depresión puede ser útil para determinar el tratamiento, ya que algunos subtipos responden preferentemente a determinados medicamentos (130) (véase la Tabla 6). Por otro lado, también se han utilizado suplementos nutricionales para el tratamiento de la depresión, en la Tabla 7 se resumen los hallazgos al respecto.

Tabla 5. Principales clases de antidepresivos en orden de aparición, aportaciones y desventajas de los mismos.

Producto	Contribuciones	Desventajas
IMAO		
Iproniazida	Confirmó el papel de la transmisión monoaminérgica en la depresión. Condujo a una nueva metodología de búsqueda para desarrollar nuevos antidepresivos.	Interacciones con otros fármacos, restricciones dietéticas. Hepatotoxicidad y crisis hipertensivas.
ATCs		
Imipramina	Eficacia en pacientes con síntomas más severos de TDM.	Toxicidad cardiovascular y efectos secundarios anticolinérgicos.
Desipramina		
Nortriptilina		
Amitriptilina		Riesgo de toxicidad letal por sobredosis.
Clomipramina		
Primer tetracíclico- maprotilina		

ISRS	Fluoxetina	Mejora de la tolerabilidad.	Varios efectos secundarios menores (disfunción sexual, pérdida de apetito, vómitos, náuseas, irritabilidad, ansiedad, insomnio y dolor de cabeza).
	Citalopram		
	Fluvoxamina		
	Paroxetina		
	Escitalopram		
	Sertralina		
			La fluvoxamina se asocia con la mayor cantidad de eventos adversos en general.
ISRN	Venlafaxina	Comúnmente recomendada para pacientes que no responden a los ISRS.	No mejora la eficacia.
	Duloxetina		Menor tolerabilidad (mayores tasas de náuseas, vómitos y disfunción sexual).
	Reboxetina		
Antidepresivos atípicos	Trazodona	Eficacia comparable a la de los ISRS.	Alta tasa de somnolencia.
	Nefazodona		Hepatotoxicidad rara pero mortal.
	Bupropión	Mejor perfil de tolerabilidad (mínimo aumento o incluso pérdida de peso).	Puede aumentar el riesgo de convulsiones (evidencia baja).
		Es probable que mejore los síntomas de fatiga y somnolencia.	
	Vortioxetine	Eficacia en pacientes de edad avanzada.	El efecto adverso notificado con más frecuencia fueron las náuseas.
		Supuestas propiedades de mejora cognitiva.	
		El perfil de seguridad es similar al de los ISRS.	
Vilazodona	Menos disfunción sexual (evidencia baja).	Los efectos adversos más comúnmente reportados fueron diarrea y náuseas.	
	El perfil de seguridad es similar al de los ISRS.		
Mirtazapina	Eficacia comparable a los ISRS.	Aumento de peso.	
		Bajo riesgo de disfunción sexual	

Ketamina y fármacos relacionados	Ketamina	Efectos rápidos sobre la depresión resistente y la ideación suicida aguda.	Efecto antidepresivo breve. Posible neurotoxicidad y drogodependencia.
	Esketamina	Depresión resistente al tratamiento. Mayor afinidad por el receptor NMDA que la ketamina.	Riesgo potencial de abuso. Falta de retrospección.

Nota: IMAO: Inhibidor de la monoaminoxidasa; ATCs: Antidepresivos Tricíclicos; TDM: Trastorno depresivo mayor; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRN: Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina; NMDA: N-metil-D-aspartato. Fuente: Adaptación de “Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges” (202).

Tabla 6. Tratamiento farmacológico basado en el perfil clínico.

Síntoma clave/principal	Antidepresivo preferido
Ansiedad	ISRN ISRS
Dificultades cognitivas (aprendizaje, memoria, toma de decisiones)	Duloxetina Vortioxetina
Alteraciones del sueño (p. ej. Insomnio)	Agomelatina Mirtazapina
Fatiga	Bupropión
Dolor	Duloxetina ATCs
Melancolía (enlentecimiento psicomotor, variación diurna del estado de ánimo)	ATCs
Síntomas psicóticos (delirios congruentes con el estado de ánimo)	Medicación antipsicótica además de antidepresivos
Síntomas atípicos (aumento del sueño, aumento del apetito)	IMAO

Nota: ISRN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; ATCs: antidepresivos tricíclicos; IMAO: inhibidor de la monoaminoxidasa. Fuente: Adaptación de “The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders” (130)

Tabla 7. Suplementos nutricionales en la depresión.

Suplemento	Comentarios	Nivel de evidencia
Metilfolato	Los suplementos de metilfolato son valiosos en el manejo de la depresión cuando están presentes polimorfismos específicos del gen MTHFR.	II
Ácidos grasos omega-3	Los suplementos de ácidos grasos omega-3 ricos en AEP (>60%) pueden ser útiles para controlar la depresión, pero la calidad y la composición de AEP de los suplementos son un impedimento.	II
Hypericum perforatum	El Hypericum perforatum (Hierba de San Juan) parece ser útil en algunos pacientes con trastornos depresivos, pero existen riesgos con algunas combinaciones de medicamentos; puede precipitarse la manía, y la dosis es difícil de definir. En su lugar, se recomiendan los agentes farmacéuticos ISRS.	III
S-adenosilmetionina	No hay pruebas suficientes para recomendar el uso de la S-adenosilmetionina (SAM-e) en el tratamiento de la depresión.	IV
Cannabidiol	No hay pruebas suficientes para recomendar el uso de cannabinoides en el tratamiento del TDM.	IV

Nota: MTHFR: gen de la metil tetrahidrofolato reductasa; AEP: ácido eicosapentaenoico; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Fuente: Adaptación de “The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders” (130).

Una de las críticas recibidas en relación a la farmacoterapia hace referencia al uso de los medicamentos disponibles en la actualidad principalmente por ensayo y error (en lugar de hacerlo de forma específica y personalizada) y al hecho de que todos son muy similares en sus mecanismos de acción, con muy poca innovación en las últimas décadas (204). La investigación sobre la farmacoterapia de la depresión sigue examinando nuevas moléculas implicadas en la regulación del ácido gamma-aminobutírico y la transmisión del glutamato (202).

2.3.2. *Tratamientos somáticos*

En cuanto a los tratamientos físicos o somáticos, la TEC es el tratamiento más conocido para la depresión resistente, y hay pruebas sólidas que respaldan su eficacia y seguridad (130,132,202,205). Está indicado especialmente en ciertas situaciones (ver Tabla 8).

Tabla 8. Indicaciones de la TEC en los trastornos del estado de ánimo.

<u>Tratamiento de primera línea</u>
Depresión melancólica grave, especialmente cuando el paciente no quiere comer ni beber a causa de la depresión; Riesgo inminente de suicidio; Niveles severos de angustia; Depresión psicótica; Catatonia; Respondió previamente a la TEC; Preferencia del paciente (elige someterse a la TEC).
<u>Tratamiento de segunda línea</u>
Pacientes que no responden a uno o más cursos adecuados de medicación, preferiblemente incluyendo un ATCs o IMAO si es apropiado.

Nota: TEC: terapia electroconvulsiva; ATCs: antidepresivos tricíclicos; IMAO: inhibidor de la monoaminoxidasa. Fuente: Adaptación de “The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders” (130).

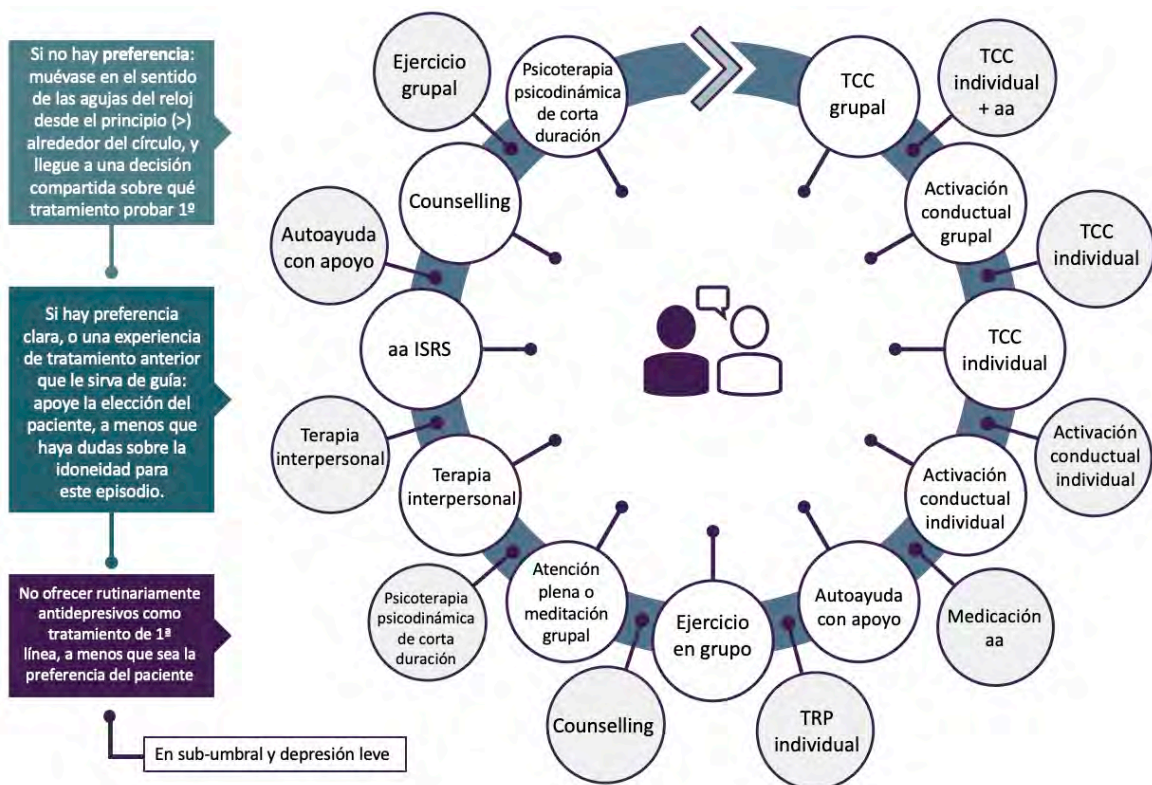
En las últimas décadas se han propuesto diversas técnicas innovadoras, como la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), la estimulación transcraneal por corriente continua (ECTD), la estimulación del nervio vago (ENV), la estimulación cerebral profunda (ECP) y la terapia magnética convulsiva, con distintos niveles de eficacia (202). También falta investigación respecto a tratamientos como la fototerapia, la acupuntura, o la aromaterapia (132).

Así, la TEC es el único tratamiento somático con indicaciones confirmadas para ciertas formas de depresión. Las combinaciones de medicamentos, psicoterapia y terapias somáticas siguen siendo las formas más eficaces de tratar las formas resistentes de depresión (202).

2.3.1. *Tratamientos psicológicos*

Respecto a la psicoterapia, se considera normalmente el método de tratamiento inicial para el TDM de leve a moderado (ver Figura 7). En estos casos, también se recomienda realizar cambios de estilo de vida o bien mantener un estilo de vida saludable (ver Tabla 10) (130). Sobre la base de pruebas clínicas significativas, se recomiendan dos métodos psicoterapéuticos específicos: La terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia interpersonal (TIP). También se han recomendado la terapia de apoyo (TA) y la intervención psicoeducativa (IPE), aunque la evidencia que apoya estos métodos no es tan sólida. En los casos más graves de depresión, la terapia de apoyo y la intervención psicoeducativa se utilizan sólo como complemento de los tratamientos farmacológicos (202).

Figura 7. Depresión en adultos: elección de un tratamiento de primera línea.



Nota: TCC: Terapia cognitivo-conductual; aa: antidepresivos; TRP: Terapia de resolución de problemas; ISRS: Inhibidores de la recaptación de serotonina. En el círculo interno se muestran las recomendaciones para síntomas sub-umbriles y depresión leve, mientras que en el círculo externo (en gris claro) se muestran las recomendaciones para la depresión moderada-grave. Fuente: Adaptación del resumen visual de “Depression in adults: NICE guideline DRAFT” (2021) (206).

Después de la remisión, se proponen la TCC, la IPE y la terapia cognitiva basada en la atención plena (MBCT) para mantener y prevenir la depresión. Sin embargo, cuando la psicoterapia ha sido eficaz durante las fases iniciales de un episodio depresivo, debe continuarse para mantener la remisión y prevenir las recaídas, reduciendo la frecuencia de las sesiones (183,202,207).

Por otro lado, se recomienda un apoyo psicoterapéutico específico e intenso para los pacientes con depresión crónica debido a las altas tasas de *comorbilidad* con trastornos de la personalidad, traumas tempranos y déficits de apego. La Asociación Europea de Psiquiatría recomienda utilizar el Sistema de Análisis Cognitivo Conductual de Psicoterapia (CBASP, por sus siglas en inglés) para tratar la depresión crónica y utilizar enfoques específicos adaptados a las preferencias de cada paciente (208). Se están realizando esfuerzos para personalizar y simplificar las intervenciones psicoterapéuticas

existentes (en la Tabla 9 se resumen las principales psicoterapias empleadas en el tratamiento de la depresión).

Los tratamientos psicológicos suelen tener una mayor aceptación que la medicación por parte de los usuarios de los servicios de salud (209,210). Un metaanálisis sugiere que incluso se triplica la preferencia por el tratamiento psicológico (211). Cada vez se reconoce más que los individuos desean tener una opción de tratamiento psicológico, y que la provisión de dicha opción puede mejorar el compromiso del tratamiento y el resultado (212,213).

Tabla 9. Principales psicoterapias empleadas en el tratamiento del TDM.

Psicoterapia	Comentarios	Indicación
TCC	<p>Es uno de los métodos psicoterapéuticos más documentados y validados que existen.</p> <p>Es un método de tratamiento eficaz bien conocido para el TDM y se ha recomendado en la mayoría de las directrices como tratamiento de primera línea.</p> <p>Su eficacia depende de la capacidad del paciente para observar y cambiar sus propias creencias y conductas. Se han desarrollado algunas técnicas sencillas para superar este problema, especialmente en su manejo en la AP (p.ej.: la activación conductual).</p> <p>La terapia de aceptación y compromiso es una forma de TCC, que puede ayudar a los pacientes a aceptar y adaptarse a los problemas persistentes. Parece ser eficaz para reducir los síntomas depresivos y prevenir las recaídas.</p> <p>Otra forma es la TCC informatizada (TCCI), lo que permite a los pacientes beneficiarse de esta terapia en condiciones de movilidad reducida, lejanía, confinamiento o cuarentena.</p>	<p>Recomendado en el tratamiento inicial en la depresión leve-moderada.</p> <p>También como mantenimiento y prevención tras la remisión.</p> <p>La TCC y la biblioterapia guiada basada en la TCC podrían considerarse para pacientes automotivados con depresión mayor de leve a moderada o como tratamiento complementario a la farmacoterapia.</p> <p>La TCC también se recomienda para pacientes con depresión resistente en combinación con antidepresivos.</p>
TIP	<p>La TIP, al igual que la TCC, es un tratamiento de primera línea para los episodios depresivos mayores de leves a moderados en adultos.</p>	<p>Recomendado en el tratamiento inicial en la depresión leve-moderada.</p>
TRP	<p>Combina elementos cognitivos e interpersonales, centrándose en las evaluaciones negativas de las situaciones y en las estrategias de resolución de problemas.</p>	<p>La TRP se ha utilizado en diferentes situaciones clínicas, como la prevención de la depresión entre los ancianos y el tratamiento de pacientes con síntomas depresivos leves, especialmente en AP.</p>

	A pesar de sus pequeños tamaños de efecto, la TRP es comparable a otros métodos psicoterapéuticos utilizados para tratar la depresión.	
TMF	Los problemas matrimoniales y familiares pueden hacer que las personas sean más vulnerables a la depresión, y la TMF aborda estas cuestiones.	Es eficaz para tratar algunos aspectos de la depresión.
	Incluye a ambos miembros de la pareja, algunos de sus objetivos son facilitar la comunicación y resolver diferentes tipos de conflictos maritales.	También se ha utilizado para tratar formas graves de depresión asociadas a medicamentos y a la hospitalización.
	Utiliza principios similares a los de otras formas de terapia, pero implicando a todos los miembros de la familia y considerando la depresión en el contexto de una dinámica familiar patológica.	
TA	Conlleva escucha comprensiva, la expresión de preocupación por los problemas del paciente, una paráfrasis empática, la explicación de la naturaleza del sufrimiento del paciente, y el tranquilizarlo y animarlo.	Aunque cuenta con menos evidencia que la TCC o la TPI, sigue utilizándose en los pacientes con depresión leve-moderada y con depresión severa junto con la farmacoterapia.
	Estas prácticas permiten al paciente ventilar y aceptar sus sentimientos, aumentar su autoestima y mejorar su capacidad de adaptación.	
TPD	Abarca una serie de intervenciones psicológicas breves o a largo plazo derivadas de las teorías psicoanalíticas.	La eficacia de la terapia psicodinámica en la fase aguda del TDM parece bien establecida.
		No hay pruebas que apoyen la terapia psicodinámica de larga duración o abierta.
TG	La aplicación de la TG en el TDM sigue siendo limitada.	La TCC de grupo para pacientes con depresión sub-umbral es un tratamiento eficaz tras la sintomatología de la depresión, pero no durante el periodo de seguimiento.
	Algunos datos apoyan la eficacia de tipos específicos de TG inspirados en la TCC y la TPI.	La TG de apoyo y la TCC grupal reducen los síntomas depresivos, especialmente en pacientes con enfermedades comórbidas comunes.
MBCT	Combina elementos de la TCC con la reducción del estrés basada en la atención plena.	Alternativa potencial para reducir, o incluso suspender, el tratamiento antidepressivo sin aumentar el riesgo de recaída, especialmente para los pacientes con un alto riesgo de recaída (es decir, pacientes con más de dos episodios previos y pacientes que han sufrido
	Los estudios han demostrado que ocho semanas de tratamiento con MBCT durante la remisión reducen las recaídas.	

		abusos o traumas en la infancia).
IPE	<p>Este tipo de intervención educa a los pacientes deprimidos y sus familiares sobre los síntomas de la depresión y su manejo.</p> <p>Esta educación debe impartirse en un lenguaje que el paciente entienda. Deben abordarse cuestiones como las percepciones erróneas sobre la medicación, la duración del tratamiento, el riesgo de recaída y los pródromos de la depresión.</p> <p>Además, hay que animar a los pacientes a mantener un estilo de vida saludable y a mejorar sus habilidades sociales para prevenir la depresión y mejorar su salud mental en general.</p>	<p>Importante papel en la mejora del curso clínico, la adherencia al tratamiento y el funcionamiento psicosocial de los pacientes con depresión.</p> <p>Parece eficaz en el mantenimiento y prevención tras la remisión.</p> <p>Aunque cuenta con menos evidencia que la TCC o la TPI, se ha utilizado en pacientes con depresión leve-moderada, y con depresión severa junto con la farmacoterapia.</p>
EF	<p>La mayoría de las guías de tratamiento de la depresión recomiendan que los pacientes deprimidos realicen actividad física con regularidad para aliviar los síntomas y prevenir las recaídas. El ejercicio también favorece la mejora de la calidad de vida en general.</p> <p>Sin embargo, el ejercicio se considera un complemento de otros tratamientos antidepresivos.</p>	<p>Recomendado a nivel general.</p>

Nota: TCC: Terapias cognitivas y conductuales; TIP: terapia interpersonal; TRP: Terapia de resolución de problemas; TMF: Terapia marital y familiar; TA: Terapia de apoyo; TDP: Terapia psicodinámica; TG: Terapia grupal; MBCT: Terapia cognitiva basada en la atención plena; IPE: Intervención psicoeducativa; EF: Ejercicio físico. Fuente: Elaboración propia en base a diferentes guías de práctica clínica y artículos (130,132,183,202,206,214,215).

Tabla 10. Estilos de vida saludables en los trastornos del estado de ánimo.

	Comentarios	Nivel de evidencia
Nutrición/dieta	Una dieta con altas proporciones de verduras, frutas, pescado y cereales, pero con pocas grasas animales, parece ser útil en los trastornos depresivos.	II
Probióticos	Los suplementos probióticos y los consiguientes cambios en el microbioma parecen ser alentadores en el tratamiento de los trastornos depresivos.	II
Ejercicio	Las observaciones clínicas y las pruebas preliminares apoyan el uso del ejercicio en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, pero la motivación de los pacientes puede ser un factor que limite el compromiso.	I

Nota: Adaptación de "The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders" (130).

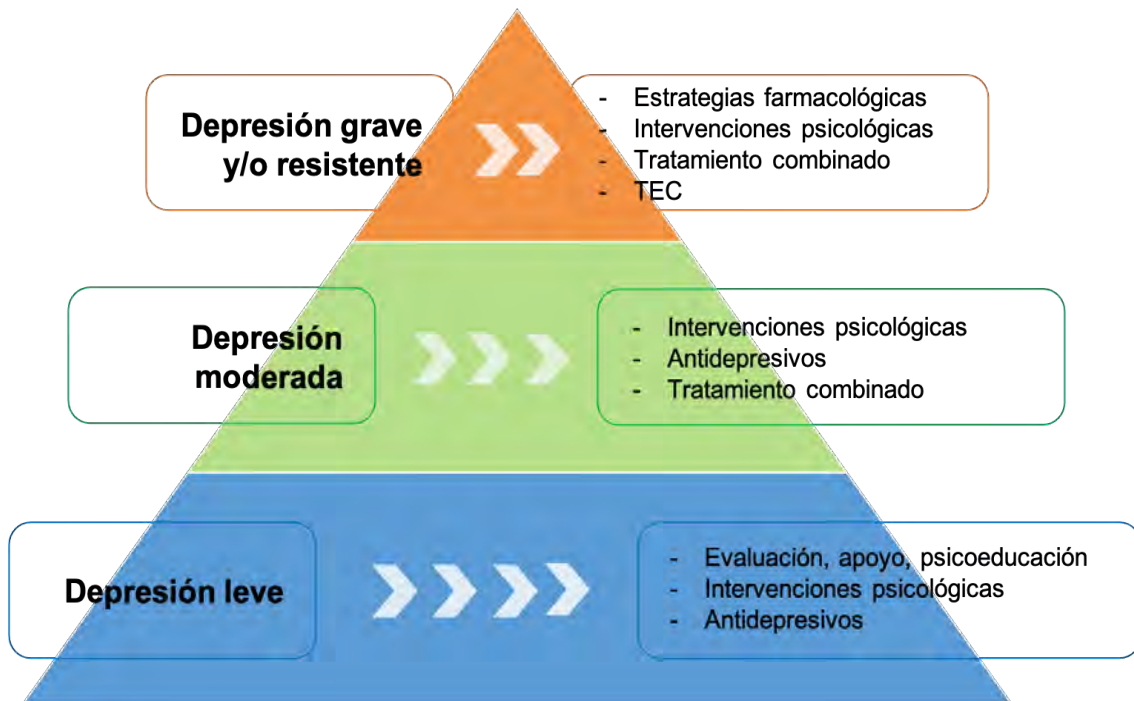
Por último, diferentes metaanálisis confirman que las dos intervenciones de primera elección para la depresión son la farmacoterapia y/o la psicoterapia, siendo los resultados similares a corto plazo, pero superiores a largo plazo para los tratamientos psicológicos, con menos tasas de abandono y menor número de recaídas (205,214,216). Además, el tratamiento psicológico parece tener mayor aceptación, llegando a triplicar su preferencia (211).

2.4. Implementación de los tratamientos en la práctica clínica en AP

A pesar de la evidencia existente de la eficacia de la farmacoterapia y la psicoterapia, la prescripción psicofarmacológica sigue siendo, con mucho, la intervención más comúnmente utilizada en AP (123). En las últimas décadas ha habido un creciente interés y compromiso con la integración de la psicoterapia y otros servicios de salud mental en la AP (124). Proporcionar a los pacientes la opción de recibir psicoterapia para la depresión es un objetivo importante por varias razones: hay muchos pacientes que, dada la opción, prefieren la psicoterapia a la medicación, hay una necesidad de ofrecer alternativas de tratamiento para los pacientes que no mejoran o no toleran los fármacos antidepresivos y puede haber beneficios únicos de la psicoterapia en términos de costes y de prevención de recaídas (125,217).

Diferentes guías clínicas nacionales e internacionales (125,132,218) han propuesto un modelo de tratamiento escalonado (stepped-care) en AP, por el cual una gran proporción de pacientes son tratados en primer lugar con intervenciones de baja intensidad, con beneficios clínicos significativos. Estas intervenciones suponen una aproximación más simple y sencilla que las psicoterapias formales, el contacto con los pacientes es más breve que en otras formas de psicoterapia y pueden ser proporcionadas por otros profesionales de la salud (diferentes al médico de familia [MF], psicólogo o psiquiatra) y utilizar métodos no tradicionales como internet o la telefonía móvil. En el caso de la depresión, las intervenciones de baja intensidad se ofrecen a aquellos pacientes que presentan sintomatología depresiva leve o moderada (132).

Figura 8. Recomendaciones terapéuticas para el manejo de la depresión según el Modelo Escalonado o *stepped-care*.



Fuente: Adaptación de la Guía de la Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto (2014) (218).

Por último, dada su enorme prevalencia, las autoridades sanitarias a nivel internacional consideran que los recursos económicos disponibles no podrán satisfacer las necesidades de tratamiento psicológico de esta población (219). Por esta razón, se están proponiendo alternativas innovadoras y coste-efectivas que utilicen las TIC para el tratamiento de la depresión, que impliquen al mínimo los servicios presenciales y de salud mental (véase Tabla 11). El uso de las TIC ha demostrado ser eficaz tanto para la depresión como para diferentes problemas de salud mental (220). Por ello, organizaciones de prestigio como el National Institute of Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido han incluido en su guía (221) tratamientos online como *Beating the Blues* (222) o *Deprexis* (223) para tratar la depresión.

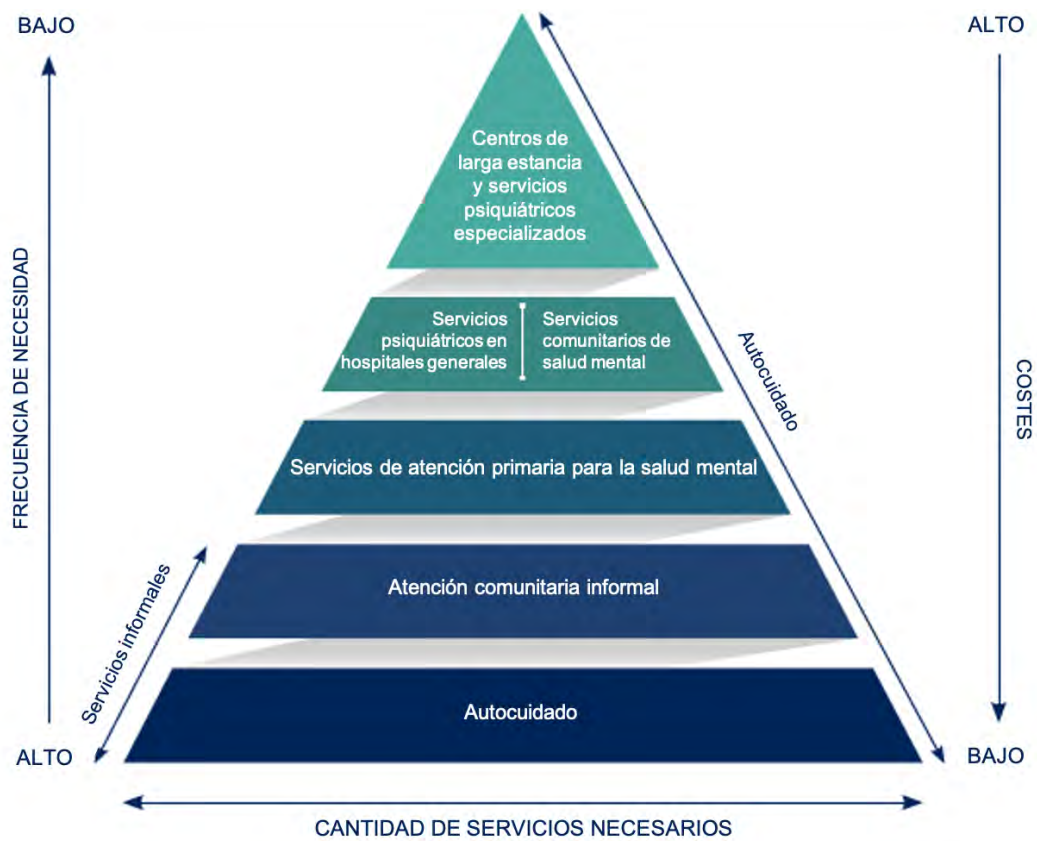
Tabla 11. Puntos fuertes y débiles de las TIC en relación con la intervención presencial.

Puntos fuertes	Debilidades
- Accesibilidad y coste reducido para el individuo y la sociedad	- Las intervenciones centradas en un único problema o diagnóstico pueden pasar por alto cuestiones que habrían sido identificadas por un clínico que realizara una evaluación exhaustiva y una formulación más flexible del caso
- Fuerte fidelidad al contenido del tratamiento basado en la evidencia	- Se requiere una importante automotivación para completar un curso de tratamiento
- Atrae a quienes desean el anonimato o no están seguros de los beneficios de la intervención psicológica	- El seguimiento y la adaptación a las circunstancias cambiantes (acontecimientos vitales, riesgo, funcionamiento) son limitados
- Potencialmente desestigmatizante.	- Es menos atractivo para quienes están menos familiarizados con la tecnología (por ejemplo, los adultos mayores)

Nota: Adaptación de “The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders” (130).

Finalmente, los centros de AP también pueden verse desbordados por el gran número de personas que acuden a las clínicas y la amplia gama de afecciones que deben tratarse en poco tiempo. Esta necesidad ha llevado a la consideración de formas alternativas de prestar servicios de salud mental en diferentes entornos y con diferentes proveedores para satisfacer el alto nivel de necesidad. El ámbito comunitario puede desempeñar un papel muy importante a la hora de abordar el déficit de tratamiento de las personas con problemas de salud mental (137). Se recomienda centrarse en equipar a las personas con la información y las habilidades que necesitan para el autocuidado apoyado, así como trabajar con las familias y las redes comunitarias (véase la Figura 9).

Figura 9. Pirámide de organización de servicios de la OMS para una combinación óptima de servicios de salud mental.



Nota: Adaptación de "The mhGAP community toolkit: field test version" (137).

CAPÍTULO 3: DEPRESIÓN Y MULTIMORBILIDAD

Como hemos destacado anteriormente, la *comorbilidad* entre la depresión y una enfermedad médica crónica es una de las principales prioridades de salud pública a nivel global (26), y supone un aumento significativo de la carga de la enfermedad, implicando un número mayor de síntomas, una mayor morbilidad, mayores costes de atención sanitaria y un peor funcionamiento y calidad de vida (76,119,120,122). Asimismo, la depresión también se asocia a una peor adherencia al tratamiento en pacientes con otras condiciones médicas, por ejemplo, en el tratamiento antihipertensivo o de la diabetes (124,125,224), empeorando así su pronóstico (183). Por su parte, las comorbilidades médicas -en particular el dolor crónico- parecen reducir la eficacia de los antidepresivos (225–227), aunque estos siguen siendo más eficaces que el placebo (216). En cuanto a su prevalencia, la depresión está presente en el 20% de los individuos que presentan una patología física crónica (228), y su correcto tratamiento puede mejorar tanto la esperanza de vida como su calidad. A su vez, el 88,6% de pacientes con depresión recurrente y el 71,1% con un primer episodio informaron de una condición médica en un estudio realizado en España (122).

Por otro lado, la depresión provoca una reducción de la capacidad productiva, de los ingresos económicos, y del bienestar general de las personas que la padecen (229). Lo cual también se observa en las enfermedades médicas que habitualmente acompañan a esta enfermedad, como, por ejemplo, los problemas músculo-esqueléticos (230). En concreto, las comorbilidades representan el 67% del coste de la depresión, seguido de la atención médica, que origina el 20% del gasto. Los tratamientos farmacológicos, con un 9% del gasto ocasionado, y la mortalidad, cuyo impacto económico se cifra en un 4%, completan el coste de la depresión en Europa (187).

Existen múltiples mecanismos por los que las condiciones físicas pueden predisponer a los individuos a padecer el TDM y viceversa. La experiencia traumática de la enfermedad y la disfunción que conlleva pueden desencadenar un episodio depresivo (231). También pueden intervenir factores biológicos: se han implicado vías inflamatorias modificadas y cambios en el sistema inmunitario en la patogénesis de la depresión, así como un efecto pro-inflamatorio (232–235). Asimismo, los factores comportamentales también pueden intervenir, la depresión afecta negativamente a una serie de conductas de salud y de estilo de vida (menor cumplimiento médico, alimentación menos saludable, menor ejercicio físico, tabaquismo, mayor consumo de alcohol...) (123). Parece existir, por tanto, una relación bidireccional fuerte y compleja entre la depresión y las enfermedades físicas (123,183,236).

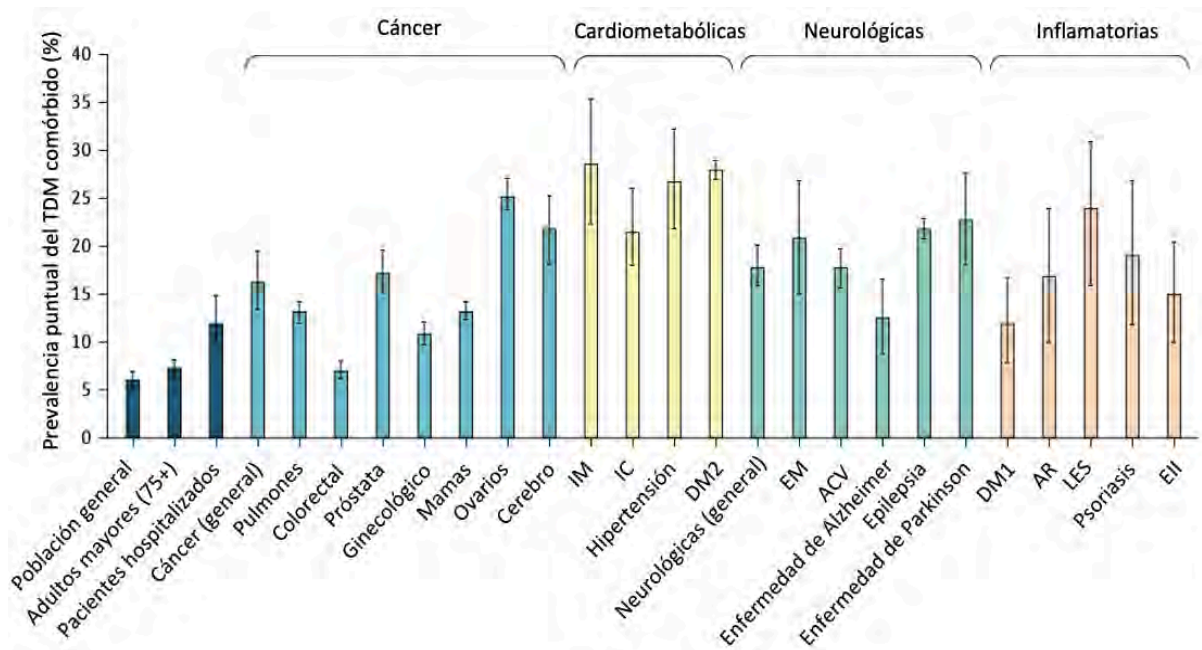
En cuanto a las condiciones médicas crónicas, aunque la hipertensión es muy prevalente (50,68-60,03% en adultos de 64 años o más) (118), las más incapacitantes son las enfermedades osteoarticulares (especialmente el dolor lumbar crónico), la diabetes y el infarto cerebral (76,118) (ver Tabla 12 y Figura 10). Por lo tanto, la presente tesis se centrará en dos condiciones físicas comórbidas a la depresión que se abordan desde la AP e implican la mayor discapacidad, pérdida de calidad de vida y mayores costes sanitarios: la diabetes y el dolor crónico.

Tabla 12. Prevalencia de enfermedades médicas crónicas en adultos (18-64 años) con TDM.

	Adultos con TDM (n=44.323)
Asma	30,44%
EPOC	21,44%
Diabetes	29,23%
Hiperlipidemia	42,48%
Hipertensión	66,38%
Epilepsia	11,94%

Nota: EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Fuente: Adaptación de “Use of Medical Homes by Patients with Comorbid Physical and Severe Mental Illness” (237).

Figura 10. Prevalencia del TDM en pacientes con enfermedades médicas crónicas.



Nota: IM: Infarto de miocardio; IC: Insuficiencia cardíaca; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; EM: Esclerosis múltiple; ACV: Accidente cerebrovascular; DM1: Diabetes mellitus tipo 1; AR: Artritis reumatoide; LES: Lupus eritematoso sistémico; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal. Fuente: Adaptación de “Comorbid depression in medical diseases” (238).

3.1. Multimorbilidad entre depresión y diabetes

3.1.1. Estado de la cuestión

La diabetes mellitus (en adelante, DM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por una producción inadecuada de insulina o una resistencia a la misma, lo que provoca una hiperglucemia prolongada, es decir, un aumento de la concentración de glucosa en sangre. Desde 2010, las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) aceptan el diagnóstico de diabetes con valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de $\geq 6,5\%$, y definen la prediabetes como una HbA1c entre 5,7 y 6,4% (239). El autocuidado de la DM (dieta, actividad física y cumplimiento de la medicación) es fundamental para controlar la HbA1c, la presión arterial y los niveles de colesterol, así como para prevenir o retrasar las complicaciones relacionadas con la diabetes (240,241). Aunque existen muchas complicaciones a largo plazo de la DM no controlada, como la enfermedad vascular, la retinopatía (que puede conducir a ceguera), la nefropatía (causa frecuente de insuficiencia renal) y la neuropatía periférica (conlleva riesgo de úlceras en los pies, amputaciones y articulaciones de Charcot) o autonómica

(que puede provocar síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares, así como disfunción eréctil) (242), la asociación entre la depresión mayor y la diabetes sólo se ha identificado recientemente. Esto era debido a que los síntomas son menos visibles que los de las anteriores complicaciones y al hecho de que no era habitual en la práctica clínica evaluar o valorar el estado anímico del paciente que padecía una enfermedad física como la DM, por lo que no llegaban a detectar dicha relación.

Las personas que viven con diabetes tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad que la población general (243), en concreto, en 2015 hubo 5 millones de muertes atribuibles a la diabetes (244). También se ha encontrado un mayor riesgo de suicidio en estos pacientes (245). La prevalencia mundial de la DM en adultos ha aumentado en las últimas décadas. En el año 2013 la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) (246) informó que 382 millones de personas en el mundo la padecían, estimando que 592 millones de personas la padecerán en 2035, lo cual supondría un aumento del 55%. En 2021, se estimó la prevalencia en 537 millones de personas (el 10,5% de la población), previendo su incremento a 783 millones en 2045, un aumento del 46% (247). Esta tendencia ascendente parece menor en los países de la unión europea, con un incremento esperado del 13%, entre el 2021 y 2045.

En cuanto a la asistencia sanitaria, se calcula que en 2013 se gastaron 548.000 millones de dólares en todo el mundo en la atención y cuidado de la DM y sus complicaciones (246), una cifra que, en línea con el aumento de la prevalencia, se incrementa con los años llegando a 673 billones de dólares en 2015, 966 billones de dólares en 2021, y se prevé que alcance los 1.054.000 millones de dólares en 2045 (247).

El riesgo de que una persona con DM sufra depresión es aproximadamente el doble que el de una persona sin esta enfermedad (248–250), mientras que el Odd Ratio de los pacientes con TDM de desarrollar diabetes es de 2,23 (251). Además, se ha observado que los pacientes diabéticos con mayor riesgo de sufrir una depresión mayor son aquellos que tienen disfunción sexual, dolor crónico o están muy angustiados por su diabetes (es decir, presentan *distress diabético*) (252). En este sentido, el *distress diabético* afecta a casi un tercio de los adultos con diabetes tipo 2 (253). Es distinto de

la depresión, ya que es el resultado de la carga emocional (p. ej., preocupación, frustración, rabia, agotamiento) de la gestión de la diabetes tipo 2 (254,255). Sin embargo, la depresión y el *distress diabético* pueden coincidir, alrededor del 4,5% de los adultos con diabetes también tienen *distress diabético* (253,256). Además, la depresión o la sintomatología depresiva exacerba el *distress diabético*, y ambas condiciones afectan negativamente al control glucémico (256). Es importante destacar que el TDM afecta a más de una cuarta parte de la población diabética (257), siendo mayor la mortalidad en estos pacientes (258), por lo que la depresión y la diabetes deben ser tratadas conjuntamente y no como enfermedades aisladas (258). Sin embargo, aproximadamente sólo un tercio de estos pacientes reciben tratamiento de salud mental (252). Por último, se prevé que ambos trastornos supongan una de las cinco principales causas de carga de enfermedad en países de renta alta en 2030 (259).

Existen diferencias entre la DM tipo 1 y la DM tipo 2 (DM1 y DM2, respectivamente), no solo en cuanto a su relación con la depresión y su prevalencia, sino también en cuanto a la gestión de enfermedad y sus consecuencias. Así, la gran mayoría de la DM es de tipo 2 (aproximadamente el 95% de las personas con esta patología están afectadas de este tipo (260), y aunque puede ser hereditaria, se suele achacar a un estilo de vida sedentario y con alto índice de obesidad, por lo que podría ser prevenible, a diferencia de la DM1 (243,247). Además, al igual que la multimorbilidad, su riesgo es mayor a medida que se incrementa la edad, mientras que la DM1 suele debutar antes de los 30 años y es más común entre niños y adolescentes que la DM2. Finalmente, su asociación con el TDM es más prevalente y se ha estudiado más en profundidad (261). Es por ello, que en la presente tesis doctoral nos centraremos en este subtipo.

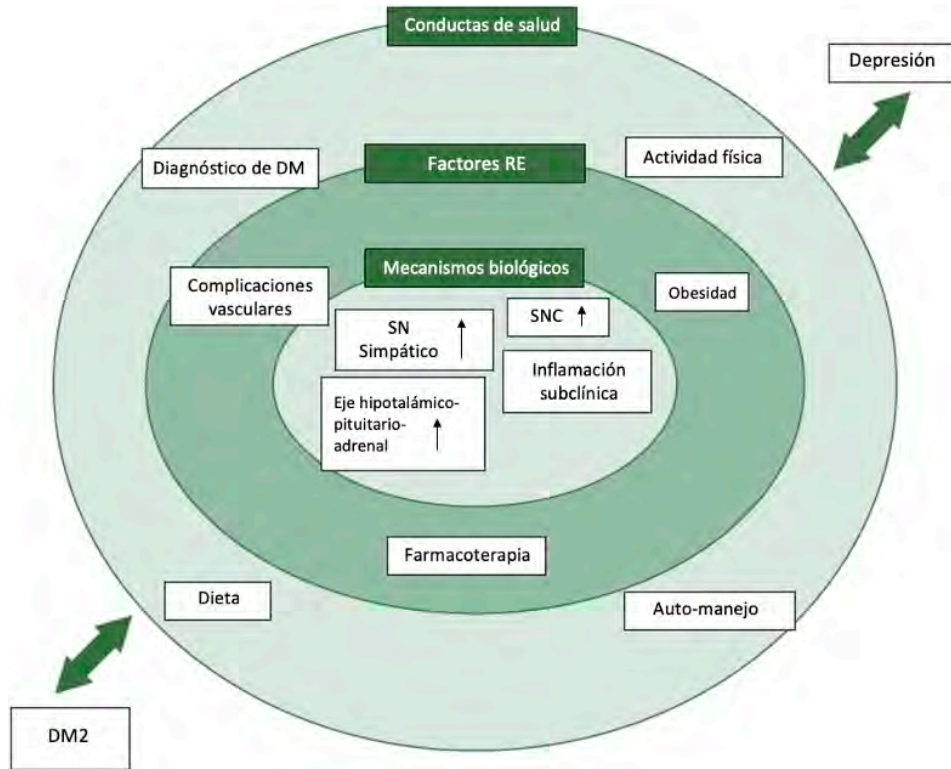
En concreto, la prevalencia del TDM y de los síntomas depresivos significativos en pacientes adultos con DM1 oscila entre el 7,8 y el 12,0% (262), respectivamente, y esta *comorbilidad* se asocia a un peor control glucémico (258,263,264) y a un mayor riesgo de complicaciones diabéticas (265,266). Por su parte, el TDM y los síntomas depresivos significativos son más frecuentes en la DM2, con una prevalencia que oscila entre el 10,9 y el 32,9% (267), la cual es mayor en mujeres que en hombres (34% y 23% respectivamente) (268). Tanto el TDM (269) como los síntomas depresivos (270,271) se

han relacionado ampliamente con la DM2 en grandes muestras con seguimientos de incluso 3 a 10 años. Se asocian a una menor adherencia a los consejos de autocuidado y resultados adversos relacionados con la diabetes, como problemas en el control glucémico, mayor riesgo de complicaciones diabéticas y mayor mortalidad (125,254,272,273), también influye en la calidad de vida y aumenta el deterioro funcional, la utilización de la asistencia sanitaria y el absentismo laboral (274–279).

En este sentido, se cree que el TDM contribuye a un mal control glucémico y a las complicaciones diabéticas resultantes, tanto por sus efectos conductuales, como por el escaso cumplimiento de las recomendaciones dietéticas y de medicación, como por sus efectos metabólicos. La depresión mayor, que se considera un estado de estrés elevado, provoca la liberación final de cortisol, que aumenta los niveles de azúcar en sangre (280). Además, se ha demostrado que un mejor control glucémico mejora el estado de ánimo (280). Por tanto, se cree que la relación entre el TDM y la DM es bidireccional, ya que cada enfermedad predispone al paciente a la otra e intensifica los síntomas de la otra (278,281). Además, parece ser una relación compleja, que no sigue un patrón simple de causa y efecto (242). La Figura 11 muestra algunos de los factores fisiológicos, biológicos y conductuales potencialmente conectados con la DM2 y la depresión que podrían estar implicados en su relación.

En relación a esto, una revisión sistemática con metaanálisis sobre la eficacia de los tratamientos depresivos en pacientes con diabetes (282) confirmó que estos son eficaces, más concretamente la psicoterapia combinada con la educación para el autocuidado de los pacientes, con mejoras demostradas tanto en las variables psicológicas como en el control glucémico (con un tamaño de efecto grande: $-0,581$; IC del 95%: $-0,770$ a $-0,391$; $n=310$). Por su parte, la farmacoterapia y la atención colaborativa tuvieron como objetivo y lograron reducir los síntomas depresivos, pero, exceptuando la sertralina, no tuvieron ningún efecto sobre el control glucémico. Así, el tratamiento de la depresión en personas con diabetes es un paso necesario, pero parece que la mejora del estado médico general, incluido el control glucémico, requiere la atención simultánea de ambas condiciones.

Figura 11. Posibles mecanismos fisiopatológicos y conductuales que relacionan la depresión y la DM2.



Nota: DM: Diabetes mellitus; SN: Sistema nervioso; SNC: Sistema nervioso central; RE: Relacionados con la enfermedad. Adaptación de “Depression and type 2 diabetes: a causal association?” (242).

3.1.2. Tratamiento de la multimorbilidad entre depresión y diabetes tipo 2

Afortunadamente, se ha demostrado que varios tratamientos son eficaces en pacientes con depresión mayor y diabetes comórbida. En una revisión sistemática y metaanálisis (283), el porcentaje medio de HbA1c fue menor en las personas asignadas a una intervención psicológica que en el grupo de control (tratamiento habitual [TAU], educación, lista de espera o atención de control [con visitas de control/vigilancia]). Hubo diferencias no significativas en la concentración de glucosa en sangre y en el aumento de peso, y el malestar psicológico fue significativamente menor en los grupos de intervención. Así, en la DM2, se observan mejoras en el control glucémico a largo plazo y en el malestar psicológico, pero no en el control del peso o la concentración de glucosa en sangre en las personas que reciben terapias psicológicas (TCC grupal o individual, o counselling). Otro metaanálisis (284) coincide en que la TCC puede reducir significativamente la depresión en pacientes con DM, sin embargo, este hallazgo

contrasta con los resultados obtenidos en un metaanálisis posterior (285) que muestra que ninguna de las intervenciones psicológicas evaluadas mejoró el *distress diabético* más que la atención habitual. Es probable que estas conclusiones contradictorias se deban a que se centraron en variables de resultado ligeramente diferentes (depresión vs. *distress diabético*), en intervenciones diferentes (TCC y counselling; TCC; e intervenciones centradas en la emoción, la cognición o la emoción-cognición, respectivamente), y a la evaluación de los autores sobre la calidad de los estudios en esta área (ver Tabla 13).

Por último, en un estudio más reciente (286), en el metaanálisis de efectos aleatorios, que dispuso de datos de 49 ECAs realizados en adultos con DM2 (12.009 participantes) se observó una diferencia media agrupada de -0,21 (IC 95%: -0,31 a -0,10), equivalente a una reducción de los niveles de HbA1c de -0,33% o $\approx 3,5$ mmol/mol. Hubo pruebas de que las intervenciones psicológicas (incluyendo la TCC, TIP, TRP, counselling, TMF y terapias artísticas como la musicoterapia, o psicoterapias sin especificar) mejoraron el comportamiento dietético y la calidad de vida, pero no la presión arterial, el IMC o los síntomas depresivos. Los resultados del metaanálisis en red (19 ECAs; 3.639 participantes), que consideró los efectos directos e indirectos de las comparaciones de tratamientos múltiples, sugieren que, la TCC y el counselling son eficaces y que la TCC es potencialmente coste-efectiva. Además, los niveles de HbA1c iniciales moderaron el resultado del tratamiento. Así, este estudio sugiere que los tratamientos psicológicos ofrecen un beneficio clínico, aunque mínimo, para mejorar los niveles de HbA1c en adultos con DM2.

Por otro lado, una revisión sistemática y metaanálisis más reciente sobre tratamientos en el TDM y depresión sub-umbral con DM (287), mostró que, en comparación con el TAU, el placebo o la lista de espera, todas las intervenciones mostraron un efecto significativo sobre la depresión. Sin embargo, las intervenciones eficaces en el trastorno depresivo comórbido pueden no ser tan eficaces en la depresión subumbral comórbida. Además, el tratamiento farmacológico, la terapia de grupo, la psicoterapia y la atención colaborativa tuvieron un efecto significativo sobre el control glucémico, mientras que otros como el ejercicio físico, las intervenciones telefónicas y

las intervenciones online no lo fueron. Se observó que las puntuaciones iniciales de depresión y HbA1c modificaban el efecto del tratamiento, en concreto, una elevada puntuación de depresión inicial se asoció a una mayor reducción de la HbA1c y de la sintomatología depresiva; y una alta puntuación inicial de HbA1c se asoció a una mayor reducción de la HbA1c.

Al considerar la intervención farmacológica, es importante saber que los ISRS no han demostrado estar asociados a la hiperglucemia. Los antidepresivos se han asociado a un mayor riesgo de DM2 (288), y algunos de ellos (especialmente los ATCs y la mirtazapina), pueden provocar un aumento de peso (289). Los ISRS parecen tener una mejor relación beneficio-riesgo que otras clases de antidepresivos y se recomiendan como primera elección en pacientes con DM (290). En cambio, no se recomiendan los ATCs y la mirtazapina (238).

En la última década, se han introducido nuevas intervenciones con grandes tamaños de efecto sobre la sintomatología depresiva, como la terapia grupal (1,650) (291), el tratamiento online (0,7-0,89) (292) y el ejercicio físico (0,648) (293); y con mejoras estadísticamente significativas sobre el control glucémico solo en la terapia grupal con un tamaño de efecto grande (0,953). Sin embargo, son pocos los estudios de este tipo, por lo que habría que tomar con precaución estos resultados.

Respecto a las TIC, pueden ser herramientas clínicamente eficaces y rentables para aumentar la disponibilidad de los servicios de salud mental (294,295). En ensayos anteriores, los programas de salud mental electrónica han sido eficaces para tratar tanto los síntomas depresivos como el *distress diabético* en personas con DM2, utilizando tanto contenidos específicos para la diabetes (296) como tratamientos existentes para la depresión que incorporan la asistencia de un terapeuta (297). Es importante destacar que los datos sugieren que las intervenciones psicológicas con TIC son más eficaces en el rango de síntomas depresivos de leves a moderados (298), que prevalecen en la DM2 (299). Por lo tanto, los programas de baja intensidad aplicados a través de TIC parecen ser adecuados para las personas con DM que también experimentan problemas de bajo estado de ánimo.

Por su parte, *myCompass* es un programa online para la depresión y la ansiedad que funciona como un programa de autoayuda sin asistencia de un terapeuta ni contenido de diabetes, que ha probado su utilidad en pacientes con depresión de leve a moderada (300). Además, el estudio *Springboard* evaluó el impacto de *myCompass* en el funcionamiento laboral y social en adultos con DM2 y síntomas depresivos de leves a moderados en relación con un programa genérico de educación saludable (*Healthy Lifestyles*), encontrando que, a los 3 meses de la intervención, ambos grupos informaron de mejoras significativas en todas las variables evaluadas (funcionamiento laboral y social; funcionamiento, depresión, ansiedad, *distress diabético*, alimentación saludable, control de la glucosa en sangre y adherencia a la medicación), pero no hubo ningún beneficio específico de *myCompass* (301,302). A los 12 meses, los análisis revelaron una mejora ligeramente mayor en el funcionamiento laboral y social para el grupo de educación saludable (*Healthy Lifestyles*) en relación con el grupo de *myCompass* (303).

Por último, puesto que la falta de adherencia en los pacientes con DM2 impide lograr el control terapéutico, aumenta las complicaciones y reduce la calidad de vida, es importante tener en cuenta las intervenciones que mejoran esta variable. Las cuales incluyen trabajar los aspectos motivacionales del paciente, aumentar la educación para la salud, simplificar tratamientos y fomentar el papel activo de los distintos profesionales sanitarios (304).

Tabla 13. Resumen de los resultados encontrados en las distintas revisiones sistemáticas y/o metaanálisis de intervenciones psicológicas sobre la DM.

Autor (año)	Muestra	Intervenciones	Resultados/conclusiones
Feltz-Cornelis et al., (282)	DM	IP; IF; AC	<ul style="list-style-type: none"> - Las IP son eficaces, con mejoras demostradas tanto en las variables psicológicas como en el control glucémico (con un tamaño de efecto grande: -0,581; IC del 95%: -0,770 a -0,391; n=310). - La IF y la AC tuvieron como objetivo y lograron reducir los síntomas depresivos, pero, aparte de la sertralina, no tuvieron ningún efecto sobre el control glucémico.
Ismail et al., (283)	DM2	IP	<ul style="list-style-type: none"> - En 12 ensayos, el porcentaje medio de HbA1c fue menor en las personas asignadas a una IP que en el grupo de control (TAU, educación, lista de espera o vigilancia) a largo plazo. - Hubo diferencias no significativas en la concentración de glucosa en sangre y en el aumento de peso. - El malestar psicológico fue significativamente menor en los grupos de intervención.
Baumeister et al., (305)	DM y depresión	IP; IF	<ul style="list-style-type: none"> - Las IP y IF tienen un efecto moderado y clínicamente significativo sobre los resultados de la depresión en los pacientes con DM. - El control glucémico mejoró moderadamente en los ensayos IF, mientras que las pruebas no son concluyentes para las IP. - La adherencia al tratamiento de la DM, las complicaciones de la diabetes, la muerte por cualquier causa, la economía de la salud y la calidad de vida no se han investigado suficientemente. - En general, las pruebas son escasas y no concluyentes debido a varios ensayos de baja calidad con riesgo sustancial de sesgo y a la heterogeneidad de las poblaciones e intervenciones examinadas.
Hadjiconstantinou et al., (306)	DM2	IBW	<ul style="list-style-type: none"> - Las técnicas de cambio de conducta más comunes fueron "Información general" y "Seguimiento o monitorización". - Las intervenciones con una duración de entre 2 y 6 meses que proporcionaban apoyo dirigido por un profesional con comunicación asíncrona y sincrónica parecían estar asociadas a resultados de bienestar significativos. - Aunque los meta-análisis demostraron resultados no significativos para las puntuaciones de depresión y distress, esta revisión ha demostrado que existe un potencial para que las IBW mejoren los resultados de bienestar en la DM2.
Atlantis et al., (307)	DM y depresión	AC	<ul style="list-style-type: none"> - La AC mejoró significativamente la puntuación de depresión y el nivel de HbA1c en comparación con las condiciones de control. - La remisión de la depresión no predijo un mejor control glucémico en todos los estudios. - Se encontraron pocos ECAs de corto a medio plazo realizados predominantemente en los EE.UU.

Li et al., (284)	DM y depresión	TCC	<ul style="list-style-type: none"> - En comparación con los grupos de control, los grupos de TCC tuvieron mejoras estadísticamente significativas a largo plazo en la depresión, calidad de vida, glucosa en ayunas y ansiedad. - No se encontraron mejoras en el control glucémico ni en el <i>distress diabético</i>. - Los resultados mostraron que la TCC puede servir como una alternativa de tratamiento prometedora para los pacientes con diabetes con depresión comórbida.
Chew et al., (285)	DM2	IP	<ul style="list-style-type: none"> - Las pruebas de baja calidad mostraron que ninguna de las IP mejoraría el <i>distress diabético</i> más que el TAU. - Hay pruebas de baja calidad para la mejora de la autoeficacia y la HbA1c después de las IP. - Sin embargo, es probable que las IP no tengan eventos adversos sustanciales en comparación con el TAU. - Se necesitan más investigaciones de alta calidad con programas centrados en las emociones, en entornos no estadounidenses ni europeos y en países de ingresos bajos y medios.
Franco et al., (292)	DM y depresión	IBW	<ul style="list-style-type: none"> - 4 estudios informaron sobre las tasas de abandono del tratamiento, que variaron del 13% al 42%. - Los estudios apoyaron el formato IBW para los individuos con DM y depresión (rango de tamaño del efecto para los que completan el tratamiento 0,7-0,89). En ansiedad, distress, depresión y bienestar, entre otras variables. - Las intervenciones variaron en sus características, pero la mayoría fueron asistidas clínicamente, tuvieron un enfoque de TCC utilizaron temas específicos de la DM, tuvieron una presentación modular semanal, utilizaron tareas para casa y tuvieron alguna estrategia de gestión de la adherencia.
Mehta et al., (308)	Patologías crónicas, incluida la DM	iTCC	<ul style="list-style-type: none"> - Pequeños efectos de la iTCC en la mejora de la depresión y la ansiedad. - Efectos moderados del enfoque guiado por el terapeuta para los resultados de depresión y ansiedad; mientras que los enfoques autoguiados produjeron efectos pequeños para la depresión y efectos moderados en los resultados de ansiedad. - La iTCC se muestra prometedora como alternativa a las intervenciones presenciales tradicionales entre las personas con enfermedades crónicas. Es necesario realizar investigaciones futuras sobre los efectos a largo plazo.
Winkley et al., (286)	DM2	IP	<ul style="list-style-type: none"> - Se observó una reducción de los niveles de HbA1c de -0,33% o $\approx 3,5$ mmol/mol. - Hubo pruebas de que las IP (incluyendo la TCC, TIP, TRP, C, TF y TA o psicoterapias sin especificar) mejoraron el comportamiento dietético y la calidad de vida, pero no la presión arterial, el IMC o los síntomas depresivos. - Los resultados del metaanálisis en red (19 ECAs; 3.639 participantes), sugieren que, la TCC y el C son eficaces y que la TCC es potencialmente coste-efectiva. Además, los niveles de HbA1c iniciales moderaron el resultado del tratamiento. - Las IP ofrecen un beneficio clínico, aunque mínimo, para mejorar los niveles de HbA1c en adultos con DM2.

Yang et al. (309)	Adultos con DM	TCC	<ul style="list-style-type: none"> - Los resultados indican que las TCC son eficaces para mejorar el control glucémico y los síntomas de depresión en pacientes adultos con DM1 y DM2 con un tamaño del efecto de moderado a grande. - Las intervenciones que hacían hincapié en la realización de tareas para casa o el manejo del estrés tuvieron un mejor efecto tanto en la HbA1c como en los síntomas de depresión. - Las estrategias conductuales tuvieron un mejor efecto sobre el control glucémico, y las cognitivas sobre los síntomas de depresión.
Upsher et al., (310)	DM2	IP: comparación de diferentes TCCs	<ul style="list-style-type: none"> - Las TCCs más frecuentes en los ECAs fueron AS, TRP, y EO. Estas TCCs se asociaron de forma independiente con una reducción significativa de los niveles de HbA1c en comparación con las condiciones de control, pero no fueron significativamente diferentes de los estudios que no incluyeron estas TCCs. - Se requiere más investigación para comprender qué combinación de TCCs individuales es más eficaz para esta población.
Feltz-Cornelis et al., (287)	DM y depresión	IF; TG; IP; AC; EF; IT; IBW	<ul style="list-style-type: none"> - Todos los tratamientos son eficaces para la depresión comórbida en la DM1 y DM2, en comparación con el TAU, el placebo o la lista de espera. - La IF, la TG, la IP y la AC tuvieron un efecto significativo sobre el control glucémico, mientras que otros como el EF, las IT y las IBW, no lo tuvieron. - Las intervenciones eficaces en el trastorno depresivo comórbido pueden no ser tan eficaces en la depresión subumbral comórbida. - Las puntuaciones iniciales de depresión y HbA1c modifican el efecto del tratamiento.
Ngan et al. (311)	DM2	IBMA (MBCT y ACT)	<ul style="list-style-type: none"> - Los enfoques MBCT y ACT pueden reducir el <i>distress diabético</i> y los niveles de HbA1c y promover el autocuidado en personas con DM2.
Lu et al. (312)	DM y depresión	TCC; TRP; AC; IPM; EF; IBMA; IT	<ul style="list-style-type: none"> - La TCC y la autocompasión consciente podrían ser métodos eficaces para mejorar el control glucémico de los diabéticos con depresión en 0-6 meses.
Ayodeji et al., (313)	DM2	IP no especializadas	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la HbA1c a favor de las IP administradas por personal no especializado en comparación con los grupos de control con una alta heterogeneidad entre los estudios. - Los efectos beneficiosos de las intervenciones sobre el <i>distress diabético</i> y la depresión no fueron consistentes entre los diferentes ensayos. Pero son prometedores.

Nota: IP: Intervención psicológica; IF: Intervención farmacológica; IBW: Intervenciones basadas en la web; TG: Terapia grupal; TAU: Tratamiento habitual; IT: intervenciones telefónicas; EF: Ejercicio físico; TCC: Terapia cognitivo-conductual; iTCC: Terapia cognitivo-conductual a través de internet; IMC: Índice de masa corporal; TIP: Terapia interpersonal; TRP: Terapia de resolución de problemas; C: Counselling; TF: Terapia familiar; TA: Terapias artísticas; AS: Apoyo social; EO: Establecimiento de objetivos (conducta); AC: Atención colaborativa; IBMA: Intervenciones basadas en Mindfulness y Aceptación; MBCT: Terapia cognitiva basada en la atención plena; ACT: Terapia de aceptación y compromiso; IPM: Intervención psicológica mínima. Fuente: Elaboración propia.

3.2. Multimorbilidad entre depresión y dolor crónico

3.2.1. Estado de la cuestión

El dolor es un síntoma muy común en muchas enfermedades médicas de todas las disciplinas, como el cáncer, la artritis reumatoide, la DM2 o la enfermedad de Parkinson (238). En concreto, el dolor crónico es un dolor que ha durado más de 6 meses o que ha estado presente más allá del tiempo normal de curación esperado (314). El TDM y el dolor crónico están estrechamente asociados y más de la mitad de los pacientes con dolor crónico tienen TDM comórbido (227). No es de extrañar que el dolor sea un factor predictivo muy fuerte de la depresión y viceversa. La presencia de dolor se asocia con un riesgo 2,5-10 veces mayor de depresión comórbida (315) en AP de forma transversal, con un riesgo 2-4 veces mayor de desarrollar una nueva depresión en 4 años (316). Es importante destacar que un metaanálisis de estudios de países de ingresos bajos y medios confirmó tasas de *comorbilidad* muy elevadas, encontrando una prevalencia del 34% para el dolor intenso en pacientes con TDM (317). Además, el dolor es un fuerte predictor de la no remisión durante el tratamiento antidepresivo (318) y de la recurrencia de los episodios depresivos (a diferencia de la propia enfermedad médica) (319).

En concreto, la multimorbilidad entre la depresión y el dolor crónico es muy elevada en el ámbito de AP (56%) y alcanza tasas aún mayores en la atención especializada (50-69%) (320). En un estudio español se observó que el 59,1 % de una muestra de 3.566 pacientes con diagnóstico reciente de depresión en AP sufría dolor de intensidad significativa, de causa desconocida o de intensidad desproporcionada para la causa (321). Por otra parte, en otro grupo complementario de este mismo estudio, el 80,4 % de una muestra de 3184 pacientes, que consultaban a su médico de familia por síntomas dolorosos de origen no bien establecido o de intensidad desproporcionada para la causa, padecía un trastorno depresivo diagnosticable (322). Así, el dolor y la depresión están muy interrelacionados y pueden agravar los síntomas físicos y psicológicos propios de cada condición (323). La mayor parte de la bibliografía indica que los pacientes con dolor y depresión experimentan una reducción del funcionamiento físico, mental y social en comparación con los pacientes con sólo depresión o sólo dolor (323).

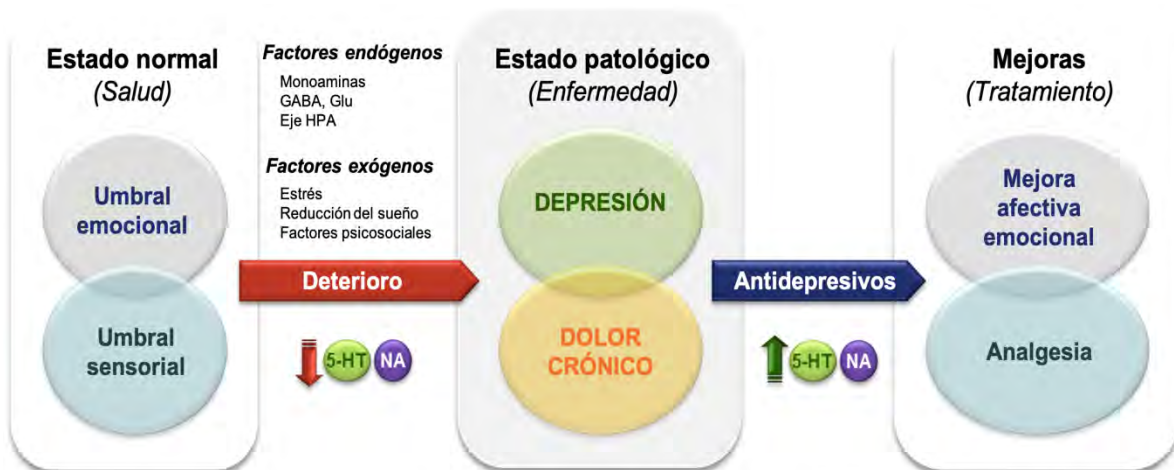
Por otro lado, el dolor crónico, además de afectar considerablemente al ámbito laboral, social y familiar del paciente, supone una carga económica considerable para el sistema sanitario (324,325). Se cree que cuesta a Europa más de 300 billones de euros, alrededor del 1,5-3 % del PIB, mientras que en España se estima que el coste total (directo e indirecto) que ocasiona el dolor crónico sería de 16.000 millones de euros anuales, lo que supone el 2,5 % del PIB (325,326). En España se ha estimado que el 30 % de los pacientes con dolor crónico han estado de baja a lo largo de su vida laboral a consecuencia del dolor (327). El Instituto de Estudios Fiscales cifra el impacto del dolor crónico en el mercado laboral en 2.500 millones de euros con 52 millones de jornadas laborales perdidas (328). En relación a esto, López et al. (230) valoraron las enfermedades que generan más situaciones de incapacidad laboral permanente (IP) entre 2009 y 2012 en España, encontrando que las causas más frecuentes de IP fueron los trastornos músculo-esqueléticos (27.4%) y mentales (11.6%) que, asimismo, produjeron mayor cantidad de años potenciales de vida laboral perdidos (APVLP, definidos como la diferencia entre la edad de jubilación, 65 años, y la edad de inicio de la IP) por IP: 11,086 (26.5%) y 7,052 (16.9%), respectivamente. Los trastornos mentales destacaron por producir IP a edades más jóvenes (mediana=49 años), lo que implica un gran coste social, que para cada caso de IP por depresión supone unos 20.420 euros anuales de media, según el estudio CostDep-2006 realizado en Cataluña (188).

El dolor más frecuente es el músculo esquelético lumbar de origen mecánico, y casi la totalidad de la población (70%-85%) lo padece alguna vez en su vida, de los cuales en el 20% se vuelve persistente (329). Junto con la depresión, lideran el ranking de discapacidad global causada por enfermedades (330,331). Diferentes estudios han informado de vínculos entre la depresión mayor y el dolor de espalda crónico (316,331–333). Por un lado, la depresión mayor se asocia a un dolor más intenso y duradero y a una discapacidad mayor y más prolongada entre los pacientes con dolor crónico (principalmente lumbar) (227,334–336), y viceversa (323). Por otro lado, los estudios longitudinales prospectivos muestran que el factor de predicción más fuerte para la primera aparición del dolor lumbar es un TDM (337) y el deterioro por factores psicosociales (338). Además, se ha observado que aquellos pacientes con dolor lumbar

crónico (en este caso de más de 3 meses de duración) tenían tasas más altas de malestar emocional y depresión en relación con los sujetos con dolor lumbar agudo (menos de 3 meses de duración). Por tanto, puede ser importante gestionar de forma eficaz los factores de malestar emocional en una fase temprana del tratamiento de los trastornos musculoesqueléticos, como la lumbalgia (339). Finalmente, la depresión fue un factor que predijo los resultados de la discapacidad, independientemente de la intervención aplicada, en aquellos pacientes con dolor lumbar crónico (340). Todos estos aspectos hacen patente la necesidad de abordar ambas patologías y justifican, por tanto, que nos centremos en el tratamiento conjunto del dolor lumbar crónico y el TDM en la presente tesis doctoral.

Por último, la relación entre estas dos condiciones también parece ser bidireccional, y va más allá de la experiencia emocional más o menos desagradable que experimentan estos pacientes (por el efecto negativo que la disfunción o secuelas que el dolor produce sobre el estado de ánimo o incluso por los efectos secundarios de algunos tratamientos). Desde el punto de vista neurobiológico, ambas entidades comparten mecanismos bioquímicos bastante próximos. Estos incluyen, entre otras, alteraciones en el metabolismo de la serotonina y noradrenalina, modificaciones en los receptores para monoaminas y alteraciones en el sistema opioide endógeno (341). Además, se sabe que las citoquinas inflamatorias afectan al inicio y mantenimiento del dolor y pueden estar relacionadas con el desarrollo del TDM (342). Todo ello sirve para ayudar a explicar tanto los síntomas físicos dolorosos de la depresión como el umbral de tolerancia más bajo del dolor que tienen los pacientes con depresión (343). Por otro lado, desde el punto de vista psicosocial, el dolor es también una experiencia emocional determinada por diferentes variables descritas en la teoría cognitiva de la emoción, de manera que la experiencia desagradable, la inactividad, el aislamiento, la evitación, la catastrofización del dolor y la conciencia de la indefensión propia desempeñan un papel en esta relación bidireccional (341,344) (ver Figura 12).

Figura 12. Relación entre la depresión y el dolor crónico.



Nota: GABA: ácido gamma-aminobutírico; Glu: Glutamato; HPA: Hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; 5-HT: Serotonina; NA: Noradrenalina. Fuente: Adaptación de “Antidepressant Drugs and Pain” (345).

3.2.2. Tratamiento de la multimorbilidad entre depresión y dolor lumbar crónico

Dado el alto nivel de discapacidad asociado a la multimorbilidad entre el dolor crónico y la depresión, e independientemente de la dirección de esta asociación, las guías y consensos nacionales (320,346) señalan la necesidad de realizar una evaluación objetiva del dolor en pacientes con depresión mediante instrumentos validados, como las escalas analógicas visuales, tanto en el medio de AP como en el de salud mental. Además, establecen que se debe considerar una intervención terapéutica integral, contemplando tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, incluyendo la psicoterapia, llevada a cabo mediante terapias de apoyo en AP o una psicoterapia formal en el medio especializado (347).

En cuanto al tratamiento del dolor lumbar crónico, las guías clínicas recomiendan un tratamiento que incluye educación, ejercicio físico, fisioterapia y acupuntura (348,349). Sin embargo, no hay suficientes pruebas sobre los resultados a largo plazo ni sobre la superioridad de ninguno de estos tratamientos sobre otros (350–352). Una revisión sistemática con metaanálisis ha encontrado la superioridad a largo plazo de la TCC en comparación con otras terapias en relación con el dolor, la discapacidad y la calidad de vida (353). Por último, una revisión sistemática más actual (354) observó que

las terapias psicológicas (en su mayoría TCC) se asociaron con pequeñas mejoras en comparación con TAU o la vigilancia tanto para la función como para el dolor en el seguimiento a corto, medio y largo plazo (con un tamaño de efecto [TE] moderado). Otros resultados de este estudio se resumen en la Tabla 14.

Por su parte, la calidad de vida de un paciente con dolor crónico y depresión leve o grave al que se le asocia un tratamiento antidepresivo adecuado resulta más satisfactoria que si no se realiza ningún tipo de intervención psicofarmacológica (341). Así pues, el tratamiento satisfactorio de la depresión es esencial para tratar con éxito el dolor (y viceversa). Se ha sugerido que el bupropión puede ser especialmente útil, ya que el dolor crónico suele provocar una falta de concentración y energía (252). Aunque cualquier antidepresivo puede ser útil en esta indicación, conviene recordar que algunos antidepresivos tienen propiedades analgésicas. No es el caso de los ISRS, los cuales no parecen mejorar la lumbalgia crónica, pero sí el de los antidepresivos tricíclicos y también el de aquellos que actúan sobre más de un mecanismo de neurotransmisión, que debe incluir la transmisión noradrenérgica (341,355,356). Además, las farmacoterapias alternativas, como la ketamina y los cannabinoides, son prometedoras y parecen ser opciones seguras y eficaces para mejorar los síntomas depresivos y mejorar el dolor (323).

Como norma general, los ISRN y la terapia cognitivo-conductual han sido eficaces en el tratamiento tanto del dolor como de la depresión y, por tanto, se recomiendan en muchas guías (130,183,355,357). En concreto, en la TCC para el dolor crónico se abordan los pensamientos desadaptativos relativos al dolor, como el miedo excesivo al dolor o al movimiento, y ha demostrado ser eficaz también para reducir discapacidad asociada al dolor (358).

Las terapias psicológicas, incluidos los formatos online, son eficaces, especialmente cuando existe dolor crónico (183,359,360). En este sentido, y a pesar de las ventajas que podrían aportar, no hay estudios sobre la aplicación de las TIC en la multimorbilidad específica entre dolor lumbar crónico y TDM, pero en el tratamiento del dolor lumbar crónico una revisión sistemática (361) en la que se identificaron nueve

ECA con tamaños de muestra pequeños, concluyó que la TCC online parece ser prometedora en cuanto a la reducción de la catastrofización y la mejora de las actitudes de los pacientes. Se informaron resultados mixtos con respecto a la reducción de los niveles de dolor y de la discapacidad, aunque algunos estudios se mostraron prometedores en la reducción de la discapacidad a corto plazo. Solo un estudio midió la utilización de la atención sanitaria, e informó de la reducción de la utilización con el uso de la discusión moderada por correo electrónico.

Por último, cabe destacar que no se ha encontrado ningún metaanálisis ni revisión sistemática de tratamientos eficaces en la multimorbilidad entre depresión y dolor lumbar crónico. Puesto que en el capítulo 2 se ha hecho una revisión de los tratamientos eficaces en la depresión, y dada la utilidad de conocer los tratamientos eficaces en el dolor lumbar crónico, en la Tabla 14 se incluye un resumen de revisiones y metaanálisis de tratamientos eficaces sobre este último.

Tabla 14. Resumen de los resultados encontrados en revisiones sistemáticas y/o metaanálisis de tratamientos sobre el dolor lumbar crónico.

Autor (año)	Tipo de intervenciones	Resultados/conclusiones
Staiger et al. (356)	Antidepresivos	<ul style="list-style-type: none"> - Basándose en un pequeño número de estudios, los ISRSN parecen producir una reducción moderada de los síntomas en los pacientes con lumbalgia crónica. - Este beneficio parece ser independiente del estado de la depresión. - Los ISRS no parecen ser beneficiosos para los pacientes con lumbalgia crónica. - Hay pruebas contradictorias sobre si los antidepresivos mejoran el estado funcional de los pacientes con lumbalgia crónica.
Hoffman et al. (360)	TP	<ul style="list-style-type: none"> - Se observaron efectos positivos de las TP para la intensidad del dolor, la interferencia relacionada con el dolor, la calidad de vida relacionada con la salud y la depresión. - Los TCC y de autorregulación resultaron específicamente eficaces. - También se observó que los enfoques RM que incluían un componente psicológico, en comparación con las condiciones de control activas, tenían efectos positivos a corto plazo sobre la interferencia del dolor y efectos positivos a largo plazo sobre el regreso al trabajo.
Rubinstein et al. (350)	Medicina complementaria y alternativa	<ul style="list-style-type: none"> - La MC no proporciona un efecto clínicamente más beneficioso en comparación con las modalidades pasivas, simuladas o cualquier otra intervención para el tratamiento del dolor lumbar crónico. - Existen pruebas de que la A proporciona un efecto clínicamente relevante a corto plazo cuando se compara con un control en lista de espera o cuando la A se agrega a otra intervención. - Aunque hay algunos buenos resultados para las hierbas medicinales en los ensayos individuales a corto plazo, la falta de homogeneidad entre los estudios no permitió una estimación conjunta del efecto.
Kamper et al. (362)	RMB	<ul style="list-style-type: none"> - Pruebas de calidad moderada a baja de que la RMB es más efectiva que el TAU para reducir el dolor y la discapacidad. - Hubo pruebas de calidad moderada a baja no significativa en los resultados laborales. - Pruebas de calidad moderada a baja de que la RMB fue más efectiva que el tratamiento físico para el dolor y la discapacidad. - Hubo pruebas de calidad moderada a baja de un efecto sobre los resultados laborales. - Los análisis de subgrupos no fueron concluyentes en cuanto a la influencia de la gravedad inicial de los síntomas y la intensidad de la intervención.
Meng et al. (363)	EF	<ul style="list-style-type: none"> - Disminuciones positivas en las puntuaciones del Cuestionario de Discapacidad de Roland-Morris, del Cuestionario de Discapacidad de Oswestry, la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria y el Cuestionario de Dolor de McGill.

		<ul style="list-style-type: none"> - El EF también podía reducir notablemente la puntuación de la escala analógica visual para el dolor de los pacientes con dolor lumbar. - No tuvo efectos sobre la frecuencia cardíaca, la prueba de sentarse y alcanzar y el consumo máximo de oxígeno. - El EF podría disminuir de forma efectiva la intensidad del dolor y mejorar el funcionamiento físico y psicológico de los pacientes con dolor lumbar crónico.
Richmond et al. (353)	TCC	<ul style="list-style-type: none"> - Las TCC producen mejoras a largo plazo en el dolor, la discapacidad y la calidad de vida en comparación con la ausencia de tratamiento y otros tratamientos activos basados en las directrices para los pacientes con dolor lumbar de cualquier duración y de cualquier edad.
Garg et al. (361)	IBW	<ul style="list-style-type: none"> - La TCC online parece ser prometedora en cuanto a la reducción de la catastrofización y la mejora de las actitudes de los pacientes. - Resultados mixtos con respecto a la reducción de los niveles de dolor y de la discapacidad. - Posible reducción de la utilización con el uso de la discusión moderada por correo electrónico.
Chou et al. (355)	TFS	<ul style="list-style-type: none"> - Varios medicamentos sistémicos para el dolor lumbar se asocian con efectos pequeños a moderados, principalmente a corto plazo, sobre el dolor. Las nuevas pruebas indican que el paracetamol es ineficaz para el dolor lumbar agudo, y que la duloxetina se asocia con efectos modestos para el dolor lumbar crónico.
Lorenc et al., (364)	Medicina complementaria	<ul style="list-style-type: none"> - Evidencia moderada/buena en cuanto a la seguridad y reducción del daño para: Y, osteopatía, A, MC, balneoterapia, y tai chi. - A parece obtener mejores resultados que TAU en dolor, función, bienestar, discapacidad, rango de movimiento y calidad de vida. - En comparación con placebo, A es moderadamente superior para el dolor, pero se observa evidencia negativa para la discapacidad.
Hajihassani et al. (344)	TCC; FT; FT+TCC	<ul style="list-style-type: none"> - La TCC + FT fue superior a la FT para las variables de dolor, discapacidad, calidad de vida y capacidad funcional en algunos de los estudios incluidos. - Los estudios incluidos no mostraron ninguna ventaja de la TCC + FT sobre la FT en la reducción de la depresión, e incluso encontró que la FT era superior a la TCC + FT en un estudio de alta calidad.
Mehta et al., (308)	iTCC	<ul style="list-style-type: none"> - El subanálisis conjunto de la población con dolor (n = 950) demostró efectos moderados en la ansiedad (SDM = 0,64 ± 0,249, p = 0,01), la depresión (SDM = 0,64 ± 0,16, p = 0,001), y la gravedad del dolor (SDM = 0,41 ± 0,14, p = 0,003). - Se observaron pequeños efectos de la iTCC en la autoeficacia (SDM = 0,47 ± 0,15, p = 0,001). - No se observaron efectos significativos en la catastrofización (SDM = 1,11 ± 0,58, p = 0,06).

Skelly et al. (354)	TP; EF; TLBN; MC; Y; M; RM; A; MBSR.	<ul style="list-style-type: none"> - Las TP mostraron pequeñas mejoras en la función y el dolor en el seguimiento a corto, medio y largo plazo (con un tamaño de efecto (TE) moderado). - La función mejoró a corto y/o medio plazo para el EF, la TLBN, la MC, el M, el Y, la A y la RM (TE moderado a corto plazo para el ejercicio, el masaje y el yoga; TE bajo para todos los demás). - Se observaron mejoras en el dolor a corto plazo para el M, MBSR, la A y la RM (TE: moderada), y el EF, la TLBN y el Y (TE: baja). A medio plazo, la MC, el Y, la RM (TE: moderada) y el EF y el MBSR (TE: baja) se asociaron con una mejora del dolor. - En comparación con el EF, la RM mejoró tanto la función como el dolor a corto y medio plazo (efectos pequeños, TE: moderado).
Pei, et al. (365)	MBCT	<ul style="list-style-type: none"> - Las diferencias entre grupos en la intensidad del dolor, la inferencia del dolor y la aceptación del dolor no fueron significativas en el seguimiento a corto o largo plazo. - En comparación con los tratamientos activos, la intervención MBCT no encontró diferencias significativas en los resultados a corto o largo plazo. - El MBCT mostró eficacia a corto plazo en el estado de ánimo deprimido y la atención plena de los pacientes con dolor crónico.
Petrucci, et al (366)	TP	<ul style="list-style-type: none"> - Los resultados sugieren que las intervenciones de TCC y de MBSR se asocian con una mejoría en cuanto a la intensidad del dolor y la calidad de vida cuando se comparan singularmente con el TAU. La discapacidad también mejoró en ambos grupos en comparación con el TAU. - Se observaron diferencias significativas en las creencias de evitación del miedo en el grupo de TCC en comparación con TAU. - Es crucial desarrollar enfoques curativos que tengan en cuenta estas variables. Nuestros hallazgos sugieren que la TCC y la MBSR modifican los resultados relacionados con el dolor y que podrían implementarse en la práctica clínica.

Nota: ISRS: Inhibidores de la receptación de serotonina; ISRSN: Inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina; IBW: Intervenciones basadas en la web; TFS: terapias farmacológicas sistémicas; TCC: Terapia cognitivo-conductual; TAU: Tratamiento habitual; iTCC: Terapia cognitivo-conductual a través de internet; FT: Fisioterapia; TP: terapias psicológicas; RMB: Rehabilitación multidisciplinar biopsicosocial; EF: Ejercicio físico; M: Masaje; Y: Yoga; MBSR: Reducción del estrés basado en la atención plena; TLBN: terapia con láser de bajo nivel; MC: Manipulación de la columna; A: Acupuntura; RM: rehabilitación multidisciplinar; MBCT: Terapia cognitiva basada en la atención plena; TE: Tamaño del efecto. Fuente: Elaboración propia.

3.3. Tratamientos basados en la evidencia para la multimorbilidad en depresión

Los pacientes con trastornos del estado de ánimo y condiciones médicas comórbidas tienen un mayor riesgo de polifarmacia y de diversas complicaciones iatrogénicas (367). Las principales guías clínicas recalcan la necesidad de vigilar las interacciones de la medicación, incluidas las cuestiones farmacocinéticas cuando existen deficiencias hepáticas o renales (130,341). También es necesario vigilar las interacciones farmacodinámicas, especialmente cuando se prescriben múltiples agentes serotoninérgicos o sedantes. Es aconsejable minimizar la polifarmacia y se recomienda una revisión periódica de la medicación (367). En pacientes muy complejos con comorbilidades médicas y del estado de ánimo graves, es prudente una estrecha comunicación entre los distintos profesionales de la salud implicados. Como se ha destacado anteriormente, no se debe descuidar la optimización de los resultados del estado mental, ya que los resultados óptimos en esta área mejorarán el compromiso general con la atención sanitaria y los resultados generales de salud (130).

Tabla 15. Recomendaciones para el manejo de la depresión con enfermedades médicas comórbidas.

Recomendación	Grado de evidencia
1. Los trastornos del estado de ánimo de primera presentación deben someterse a una evaluación médica general con investigación orgánica según se indique.	RBE III
2. Deben vigilarse los factores del estilo de vida, con la educación y el estímulo continuos como aspectos especialmente importantes en este grupo vulnerable.	RBE II
3. Se aconseja un seguimiento estrecho de la medicación para mitigar los riesgos de interacción entre medicamentos, toxicidad y efectos secundarios problemáticos (como el síndrome metabólico).	RBC

Nota: RBE: recomendaciones basadas en la evidencia; RBC: recomendaciones basadas en el consenso. Fuente: Adaptación de “The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders” (130).

Por otro lado, al igual que cuando el TDM aparece solo, cuando existe *comorbilidad* con otras patologías médicas crónicas también se recomienda una atención escalonada o en *stepped-care*. Como se ha señalado anteriormente, la atención escalonada trata de identificar la intervención menos restrictiva y menos costosa que sea eficaz para los problemas que presenta una persona (368). A la hora de

establecer un enfoque de atención escalonada, debe tenerse en cuenta no sólo el grado de restricción asociado a un tratamiento y sus costes y eficacia, sino también la potencial adherencia del paciente al mismo y el impacto que una intervención infructuosa pueda tener en la posibilidad de que se adopten otras intervenciones en el futuro. Por ello, las recomendaciones actuales sobre el tratamiento de la multimorbilidad enfatizan la necesidad de personalizar el tratamiento y negociar las metas terapéuticas con los pacientes reevaluándolas a lo largo del proceso, es decir, seguir los *Principios Ariadne* (107,117). Esta consideración parece ser especialmente importante para las personas con un problema de salud físico crónico, que pueden enfrentarse a barreras adicionales para acceder a los tratamientos (228). El uso de materiales de autoayuda (como libros y programas online), puede facilitar el tratamiento en estos casos, cuyo uso puede ser gestionado totalmente por el paciente, lo que suele denominarse autoayuda pura, o puede implicar alguna aportación limitada de un profesional o paraprofesional, lo que suele denominarse autoayuda guiada (369).

El éxito de la autogestión de las enfermedades crónicas requiere un alto grado de polialfabetismo (salud, medicamentos y sistema sanitario), lo que hace referencia a la capacidad de las personas para tomar los medicamentos tal y como se han prescrito; gestionar sus síntomas, emociones y cambios en el estilo de vida; resolver problemas prácticos y hacer frente al impacto de las enfermedades en su vida diaria; y saber cuándo y cómo buscar el asesoramiento médico adecuado cuando sea necesario (370). Por lo tanto, la planificación y la aplicación de intervenciones asistenciales adaptadas a las personas con multimorbilidad deben tener en cuenta las diferencias en la capacidad del paciente, así como las características médicas (371).

Por su parte, la telemedicina se postula como la herramienta tecnológica que permitiría potenciar la autogestión del paciente en el cuidado, manejo y control de su propia enfermedad, el cumplimiento terapéutico, la detección y actuación precoz ante descompensaciones de sus patologías (371,372). Así, las intervenciones a través de las TIC se han sugerido como un recurso prometedor para la provisión de apoyo adecuado y oportuno en la autogestión de la multimorbilidad (373). Cada vez hay más pruebas prometedoras de la mejora de los resultados sanitarios y la rentabilidad de los estudios

clínicos que respaldan el uso de los servicios de salud electrónica (115,220,374–376). Por último, la eficacia en el mundo real depende de la aceptación, el compromiso y el cumplimiento a largo plazo de estas intervenciones por parte de los pacientes (377).

Así, para crear intervenciones de apoyo a la autogestión que sean significativas, manejables y sostenibles para los grupos heterogéneos de personas con multimorbilidad, la tecnología debe basarse en el conocimiento de las necesidades específicas de estos grupos (370,378,379) y construirse teniendo en cuenta la naturaleza compleja de la gestión de las enfermedades crónicas (375). Por lo tanto, el desarrollo de este tipo de intervenciones debe basarse en las mejores pruebas disponibles (ver Tabla 16) y en la teoría adecuada (380), así como en el abordaje no sólo de las diferentes necesidades y preferencias de los usuarios (enfoque centrado en el paciente), teniendo en cuenta la variación de estas, por lo que requieren servicios de apoyo personalizados que puedan adaptarse con el tiempo (*Principios Ariadne*), sino también de la compleja naturaleza de las organizaciones sanitarias a la hora de implementar nuevos servicios y procesos en la gestión de los cuidados en la multimorbilidad (enfoque de atención escalonada).

Tabla 16. Resumen de revisiones sistemáticas y metaanálisis en multimorbilidad específica (depresión y otras enfermedades crónicas) y en modelos de atención a la multimorbilidad general.

Autor (año)	Intervención	Resultados/conclusiones
Charova et al. (381)	IBW en TDM y EC	<ul style="list-style-type: none"> - La mayoría de los estudios tenían poca potencia estadística, aunque se demostró su validez interna. - Los resultados indicaron mejoras significativas a corto plazo en la gravedad de la depresión ($d_w = 0,36$, IC = 0,20-0,52, $p < 0,01$), además de la calidad de vida, las habilidades de resolución de problemas, la capacidad funcional, la ansiedad y las cogniciones relacionadas con el dolor (rango $d = 0,23$ a 1,10). - Los resultados a más largo plazo no pudieron determinarse a partir de los limitados datos.
Panagioti et al. (382)	AC en depresión con y sin EC	<ul style="list-style-type: none"> - Los análisis de datos de participantes individuales no encontraron efectos de interacción significativos, lo que indica que la presencia, el número y los tipos de afecciones físicas crónicas no influyen en el efecto del tratamiento. - Hay pruebas de que la AC es eficaz para las personas con depresión sola y también para las personas con depresión y EC.
Hopman et al. (383)	PAI en multimorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Los programas variaban en cuanto a los grupos objetivo, los entornos, las intervenciones y el número de componentes de modelos de cuidado abordados. - La prestación de una atención integral podría resultar en una mayor satisfacción del paciente, menos síntomas depresivos, una mejor calidad de vida relacionada con la salud o el funcionamiento de los pacientes multimórbidos o frágiles, pero las pruebas son insuficientes. - No hay pruebas de que la atención integral reduzca el número de visitas a la AP o al médico de familia o los costes sanitarios. - En cuanto al uso de la atención hospitalaria, las pruebas fueron insuficientes. - No se encontraron pruebas de un efecto beneficioso de la atención integral en los resultados relacionados con los cuidadores.
Baker et al. (384)	PGA en multimorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> - De los 15 estudios, 2 se centraron en pacientes con dos o más afecciones médicas crónicas, 7 en pacientes con al menos una afección médica crónica y depresión, y 6 en pacientes con una alta utilización de asistencia sanitaria pasada o prevista. - Los siete estudios centrados en pacientes con al menos una enfermedad crónica y depresión demostraron una mejora significativa de los síntomas de la depresión (entre un 9,2 y un 48,7% de mejora). - De los seis estudios que se centraron en pacientes con un alto nivel de utilización, dos mostraron pequeñas reducciones en la utilización. La calidad de la metodología de investigación en la mayoría de los estudios (12/15) fue calificada como regular o mala. - Las intervenciones tuvieron más probabilidades de éxito cuando los pacientes fueron seleccionados en base a tener al menos una condición médica crónica y depresión concurrente, y cuando se evaluaron los resultados informados por los pacientes. - Las investigaciones futuras deberían centrarse en el papel de la salud mental en la gestión de la atención compleja, en encontrar mejores métodos para identificar a los pacientes que más se beneficiarían de la gestión de la atención y en determinar qué componentes de la intervención son necesarios para cada paciente.

Postras et al. (385)	ICPs en multimorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Se revisaron y analizaron 4 revisiones sistemáticas y 98 estudios originales. - Los elementos de las intervenciones pueden agruparse en tres tipos principales y agruparse en siete categorías de intervenciones: 1) Apoyar el proceso de decisión y la práctica basada en la evidencia; 2) Proporcionar enfoques centrados en el paciente; 3) Apoyar la autogestión del paciente; 4) Proporcionar la gestión de casos/cuidados; 5) Mejorar el enfoque del equipo interdisciplinario; 6) Desarrollar la formación del personal sanitario; y 7) Integrar la tecnología de la información. - Los enfoques orientados al paciente, las intervenciones de apoyo a la autogestión y el desarrollo de la formación para los profesionales sanitarios fueron las categorías más frecuentes de intervenciones con potencial para producir un impacto positivo en los pacientes con enfermedades crónicas.
Van Eck can der Sluijs et al. (386)	AC en depresión y EC	<ul style="list-style-type: none"> - El tamaño del efecto global de la AC frente al TAU para la carga de la enfermedad fue OR 1,64 (IC del 95%: 1,47;1,83), d = 0,27 (IC del 95%: 0,21;0,33). - Los mejores resultados físicos en AC se encontraron para la hipertensión con depresión comórbida. - En general, los resultados de la depresión fueron mejores para los AC que para los TAU. - Los análisis de los moderadores no arrojaron diferencias estadísticamente significativas. - La AC es más efectiva que el TAU en términos de carga de enfermedad, resultados físicos y depresión, en pacientes con depresión comórbida en EC.
Frost et al. (387)	Intervenciones en multimorbilidad en mayores en AP	<ul style="list-style-type: none"> - Las intervenciones de AP y comunitaria para las afecciones complejas en las personas mayores deben incluir: (a) objetivos de intervención claros; (b) fundamentos teóricos explícitos; y (c) elementos de autogestión y educación del paciente, colaboración estructurada entre los profesionales de la salud y apoyo profesional. Es necesario seguir trabajando para determinar la intensidad, la duración, la composición del equipo y el papel de la tecnología en las intervenciones. - Estas conclusiones están limitadas por el solapamiento entre las revisiones, la dependencia del recuento de votos en algunas revisiones incluidas y la calidad de los informes de los estudios.
Kraef et al. (115)	IBT en multimorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Cuatro estudios informaron de intervenciones que incluían la integración con el TAU, dos estudios no tenían vínculos con el TAU del paciente. - Entre los estudios con vínculos, el metaanálisis mostró una disminución moderada de la PAS, una disminución pequeña a moderada de la HbA1c y una disminución moderada del colesterol total en los grupos de intervención. Hubo una ausencia de pruebas para el estado de salud autopercebido. - Entre los estudios sin vínculos con la atención habitual, el tiempo de hospitalización y el Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire mostraron pequeñas reducciones. El Cuestionario de Salud Personal (PHQ-8) no mostró evidencias de mejora. - Las intervenciones de telemedicina digital aportaron pruebas moderadas de mejoras en las medidas de control de la enfermedad, pero pocas pruebas y ningún beneficio demostrado sobre el estado de salud. - Se necesitan más investigaciones con descripciones claras de las condiciones, las intervenciones y los resultados basados en las preferencias de los pacientes y los proveedores de atención médica.

Ong et al. (388)	Multimorbilidad en general	<ul style="list-style-type: none"> - Cuando se siguieron acumulativamente las seis GPC, la carga de tratamiento fue lenta, costosa y perturbadora. - Los objetivos y las preferencias de los pacientes deben guiar la priorización de la atención, de modo que la carga del tratamiento siga siendo mínimamente perturbadora para sus vidas. - El desarrollo de futuras GPC para ofrecer una atención centrada en el paciente, en lugar de centrada en la enfermedad, será crucial para la gestión de la multimorbilidad.
Pascual-de la Pisa et al. (114)	IBT en multimorbilidad en AP	<ul style="list-style-type: none"> - El número relativamente pequeño de estudios, las características de heterogeneidad y las limitaciones metodológicas no confirmaron la efectividad de la IBT en la mejora de la mortalidad, el número de ingresos hospitalarios, las visitas a urgencias y la calidad de vida relacionada con la salud, en comparación con el TAU. - La satisfacción no se midió en los estudios incluidos.
Kappelin et al. (389)	AC en depresión y EC	<ul style="list-style-type: none"> - Once estudios tenían una calidad media-alta de AC para pacientes con multimorbilidad que incluían depresión. - El contenido específico de la AC en estos estudios fue: Un modelo de atención escalonada, que incluye medicación y psicoterapia administrada por una enfermera o psicólogo GC centrado en TRP; seguimiento que incluye la monitorización de los síntomas y la función, y estrategias de prevención de recaídas; supervisión programada del GC. - Se han encontrado lagunas en la investigación respecto a los AC para pacientes con multimorbilidad y ansiedad, depresión y ansiedad, y depresión y/o ansiedad y más de 2 enfermedades.
Smith et al. (7)	Multimorbilidad en AP en general	<ul style="list-style-type: none"> - Nueve estudios se centraron en condiciones comórbidas definidas, con énfasis en la depresión, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Los estudios restantes se centraron en la multimorbilidad, generalmente en personas mayores. - En 11 estudios, el elemento de intervención predominante fue un cambio en la organización de la prestación de la atención. En 6 estudios, las intervenciones fueron predominantemente ICP. - Hubo poca o ninguna diferencia en los resultados clínicos (basado en evidencia de certeza moderada). - Los resultados de salud mental mejoraron (basados en pruebas de certeza alta) y hubo reducciones modestas en las puntuaciones medias de depresión para los estudios de comorbilidad que se dirigieron a los participantes con depresión (diferencia de medias estandarizada [DME] -0,41; intervalo de confianza [IC] del 95%: -0,63 a -0,2). - La intervención puede hacer poca o ninguna diferencia en el uso de los servicios de salud (evidencia de certeza baja), puede mejorar levemente la adherencia a la medicación (evidencia de certeza baja), probablemente mejora levemente las conductas de salud relacionadas con los pacientes (evidencia de certeza moderada), y probablemente mejora la conducta de los proveedores en cuanto a la conducta de prescripción y la calidad de la atención (evidencia de certeza moderada). - Los datos sobre los costes fueron limitados.

Nota: TDM: Trastorno depresivo mayor; EC: Enfermedades crónicas; PAI: Programas de Atención Integral; PGA: Programas de gestión de la atención; ICP: Intervención centrada en el paciente; AC: Atención colaborativa; IBT: Intervenciones basadas en telemedicina; GPC: Guías de práctica clínica; GC: Gestor de cuidados; TRP: Terapia de resolución de problemas; AP: Atención primaria; TAU: Tratamiento habitual; IBW: Intervenciones basadas en la web. Fuente: Elaboración propia.

En resumen, parece haber consenso en la necesidad de realizar una evaluación global para identificar a los pacientes con multimorbilidad que corren el riesgo de sufrir resultados sanitarios negativos y de gestionar simultáneamente las comorbilidades mentales y físicas para prevenir las limitaciones funcionales y el deterioro futuro. Además, las intervenciones que se focalizan en factores de riesgo específicos, como la depresión, o en dificultades funcionales pueden ser más efectivas (7,117). Por último, se recomienda adoptar un enfoque integral, dirigido no sólo a las enfermedades, sino también a los problemas sociales, cognitivos y funcionales de estos pacientes, así como un enfoque escalonado. Los enfoques orientados al paciente, las intervenciones de apoyo a la autogestión y el desarrollo de la formación para los profesionales sanitarios parecen ser los elementos más frecuentes de intervenciones con potencial para producir un impacto positivo en los pacientes con multimorbilidad (385).



SEGUNDA PARTE: MARCO EXPERIMENTAL

CAPÍTULO 4: JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4.1. Justificación

Como se ha descrito anteriormente, la multimorbilidad es un fenómeno muy prevalente cuya presencia conlleva un importante impacto físico, psicológico y económico, dificulta la búsqueda de ayuda, el diagnóstico, la calidad de la atención recibida y el tratamiento y la adherencia al mismo (89,99). Sin embargo, queda mucho trabajo por hacer, en especial en el campo de las intervenciones en multimorbilidad, lo cual supone un reto para el sistema sanitario actual (48).

El presente estudio propone evaluar la eficacia de una intervención puntera y novedosa en el ámbito de las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC), en un trastorno de alta prevalencia y gran incapacidad, pérdida de calidad de vida y costes sanitarios, como es la multimorbilidad entre depresión y diabetes mellitus tipo 2 o dolor lumbar crónico. Además, en un ámbito al que acuden cada vez más estos pacientes, con gran demanda asistencial –y a veces hiperfrecuentación- de los servicios de salud, como es la AP (12). Asimismo, se pretende conseguir el máximo impacto en el Sistema Nacional de Salud y una mejora de todas las variables anteriormente señaladas, en especial una reducción del sufrimiento de los pacientes y una importante reducción de los costes sanitarios. Consiguiendo con todo ello generar conocimiento que pueda ser incluido en las Guías Clínicas de tratamiento de la multimorbilidad en AP y en todo el sistema sanitario.

Cabe destacar que se trata del primer estudio a nivel internacional que utiliza un modelo mixto (o *blended*), con sesiones online y presenciales, a través de las TIC en el tratamiento de la multimorbilidad. Esto último es especialmente importante en el caso que nos ocupa, puesto que las personas con un problema de salud físico crónico pueden enfrentarse a barreras adicionales para acceder a los tratamientos, y las TIC parecen ser una herramienta prometedora para vencer dichas barreras, así como para potenciar la autogestión del paciente en el cuidado, manejo y control de su propia enfermedad. Otros estudios se han apoyado en las TIC para el tratamiento de la mutimorbilidad, sin embargo, han descuidado algunos de los elementos principales que han demostrado su

eficacia en estudios previos, y que sí están incluidos en el presente estudio, como son: el uso de enfoques orientados al paciente, personalizados, integrales, focalizados en factores de riesgo específicos (como la depresión) o en dificultades funcionales, el uso de apoyo a la autogestión, el apoyo en el proceso de decisión y la práctica basada en la evidencia, o el desarrollo de la formación para los profesionales sanitarios (385). Por su parte, otros estudios han sido diseñados para atender la *comorbilidad* (301,302), focalizándose o atendiendo únicamente una condición índice o prioritaria respecto a la otra, en lugar de atender la multimorbilidad, descuidando por tanto la relación bidireccional existente entre las distintas patologías crónicas presentes y su papel o influencia sobre el curso de la enfermedad índice, y la recomendación general de gestionar simultáneamente las posibles comorbilidades del paciente con el fin de prevenir las limitaciones funcionales y el deterioro futuro.

Así, entre sus características más importantes se encuentran las siguientes: sigue una de las recomendaciones de tratamiento en multimorbilidad con mayor evidencia (*Principios de Ariadne*); se realiza en un amplio rango de edad - la mayoría de los estudios previos se han desarrollado sobre población geriátrica- facilitando aspectos preventivos y de promoción de salud; aborda la compleja naturaleza de las organizaciones sanitarias a la hora de implementar nuevos servicios y procesos en la gestión de los cuidados en la multimorbilidad (*modelo de atención escalonada*); finalmente, los resultados que se obtengan de este estudio pueden ser fácilmente trasladados al sistema sanitario modificando el manejo actual de este grupo de patologías. Asimismo, el programa de intervención usado en este estudio incluye estrategias terapéuticas (mindfulness, psicoeducación, hábitos de vida saludable, psicología positiva y activación conductual) las cuales han probado su eficacia en el tratamiento de la depresión, la diabetes y el dolor lumbar crónico (115,216,258,282,287,292,308,348,365,390). Por último, esta intervención llevará a mejorar la sostenibilidad financiera, maximizando el uso de recursos y respondiendo a principios de eficiencia y eficacia. En conclusión, los resultados positivos de este estudio pueden tener un impacto significativo en la sociedad.

La presente tesis doctoral es el resultado del proyecto de investigación “Eficacia de terapia psicológica de baja intensidad con el apoyo de Internet en pacientes con multimorbilidad en el ámbito de atención primaria. Un ensayo clínico controlado (PI16/00962)”, financiado por el Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) – “Una manera de hacer Europa”. Dicho trabajo se ha desarrollado dentro del seno del Grupo de Investigación y Salud Mental de Aragón (RD16/0007/0005), el cual se incluye dentro de la Red de Investigación en Actividades de Prevención y Promoción de la Salud (RedIAPP).

4.2. Objetivos

4.2.1. *Objetivo general/principal*

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de un programa de intervención psicológica de baja intensidad aplicado a través de un modelo mixto, es decir, de forma presencial y a través de las TIC en el tratamiento de la multimorbilidad (depresión leve o moderada y diabetes tipo 2 / lumbalgia crónica) frente a un grupo control de tratamiento habitual mejorado en un estudio controlado aleatorizado (ECA) en el contexto de Atención Primaria.

4.2.2. *Objetivos específicos/secundarios*

- a) Analizar la eficacia del programa de intervención psicológica de baja intensidad en la mejora de las diversas variables psicológicas y físicas evaluadas antes de recibir el tratamiento y en el seguimiento a los 3 meses desde el comienzo del mismo, comparándolo con el grupo control de tratamiento habitual mejorado.
- b) Evaluar si los cambios producidos en el grupo experimental, que recibió la intervención psicológica, se mantienen a los 6 meses de seguimiento tras comenzar el tratamiento, comparándolo con el grupo control de tratamiento habitual mejorado.
- c) Identificar el perfil de pacientes que más se benefician del programa de intervención psicológica de baja intensidad mixto con el apoyo de Internet.

4.3. Hipótesis

4.3.1. Hipótesis principal

El tratamiento habitual mejorado reforzado mediante la administración del programa de intervención psicológica de baja intensidad mixto con el apoyo de las TIC ('Intervención + iTAU'), será más eficaz para la mejora de la sintomatología de la multimorbilidad (depresión, medidas de diabetes y dolor) en un contexto de Atención Primaria, en relación con el grupo con tratamiento habitual mejorado solamente ('iTAU'), medido a los 3 y 6 meses después del inicio del mismo.

4.3.2. Hipótesis secundarias

Respecto a las hipótesis secundarias que se contrastan:

- a) El estado de salud percibido presentará aumentos estadísticamente significativos en el grupo de 'Intervención + iTAU' en comparación con el grupo control 'iTAU', tanto en el seguimiento a los 3 meses como en el seguimiento a los 6 meses desde el comienzo del tratamiento.
- b) La calidad de vida relacionada con la salud mejorará de forma estadísticamente significativa en el seguimiento a 3 meses, en el grupo 'Intervención + iTAU' en comparación con el grupo control 'iTAU', y dicha mejora se mantendrá en el tiempo a los 6 meses desde el comienzo del programa.
- c) El afecto positivo incrementará, mientras que el afecto negativo disminuirá, significativamente tras la 'Intervención + iTAU' en los seguimientos a los 3 y 6 meses, en el grupo experimental en comparación con el grupo 'iTAU'.
- d) La apertura hacia el futuro aumentará significativamente en el seguimiento a los 3 y 6 meses, en el grupo 'Intervención + iTAU' en comparación con el grupo control 'iTAU'.
- e) La depresión será el componente de la variable principal que mejorará antes en el tiempo y posteriormente se producirá una mejoría significativa en las medidas de control de la diabetes, o dolor crónico.

- f) El perfil de pacientes que más se beneficiará del programa de intervención psicológica de baja intensidad será aquel o aquella que: sea mujer; sea de mayor edad; tenga un mayor nivel de estudios, así como un mayor nivel de ingresos; mayor familiaridad con el uso de nuevas tecnologías; y completen todos los módulos del tratamiento.

CAPÍTULO 5: MÉTODO

5.1. Diseño del ensayo clínico

Se trata de un estudio controlado y aleatorizado pragmático, de dos brazos y multicéntrico el cual fue coordinado por el Grupo de Investigación “Salud Mental en Atención Primaria” del Gobierno de Aragón. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a una de las dos condiciones: a) intervención psicológica de baja intensidad con el apoyo de Internet + iTAU y b) grupo de tratamiento habitual mejorado (iTAU) en Atención Primaria.

5.2. Reclutamiento y selección de la muestra

Los participantes fueron reclutados en los centros de salud de AP de las tres regiones españolas que participaban en el estudio (Andalucía, Aragón y Baleares) entre los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Los criterios de inclusión y exclusión se recogen en la Tabla 17.

Cuando los pacientes potenciales eran identificados por su médico de familia, este último les proporcionaba un folleto y una hoja informativa para presentarles el estudio y las características del estudio (Anexos I y II). Si los pacientes estaban interesados en participar, se les pedía que firmaran el consentimiento informado para participar en el estudio (Anexo III). En ese momento, los médicos de familia (MF) rellenaban los formularios de derivación, indicando que los pacientes cumplían los criterios para participar en el estudio y enviaban las derivaciones y los formularios de consentimiento informado firmados por los pacientes por correo electrónico al investigador responsable de cada región. A continuación, el investigador evaluador se ponía en contacto con los participantes para establecer las citas de evaluación pertinentes. Algunos pacientes podían preferir posponer su decisión de participar en el estudio, en cuyo caso sus médicos de familia les proporcionaban información sobre el estudio igualmente y sobre cómo ponerse en contacto con el equipo de investigación (por teléfono, correo electrónico o acudiendo directamente a la unidad de investigación del equipo correspondiente en cada región) en caso de cambiar de opinión.

El investigador evaluador aclaraba cualquier duda, se aseguraba de que los participantes habían leído la información sobre el estudio y se cercioraba de que habían comprendido las dos condiciones experimentales. Seguidamente, el evaluador determinaba su inclusión en el estudio a partir de las pruebas psicológicas y las variables biológicas recogidas en los criterios de inclusión y exclusión, antes de ponerse en contacto con un investigador independiente, que desconocía las características del estudio, para llevar a cabo la aleatorización. El reclutamiento se realizó de forma consecutiva hasta alcanzar el tamaño final de la muestra, de modo que tuvo comienzo en enero de 2019 y finalizó el 28 de febrero de 2020.

Tabla 17. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad mínima de 18 años	Cualquier diagnóstico de una enfermedad que pueda afectar al sistema nervioso central (afección cerebral, lesión cerebral traumática, demencia, etc.)
Diagnóstico DSM-IV de Depresión Mayor o distimia, con una gravedad de la depresión leve o moderada (puntuaciones ≤ 19 puntos en el Cuestionario de salud del Paciente, PHQ-9)	Otros diagnósticos psiquiátricos o enfermedades psiquiátricas agudas (dependencia o abuso de sustancias, antecedentes de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, trastornos de la alimentación, etc.), excepto los trastornos de ansiedad o de la personalidad
Duración de los síntomas depresivos dos meses o más	Cualquier enfermedad médica, infecciosa o degenerativa que pueda afectar al estado de ánimo
Diagnóstico de una de las siguientes condiciones: - Diabetes de tipo 2 (según los criterios de la American Diabetes Association, ADA) - Dolor lumbar crónico (Diagnóstico de lumbalgia crónica inespecífica según la definición establecida por la GPC COST B-13 con una duración de al menos 6 meses)	Presencia de ideas delirantes o alucinaciones coherentes o no con el estado de ánimo
Poseer y ser capaz de utilizar un ordenador, tener acceso a Internet desde el domicilio y disponer de una dirección de correo electrónico	Riesgo actual de suicidio
Entender perfectamente español hablado y escrito Voluntad de participar en el estudio y otorgar el consentimiento informado	

Nota: Elaboración propia.

El tamaño de la muestra de este estudio se basó en la posibilidad de detectar diferencias entre el programa de intervención frente al tratamiento habitual mejorado (iTAU), para una diferencia en la variable principal de al menos 0,5 desviaciones estándar. Este tamaño del efecto se obtuvo de otros estudios y se considera un criterio clínicamente relevante (127,391). Asumiendo una varianza igual entre los grupos, una potencia del 80% y un nivel de significación del 5%, se estimaron 63 sujetos en cada grupo. Para poder comparar los sujetos tratados con la intervención específica frente a los que recibieron sólo el iTAU, así como en función del conglomerado al que pertenecen (cada grupo de enfermedad), se estimaron 4 grupos con 63 sujetos en cada uno, con un total de 252 sujetos. Se estimó una pérdida de mortalidad experimental del 15% (392,393), por lo que el tamaño final requerido fue de 300 sujetos (100 en cada región).

5.3. Aleatorización, asignación y enmascaramiento

En el momento en que el evaluador determinaba la inclusión de un paciente en el estudio, debía recoger los datos basales y ponerse en contacto con un investigador independiente del grupo de investigación para que informara al terapeuta del código individual asignado al paciente (que era desconocido por el evaluador), el cual constaba de unas siglas y números que permitían al terapeuta asignado al paciente conocer el tipo de tratamiento que debía aplicar. La aleatorización se llevó a cabo por bloques de pacientes de las tres regiones, con 100 pacientes seleccionados en cada región, de modo que debían ser distribuidos 150 pacientes en cada uno de los dos brazos (intervención y control). Todos los participantes debían aceptar su participación antes de conocer el tratamiento al que eran asignados y fueron libres de abandonarlo en cualquier momento, siguiendo los principios éticos aplicables.

El investigador evaluador que administraba los instrumentos era ciego respecto al tipo de tratamiento que se administraba a los pacientes. Este evaluador, además, fue diferente del que recogió las medidas de resultado del estudio. En la medida de lo posible se trató de que el MF también fuera ciego al brazo de intervención al que se asignó a cada paciente, ya que su intervención debía basarse únicamente en la práctica habitual, según los criterios establecidos en la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en Atención Primaria (218,346).

5.4. Protocolos de intervención

5.4.1. *Intervención psicológica mixta con el apoyo de Internet*

Todas las intervenciones (excepto iTAU) constaron de dos sesiones individuales presenciales y 6 módulos terapéuticos individuales e interactivos online. Cada sesión presencial tuvo una duración de 90 minutos. Los módulos terapéuticos online estaban orientados al trabajo de diferentes técnicas psicológicas, apoyados por material multimedia (vídeos o audios, principalmente) en la plataforma online, y la duración de cada uno de ellos fue de aproximadamente 60 minutos.

El contenido de los módulos se explica en profundidad más adelante, en el apartado “*Módulos y contenidos de cada sesión*”. La estructura de los módulos siguió siempre el mismo esquema: cada uno comenzaba con la explicación de los contenidos del módulo, se proponían diferentes ejercicios y, a continuación, se presentaban algunas preguntas de autocomprobación para verificar si se había comprendido la explicación. Si algún usuario no respondía correctamente a alguna pregunta, el programa online le proporciona inmediatamente la respuesta correcta con una sencilla explicación. El módulo terminaba con la propuesta de “trabajo para casa” con el objetivo de practicar lo aprendido. Además, antes de comenzar cada módulo, se comprobaba si los participantes habían realizado las tareas propuestas anteriormente y se respondía felicitándoles o animándoles a realizar la tarea. La realización de estas tareas se consideraba de gran importancia para consolidar todo lo aprendido en el programa y para que las estrategias que ofrecía el mismo se convirtieran en habilidades. Un aspecto importante fue la posibilidad de repasar los contenidos de los diferentes módulos (ver Figuras 15 y 16) durante todo el estudio, tantas veces como cada usuario considerase necesarias.

Después de un tiempo sin acceder al programa (tiempo que se podía programar en función de las preferencias de cada paciente), el usuario recibía un correo electrónico de recordatorio animándole a seguir completando los módulos. El terapeuta asignado a cada paciente podía modificar el periodo que debía pasar sin entrar en la plataforma online para recibir dicho recordatorio. Asimismo, dicho terapeuta realizaba una llamada telefónica de apoyo semanal, especialmente importante en las primeras semanas de

tratamiento para conseguir la adherencia al mismo, y cuya frecuencia podía variar según las preferencias de cada paciente (ver Anexo IV).

Por último, el programa fue diseñado para durar entre 8 y 12 semanas, y los contenidos de cada sesión y cada módulo se describen a continuación.

Módulos y contenidos de cada sesión

- Sesión presencial 1. Presentación del programa + M0. Bienvenida a Atención

Primaria Online: Se utilizaron técnicas motivacionales para aumentar la adherencia de los participantes a las sesiones presenciales y a las tareas para casa, se destacó la importancia de evaluar y registrar su avance durante la intervención, y se promovió también la adherencia al tratamiento farmacológico como uno de los puntos principales del programa. En esta sesión se presentaban tanto el terapeuta que iba a acompañar al paciente en las sesiones presenciales, como el programa o plataforma online (realizando el Módulo 0) y se formaba a los pacientes en el procedimiento para conectarse y utilizarlo desde casa. Al inicio de todo proceso de cambio es importante que la persona analice si de verdad quiere modificar su manera de funcionar, esto le ayudará a ver los beneficios y costes de seguir con el mismo patrón de conducta, así como los de cambiar (394). Resulta importante también que sepa que dicho cambio depende de ella misma y mostrarle la importancia de la motivación para conseguirlo, fomentando su implicación para practicar y aprender todas las habilidades que el programa le ofrece. Así, se ayudó a los pacientes a conocer la importancia de la motivación para el tratamiento, entender la ambivalencia como parte natural del proceso de cambio e identificar sus objetivos y metas.

- M1. Comprendiendo los problemas emocionales en las enfermedades

médicas: En este módulo se trabajó el componente terapéutico de la psicoeducación. Se describió el impacto de la depresión en la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes, así como en el pronóstico de las enfermedades crónicas (diabetes/dolor crónico). Se analizaron los síntomas iniciales de la depresión y cómo responder cuando aparecen. Se mostraron formas adaptativas de entender los problemas y de enfrentarse

a ellos y se enfatizó el autocontrol del estrés, enseñando a los pacientes a realizar ejercicios de relajación durante 20-40 minutos al día (6 días a la semana) y a dedicar 10 minutos al día para recompensar los esfuerzos y los logros alcanzados. Además, se explicaron técnicas específicas y consejos muy útiles y prácticos para reducir el estrés en la vida diaria. Se pretendió que la persona adoptara una nueva actitud, entendiendo los problemas y las dificultades como algo consustancial con el vivir cotidiano, viendo en ellos una oportunidad para aprender y crecer.

- **M2. Hábitos de vida saludables y Diabetes/Dolor Crónico:** Este módulo tuvo como objetivo trabajar sobre el componente de estilo de vida saludable. Se explicó la necesidad de realizar actividad física regular (ejercicio aeróbico de 30 minutos casi todos los días, entrenamiento de fuerza dos veces por semana, y entrenamiento de flexibilidad durante 10 minutos casi todos los días) y cómo hacerlo progresivamente. Se introdujo la dieta mediterránea, educando en la necesidad de seguir 6 mandamientos dietéticos saludables y tomar: 1) más pan integral y legumbres; 2) más verduras; 3) más pescado; 4) menos carne roja, sustituirla por aves; 5) fruta a diario; 6) aceite de oliva preferiblemente en lugar de mantequilla, nata o queso. Además, se destacó la importancia de dormir bien, relacionándolo con la enfermedad física que padecen, especialmente en el caso del dolor crónico (ver Figura 13). Todo ello fue acompañado de información y ejercicios prácticos sobre cómo sistematizar las conductas relacionadas con la alimentación. Por último, se hizo hincapié en el desarrollo de una red de apoyo social, por lo bien que uno se siente al ser amado, compartiendo pensamientos y sentimientos con amigos y familiares. Se les dotó de técnicas concretas sobre cómo crear y mantener una red de apoyo social adecuada.

Figura 13. La importancia de dormir bien y su relación con las distintas variables de enfermedad.



Nota: Extraído de la plataforma online: <https://atencionprimariaonline.com>

- **M3. Aprendiendo a vivir:** En este módulo se trabajó a través del componente terapéutico de la activación conductual, relacionándolo con todo lo explicado anteriormente. Se consideró la importancia de establecer y mantener un nivel adecuado de actividad e implicación con la vida. Se explicó que el abandono de actividades que se produce cuando hay malestar no es beneficioso, sino que empeora los problemas. Se destacó el papel de la actividad en la regulación del estado de ánimo y en su bienestar físico y la importancia de estar activo y realizar actividades significativas, satisfactorias y vinculadas a sus valores (ver Figura 14). Finalmente, se enseñó a los pacientes a programar actividades y a incorporarlas en su vida cotidiana, y se explicó la necesidad de monitorizar la realización de actividades significativas. La herramienta esencial de este módulo fue el "Diario de Activación Comportamental", la cual se describe en el apartado "*Herramientas transversales*".

Figura 14. La importancia de estar activo y realizar actividades.



Nota: Extraído de la plataforma online: <https://atencionprimariaonline.com>

- **M4. Satisfacción con la vida:** Este módulo pretendía ayudar a los pacientes a entender la importancia de las emociones positivas y de las pequeñas cosas en nuestra vida, así como a aprender procedimientos que generen o induzcan estas experiencias o emociones, fomentando la participación en actividades agradables y significativas y el contacto con otras personas. Se planteó la importancia de identificar las propias fortalezas psicológicas y se enseñaron estrategias para fomentar dichas fortalezas e identificar los momentos de bienestar y disfrutar de ellos. Por último, se intentó fomentar la experiencia de nuevas vivencias que ayuden a disminuir la sintomatología clínica realizando actividades significativas que estén vinculadas a metas y valores importantes para la persona. En el presente módulo se trabajó por tanto desde el enfoque de la Psicología positiva.

- **M5. Mindfulness y autocompasión:** Este módulo incluyó componentes de la terapia cognitiva basada en la atención plena (MBCT), recomendada por la NICE británica como tratamiento de elección en la depresión recurrente (132,206,395) y la cual ha mostrado resultados muy positivos y prometedores en pacientes con depresión, diabetes y dolor crónico y con mutimorbilidad (311,312,365). Se llevaron a cabo

prácticas consideradas nucleares en mindfulness: la práctica de la respiración, el escaneo corporal o *body scan* y el ejercicio de los 3 minutos (este último puede practicarse en cualquier momento del día y realizando cualquier actividad). El apartado de distanciamiento de los pensamientos para reducir el malestar resulta especialmente importante en los pacientes con dolor, ya que les permitía diferenciar el sufrimiento primario y el secundario y qué causa cada uno. Además, destacaba el desarrollo de la aceptación de la existencia del sufrimiento primario y ayudaba a identificar la resistencia que solemos oponer al mismo. Se planteó la importancia de establecer una práctica regular de mindfulness, así como una práctica habitual de tipo informal. Se incluyeron algunos elementos básicos de la compasión, como la pausa autocompasiva, puesto que también ha demostrado su potencial eficacia en pacientes con depresión y diabetes (ver Tabla 13) (312).

- Sesión presencial 2. Repaso de los módulos ya completados y realización de prácticas: Se trató de una sesión menos estructurada que la primera sesión presencial realizada al comienzo de la intervención y que comprendió: a) resolución o aclaración de posibles dudas sobre los temas vistos hasta el momento, b) realización de algunas de las prácticas más importantes, teniendo en cuenta también las preferencias de cada paciente, las cuales se propone que los pacientes realicen periódicamente en casa, c) énfasis en la continua puesta en práctica de las estrategias aprendidas y d) despedida y cierre de la intervención.

- M6. ¿Y a partir de ahora qué?: En este módulo se trabaja en la prevención de recaídas y el mantenimiento de los cambios alcanzados hasta el momento, y se realiza un repaso de todos los módulos incluidos en el programa con el fin de afianzar lo aprendido. Se comenta la posibilidad de seguir practicando las estrategias aprendidas una vez finalizado el tratamiento, haciendo hincapié en que los participantes pueden seguir utilizando el programa online durante todo el periodo de seguimiento para este fin. También se señalaron las situaciones de alto riesgo que podrían favorecer una disminución del estado de ánimo en el futuro y cómo afrontar dichas situaciones, y se dieron instrucciones para realizar las evaluaciones de seguimiento.

Por último, cabe destacar que el programa ofrece una serie de herramientas transversales, a parte de los módulos ya descritos, que acompañan al usuario a lo largo de todo el proceso.

Herramientas transversales

- *Diario de Activación Comportamental (DAC)*. Esta herramienta fue diseñada para que el paciente prestara atención a las actividades que realiza cotidianamente, a qué dedica el tiempo y cómo influye esto en su estado de ánimo, su enfermedad médica, y su capacidad de afrontamiento (en el apartado 5.5. “*Variables e instrumentos de medida*” se detallan los aspectos registrados con esta herramienta). Con toda la información recabada el programa ponía en relación la realización de actividades significativas y satisfactorias del día a día, con el estado de ánimo, lo cual se representaba de forma gráfica en la herramienta *Cómo estoy* que se describe más adelante. Además, comparar los resultados del DAC a lo largo de todo el proceso le ayudaba a tomar conciencia de si estaba realizando menos actividades gratificantes de lo que pensaba, o si las actividades que realizaba le resultaban agradables, si eran significativas, acordes a sus valores de vida, etc. Tomar conciencia de todo esto, así como de su relación con su estado de ánimo, le podía motivar para realizar algún cambio en su día a día. Se insistió en que cuantas más veces realizara esta tarea más beneficios obtendría del programa de tratamiento.

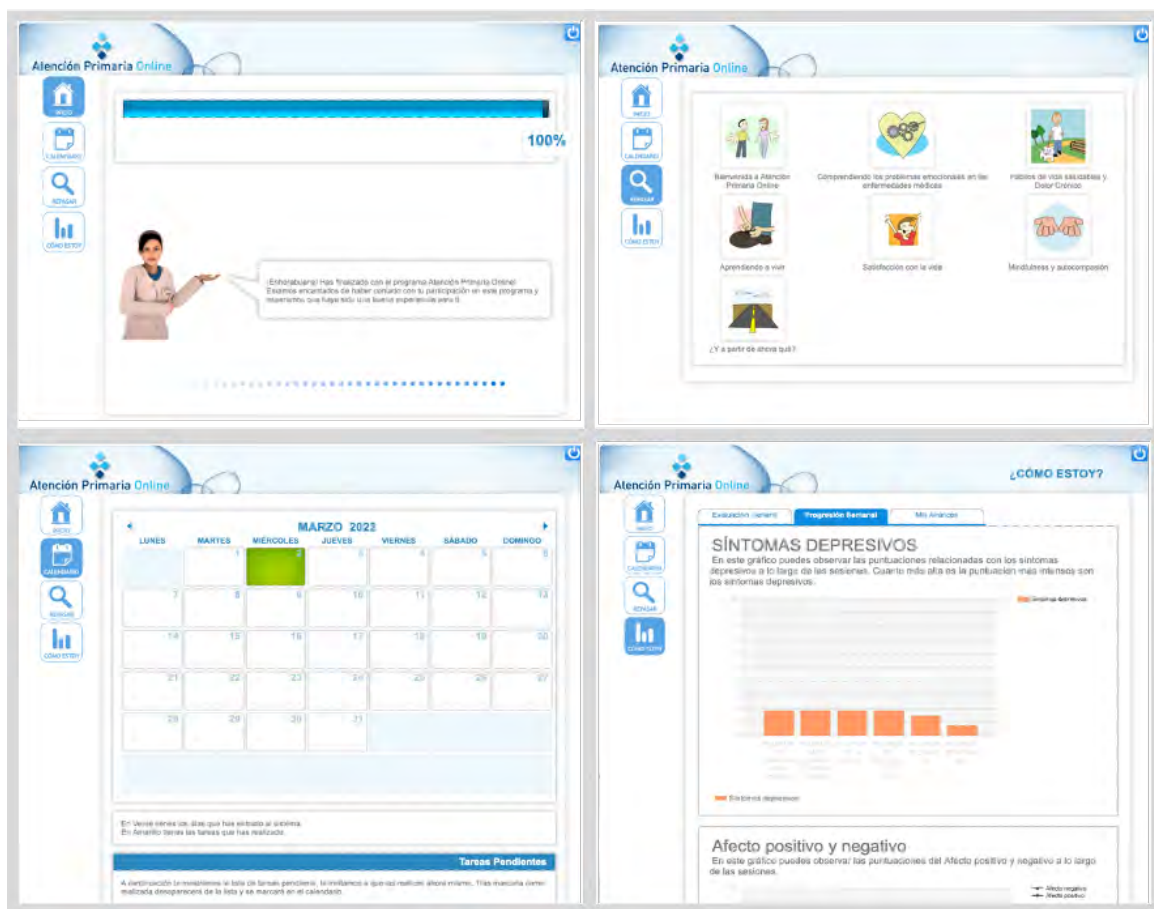
- *Calendario*. Esta herramienta proporcionaba información al paciente acerca de sus avances a lo largo del programa. Junto con la barra de avance de la página de inicio (ver Figura 14), le permitía saber en qué lugar se encontraba y lo que le faltaba para terminar. Además, le daba *feedback* sobre las tareas que aún tenía pendientes y las que ya había realizado (señalado en color amarillo), y señalaba en verde los días que había accedido al sistema.

- *Como estoy*. Es una herramienta que ofrecía *feedback* visual al paciente sobre su evolución a lo largo del programa, tanto de su nivel de actividad y su estado de ánimo, como de la intensidad del dolor (en los pacientes con dolor crónico) y su emocionalidad positiva (ilusionado, con energía, con vitalidad, etc.) y negativa (disgustado, con miedo, estresado, malhumorado, tenso, etc.). Finalmente, dentro de esta herramienta los

pacientes podían conocer un aspecto fundamental del DAC: la relación entre su estado de ánimo y su nivel de actividad diaria, y la importancia de ser conscientes de dicha relación.

Finalmente, cabe destacar que este grupo de pacientes, pertenecientes al grupo experimental, también recibió el iTAU por parte de sus médicos de familia, tal como se describe en el siguiente subapartado.

Figura 15. Vista de la plataforma.



Nota: La primera imagen (arriba a la izquierda) muestra la página de inicio de la plataforma online de un paciente que ya había finalizado la intervención; la segunda imagen (abajo a la izquierda) muestra el *Calendario*; la siguiente imagen (arriba a la derecha) muestra la página de *Repaso* donde el paciente podía seleccionar el módulo a realizado que quería volver a consultar; por último, la imagen abajo a la derecha muestra el apartado *Cómo estoy*. Fuente: <https://atencionprimariaonline.com>

Figura 16. Módulos y sesiones presenciales que componen el programa.



Nota: Figura de elaboración propia

5.4.2. *iTAU en Atención Primaria*

Todos los pacientes incluidos en el estudio (tanto aquellos que recibieron la intervención psicológica mixta con el apoyo de Internet, como los que no) fueron dirigidos a su médico de familia para continuar con su tratamiento habitual. En la práctica, el tratamiento habitual en AP es cualquier tipo de tratamiento administrado por el MF al paciente con depresión, o en este caso, con depresión y una enfermedad médica crónica. Sin embargo, este tratamiento en AP se consideró un tratamiento habitual mejorado porque los médicos de familia participantes recibieron un programa de formación sobre la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Depresión en Atención Primaria, ampliamente utilizada en España, la cual se basa en las directrices del NICE sobre la materia (346). En caso de riesgo de suicidio, disfunción social grave o agravamiento de los síntomas, se recomendó derivar a los pacientes a salud mental (396).

5.5. Variables e instrumentos de medida

5.5.1. Instrumentos

Los pacientes fueron evaluados al inicio (tanto pre-aleatorización para comprobar criterios de inclusión y exclusión, como post-aleatorización), después del tratamiento, y en los seguimientos de 3 y 6 meses, para comprobar si las mejoras conseguidas durante la intervención se mantuvieron en los meses siguientes. Además, desde la plataforma online los pacientes completaron diferentes evaluaciones, en los mismos momentos temporales (pre-tratamiento, post-tratamiento y seguimientos) así como diferentes evaluaciones postmódulo. Las variables del estudio evaluadas se resumen en la Tabla 18. Por su parte, el diagrama de flujo del estudio se muestra en el siguiente capítulo de resultados, en la Figura 17.

5.5.2. Variables de resultado principal

De acuerdo con los objetivos del estudio, el resultado principal será un composite que considera las siguientes variables:

- **Depresión:** La gravedad de los síntomas depresivos se evaluó mediante el *Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9)* (397) utilizando la versión validada en español (398). El PHQ-9 es uno de los cuestionarios para evaluar la intensidad de la depresión más ampliamente utilizado en estudios farmacológicos y psicológicos. Se trata de una escala breve y autoaplicada cuyo objetivo es servir de ayuda para el diagnóstico de depresión (criterios DSM-IV) y determinar su gravedad. Es útil para monitorizar los cambios experimentados por los pacientes a lo largo del tiempo. Está compuesto por nueve ítems relacionados directamente con los síntomas de depresión y contextualizados en las dos semanas previas a la realización de la evaluación, y un décimo ítem dirigido a evaluar la discapacidad asociada a dicho malestar, el cual no se contabiliza en la puntuación final. Las nueve primeras preguntas constan de cuatro opciones de respuesta ordenadas según la intensidad en una escala Likert distribuida desde 0 “Nunca” hasta 3 “Casi todos los días”. De igual manera, el décimo ítem también cuenta con cuatro opciones de respuesta, que comprende desde “Nada en absoluto” hasta “Extremadamente difícil”, que reflejan distintos grados de interferencia de los síntomas depresivos sobre la vida de la persona. Las puntuaciones están categorizadas en función de la severidad de la depresión: síntomas depresivos mínimos o leves (0-10),

leve (10-14), moderada (15-19), y grave (20-27) (218). La versión española del cuestionario posee un coeficiente kappa de Cohen de 0,56 y unos índices de sensibilidad y especificidad del 84% y 92% respectivamente, para el diagnóstico de depresión mayor (398). Cabe destacar que la mayoría de los pacientes refieren sentirse cómodos respondiendo a las preguntas de este cuestionario, y las consideraban representativas de cómo se encuentran. Se calculó una reducción de la gravedad de la sintomatología depresiva (PHQ-9): Porcentaje de pacientes con reducción ≥ 2 puntos. Este cuestionario se administró diez veces: al inicio (en cribado y pre tratamiento), después de cada módulo en la plataforma y en los seguimientos.

- **Diabetes:** El control de la diabetes se midió mediante la Hb glucosilada, donde $\% \leq 6,5$ o $\%$ con una disminución de 0,50 respecto basal, se consideraron mejoras clínicamente significativas. Se registró la HbA1c, la glucemia capilar en ayunas, el peso (kg), la altura (cm), el perímetro de la cintura (cm) y el diámetro abdominal (cm), en tres momentos temporales: al inicio del tratamiento y en los seguimientos a los 3 y 6 meses desde el inicio del tratamiento.

- **Dolor:** Se midieron la intensidad del dolor y la limitación física. La intensidad del dolor fue evaluada mediante la escala *Face Pain Scale -Revised* (FPS-R) (399), una medida de autoinforme en la que el paciente puntúa la intensidad del dolor con un 0, 2, 4, 6, 8 o 10, de izquierda a derecha, donde 0 corresponde a "Ningún dolor" y 10 corresponde a "Dolor extremo". Por su parte, la discapacidad asociada al dolor se evaluó mediante la escala de Roland-Morris (400). Esta escala fue diseñada para determinar de forma fiable el nivel de discapacidad física resultante del dolor lumbar inespecífico. En este sentido, la "discapacidad física" se define como la limitación en la realización de las actividades diarias entre 0 (ausencia de discapacidad por dolor de espalda) y 24 (máxima discapacidad posible). Un cambio en la puntuación de esta escala sólo tiene relevancia clínica si es de 2 o más puntos, aunque el umbral óptimo está entre 3 y 4 (400–402). Sin embargo, la magnitud de los Errores estándar condicionales de medición es demasiado grande para detectar la mejora en pacientes con puntuaciones inferiores a 4. Estos instrumentos se administraron en tres momentos temporales: al inicio del tratamiento y en los seguimientos a los 3 y 6 meses desde el inicio del tratamiento.

El composite se ponderó para dar 1/3 o 1/2 a cada una de las medidas principales de depresión, diabetes y dolor, obteniendo una puntuación agregada.

5.5.3. *Variables de resultados secundarios*

- **Variables sociodemográficas:** A la hora de recoger los datos sociodemográficos de los participantes se utilizó un cuestionario diseñado por el propio grupo investigador. Se recogieron los siguientes datos sociodemográficos: sexo, edad, fecha de nacimiento, estado civil (soltero/a, casado/a o emparejado/a, separado/a o divorciado/a, viudo/a), convivencia (domicilio propio solo/a, domicilio propio con la pareja, domicilio propio con pareja y/o hijos, domicilio de familiares, domicilio de vecinos o amigos, residencia), nivel de estudios (no sabe leer ni escribir, no cursado estudios pero sabe leer y escribir, graduado escolar, estudios secundarios, estudios universitarios), situación laboral (estudiante, ama de casa, desempleado/con subsidio sin subsidio, empleado/a, empleado/ pero está de baja laboral, jubilado/a, incapacitado/a invalidez permanente), tipo de contrato en el lugar de trabajo (funcionario, contrato indefinido, contrato temporal de menos de 6 meses, contrato temporal de más de 6 meses, contrato temporal sin especificar la duración, trabajador/a de una empresa de trabajo temporal, trabaja sin contrato, trabaja por su cuenta, otra relación contractual), nivel de ingresos (< 600 euros), entre 600-1200 euros, entre 1200-2400 euros, y > 2400 euros), y perfil tecnológico (escasa o nula habilidad, baja habilidad, habilidad normal, habilidad avanzada o nivel experto).

- **Entrevista diagnóstica:** Se utilizó la *Entrevista Neuropsicológica Internacional (Mini-International Neuropsychiatric Interview; MINI)* (403) la cual permitió realizar el diagnóstico de depresión y la inclusión de los pacientes en el estudio en función de los criterios de inclusión y exclusión ya descritos. Se trata de una entrevista diagnóstica estructurada y breve que permite obtener diagnósticos de los principales trastornos psiquiátricos recogidos en el DSM-IV y la CIE-10, como son: episodio depresivo mayor, trastorno distímico, riesgo de suicidio, episodio maníaco, trastorno de angustia, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, dependencia o abuso de alcohol y de sustancias, trastornos psicóticos,

anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de ansiedad generalizada; y trastorno de la personalidad. Entre las ventajas de la MINI destacan que permite administrarse en un corto período de tiempo, 15 minutos de media, y los entrevistadores clínicos sólo necesitan una breve formación. La MINI ha sido traducida al español y cuya versión ha sido validada (403).

- **Estado de salud percibido:** medido a través del *Cuestionario de Salud SF-12 Health Survey* (404). Se trata de la versión reducida del SF-36, muy breve (se administra en unos dos minutos), es un instrumento ampliamente utilizado tanto en clínica como en investigación el cual consta de 12 ítems que miden 8 dimensiones, estas son: función física (2 ítems), función social (1 ítem), rol físico (2 ítems), rol emocional (2 ítems), salud mental (2 ítems), vitalidad (1 ítem), dolor corporal (1 ítem), y salud general (1 ítem). La persona debe responder a cada uno de los ítems a partir de escalas tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia, y que, según la pregunta específica, puede oscilar entre tres y seis opciones de respuesta. El cálculo de las puntuaciones se basa en estándares de referencia, cuya puntuación total, tras codificar los ítems y transformarlos, va de 0 (peor estado de salud posible) a 100 (mejor estado de salud posible). Además, pueden obtenerse puntuaciones de dos dimensiones (que recogen las anteriores 8 dimensiones), dimensión física y dimensión mental (405). El SF-12 tiene buenas cualidades psicométricas (406,407) y ha sido validado en español (408).

- **Afecto positivo y afecto negativo:** *Escala Afecto Positivo y Negativo (Positive and Negative Affect Schedule; PANAS)* (409). Se aplicó la validación al español (410). Este cuestionario es una medida de autoinforme constituido por dos dimensiones o subescalas diferenciadas: afecto positivo y afecto negativo, cada una de las subescalas consta de 10 adjetivos específicos (p.ej.: para Afecto Positivo: interesado/a por las cosas, emocionado/a ilusionado/a, con energía o vitalidad, orgulloso/a; para Afecto Negativo: estresado/a-tenso/a, culpable, asustado/a, irritable-malhumorado/a, avergonzado/a), estos deben ser valorados por la persona a través de una escala cuyo rango va de 1 “Nada o muy ligeramente” a 5 “Mucho”, en función del grado en el que cada adjetivo describa el estado de ánimo en el que se encuentra durante la cumplimentación del cuestionario. La puntuación máxima es de 50 en cada una de las subescalas, cuya media

en población normal es: 31,31 en Afecto Positivo (DT= 7,65), y 16 en Afecto Negativo (DT=5,90). Esta escala cuenta con buenas propiedades psicométricas de consistencia interna, tanto en su versión española como en la original (409–411).

- **Cuestionario de calidad de vida: EuroQol-5D (EQ-5D)** (412,413) mide la calidad de vida relacionada con la salud. Consta de dos partes: 1) Recoge los problemas autoinformados en 5 dominios: movilidad, autocuidado, actividades diarias, dolor/disconfort y ansiedad/depresión, y añade un sexto ítem o dominio general de estado de salud general (todos ellos se evalúan en una escala de 0 a 2; en el caso del último ítem: 0= peor estado de salud; 1= igual; 2= mejor salud); 2) Recoge la salud autopercebida mediante una escala analógica visual (EVA) puntuada de 0 (peor estado de salud posible/imaginable) a 100 (mejor estado posible/imaginable). Este cuestionario ha sido validado en población española (414).

- **Apertura hacia el futuro:** Medida a través de la *Escala de apertura al futuro (OFS)* (415). Este instrumento de 10 ítems mide la afectividad positiva hacia el futuro que puede ser un factor de protección prospectivo para la salud mental y un indicador de ajuste psicológico. Se puntúa cada ítem en una escala del 1 (“Totalmente en desacuerdo”) al 5 (“Totalmente de acuerdo”), y se obtiene una puntuación total de Apertura hacia el Futuro sumando las puntuaciones de todos los ítems; el ítem 6 está formulado de forma inversa y por tanto debe invertirse la puntuación (1 = 5, 2 = 4, 3 = 3, 4 = 2 y 5 = 1). La escala presentó buenas propiedades psicométricas en una muestra española (415).

- **DAC:** Como hemos adelantado anteriormente, el *Diario de Activación Comportamental* ayudaba al paciente a prestar atención a las actividades que realizaba cotidianamente. A partir del módulo 3, cada vez que accedían a la plataforma esta les solicitaba completar el DAC, en el cual se les pedía que marcaran en una escala de 0 a 100, en base a una lista de actividades en áreas importantes (relaciones personales, formación/ocupación, gustos y aficiones, y responsabilidades diarias), en qué medida habían invertido tiempo y esfuerzo para mantener o mejorar dicha área en las últimas 24 horas. Así como unas preguntas resumen de todas las áreas en las que debían indicar,

en la misma escala, en qué medida habían disfrutado con las actividades que habían realizado en las últimas 24 horas, en qué medida las actividades que habían realizado en las últimas 24 horas habían sido importantes para sus objetivos y metas vitales, en qué medida habían tenido ganas de hacer cosas en las últimas 24 horas, y el porcentaje del día que habían estado activos/as. Por último, debían indicar cómo había sido su estado de ánimo en general durante las últimas 24 horas, desde 0 el peor imaginable a 100 el mejor imaginable.

Tabla 18. Variables de estudio.

Instrumento/ variable	Área de evaluación	Momento de evaluación	Modo de recogida
PHQ-9	Gravedad de la depresión	Cribado	Investigador A: teléfono
HbA1c; glucemia capilar en ayunas; peso (kg); altura (cm); perímetro cintura (cm); diámetro abdominal (cm)	Control de la diabetes	Basal, postmódulos y seguimientos ^a Basal y sesiones de seguimiento ^a	Online Investigador A: presencial
FPS-R	Intensidad del dolor	Basal y sesiones de seguimiento ^a	Online
Escala de Roland-Morris	Limitación física	Basal y sesiones de seguimiento ^a	Online
MINI	Diagnóstico psiquiátrico	Cribado	Investigador A: teléfono
Datos sociodemográficos	Información sociodemográfica	Cribado	Investigador A: teléfono
SF-12	Estado de salud percibido	Basal y sesiones de seguimiento ^a	Online
PANAS	Afectividad positiva y negativa	Basal, postmódulos y seguimientos ^a	Online
OFS	Apertura hacia el futuro	Basal y sesiones de seguimiento ^a	Online
EQ-5D	Calidad de vida relacionada con la salud	Basal y sesiones de seguimiento ^a	Online
DAC	Diario de actividad	Postmódulos a partir del M3 y seguimientos ^a	Online

Nota: PHQ-9: *Patient Health Questionnaire*; FPS-R: *Faces Pain Scale -Revised*; MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview; SF-12: Cuestionario de salud SF-12; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; OFS: Escala de apertura hacia el futuro; EQ-5: EuroQol-5D; DAC: Diario de Activación Comportamental; ^aSesiones de seguimiento: 3 y 6 meses. Fuente: Elaboración propia.

5.6. Procedimiento

El acceso de los participantes al estudio se realizó a través de las vías previamente indicadas, principalmente mediante la derivación de los pacientes por parte de los médicos de familia en sus consultas rutinarias. Cuando esto pasaba, el investigador evaluador de cada región contactaba con los potenciales pacientes, revisaba que había comprendido el estudio y que había firmado el consentimiento informado y pasaba a realizar el cribado para comprobar que cumplía con los criterios de inclusión en el estudio. En caso afirmativo pedía su consentimiento por escrito de participación en el ensayo. En ese momento el evaluador recogía los datos basales restantes (ver Tabla 19) y contactaba con una persona ajena al grupo investigador que realizaba la aleatorización individual e informaba al evaluador de un código que se correspondía con el tipo de tratamiento (desconocido por el evaluador) y que se le hacía llegar al terapeuta de cada región junto con los datos basales.

Seguidamente cada terapeuta contactaba telefónicamente con sus participantes para informarles de la participación en el estudio, la condición a la que habían sido asignados y las fases siguientes. A continuación, daban de alta en el programa a todos los participantes asignados a ambas condiciones de intervención ('Intervención + iTAU' e 'iTAU'), e inmediatamente les llegaba un correo electrónico con un mensaje de bienvenida al programa y con un enlace que les conducía directamente a la página web *Atención Primaria Online* desde la cual accedían al programa. Desde ese mismo enlace debían establecer su contraseña, y podían ver su nombre de Usuario asignado (p.ej.: AMB92).

Con su usuario y contraseña ya podían acceder al programa y completar la evaluación pre desde la propia plataforma. Es importante comentar que a aquellos pacientes con diabetes se les citó, tanto a los controles como a los del grupo intervención, para tomar las medidas basales y de seguimiento a los 3 y 6 meses. Por su parte, en el caso de los pacientes del grupo intervención, se les citó también para realizar la primera sesión presencial, en la cual entraron en la plataforma y realizaron el módulo 0, donde se explicaban los aspectos esenciales del programa (la estructura, sus herramientas principales, preguntas frecuentes y cuestiones importantes), se resolvían

dudas y se trabajaba principalmente la motivación al cambio, tal y como se ha explicado anteriormente. A partir de entonces ya podían empezar a avanzar en el programa de forma independiente a través de los 6 módulos terapéuticos que lo conforman.

De este modo, los participantes realizaban el programa de manera totalmente auto-aplicada a través de Internet, hasta la siguiente sesión presencial, pudiendo avanzar a su ritmo, aunque se les recomendaba que obtendrían el máximo beneficio si realizaban aproximadamente un módulo por semana. Desde que comenzaban el programa disponían de 6 meses para seguir entrando en el mismo para repasar la información que necesitaran. Durante todo este tiempo cada terapeuta seguía el progreso de sus pacientes asignados, y recibía alarmas por parte del programa si alguno de ellos presentaba riesgo de suicidio o agravamiento de los síntomas, en cuyo caso, se ponía en contacto con el paciente para explorar la situación y se derivó a salud mental en caso necesario (396) (ver Anexo V).

Por su parte, los participantes de la condición control realizaban la misma evaluación pre-tratamiento y seguimientos que los participantes del grupo de tratamiento, pero sin tener acceso al contenido del programa, quedando así en lista de espera para recibirlo una vez finalizados los seguimientos. Así, tras este periodo de espera fueron evaluados de nuevo y se les ofreció la posibilidad de realizar al programa.

5.7. Aspectos éticos

Se obtuvo el consentimiento informado de los participantes antes de que conocieran el grupo al que fueron asignados. Antes de dar su consentimiento, los pacientes recibieron una descripción sencilla de los objetivos y las características del estudio y de la intervención psicológica. Por razones éticas, los pacientes del brazo iTAU quedaban en lista de espera para poder realizar el programa de intervención psicológica al final del estudio. El estudio se ha desarrollado de acuerdo con las normas nacionales e internacionales de buenas prácticas clínicas (Declaración de Helsinki y posteriores) y ha seguido las pautas de la declaración "Consolidated Standards of Reporting Trials" CONSORT (416). Dado que las intervenciones implican el uso de Internet, una cuestión

ética importante es la protección de los datos. Para garantizar la protección de la información personal, se aplicaron estrategias del Estándar de Encriptación Avanzada (AES) en relación con la encriptación de datos y el uso de contraseñas personales. Los datos se trataron de forma anónima y sólo se utilizaron para los fines del estudio. Se garantizó la confidencialidad de los participantes incluidos en el estudio. Finalmente, el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de cada comunidad autónoma: (CEICA en Aragón, CEIC en Baleares y el Comité Regional de Ética e Investigación de la provincia de Málaga, Andalucía).

5.8. Estrategia de análisis

En primer lugar, los datos sociodemográficos se describieron mediante estadísticos descriptivos de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y medias y desviación típica (DT) para las variables cuantitativas. Se efectuó una inspección visual para comprobar la distribución entre los grupos, y se realizaron análisis con la prueba de chi-cuadrado, o los estadísticos correspondientes en cada caso, cuando se sospechó de posibles diferencias en las distribuciones entre grupos.

Para evaluar la eficacia del programa de intervención en comparación con la condición de control se utilizó un enfoque por intención de tratar, tal como se recomienda en las principales guías o estándares, como por ejemplo la CONSORT. Además, se realizó un análisis por protocolo para conocer la eficacia en aquellos pacientes que completaron al menos la mitad de los módulos del programa. El análisis incluyó la descripción y la comparación "head to head" entre los dos grupos. Para confirmar la hipótesis principal, se compararon todas las variables principales en los diferentes momentos temporales (t0-tk) mediante un análisis de la varianza (ANOVA) y de la covarianza (ANCOVA) de medidas repetidas, dando lugar resultados crudos y ajustados. En el caso de los análisis ANCOVA se incluyeron como covariables las variables edad y sexo.

La eficacia del programa en comparación con el grupo control en relación con las variables secundarias se calculó siguiendo la misma estrategia analítica utilizada para el análisis de las variables principales.

Tras ello, se realizó la prueba T de Student para muestras relacionadas sobre las variables principales y secundarias, para realizar las comparaciones intragrupo en las condiciones experimental ('Intervención + iTAU') y control ('iTAU'). Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo a aquellos pacientes con un mayor nivel tecnológico (en concreto se excluyeron los que tenían nivel avanzado o experto). También se desarrolló otro análisis de sensibilidad, pero esta vez excluyendo a aquellos pacientes con gravedad mínima en el momento basal en las principales variables clínicas que poseen puntos de corte establecidos, como son gravedad de la depresión (PHQ-9 < 4), discapacidad asociada al dolor (Roland-Morris < 4) y HbA1c (% < de 5,7).

Por otro lado, se llevó a cabo un análisis dosis-respuesta para las variables principales, considerando el efecto de cada una de los módulos realizados, así como el hecho de completar la mayor parte del programa ($\geq 50\%$ de los módulos) frente a no completarlo. También se realizó un análisis de regresión lineal múltiple con pasos sucesivos para explicar las mejoras en las variables de depresión, dolor y multimorbilidad, a partir del perfil individual basal de los participantes, así como de las variables de usabilidad del programa.

Por último, se realizó un análisis descriptivo de la evolución a lo largo de la intervención en las variables PHQ-9 y PANAS, poniéndolo en relación con la puntuación dada a cada módulo respecto a la utilidad que cada paciente consideraba para su caso o situación. También se describió el número de pacientes con mejoras clínicamente significativas en las variables principales en el grupo intervención.

Respecto a las medidas de tamaño del efecto, se empleó η^2 parcial al cuadrado (η^2) en los análisis ANOVA y ANCOVA de medidas repetidas, d de Cohen para los análisis de t de Student, y R^2 en los modelos de regresión lineal múltiple. Además, se estableció un nivel alfa de 0,05, utilizando una prueba de dos colas. Para la ejecución de estos análisis estadísticos se utilizó el software SPSS-25.

CAPÍTULO 6: RESULTADOS

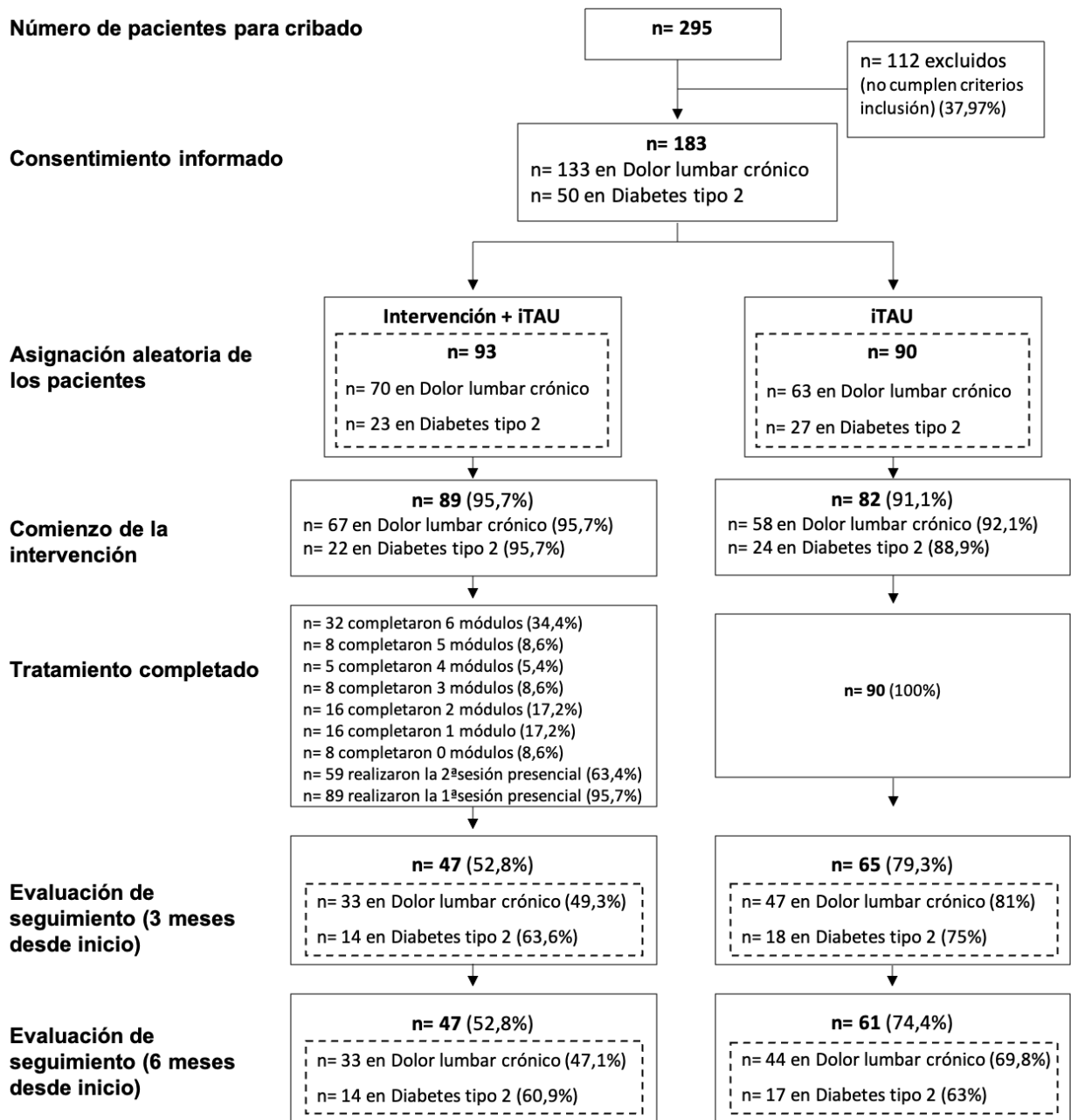
6.1. Flujo de los participantes y adherencia a las sesiones

Tras el periodo de reclutamiento, un total de 295 personas fueron derivadas directamente por los MF o manifestaron su interés por participar en el estudio, sin embargo, 112 de ellas fueron excluidas por no cumplir los criterios de inclusión (en su mayoría por no cumplir los criterios de TDM o TDP, presentar riesgo actual de suicidio (y estos se derivaban a salud mental), o depresión de intensidad moderada-grave, padecer otro trastorno mental grave, o bien por no tener conexión a internet o correo electrónico). Así, la muestra final estuvo compuesta por $N = 183$ pacientes que fueron asignados aleatoriamente a una de las dos condiciones experimentales del estudio: 1) 'Intervención + iTAU' ($n = 93$), y 2) 'iTAU' ($n = 90$).

En la Figura 17, se representa el flujo de los y las pacientes, en función de las diferentes condiciones experimentales, también se detallan los datos según la enfermedad médica comórbida que padecían. En este sentido, la mayoría de la muestra padecía dolor lumbar crónico, el 72,7%, frente a diabetes tipo 2, el 27,3%.

Un total de 53 (59,6%) participantes completaron tres o más módulos terapéuticos de la plataforma (el 50% o más de los módulos que la componían), por su parte el 95,7% (89 pacientes) realizaron la primera sesión presencial con su terapeuta asignado, mientras que el 63,4% (59 pacientes) asistieron a la segunda sesión presencial con su terapeuta (esta sesión tenía lugar aproximadamente en la séptima semana de intervención). Si comparamos entre los pacientes con dolor y los que padecían diabetes, la asistencia de los pacientes a las sesiones presenciales fue la misma en el caso de la primera sesión (95,7% vs 95,7%; Fisher $p = 1,000$) y ligeramente mayor, aunque no significativa, en el caso de la segunda sesión presencial en los pacientes con diabetes (65,2% vs. 62,9%; Fisher $p = 1,000$). Por último, un total de 39 pacientes (58,21%) con dolor completaron tres o más módulos terapéuticos de la plataforma, frente a 14 pacientes (63,64%) con diabetes (Fisher $p = 0,803$).

Figura 17. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.

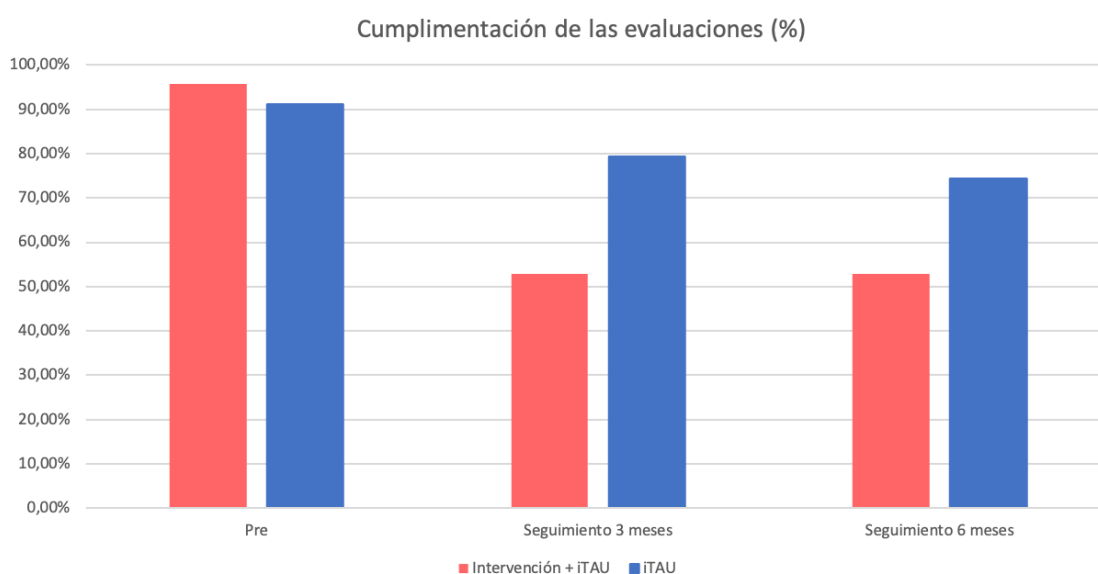


Un total de 112 pacientes (61,2% de la muestra total), cumplieron la evaluación de seguimiento a los 3 meses de iniciar la intervención y un total de 108 pacientes (59% de la muestra total), la evaluación de seguimiento a 6 meses. En función de cada condición experimental, se obtuvieron las siguientes cifras:

Dentro del grupo 'Intervención + iTAU', el 95,7% (89 pacientes) que habían sido asignados a dicha condición comenzaron el tratamiento. De ellos, 47 pacientes (52,8%) completaron la evaluación de seguimiento a 3 meses, en concreto 33 pacientes con dolor (70,2%) y 14 con diabetes (29,8%); y la evaluación de seguimiento a 6 meses, por 47 pacientes (52,8%), de los cuales 33 padecían dolor (70,2%) y 14 diabetes (29,8%).

Por su parte, de los 90 pacientes asignados a la condición de control 'iTAU', únicamente el 91,1% (82 pacientes) comenzaron la intervención. Por su parte, la evaluación de seguimiento a 3 meses fue cumplimentada por 65 pacientes (79,3%), de los cuales 47 sufrían dolor (72,3%) y 18 diabetes (27,7%); y la evaluación de seguimiento a 6 meses por 61 pacientes (74,4%), de los cuales 44 padecían dolor (72,1) y 17 diabetes (27,9%).

Figura 18. Cumplimentación de las evaluaciones en los momentos pre-intervención y en los seguimientos, en función de las condiciones experimentales (%).



En relación a los abandonos, en el grupo 'Intervención + iTAU' abandonaron de manera explícita 19 participantes, mientras que del grupo 'iTAU' fueron 16 los pacientes que abandonaron explícitamente el estudio (en este grupo, lo hicieron en mayor proporción al comienzo del mismo). Entre los motivos declarados, una de las personas del grupo experimental comunicó no creer en su utilidad, y a otro no le gustó el programa/no se sintió a gusto con su manejo, otros 2 pacientes indicaron falta de habilidad para el manejo del programa, mientras que otras 8 personas indicaron falta de tiempo como motivo de abandono del programa, y el resto, 7 pacientes, no informaron motivo alguno. En cuanto a las personas del grupo control, 7 indicaron que dejaban el estudio una vez se les informó de la condición a la que habían sido asignados, otros 3 indicaron no necesitar el programa, falta de tiempo para realizarlo o bien falta de habilidad para el manejo del programa, respectivamente. Por último, los 6 sujetos restantes no facilitaron ninguna información al respecto.

6.2. Descripción de las variables demográficas y clínicas

A continuación, se muestran las características sociodemográficas de la muestra total y de cada condición experimental. La mayoría de estas variables son categóricas, por lo que se utilizan porcentajes. Únicamente en el caso de la variable continua de la edad, se ha empleado la media y la desviación típica.

En resumen, el análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas en el momento basal, sugiere que las dos condiciones experimentales que configuran el estudio eran similares entre sí antes de la intervención (Tablas 19 y 20). En el caso de las dos condiciones físicas médicas, se observan diferencias estadísticamente significativas respecto a la distribución de la variable sexo y edad ($\chi^2 = 10,220$; $p = ,001$; $t = -5,337$; $p < ,001$), lo cual es importante y deberemos tenerlo en cuenta en nuestros análisis. Por ello, los análisis se realizarán con modelos crudos y también con modelos ajustados que tengan en cuenta las variables sexo y edad.

Tabla 19. Características sociodemográficas basales de los participantes de la muestra total, en función de las condiciones experimentales y de la enfermedad médica crónica.

	Total (n=183)	Intervención (n=93)	iTAU (n=90)	Dolor (n=133)	Diabetes (n=50)
Sexo, n (%)					
Mujeres	132 (72,1%)	74 (79,6%)	58 (64,4%)	104 (78,2%)	28 (56%)
Hombres	50 (27,3%)	19 (20,4%)	31 (34,4%)	28 (21,1%)	22 (44%)
Edad, M (DT)					
	51,36 (11,3)	51,20 (11,2)	51,51 (11,5)	49,11 (11,5)	57,32 (8,5)
Residencia, n (%)					
Aragón	84 (45,9%)	42 (45,2%)	42 (46,7%)	55 (41,4%)	29 (58%)
Málaga	49 (26,8%)	2 (31,2%)	20 (22,2%)	39 (29,3%)	10 (20%)
Mallorca	50 (27,3%)	22 (23,7%)	28 (31,1%)	39 (29,3%)	1 (22%)
Estado civil, n (%)					
Emparejado/casado	110 (60,1%)	56 (60,2%)	54 (60%)	76 (57,1%)	34 (68%)
Soltero	33 (18%)	17 (18,3%)	16 (17,8%)	27 (20,3%)	6 (12%)
Separado/divorciado	29 (15,8%)	17 (18,3%)	12 (13,3%)	20 (15%)	9 (18%)
Viudo	10 (5,5%)	2 (2,2%)	8 (8,9%)	9 (6,8%)	1 (2%)
Convivencia, n (%)					
Domicilio propio solo	32 (17,5%)	16 (17,2%)	16 (17,8%)	22 (16,5%)	10 (20%)
Domicilio propio con pareja	55 (30,1%)	28 (30,1%)	27 (30%)	34 (25,6%)	21 (42%)
Domicilio propio familiares	67 (36,6%)	35 (37,6%)	32 (35,6%)	53 (39,8%)	14 (28%)
Domicilio de familiares	9 (4,9%)	4 (4,3%)	5 (5,6%)	8 (6%)	1 (2%)
Domicilio de vecinos/amigos	1 (0,5%)		1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2%)
Otros	18 (9,8%)	9 (9,7%)	9 (10%)	15 (11,3%)	3 (6%)
Nivel de estudios, n (%)					
No sabe leer ni escribir	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (1,1%)	1 (0,8%)	0 (0%)
No ha cursado estudios	5 (2,7%)	0 (0%)	5 (5,6%)	4 (3%)	1 (2%)
Graduado escolar	39 (21,3%)	22 (23,7%)	17 (18,9%)	28 (21,1%)	11 (22%)
Estudios secundarios	93 (50,8%)	55 (59,1%)	38 (42,2%)	69 (51,9%)	24 (48%)
Estudios universitarios	43 (23,5%)	15 (16,1%)	28 (31,1%)	29 (21,8%)	14 (28%)
Otros	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (1,1%)	1 (0,8%)	0 (0%)
Situación laboral, n (%)					
Estudiante	1 (0,5%)	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (0,8%)	0 (0%)
Ama de casa	7 (3,8%)	2 (2,2%)	5 (5,6%)	5 (3,8%)	2 (4%)
Desempleado con subsidio	25 (13,7%)	12 (12,9%)	13 (14,4%)	17 (12,8)	8 (16%)
Desempleado sin subsidio	27 (14,8%)	12 (12,9%)	15 (16,7%)	18 (13,5%)	9 (18%)
Empleado	62 (33,9%)	24 (25,8%)	38 (42,2%)	46 (34,6%)	16 (32%)
De baja laboral	30 (16,4%)	22 (23,7%)	8 (8,9%)	28 (21,1%)	2 (4%)
Jubilado	17 (9,3)	12 (12,9%)	5 (5,6%)	9 (6,8%)	8 (16%)
Incapacitado/IP	6 (3,3%)	5 (5,4%)	1 (1,1%)	3 (2,3%)	3 (6%)
Otros	6 (3,3%)	2 (2,2%)	4 (4,4%)	5 (3,8%)	1 (2%)
Tipo contrato, n (%)					
Funcionario	10 (5,5%)	5 (5,4%)	5 (5,6%)	8 (6%)	2 (4%)
Contrato indefinido	55 (30,1%)	24 (25,8%)	31 (34,4%)	43 (32,3%)	12 (24%)
Temporal menos de 6 meses	5 (2,7%)	3 (3,2%)	2 (2,2%)	4 (3%)	1 (2%)
Temporal más de 6 meses	2 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	2 (3%)	0 (0%)
Temporal sin especificar	7 (3,8%)	1 (1,1%)	6 (6,7%)	6 (4,5%)	1 (2%)
En ETT	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Trabaja sin contrato	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Por cuenta propia	15 (8,2%)	8 (8,6%)	7 (7,8%)	8 (6%)	7 (14%)
Otra	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (1,1%)	1 (0,8%)	0 (0%)

Nivel de ingresos, n (%)					
Menos 600 euros	45 (24,6%)	25 (26,9%)	20 (22,2%)	31 (23,3%)	14 (28%)
Entre 600 y 1200 euros	61 (33,3%)	30 (32,3%)	31 (34,4%)	48 (36,1%)	13 (26%)
Entre 1200 y 2400 euros	48 (26,2%)	22 (23,7%)	26 (28,9%)	3 (24,8%)	15 (30%)
Más de 2400 euros	5 (2,7%)	1 (1,1%)	4 (4,4%)	2 (1,5%)	3 (6%)
Perfil tecnológico, n (%)					
Escasa o nula habilidad	9 (4,9%)	5 (5,4%)	4 (4,4%)	5 (3,8%)	4 (8%)
Baja habilidad	32 (17,5%)	19 (20,4%)	13 (14,4%)	23 (17,3%)	9 (18%)
Habilidad normal	83 (45,4%)	44 (47,3%)	39 (43,3%)	67 (50,4%)	16 (32%)
Habilidad avanzada	31 (16,9%)	12 (3,3%)	19 (21,1%)	16 (12%)	15 (30%)
Nivel experto	3 (16%)	0 (0%)	3 (3,3%)	3 (2,3%)	0 (0%)

Nota: M: media; DT: Desviación típica; IP: Invalidez permanente; ETT: Empresa de trabajo temporal.

Tabla 20. Características clínicas basales.

	Intervención + iTAU		iTAU	
	M (DT)	Md (RIQ)	M (DT)	Md (RIQ)
<i>Variables principales</i>				
PHQ-9	14,48 (5,34)	14 (1-25)	13,84 (5,79)	13 (3-27)
Hb	6,78 (0,67)	6,6 (5,8-8,5)	7,06 (1,33)	7,05 (5,5-10)
Glucemia	130,63 (36,96)	121,5 (86-237)	136,94 (37,87)	134 (82-230)
IMC	31,00 (5,5)	29,34 (21,4-41,5)	31,14 (6,11)	29,69 (20,8-45,3)
Diámetro cintura	101,21 (14,19)	104,5 (65-120)	104,44 (14,36)	102 (86-141)
Diámetro abdominal	104,57 (13,99)	105 (67-122)	107,7 (16,12)	104 (88-147)
FPS-R	4,86 (2,15)	4 (0-8)	5,11 (2,47)	5 (0-10)
Rolland-Morris	13,54 (5,55)	14 (0-22)	14,38 (6,13)	15 (1-24)
<i>Variables secundarias</i>				
PANAS Positivo	20,32 (6,48)	19 (10-44)	20,9 (7,33)	20 (10-45)
PANAS Negativo	26,35 (7,72)	24 (11-46)	26,15 (8,48)	24 (13-49)
SF-12 Salud Física	28,74 (24,11)	18,75 (0-87,5)	30,69 (23,11)	25 (0-87,5)
SF-12 Salud Mental	31,92 (19,01)	27,5 (0-92,5)	33,33 (19,81)	32,5 (2,5-92,5)
OFS	30,82 (8,12)	31 (13-47)	30,1 (8,09)	30 (10-49)
EuroQuoI5 EVA	49,04 (20,16)	50 (10-100)	47,22 (19,14)	50 (0-90)

Nota: M: media; DT: Desviación típica; Md: Mediana; RIQ: Rango intercuartílico; Hb: Hemoglobina glicosilada (HbA1c); Glucemia: glucemia capilar en ayunas.

Finalmente, y antes de proceder a analizar los resultados obtenidos en cada una de las variables y momentos de evaluación, comparados entre los grupos (análisis intergrupo) y dentro de cada grupo (análisis intragrupo), se van a comentar los principales cambios hallados a nivel intergrupo en el momento basal. Esto nos va a permitir conocer si el proceso de aleatorización en las diferentes condiciones resultó

adecuado, ya que, de ser así, no deberían encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimentales en el momento basal. Tras aplicar la prueba t de Student para muestras independientes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control en ninguna de las variables clínicas en el momento basal. Todas mostraron una p muy alejada de la estadísticamente significativa $p < 0.05$).

6.3. Eficacia intergrupo respecto a los resultados principales y secundarios

A continuación, se desarrolla y se muestra gráficamente la evolución de los resultados en cada una de las condiciones experimentales, en función de los distintos momentos de evaluación (ver Figuras 19-29).

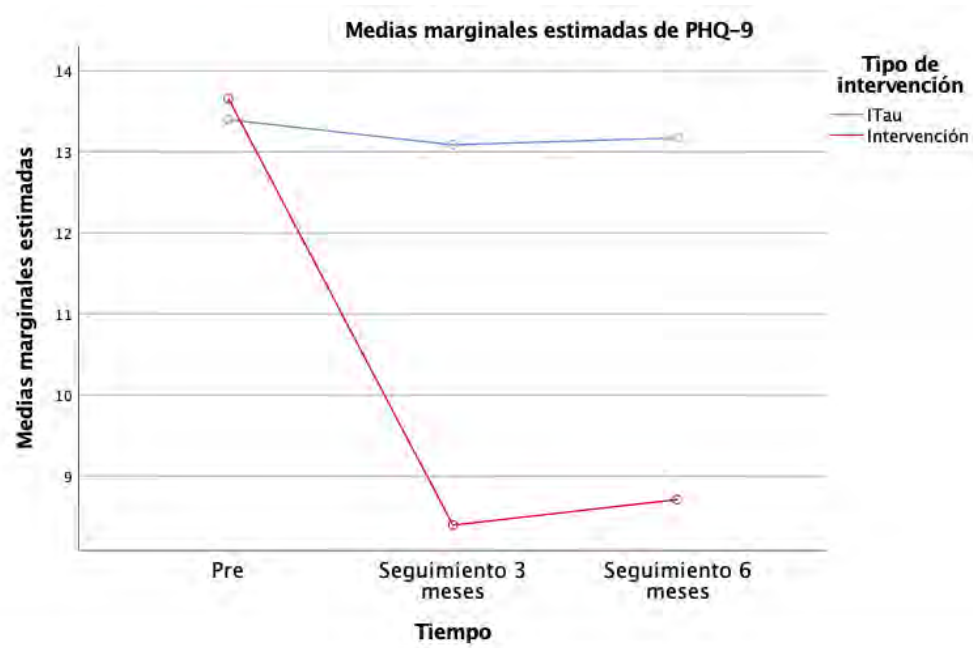
En la Tabla 21 se muestran los datos resultantes de las comparaciones entre grupos en cada momento de medición, tanto del análisis de ANOVA y ANCOVA de medidas repetidas, de los cuales se obtienen modelos crudos y ajustados por edad y sexo. Concretamente, se mostrará detalladamente la estadística descriptiva y los análisis entre grupos para los resultados primarios, y secundarios incluidos los tamaños de efecto (representados por eta parcial al cuadrado).

6.3.1. Resultados variables principales

Gravedad de la depresión

En la Figura 19, se observa cómo, en el momento seguimiento a los 3 meses y en el momento de seguimiento a 6 los meses, los niveles de depresión (PHQ-9) se reducen en todas las condiciones experimentales respecto a la línea base; sin embargo, este descenso es mínimo para el grupo control (un descenso medio de hasta 0,15), mientras que en el seguimiento de la condición de 'Intervención + iTAU' es bastante elevado, con una reducción media de hasta 5,5 puntos. Esto parece indicar que existen diferencias significativas entre ambos grupos y en los diferentes momentos temporales.

Figura 19. Evolución del resultado de depresión (PHQ-9) en cada condición.



Después de ajustar nuestro conjunto de variables (ver Tabla 21), se obtuvo que la condición 'Intervención + iTAU' difería de forma estadísticamente significativa con respecto a la condición 'iTau' ($F = 26,86$; $p < 0,001$). Por lo que dicho beneficio se mantuvo tanto en el modelo crudo como en el ajustado por sexo y edad. Estas diferencias fueron de un TE grande (eta parcial al cuadrado = 0,2 y 0,198, respectivamente). En las comparaciones pre-intervención frente al seguimiento a 6 meses se mantienen estas diferencias, y lo mismo sucede en los modelos crudo y ajustado, con tamaños de efecto moderados a grandes (eta parcial al cuadrado = 0,113, en ambos).

Del mismo modo, los análisis de interacción tiempo (tomando las tres medidas: pre, seguimiento a 3 y 6 meses) e intervención ('Intervención + iTAU' frente a 'iTau') a través del modelo lineal general de medidas repetidas (ANOVA de medidas repetidas), resultaron estadísticamente significativos, tanto a nivel intersujetos como a nivel intrasujetos ($F = 6,660$ (1, 94), $p = ,011$, eta parcial al cuadrado = ,066; $F = 14,846$ (1,861), $p < ,001$, eta parcial al cuadrado = ,136, respectivamente). Respecto al modelo ajustado, se mantienen dichas diferencias a nivel intergrupo ($F = 7,694$ (1, 92), $p = ,007$, eta parcial

al cuadrado = ,077), y a nivel intragrupo ($F = 13,371$ (1,855, 92), $p < ,000$, eta parcial al cuadrado = ,127).

Los análisis por protocolo, que incluían solo a aquellos participantes que completaron al menos la mitad de la intervención (≥ 3 módulos terapéuticos) dieron resultados muy similares ($F = 26,216$; $p < 0,001$; $F = 16,210$; $p < 0,001$) en ambas comparaciones, pre-primer seguimiento y pre-segundo seguimiento, para el modelo crudo y ($F = 24,539$; $p < 0,001$; $F = 15,820$; $p < 0,001$) para el modelo ajustado.

En resumen, se alcanzaron efectos significativos y moderadamente altos en lo referente a la disminución de la gravedad de la depresión entre los pacientes del grupo intervención frente al grupo control, en los dos momentos temporales.

Control de la diabetes

Respecto a las variables de control de la diabetes, la que consideramos en el diseño del estudio como principal fue la HbA1c (o Hb, hemoglobina glicosilada). En la Tabla 21, se observa que el tamaño de la muestra con registros de dicha variable, y en general el de todas las variables de control de la diabetes, fue muy pequeño, por lo que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ningún seguimiento, aunque parece haber cierta tendencia a la mejora en el grupo intervención frente al control (ver Figura 20). En cuanto al resto de variables, glucemia capilar en ayunas, IMC, diámetro de cintura y abdominal, solamente se observa una diferencia estadísticamente significativa entre grupos en esta última variable en la comparación pre- seguimiento a 3 meses cuando usamos el modelo ajustado ($p = 0,038$).

Del mismo modo, los análisis de interacción tiempo e intervención ('Intervención + iTAU' frente a 'iTAU') a través del modelo lineal general de medidas repetidas, no resultaron estadísticamente significativos, ni a nivel intersujetos ni a nivel intrasujetos para la variable HbA1c ($p = ,217$ y $p = ,323$, respectivamente). Los análisis por protocolo, dieron resultados muy similares, sin diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables de diabetes, ni en ninguna de las comparaciones por momento temporal ni en los distintos modelos probados (crudo vs ajustado).

Figura 20. Evolución del resultado de HbA1c en cada condición.

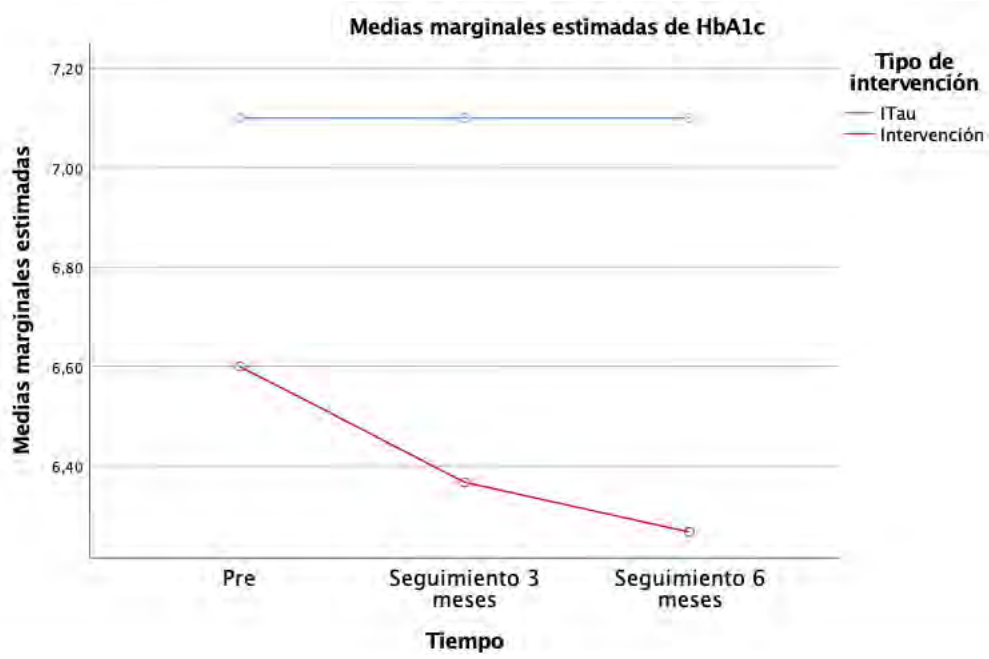


Tabla 21. Análisis intergrupos pre-seguimientos para resultados de las variables primarias y secundarias (Enfoque ITT).

	Pre-test		Seg. 3 meses				Pre-test		Seg. 6 meses					
	n	M (DT)	M (DT)	modelo	η^2	F (g.l.)	p	n	M (DT)	M (DT)	modelo	η^2	F (g.l.)	p
<i>V. principales</i>														
PHQ-9														
Intervención	46	14,35 (5,84)	8,8 (6,62)					47	13,89 (5,97)	9,79 (6,46)				
iTAU	65	13,48 (5,82)	13,32 (6,31)	crudo	0,2	27,02 (1, 108)	< ,001	61	13,41 (5,45)	13,05 (6,45)	crudo	0,113	15,82 (1, 108)	< ,001
				ajustado	0,198	26,86 (1, 108)	< ,001				ajustado	0,113	15,54 (1, 108)	< ,001
Hb														
Intervención	3	6,6 (0,4)	6,37 (0,21)					15	6,73 (0,69)	6,77 (1,27)				
iTAU	3	6,23 (0,81)	6,17 (0,83)	crudo	,196	,73 (1, 6)	,456	5	7,54 (1,4)	7,54 (2,08)	crudo	,029	,50 (1, 20)	,488
				ajustado	,740	2,85 (1, 6)	,341				ajustado	,062	,996 (1, 20)	,334
Glucemia														
Intervención	5	128,8 (30,79)	112,6 (16,94)					8	133,6 (26,3)	142,5 (34,90)				
iTAU	10	127,6 (41,42)	123,2 (28,81)	crudo	,087	1,14 (1, 15)	,306	10	128,1 (36,8)	154,3 (60,22)	crudo	,021	,317 (1, 18)	,582
				ajustado	,103	1,15 (1, 15)	,309				ajustado	,000	,000 (1, 18)	,989
IMC														
Intervención	9	31,17 (5,07)	31,37 (5,22)					12	31,1 (5,05)	31,29 (5,91)				
iTAU	12	31,36 (5,38)	31,79 (4,97)	crudo	,019	,343 (1, 21)	,566	13	32,21 (6,45)	32,66 (6,5)	crudo	,006	,136 (1, 25)	,716
				ajustado	,004	,060 (1, 21)	,810				ajustado	,003	,054 (1, 25)	,819
Cintura														
Intervención	9	102,89 (11,4)	100,78 (11,3)					5	105,0 (11,26)	104,6 (12,03)				
iTAU	12	106,33 (14,8)	107,21 (12,96)	crudo	,132	2,74 (1, 21)	,115	8	105,69 (16,7)	108,13 (13,5)	crudo	,047	,492 (1, 13)	,499
				ajustado	,111	1,995 (1, 21)	,177				ajustado	,045	,379 (1, 13)	,555
Abdomen														
Intervención	9	106,89 (9,82)	104,78 (9,5)					5	109,2 (9,42)	89,5 (42,71)				
iTAU	10	111,15 (17,9)	112,3 (15,43)	crudo	,218	4,45 (1, 19)	,051	7	110,86 (18,9)	112,43 (14,8)	crudo	,163	1,75 (1, 12)	,219
				ajustado	,273	5,25 (1, 19)	,038				ajustado	,152	1,26 (1, 12)	,299
FPS-R														
Intervención	33	4,91 (1,81)	4,3 (2,74)					33	4,67 (1,78)	5,21 (2,5)				
iTAU	46	4,47 (2,1)	5,43 (1,82)	crudo	,086	7,13 (1, 79)	,009	44	5 (2,18)	5,73 (2,05)	crudo	,009	,654 (1, 77)	,421
				ajustado	,082	6,65 (1, 79)	,012				ajustado	,009	,680 (1, 77)	,412
Roland-Morris														
Intervención	33	12,55 (5,45)	10,88 (6,68)					33	13,36 (5,49)	13,06 (6,28)				
iTAU	47	13,66 (6,28)	14,3 (6,04)	crudo	,076	6,35 (1, 80)	,014	44	14,0 (6,05)	14,39 (6,18)	crudo	,010	,741 (1, 77)	,392
				ajustado	,068	5,45 (1, 80)	,022				ajustado	,007	,511 (1, 77)	,477

Composite														
Intervención	35	10,72 (3,51)	8,20 (4,5)						45	10,5 (3,6)	9,03 (4,41)			
iTAU	49	10,74 (3,94)	11 (3,96)	crudo	,169	16,515 (1, 84)	< ,001	49	10,90 (3,69)	11,05 (4,31)	crudo	,076	7,48 (1, 94)	,007
				ajustado	,156	14,631 (1, 84)	< ,001				ajustado	,073	7,04 (1, 94)	,009
<i>V. Secundarias</i>														
PANAS Positivo														
Intervención	45	20,73 (6,79)	24,89 (10,54)						44	20,68 (7,14)	25,36 (9,77)			
iTAU	63	21,78 (7,41)	20,46 (7,23)	crudo	,107	12,64 (1, 108)	,001	59	21,47 (7,05)	21,24 (8,88)	crudo	,091	9,973 (1, 103)	,002
				ajustado	,114	13,20 (1, 108)	< ,001				ajustado	,089	9,545 (1, 103)	,003
PANAS Negativo														
Intervención	45	25,98 (8,16)	20,13 (8,01)						44	25,89 (8,50)	21,09 (8,34)			
iTAU	63	26,46 (8,56)	26,16 (8,78)	crudo	,125	15,05 (1, 108)	< ,001	59	27,17 (8,46)	25,47 (9,31)	crudo	,061	6,464 (1, 103)	,013
				ajustado	,130	15,38 (1, 108)	< ,001				ajustado	,064	6,748 (1, 103)	,011
SF-12 Salud F.														
Intervención	47	30,98 (25,10)	40,96 (28,90)						47	32,56 (24,9)	37,77 (26,83)			
iTAU	63	32,64 (23,18)	32,24 (23,17)	crudo	,076	8,76 (1, 110)	,004	63	30,74 (23,2)	30,33 (24,26)	crudo	,031	3,37 (1, 108)	,069
				ajustado	,081	9,31 (1, 110)	,003				ajustado	,038	4,1 (1, 108)	,045
SF-12 Salud M.														
Intervención	47	34,60 (19,33)	52,85 (27,82)						47	35,24 (18,87)	49,15 (26,24)			
iTAU	63	37,18 (19,46)	36,53 (21,87)	crudo	,153	18,92 (1, 110)	< ,001	60	35, (19,49)	37,88 (23,28)	crudo	,077	8,56 (1, 107)	,004
				ajustado	,149	18,8 (1, 110)	< ,001				ajustado	,072	8,08 (1, 107)	,005
OFS														
Intervención	47	31,47 (7,32)	34,17 (8,34)						47	31,02 (7,86)	34,06 (9,01)			
iTAU	63	30,73 (7,81)	30,16 (8,61)	crudo	,063	7,22 (1, 110)	,008	60	30,43 (8,18)	30,32 (8,13)	crudo	,060	6,59 (1, 107)	,012
				ajustado	,063	7,07 (1, 110)	,009				ajustado	,066	7,22 (1, 107)	,008
EuroQoL5 EVA														
Intervención	47	50,43 (21,26)	56,63 (22,68)						47	50 (19,22)	52,77 (20,93)			
iTAU	64	48,75 (18,65)	46,6 (22,68)	crudo	,059	6,81 (1, 111)	,010	61	48,52 (19,57)	49,34 (18,06)	crudo	,006	,67 (1, 108)	,415
				ajustado	,063	7,14 (1, 111)	,009				ajustado	,006	,653 (1, 108)	,421

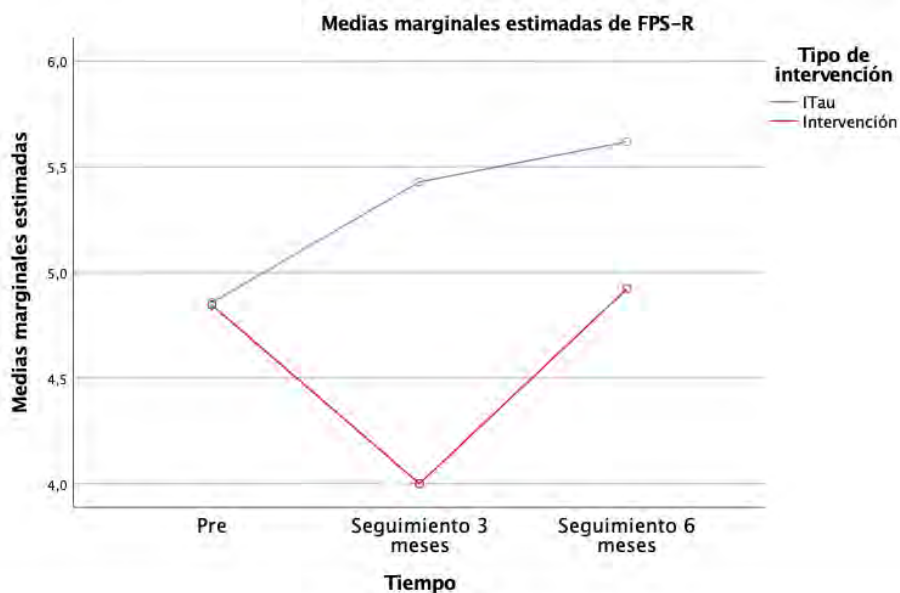
Nota: Glucemia: glucemia capilar en ayunas; Intervención: 'Intervención + iTAU'.

Intensidad y discapacidad asociada al dolor

Respecto a la intensidad del dolor solamente se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos experimentales en la comparación pre- seguimiento a 3 meses, tanto para el modelo crudo como el ajustado ($p = ,009$ y $p = ,012$, respectivamente). Sin embargo, en cuanto a los análisis de interacción tiempo (momentos de medida) e intervención ('Intervención + iTAU' frente a 'iTAU') a través de ANOVA de medidas repetidas, no resultaron estadísticamente significativos ni en el modelo crudo ni en el ajustado ($p = ,102$; $p = ,118$). Aunque dicha interacción a nivel intrasujetos sí que resultó significativa ($F = 3,331$; $p = ,039$; eta parcial al cuadrado = $,048$), en el modelo ajustado no se mantienen ($p = ,086$).

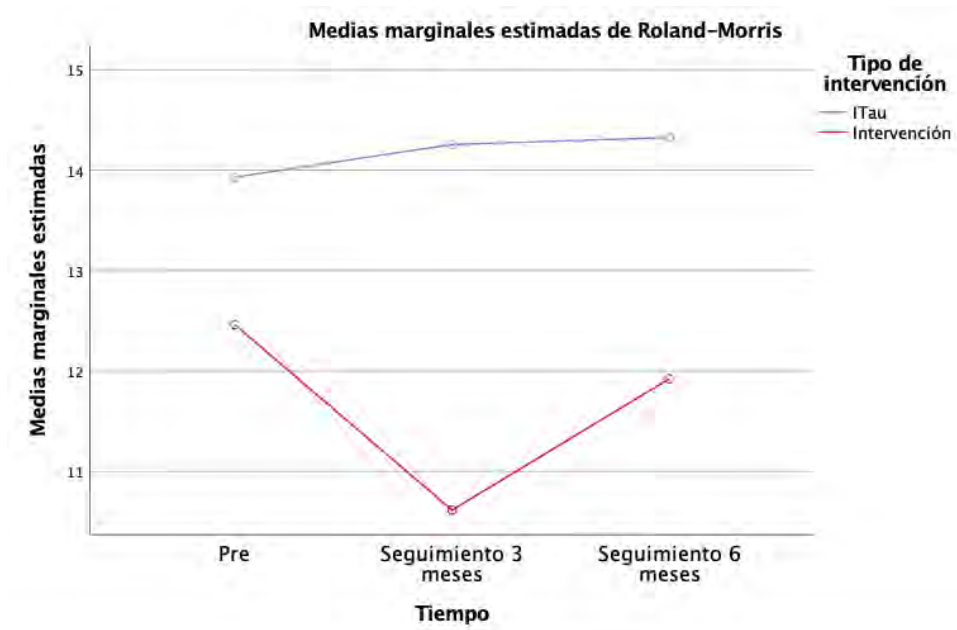
Los análisis por protocolo, que incluían solo a aquellos participantes que completaron al menos la mitad de la intervención (≥ 3 módulos terapéuticos) dieron resultados muy similares ($F = 11,412$; $p = 0,001$) en las comparaciones pre-seguimiento a 3 meses, para el modelo crudo y ($F = 11,308$; $p = 0,001$) para el modelo ajustado.

Figura 21. Evolución del resultado de intensidad del dolor (FPS-R) en cada condición.



Las mismas diferencias se observan en cuanto a la discapacidad asociada al dolor, medida con la escala de Roland-Morris ($p = ,014$ y $p = ,022$, respectivamente). Las Figuras 21 y 22, muestran las tendencias en dichas variables en ambos grupos.

Figura 22. Evolución del resultado de discapacidad asociada al dolor (Roland-Morris) en cada condición.

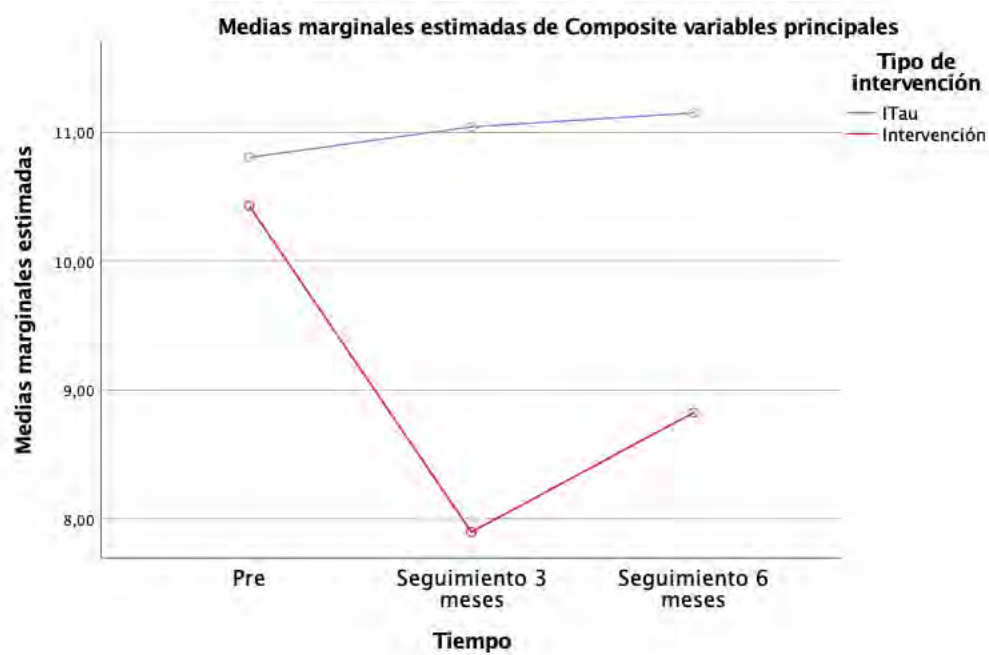


Del mismo modo que sucedía con la intensidad del dolor, los análisis de interacción tiempo e intervención ('Intervención + iTAU' frente a 'iTAU') a través de ANOVA de medidas repetidas, no resultaron estadísticamente significativos ($p = ,082$), tampoco en el modelo ajustado ($p = ,108$). Los análisis por protocolo, también dieron resultados muy similares ($F = 6,047$; $p = 0,016$) en las comparaciones pre-seguimiento a 3 meses, para el modelo crudo y ($F = 5,135$; $p = 0,027$) para el modelo ajustado.

Variable clínica de multimorbilidad, composite de las anteriores

En la Figura 23, se observa cómo, tanto en el momento seguimiento a los 3 meses, como en el seguimiento a los 6 meses los niveles de la variable principal representada por una puntuación agregada (depresión (PHQ-9) y HbA1c; depresión (PHQ-9) e intensidad y discapacidad asociada al dolor, en cada caso) se reducen solamente en la condición 'Intervención + iTAU' respecto a la línea base. En relación al grupo control 'iTAU' no solo no se observan mejoras, sino que parecen empeorar los resultados a cada seguimiento. Esto parece indicar que existen diferencias significativas entre ambos grupos y en los diferentes momentos temporales.

Figura 23. Evolución del resultado de la variable de composite en cada condición.



Después de ajustar nuestro conjunto de variables (ver Tabla 21), se obtuvo que la condición 'Intervención + iTAU' difería de forma estadísticamente significativa con respecto a la condición 'iTAU' ($F = 14,631$; $p < 0,001$). Por lo que dicho beneficio se mantuvo tanto en el modelo crudo como en el ajustado por sexo y edad. Estas diferencias fueron de un TE grande (η^2 parcial al cuadrado = 0,169 y 0,156, respectivamente). En las comparaciones pre-intervención frente al seguimiento a 6 meses se mantienen estas diferencias, y lo mismo sucede en los modelos crudo y ajustado.

Del mismo modo, los análisis de interacción tiempo (tomando las tres medidas: pre, seguimiento a 3 y 6 meses) e intervención ('Intervención + iTAU' frente a 'iTAU') a través de ANOVA de medidas repetidas, resultaron estadísticamente significativos, tanto a nivel intersujetos como a nivel intrasujetos ($F = 4,376 (1, 69), p = ,040$, eta parcial al cuadrado = ,060; $F = 7,896 (2, 69), p = ,006$, eta parcial al cuadrado = ,103, respectivamente). Después de ajustar nuestro conjunto de variables, se mantienen los resultados significativos ($F = 4,315 (1, 67), p = ,042$, eta parcial al cuadrado = ,061; $F = 6,49 (2, 67), p = ,002$, eta parcial al cuadrado = ,088, respectivamente).

Los análisis por protocolo, que incluían solo a aquellos participantes que completaron al menos la mitad de la intervención (≥ 3 sesiones) dieron resultados muy similares ($F = 15,864; p < 0,001$; $F = 9,968; p = 0,002$) en ambas comparaciones, pre-primer seguimiento y pre-segundo seguimiento, para el modelo crudo y ($F = 14,422; p < 0,001$; $F = 9,483; p < 0,003$) para el modelo ajustado.

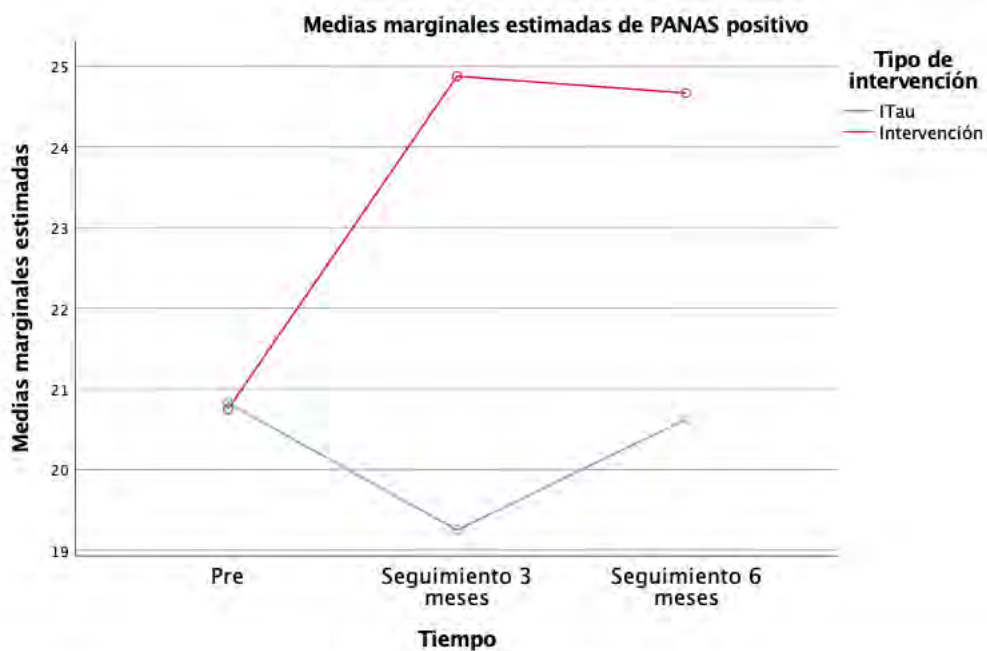
A pesar de lo prometedores que puedan resultar estos resultados de la variable de puntuación agregada (composite gravedad depresión y variables clínicas de cada enfermedad física comórbida), es preciso tomar estos datos con prudencia debido a la elevada tasa de datos perdidos que se produjo durante el estudio. En este sentido, tras realizar la imputación de datos a través de modelos de imputación múltiple, y analizar de nuevo los resultados, estos se mantuvieron muy similares, sin cambios en la significación de las relaciones.

6.3.2. Resultados variables secundarias

Afecto Positivo

En la Figura 24, se observa cómo, tanto en el momento seguimiento a los 3 meses, como en el seguimiento a los 6 meses los niveles de la variable afecto positivo medido con el cuestionario PANAS, aumentan solamente en la condición 'Intervención + iTAU' respecto a la línea base. Respecto al grupo control 'iTAU' no solo no se observan mejoras, sino que parecen empeorar los resultados en el primer seguimiento volviendo a los niveles basales en el siguiente seguimiento. Esto parece indicar que existen diferencias significativas entre ambos grupos y en los diferentes momentos temporales.

Figura 24. Evolución del resultado de afecto positivo (PANAS) en cada condición.



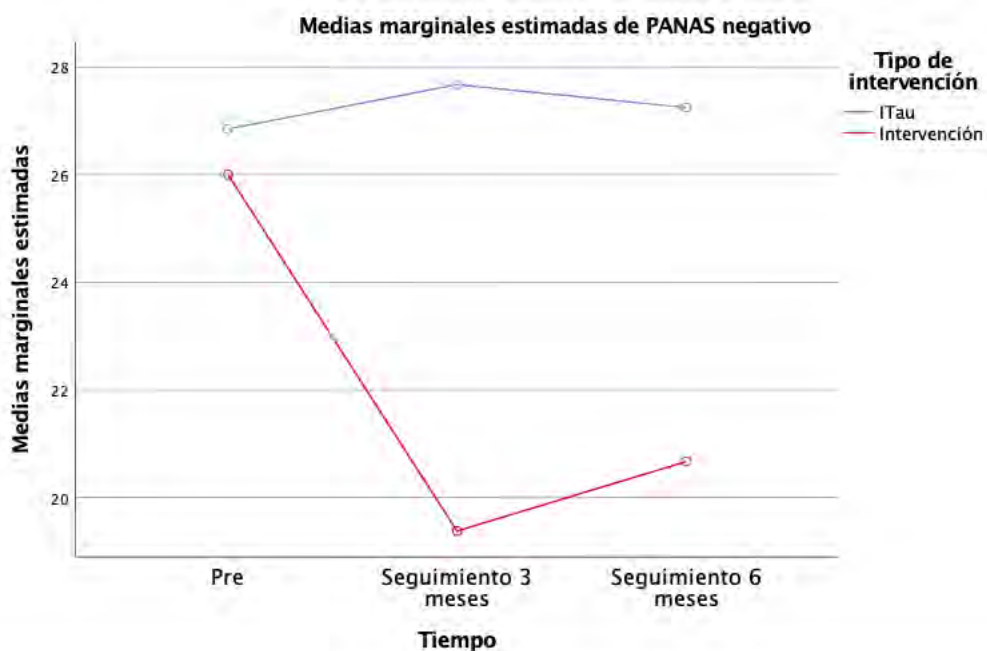
Tras ajustar nuestro conjunto de variables (ver Tabla 21), se obtuvo que la condición 'Intervención + iTAU' difería de forma estadísticamente significativa con respecto a la condición 'iTAU' en ambos momentos temporales ($F = 13,20$; $p < 0,001$; $F = 9,545$; $p = ,003$). Por lo que dicho beneficio se mantuvo tanto en el modelo crudo como en el ajustado por sexo y edad. Estas diferencias fueron de un TE moderado.

Sin embargo, en cuanto a los análisis de interacción tiempo e intervención ('Intervención + iTAU' frente a 'iTAU') en los análisis de modelo lineal general de medidas repetidas, no resultaron estadísticamente significativos en el modelo crudo ($p = ,067$). Aunque dicha interacción a nivel intrasujetos sí que resultó significativa ($F = 4,831$; $p = ,010$; eta parcial al cuadrado = $,072$). En cambio, en el modelo ajustado sí que se observan diferencias entre ambos grupos ($F = 4,406$; $p = ,039$; eta parcial al cuadrado = $,048$), y se mantienen significativos a nivel intrasujetos ($F = 7,323$; $p = ,001$; eta parcial al cuadrado = $,078$).

Afecto Negativo

En la Figura 25, se observan mejoras en el afecto negativo, tanto en el momento seguimiento a los 3 meses como en el seguimiento a los 6 meses, las puntuaciones se reducen solamente en la condición 'Intervención + iTAU' respecto a la línea base. En cuanto al grupo control 'iTAU' no solo no se observan mejoras, sino que parece aumentar el afecto negativo ligeramente en el primer seguimiento volviendo a los niveles basales en el siguiente seguimiento. Tal y como sucedía con el afecto positivo, esto parece indicar que existen diferencias significativas entre ambos grupos y en los diferentes momentos temporales.

Figura 25. Evolución del resultado de afecto negativo (PANAS) en cada condición.



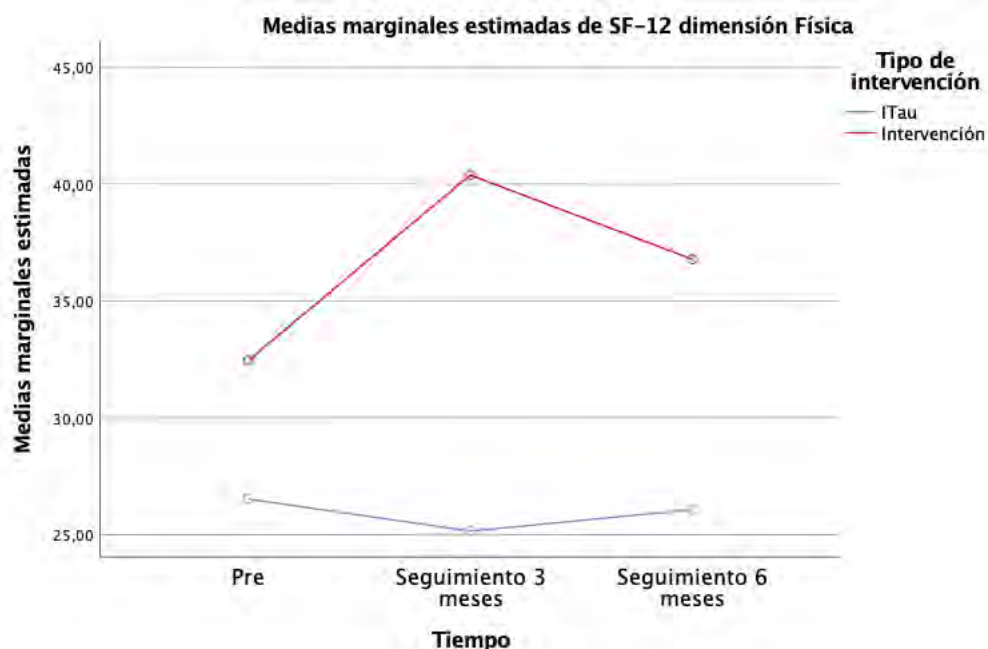
En lo referente a las comparaciones intergrupo (Tabla 21), tras ajustar nuestro conjunto de variables se obtuvo que la condición 'Intervención + iTAU' difería de forma estadísticamente significativa con respecto a la condición 'iTAU' en ambos momentos temporales ($F = 15,38; p < 0,001$; $F = 6,748; p = ,011$). Dicho beneficio también se observa en el modelo crudo. Estas diferencias fueron de un TE moderado a grande.

Respecto a los análisis de interacción tiempo (o momento de medida) e intervención ('Intervención + iTAU' frente a 'iTAU') a través de ANOVA de medidas repetidas, resultaron estadísticamente significativos ($F = 8,008 (1, 62)$; $p = ,006$; eta parcial al cuadrado = $,114$). Por su parte, en el modelo ajustado sí se observaron diferencias entre grupos ($F = 13,636 (1, 87)$; $p < ,001$; eta parcial al cuadrado = $,135$).

Estado de Salud Percibido

Tanto la Figura 26 como la Tabla 21, muestran mejoras en la salud física autopercibida en el grupo intervención frente al grupo control. En lo referente al modelo ajustado se obtuvo que la condición 'Intervención + iTAU' difería de forma estadísticamente significativa con respecto a la condición 'iTAU' en ambos momentos temporales ($F = 9,31$; $p = 0,003$; $F = 4,1$; $p = ,045$). Dicho beneficio también se observa en el modelo crudo, pero solo en el momento pre-seguimiento a 3 meses ($F = 9,76$; $p = ,004$).

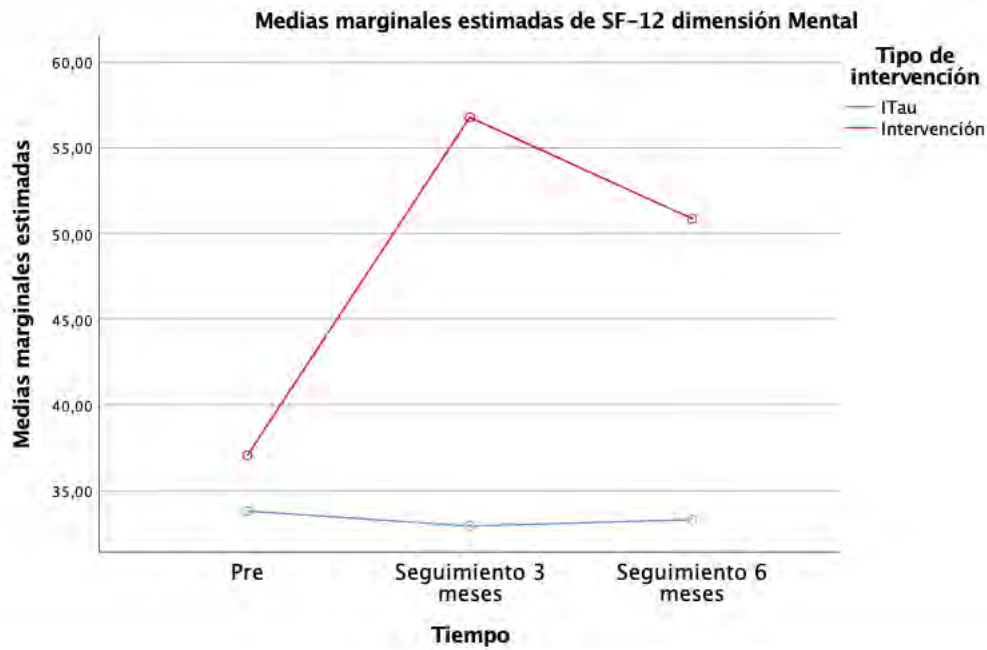
Figura 26. Evolución del resultado de salud física autopercibida (SF-12) en cada condición.



Asimismo, en cuanto a los análisis de interacción tiempo (o momento de medida) e intervención ('Intervención + iTAU' frente a 'iTAU') en los análisis de modelo lineal general de medidas repetidas (ANOVA de medidas repetidas), no resultaron estadísticamente significativos ni en el modelo crudo ($F = 3,76 (1, 65); p = ,057$; eta parcial al cuadrado = ,055), ni en el ajustado ($F = 3,927 (1, 90); p = ,051$; eta parcial al cuadrado = ,042).

Respecto a la salud mental autopercibida, las tendencias son similares a la observadas en la salud física. Respecto al modelo ajustado se obtuvo que la condición 'Intervención + iTAU' difería de forma estadísticamente significativa con respecto a la condición 'iTAU' en ambos momentos temporales ($F = 18,8; p < 0,001$; $F = 8,08; p = ,005$). Dicho beneficio también se observa en el modelo crudo, en las comparaciones de ambos momentos de medida.

Figura 27. Evolución del resultado de salud mental autopercibida (SF-12) en cada condición.

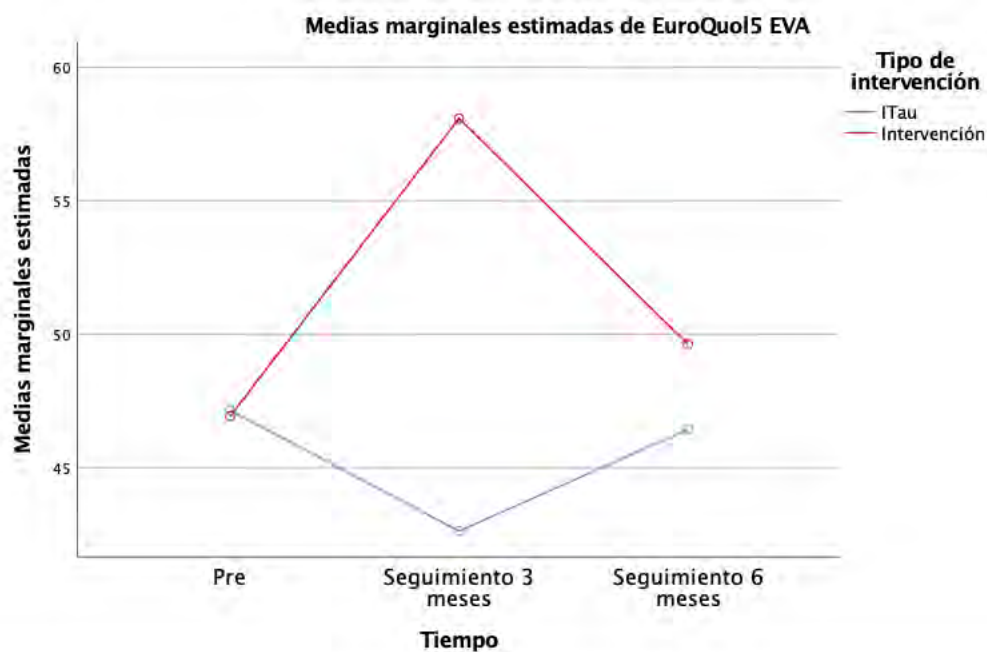


Por último, en cuanto a los análisis de interacción tiempo e intervención en los análisis de modelo lineal general de medidas repetidas, resultaron estadísticamente significativos en el modelo crudo y el ajustado ($F = 12,249 (1, 64); p = ,001$; eta parcial al cuadrado ,161, y $F = 11,704 (1, 89); p = ,001$, eta parcial al cuadrado = ,116, respectivamente).

Calidad de vida

En cuanto a la calidad de vida, se observan mejoras en el grupo intervención frente al grupo control respecto a la comparación pre-seguimiento a 3 meses, tanto en el modelo crudo como en el ajustado ($F = 6,81$; $p = 0,010$; $F = 7,14$; $p = ,009$), no así en la comparación pre frente al seguimiento a 6 meses ($p = 0,415$; $p = ,421$). Estos resultados pueden observarse tanto en la Figura 28 como en la Tabla 21.

Figura 28. Evolución del resultado de calidad de vida (EuroQol-5) en cada condición.



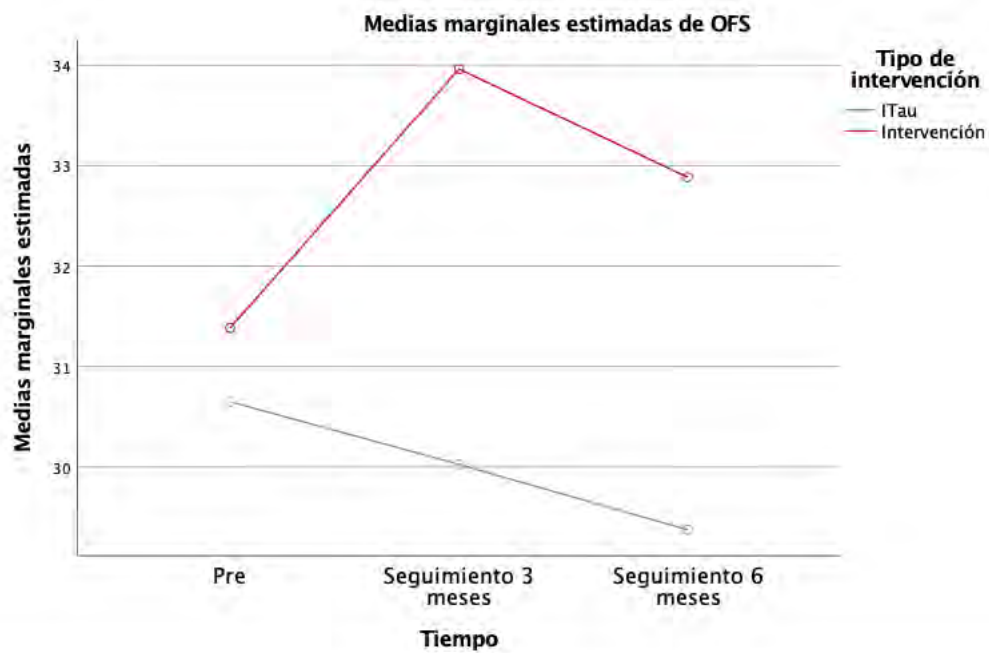
Sin embargo, en cuanto a los análisis de interacción tiempo (o momento de medida) e intervención ('Intervención + iTAU' frente a 'iTau') en los análisis de modelo lineal general de medidas repetidas (ANOVA de medidas repetidas), no resultaron estadísticamente significativos en el modelo crudo ($p = ,117$), pero sí en el ajustado ($F = 3,98$; $p = ,049$; eta parcial cuadrado = ,042).

Apertura hacia el futuro

Por último, se observan incrementos en las puntuaciones de apertura hacia el futuro tanto en el momento de seguimiento a los 3 meses como en el seguimiento a los 6 meses solamente en la condición 'Intervención + iTAU' respecto a la línea base. En

cuanto al grupo control 'iTAU' no solo no se observan mejoras, sino que parece disminuir ligeramente dicha esperanza o apertura hacia el futuro en ambos seguimientos. Esto parece indicar que existen diferencias significativas entre ambos grupos y en los diferentes momentos temporales (ver Figura 29).

Figura 29. Evolución del resultado de la apertura hacia el futuro (OFS) en cada condición.



Por último, estas observaciones se confirman tras los análisis ANOVA y ANCOVA, con diferencias estadísticamente significativas tanto en el modelo crudo como en el ajustado por edad y sexo en el primer seguimiento ($F = 7,22$; $p = 0,008$; $F = 7,07$; $p = ,009$) y en la comparación con el seguimiento a 6 meses ($F = 6,59$; $p = 0,012$; $F = 7,22$; $p = ,008$).

Sin embargo, en cuanto a los análisis de interacción tiempo (o momento de medida) e intervención ('Intervención + iTAU' frente a 'iTAU') en los análisis de modelo lineal general de medidas repetidas (ANOVA de medidas repetidas), no resultaron estadísticamente significativos ($p = ,084$). En el modelo ajustado sí se observan diferencias significativas ($F = 4,787$; $p = ,031$; eta parcial al cuadrado = $,051$).

6.4. Eficacia intragrupo respecto a los resultados principales y secundarios

6.4.1. Resultados variables principales

En la Tabla 22 podemos encontrar los principales cambios encontrados en las distintas variables en los tres puntos de medida dentro del grupo experimental y dentro del grupo control respectivamente.

Como se puede observar, no encontramos resultados estadísticamente significativos en las variables de control de la glucemia en el grupo 'Intervención + iTAU', esto era esperable ya que hay muchos datos perdidos y la muestra de pacientes con diabetes fue bastante pequeña. En general, la tendencia de cambio desde el momento basal al primer seguimiento es positivo, parece haber ligeras mejoras, aunque estas no son significativas como se ha comentado. Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo a aquellos pacientes con un mayor nivel tecnológico (en concreto se excluyeron los que tenían nivel avanzado o experto), mostraron resultados similares, es decir, no significativos. Lo mismo sucedió con los análisis de sensibilidad en los que se excluyeron al mismo tiempo a aquellos pacientes con niveles basales mínimos o no clínicos en las variables principales.

Respecto a las variables clínicas del dolor lumbar, tanto la intensidad del dolor como la discapacidad asociada al mismo mejoran en las comparaciones pre-seguimiento a 3 meses, aunque solo significativamente en el segundo caso ($p = ,169$ y $p = ,034$). Además, en el caso de la intensidad del dolor parece volver a empeorar en el seguimiento a 6 meses ($p = ,020$), donde llega a niveles similares de los que partía en el momento de comenzar el estudio. En el caso de la discapacidad asociada al dolor lumbar, también empeora en el seguimiento a 6 meses sin ser esto estadísticamente significativo, aunque parece marcar una tendencia a la pérdida de mejoras alcanzadas con el tratamiento. A pesar de ello, las mejoras en discapacidad asociada al dolor son de un tamaño de efecto entre pequeño y mediano (d de Cohen = 0,27).

En lo referente a los análisis de sensibilidad excluyendo a aquellos pacientes con un mayor nivel tecnológico (en concreto se excluyeron los que tenían nivel avanzado o experto), se encontraron resultados similares en ambas variables (FPS-R y Roland-Morris). Lo mismo sucede para los análisis de sensibilidad excluyendo a aquellos pacientes con gravedad mínima de la depresión (PHQ-9 < 5) en basal, y lo mismo respecto a discapacidad asociada al dolor (Roland-Morris < 4) y HbA1c (% < de 5,7), que se mantienen no significativas para el FPS-R (n = 29; p = ,213) en la comparación pre-primer seguimiento, y (n = 39; p = ,364) en la comparación pre-segundo seguimiento; y significativas en Roland-Morris únicamente en la comparación pre-primer seguimiento (n = 29; t = 2,479; p = ,019).

Tabla 22. Evolución intragrupo de la condición intervención y control para los resultados de las variables primarias (Enfoque ITT).

	Pre-Seg. 3 meses			Seg.3 meses-Seg. 6 meses			Pre-Seg. 6 meses		
	n	t	p	n	t	p	n	t	p
<i>Grupo intervención</i>									
PHQ-9	46	6,666	< ,001	38	-,462	,647	47	5,977	< ,001
Hb	3	1,941	,192	3	,866	,478	15	-,200	,845
Glucemia	5	,923	,408	4	-1,936	,148	8	-,548	,601
IMC	9	,897	,396	9	-,975	,358	12	-,578	,575
Cintura	9	1,110	,299	6	-1,488	,197	5	,160	,880
Abdomen	9	1,864	,099	5	,928	,406	5	1,077	,342
FPS-R	33	1,407	,169	26	-2,483	,020	33	-1,272	,213
Roland-Morris	33	2,216	,034	26	-1,605	,121	33	,368	,715
Composite	35	4,190	< ,001	28	-1,943	,063	45	3,401	,001
<i>Grupo iTAU</i>									
PHQ-9	65	,238	,813	58	-,150	,882	61	,568	,572
Hb	3	1,000	,423	2	1,000	,500	5	,000	1,000
Glucemia	10	,695	,504	8	-1,521	,172	10	-1,393	,197
IMC	12	-1,342	,207	9	,803	,445	13	-1,359	,199
Cintura	12	-,655	,526	7	-,620	,558	8	-,719	,495
Abdomen	10	-,685	,511	7	-1,637	,153	7	-,523	,620
FPS-R	46	-2,374	,022	42	-,598	,553	44	-1,862	,069
Roland-Morris	47	-,881	,383	43	-,138	,891	44	-,686	,496
Composite	49	-,613	,543	44	-,201	,842	49	-,343	,733

Nota: Glucemia: glucemia capilar en ayunas; Grupo intervención: 'Intervención + iTAU'.

En cuanto, a la gravedad de la depresión medida con el PHQ-9 se consiguen mejoras estadísticamente significativas en el grupo 'Intervención + iTAU' tanto en las comparaciones pre-seguimiento a 3 meses como entre el pre y el seguimiento a 6 meses ($p < ,001$ en ambas). Aunque parece aumentar ligeramente la gravedad de la depresión en las comparaciones entre ambos seguimientos, esto no es significativo, y mantiene como se ha comentado la mejora estadísticamente significativa respecto al inicio del tratamiento. El tamaño del efecto en estas comparaciones fue grande y mediano respectivamente ($d = 0,87$ y $d = 0,66$).

Respecto a los análisis de sensibilidad, excluyendo a aquellos pacientes con un mayor nivel tecnológico, se observaron los mismos resultados en el grupo 'Intervención + iTAU'. También se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo a aquellos pacientes con gravedad mínima de la depresión (PHQ-9 < 4) en basal, y lo mismo respecto a discapacidad asociada al dolor (Roland-Morris < 4) y HbA1c (% < de 5,7). Se mantuvieron los resultados ($n = 30$; $t = 6,393$; $p < ,001$) en la comparación pre-primer seguimiento, y ($n = 31$; $t = 4,464$; $p < ,001$) en la comparación pre-segundo seguimiento.

Por último, respecto a la variable de composite creada, la cual nos permite evaluar el efecto global de la intervención en ambas condiciones médicas, se alcanzan mejoras estadísticamente significativas en el grupo 'Intervención + iTAU' tanto en las comparaciones pre-seguimiento a 3 meses como entre el pre y el seguimiento a 6 meses ($p < ,001$ y $p = ,001$, respectivamente). En este caso, el tamaño del efecto fue mediano y pequeño respectivamente ($d = 0,63$ y $d = 0,37$).

Respecto a los análisis de sensibilidad, excluyendo a aquellos pacientes con un mayor nivel tecnológico, se observaron los mismos resultados ['Intervención + iTAU' ($n = 35$; $t = 4,190$; $p < ,001$) en la comparación pre-primer seguimiento, y ($n = 45$; $t = 3,01$; $p = ,001$) en la comparación pre-segundo seguimiento). Tras los análisis de sensibilidad excluyendo a aquellos pacientes con gravedad mínima o no clínica en basal respecto a depresión, discapacidad asociada al dolor y HbA1c, se observaron resultados muy similares a los encontrados en los anteriores análisis por intención de tratar en la

comparación pre-primer seguimiento ($n = 30$; $t = 4,948$; $p < ,001$), y en la comparación pre-segundo seguimiento ($n = 31$; $t = 2,351$; $p = ,025$).

Finalmente, en el grupo control 'iTAU' solamente se observan diferencias estadísticamente significativas en la variable intensidad del dolor (FPS-R; $p = ,022$) en las comparaciones pre-seguimiento a 3 meses. En este caso, dichas diferencias muestran un empeoramiento, es decir, un aumento de la intensidad del dolor en este grupo de pacientes. Tras los análisis de sensibilidad se mantienen los mismos resultados en todas las variables y comparaciones y en ambos análisis de sensibilidad.

6.4.2. Resultados variables secundarias

Si atendemos a los resultados secundarios, podemos observar cómo en el primer seguimiento 3 meses posterior al comienzo de la intervención, así como en la medida de seguimiento a 6 meses, el grupo 'Intervención + iTAU' muestra mejoras estadísticamente significativas en los niveles de todas las variables secundarias excepto la calidad de vida medida a través del EuroQoL5, aunque la tendencia es de mejora, esta no llega a ser estadísticamente significativa ($p = ,114$; $p = ,342$). Además, parece empeorar en la comparación entre ambos seguimientos ($p = ,042$), aunque respecto al nivel basal sigue habiendo mejoras en ambos seguimientos, aunque estas no sean significativas. Es destacable que el resto de variables (afecto positivo y negativo, salud mental y física autopercebida y apertura hacia el futuro) muestran resultados estadísticamente significativos en la comparación entre la medida basal y ambos seguimientos (ver Tabla 23), con tamaños de efecto entre moderados y grandes para el PANAS positivo y negativo ($d = 0,47$ y $d = 0,72$, respectivamente) respecto al primer seguimiento, y medios ($d = 0,55$ y $d = 0,57$) respecto al segundo seguimiento; entre medios y grandes en salud mental y física ($d = 0,76$ y $d = 0,37$, respectivamente) en el primer seguimiento, y de medios a pequeños en el segundo seguimiento ($d = 0,61$ y $d = 0,20$); y pequeños en el caso de apertura hacia el futuro en ambos seguimientos ($d = 0,34$ y $d = 0,36$, respectivamente).

Por su parte, en el grupo control 'iTAU' no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable secundaria en ninguna de las comparaciones entre los distintos momentos temporales.

Tabla 23. Evolución intragrupo de la condición intervención y control para los resultados de las variables secundarias (Enfoque ITT).

	Pre-Seg. 3 meses			Seg.3 meses-Seg. 6 meses			Pre-Seg. 6 meses		
	n	t	p	n	t	p	n	t	p
<i>Grupo intervención</i>									
PANAS positivo	45	-2,997	,004	37	-,105	,917	44	-,3847	< ,001
PANAS negativo	45	4,570	< ,001	37	-,547	,569	44	4,090	< ,001
SF-12 Salud Física	47	-,3810	< ,001	38	,834	,410	47	-2,015	,050
SF-12 Salud Mental	47	-4,449	< ,001	38	1,149	,258	47	-3,817	< ,001
EuroQol 5	47	-1,611	,114	38	2,103	,042	47	-,960	,342
OFS	47	-2,459	,018	38	,651	,519	47	-2,632	,012
<i>Grupo control</i>									
PANAS positivo	63	1,649	,104	55	-,798	,428	59	,249	,805
PANAS negativo	63	,258	,797	55	,517	,607	59	1,789	,079
SF-12 Salud Física	63	,171	,864	56	,203	,840	61	,187	,852
SF-12 Salud Mental	63	,302	,763	55	-,627	,533	60	-1,086	,282
EuroQol 5	64	,970	,336	57	-1,148	,336	61	-,316	,753
OFS	63	,661	,511	55	,626	,534	60	,136	,892

Nota: Grupo intervención: 'Intervención + iTAU'.

6.5. Análisis dosis-respuesta sobre las variables principales

Se realizó un análisis de modelos de regresión, con la finalidad de predecir los cambios en aquellas variables principales que habían mostrado mejoras en los distintos seguimientos, en base al número de módulos terapéuticos del programa completados. A través de estos análisis, y controlando por línea base (es decir, se trató de predecir los cambios en las variables clínicas gravedad de la depresión, discapacidad asociada al dolor y composite, en función de la diferencia entre las puntuaciones basales y las obtenidas en el seguimiento), se han obtenido relaciones significativas dosis-respuesta en el grupo 'Intervención + iTAU' respecto a la variable gravedad de la depresión y composite. Sin embargo, esta significación solamente se dio cuando se analizó en

función del cumplimiento del programa (considerado como la realización de al menos el 50% de los módulos). Concretamente, por cada módulo realizado se obtuvo una diferencia mayor en la gravedad de la depresión respecto al momento basal de $B = 2,986$; $p = 0,003$. En el caso del composite, la diferencia por cada módulo completado fue de $B = 1,612$; $p = 0,024$. Recordemos que, cuanto mayor es la diferencia pre-seguimiento, mayores reducciones en las puntuaciones se produjeron respecto al punto de partida. La capacidad explicativa de estas variables sobre la mejora de la depresión y de la multimorbilidad (composite) fue del 22% y del 17%, respectivamente.

Se realizaron los mismos análisis teniendo en cuenta la diferencia entre basal y seguimiento a 6 meses, obteniendo relaciones significativas dosis-respuesta respecto a la variable gravedad de la depresión, discapacidad asociada al dolor y composite. Concretamente, por cada sesión asistida se obtuvo una mayor diferencia en la gravedad de la depresión respecto al momento basal de $B = 0,635$; $p = 0,05$, y al completar el 50% del programa de $B = 1,963$; $p = 0,011$; para la discapacidad asociada al dolor la diferencia por cada módulo completado fue de $B = 0,850$; $p = 0,036$, sin embargo, al completar la mitad del programa no hubo resultados estadísticamente significativos; por su parte, respecto al composite, la diferencia por cada módulo completado fue de $B = 0,588$; $p = 0,004$, y de $B = 1,098$; $p = ,016$ cuando completaban al menos la mitad de módulos terapéuticos de la plataforma online. La capacidad explicativa de estas variables sobre la mejora de la depresión la discapacidad, y la multimorbilidad (composite) fue del 8,3%, 13,5% y del 17,5%, respectivamente; y de 16,4% en depresión y 15,2% en multimorbilidad, para los que completaron al menos la mitad del tratamiento. Estos resultados se muestran en la Tabla 24.

Cabe destacar aquí que, tanto el grupo de pacientes con diabetes como el grupo de pacientes con dolor lumbar crónico que completaron al menos la mitad de la intervención fue muy similar (63,64% y 58,21%, respectivamente) y no difería estadísticamente el uno del otro en este sentido, por lo que no fue necesario realizar comparaciones entre ambos grupos o controlar los análisis por dicha variable.

Tabla 24. Análisis dosis respuesta sobre las variables principales.

Pre-Seg. 3 meses	Dosis	n	B (95% CI)	Beta	t	p
<i>Variable principal</i>	<i>Por módulos</i>					
	PHQ-9	46	0,391 (-0,451 – 1,233)	0,140	,936	,354
	Composite	35	0,384 (-0,272 – 1,040)	0,203	1,190	,243
	Discapacidad	33	0,357 (-0,458 – 1,182)	0,156	0,882	,384
	<i>≥50% módulos</i>					
	PHQ-9	38	2,986 (1,075 – 4,898)	0,467	3,168	,003
	Composite	30	1,612 (0,225 – 2,999)	0,410	2,381	,024
	Discapacidad	28	1,038 (-1,117 – 3,192)	0,191	0,990	,331
Pre-Seg. 6 meses	Dosis	n	B (95% CI)	Beta	t	p
<i>Variable principal</i>	<i>Por módulos</i>					
	PHQ-9	47	0,635 (0,050 – 1,270)	0,228	2,016	,050
	Composite	45	0,588 (0,195 – 0,981)	0,418	3,017	,004
	Discapacidad	33	0,850 (0,061 – 1,640)	0,367	2,197	,036
	<i>≥50% módulos</i>					
	PHQ-9	39	1,963 (0,484 – 3,442)	0,404	2,690	,011
	Composite	38	1,098 (0,221 – 1,975)	0,390	2,538	,016
	Discapacidad	28	1,086 (-0,392 – 2,564)	0,284	1,510	,143

6.6. Variables individuales y de usabilidad y su capacidad de predicción de la mejora de las variables principales

Para estudiar la predictibilidad de las variables individuales de los participantes del grupo experimental, respecto a la mejora de los niveles de depresión, dolor y el composite de variables clínicas, al comparar el momento pre y primer seguimiento, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple con pasos sucesivos.

En la Tabla 25 se recoge el modelo de regresión con la variable que mantuvo significancia estadística. Como se puede observar, la variable individual que mejor explica las mejoras en los niveles de depresión es el nivel basal de depresión (a mayor nivel basal de depresión mayores mejoras en depresión en el seguimiento a 3 meses). Esto tiene sentido ya que, en personas con un nivel inicial de depresión bajo se observaría un efecto suelo en la mejoría. Por último, y como puede apreciarse, la capacidad explicativa de esta variable, sobre la mejora en depresión, es del 10,4%.

Tabla 25. Variable individual explicativa de la mejora en el nivel de depresión.

Resumen del modelo	R	R ²	F (g. l.)	p
	,323	,104	4,184 (1, 93)	,048
Variables independientes	B (95% CI)	Beta	t	p
Constante	0,948 (-3,329 – 5,226)		0,450	,656
Nivel basal PHQ-9	0,291 (0,002– ,579)	0,323	0,048	,048

Nota: Procedimiento utilizado en el modelo de regresión: pasos sucesivos hacia delante. Variable dependiente: cambios pre-post en el nivel de depresión (PHQ-9). Variables independientes incluidas en el modelo de regresión: sexo (varón vs mujer), edad, relaciones (con relación estable vs sin relación estable), nivel de estudios, situación laboral (trabajando vs. sin trabajar), tipo de contrato (trabajando sin contrato de trabajo vs con contrato de trabajo), nivel de ingresos, enfermedad (dolor vs diabetes), nivel basal de depresión.

El mismo proceso se realizó con las variables de usabilidad. Como se puede observar en la Tabla 26, solamente la variable opinión media de los módulos predijo la intensidad del dolor (a mejor puntuación en los módulos mayor diferencia pre-seguimiento a 3 meses en intensidad del dolor), en el resto de variables clínicas no hay ninguna relación estadísticamente significativa con ninguna de las variables de usabilidad. Finalmente, como puede apreciarse, la capacidad explicativa de esta variable, sobre la mejora en depresión, es del 26%.

Tabla 26. Variable de usabilidad explicativa de la mejora en el nivel de la intensidad del dolor.

Resumen del modelo	Ry.123	R ² y.123	F (g. l.)	p
	,510	,260	5,983 (1, 17)	,026
Variables independientes	B (95% CI)	Beta	t	p
Constante	-2,710 (-6,619 – 1,199)		-1,462	,162
Opinión media módulos	0,671 (0,092– 1,249)	0,510	2,446	0,026

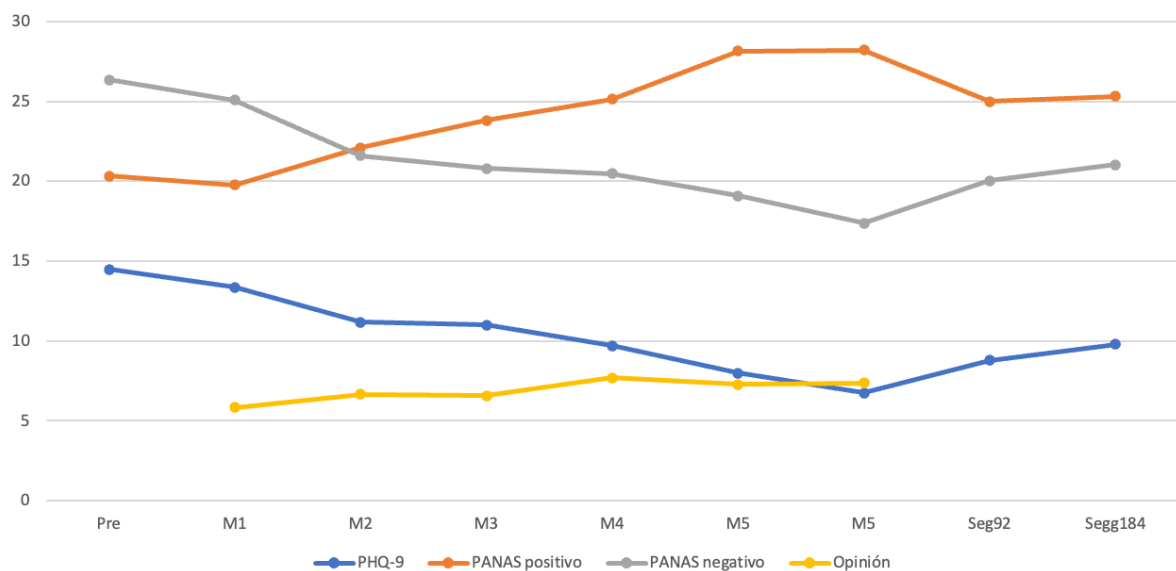
Nota: Procedimiento utilizado en el modelo de regresión: pasos sucesivos hacia delante. Variable dependiente: cambios pre-post en el nivel de intensidad del dolor (PFS-R). Variables independientes incluidas en el modelo de regresión: perfil tecnológico (puntuado de 0-4, desde habilidad escasa o nula hasta nivel experto), número de logins, número de módulos realizados, tiempo de tratamiento, opinión media de los módulos realizados (puntuaban cada módulo de 0 “nada” a 10 “muchísimo”, según lo útiles que los consideraban para su caso particular), asistencia a la segunda sesión presencial.

6.7. Evolución durante el tratamiento de las variables PHQ-9 y PANAS

Tanto la gravedad de la depresión como el afecto positivo y negativo se midieron tras la realización de cada módulo, por lo que podemos ver la evolución de dichas variables a lo largo del tratamiento y no solo en los momentos de seguimiento. Además, se registró la opinión de cada módulo respecto la utilidad que cada paciente consideraba para su caso o situación concreta, puntuando desde 0 “nada” hasta 10 “muchísimo”.

Como podemos ver en la Figura 30, conforme avanzan en los módulos la gravedad de la depresión va disminuyendo del mismo modo en que lo hace el afecto negativo. Por su parte, el afecto positivo y las opiniones de los módulos van aumentando conforme avanzan con el tratamiento. Las mejoras observadas tanto en gravedad de la depresión como en afecto negativo se advierten desde la primera sesión presencial que tuvo lugar entre el momento de evaluación pre y la evaluación tras el primer módulo.

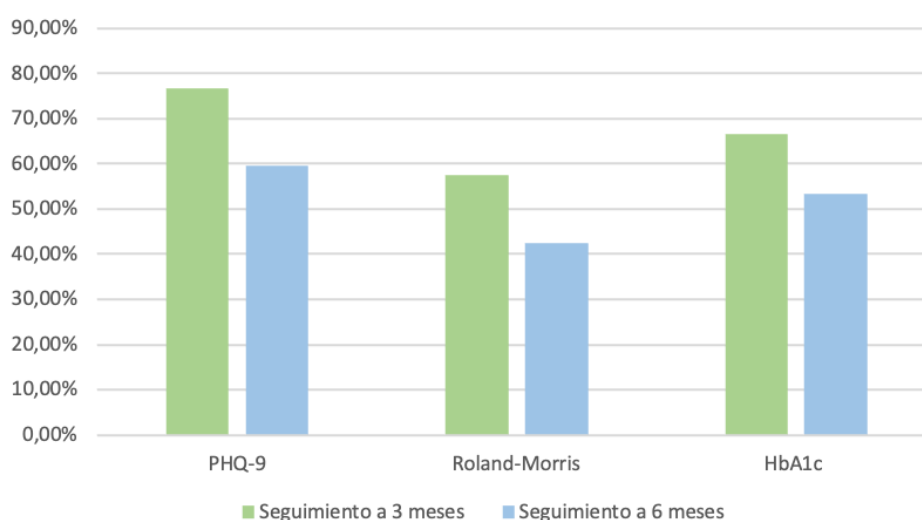
Figura 30. Evolución durante el tratamiento de las variables PHQ-9, PANAS y opinión de los módulos.



6.8. Pacientes con mejoras clínicas en las variables principales

Por último, y debido a su interés clínico, se han calculado los porcentajes de pacientes del grupo 'Intervención + iTAU' que consiguieron mejoras clínicamente significativas en las variables principales, en ambos momentos temporales de seguimiento. La Figura 31 muestra gráficamente estos resultados.

Figura 31. Pacientes con mejoras clínicas en las variables principales.



Así, de los 47 pacientes que completaron el primer seguimiento 36 (76,6%) tuvieron reducciones de al menos dos puntos en el PHQ-9, y 28 (59,6%) mantuvieron dichas mejoras clínicamente significativas en el siguiente seguimiento. Por su parte, de los 33 pacientes con dolor que completaron el seguimiento, 19 (57,6%) alcanzaron mejoras clínicamente significativas en discapacidad asociada al dolor (reducción de al menos 2 puntos) en el primer seguimiento, y 14 (42,4%) las mantuvieron en el seguimiento a 6 meses. Finalmente, en cuanto a los pacientes con diabetes, de los tres pacientes con datos de HbA1c en el primer seguimiento ninguno redujo sus valores en al menos 0,5%, aunque uno de ellos lo hizo en un 0,4%, si tenemos en cuenta aquellos que lograron control de la hemoglobina (valores menores de 6,5%) dos de ellos mantuvieron los niveles por debajo de 6,5 (el 66,7%; el otro paciente tuvo un nivel de HbA1c = 6,6%). En el caso del seguimiento a 6 meses, de los 15 pacientes con datos de HbA1c solamente 2 (13,3%) redujeron sus valores en al menos 0,5%, y 8 (53,3%) mantuvieron sus niveles por debajo de 6,5%. Estos resultados deben tomarse con precaución debido al escaso número de datos en esta variable.

CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN

7.1. Objetivo principal

El objetivo principal de la presente tesis doctoral fue someter a prueba un programa de psicoterapia de baja intensidad aplicado de forma mixta, con sesiones presenciales y a través de Internet, para el tratamiento de la multimorbilidad entre depresión de gravedad leve o moderada y diabetes tipo 2 o lumbalgia crónica, en Atención Primaria. Para ello, se ha comparado un grupo experimental, que recibió el programa de psicoterapia específicamente diseñado para este estudio y el tratamiento habitual mejorado ('Intervención + iTAU'), con un grupo control, que recibió únicamente el tratamiento habitual mejorado ('iTAU'), y se les ha evaluado en diferentes momentos temporales para conocer la evolución de sus síntomas a lo largo de todo el estudio.

En relación a este objetivo, los resultados indican que, por un lado, la gravedad de la depresión mostró mejoras estadísticamente significativas en ambos seguimientos en el grupo 'Intervención + iTAU' respecto al grupo 'iTAU', además, estas mejoras tuvieron un tamaño de efecto grande en el primer seguimiento, a los 3 meses, y mediano en el segundo seguimiento, a los 6 meses. Estos resultados son consistentes con la literatura previa que ha demostrado que la psicoterapia de baja intensidad es eficaz en el tratamiento de la depresión en Atención Primaria con tamaños de efecto moderados a grandes, tanto en su aplicación presencial como online (298,417–420). Además, los programas de intervención psicológica en la multimorbilidad también han demostrado ser eficaces en la mejora de la sintomatología depresiva tanto en su aplicación de forma presencial (7,282,284,307,344,366), como a través del de las TIC (292,297,301,303,308,421–425). Por su parte, los modelos *blended* o mixtos, solamente han sido probados en el caso de la depresión, observándose mejoras en la gravedad de la sintomatología depresiva similares a las encontradas en nuestro estudio (426,427), sin embargo, al no haber sido probados en pacientes con multimorbilidad no contamos con estudios con los que comparar adecuadamente los resultados de los pacientes de nuestro estudio en este sentido.

Por otro lado, en cuanto a las variables de control de la diabetes, solamente se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental 'Intervención + iTAU' y el grupo control 'iTAU' en la variable diámetro abdominal para el modelo ajustado por edad y sexo en el primer seguimiento, encontrando un ligero aumento, aunque no estadísticamente significativo, del perímetro abdominal en el grupo control frente al grupo intervención, en el cual se produjo un ligero descenso del mismo, aunque tampoco fue significativo. El resto de las variables relacionadas con el control de la diabetes no han mostrado diferencias frente al grupo control 'iTAU' en los distintos seguimientos realizados durante el estudio. Tampoco se han observado mejoras estadísticamente significativas en ninguna de estas variables en las comparaciones intragrupo en los distintos seguimientos. Estos resultados contrastan con los hallados en otros estudios que aplicaron intervenciones psicológicas en pacientes con diabetes y depresión (293,428–432), la mayoría eran TCC, aunque en un metaanálisis encontraron que tanto la TCC como mindfulness y autocompasión parecían eficaces en el control glucémico de la diabetes en estudios de entre 0 y 6 meses de seguimiento (312).

Sin embargo, todas estas intervenciones se llevaron a cabo de forma íntegramente presencial. En el caso de estudios aplicados a través de Internet tampoco se consiguieron mejoras en el control glucémico (296,297,301,303,421,422), lo mismo se observa en estudios aplicados por teléfono (433,434). Además, estos resultados pueden estar relacionados con el reducido tamaño muestral alcanzado en el reclutamiento del presente estudio respecto a los pacientes con diabetes, lo cual puede haber provocado que se incremente la probabilidad de cometer el error de tipo II (435), o mantenimiento de la hipótesis nula (no existen diferencias entre grupos/medidas repetidas) cuando en realidad deberíamos descartarla y aceptar la hipótesis alternativa, dando como resultado la infravaloración de los posibles cambios alcanzados o de las diferencias entre ambos grupos.

En cuanto a las variables específicas del dolor, los resultados indican una mejora estadísticamente significativa en cuanto a la discapacidad asociada al dolor en el grupo 'Intervención + iTAU' en el primer seguimiento, sin embargo, estas mejoras se pierden en el seguimiento a los 6 meses desde el comienzo de la intervención. En el caso del grupo 'iTAU' no se alcanzan mejoras en ninguna de las variables del dolor, llegando incluso a empeorar significativamente la intensidad del dolor en el primer seguimiento. De este modo, en las comparaciones entre ambos grupos se observan diferencias estadísticamente significativas en intensidad del dolor y discapacidad, aunque solamente en el primer seguimiento. Puesto que no se han identificado estudios que estén enfocados en el tratamiento de la multimorbilidad en dolor lumbar crónico y depresión, las comparaciones con los resultados de estudios similares realizados en lumbalgia crónica deben tomarse con cautela. En este sentido, un reciente metaanálisis de intervenciones psicológicas en estos pacientes encontró que tanto la TCC como mindfulness se asociaron a mejoras en la intensidad del dolor y discapacidad en comparación con el tratamiento habitual, varios de ellos con seguimientos a largo plazo (366), lo cual contrasta con los resultados del presente estudio. En el caso de estudios que aplicaron intervenciones TCC a través de Internet para el dolor, Dear et al. (423,424) encontraron mejoras significativamente mayores en el grupo intervención frente al grupo control en los niveles de discapacidad y niveles medios de dolor a los 2 meses del comienzo del tratamiento, que se mantuvieron en el seguimiento a los 5 meses del comienzo del mismo. Por su parte, en un estudio que aplicó un programa de autoayuda de psicología positiva, con varios módulos de autocompasión, y otro de TCC, con módulos de educación y estilos de vida saludable, TRP, relajación, *bodyscan* y mantenimiento de cambios, ambos a través de Internet, frente a un grupo control en lista de espera, no se observaron mejoras en intensidad del dolor ni en discapacidad asociada al dolor en ninguno de los grupos en ninguna de las evaluaciones (425). Las diferencias en los resultados pueden ser debidas a la gran heterogeneidad de estos estudios y de los instrumentos de medida empleados en los mismos.

Asimismo, en nuestro caso, el hecho de que los pacientes padecieran TDM comórbido resulta un aspecto muy importante, puesto que, como ya se ha destacado anteriormente, la depresión mayor se asocia a un dolor más intenso y duradero y a una

discapacidad mayor y más prolongada entre los pacientes con dolor crónico (227,334–336). Así, la sintomatología de la depresión puede agravar los síntomas físicos y psicológicos propios de la lumbalgia crónica, de modo que estos pacientes experimentan una mayor reducción del funcionamiento físico, mental y social en comparación con los pacientes con sólo dolor (323). Este razonamiento parece bastante factible ya que, en el caso del último estudio descrito (425), se valoró a través del HADS el porcentaje de casos que tuvieron una puntuación clínicamente significativa de depresión (20,3%) y aquellos dudosos (25,7%) en el momento pre tratamiento, por lo que casi la mitad de la muestra podría tener depresión y, por tanto, explicaría que tampoco hayan conseguido mejoras en intensidad del dolor y discapacidad asociada al mismo, aunque en este último caso en nuestro estudio sí que se observan únicamente a corto plazo. Además, esta pérdida de mejoras en discapacidad asociada al dolor en el seguimiento a 6 meses y el no haber alcanzado mejoras significativas en intensidad del dolor, también puede ser debido a que el tamaño muestral, especialmente en el último seguimiento (tras las pérdidas de datos o abandonos), haya camuflado el posible efecto de la intervención en dichas variables, tal y como se ha hipotetizado en el caso del control de la diabetes. En este sentido, el estudio de Dear et al. (424), que sí obtuvo mejoras significativas, contó con una muestra que casi duplicaba a la del estudio de Peters (425) ($n = 490$ vs. $n = 276$), el cual no encontró mejoras estadísticamente significativas.

Por último, respecto a la variable composite, que nos permitió observar los cambios clínicos generales alcanzados en ambas condiciones médicas, mostró mejoras estadísticamente significativas en ambos seguimientos en el grupo 'Intervención + iTAU' respecto al grupo 'iTAU'. Además, estas mejoras en el grupo 'Intervención + iTAU' tuvieron un tamaño de efecto mediano en el primer seguimiento, a los 3 meses, y pequeño en el segundo seguimiento, a los 6 meses. En el caso de esta variable no podemos realizar comparaciones con estudios previos, ya que desconocemos que se haya calculado una variable similar en los mismos. Lo que sí podemos interpretar, son los hallazgos en la línea de los encontrados en la variable gravedad de la depresión, que, al introducirla, ha hecho significativas las tendencias observadas en las variables de dolor y control de la diabetes, las cuales no llegaban a alcanzar la significancia estadística

por sí solas en las distintas comparaciones y que, tras ser agregadas a la variable depresión, muestran mejoras significativas en conjunto, aportando así una visión general del efecto de la intervención sobre la multimorbilidad.

7.2. Objetivos secundarios

Respecto a las variables de resultado secundarias, todas ellas mostraron mejoras estadísticamente significativas en las comparaciones intragrupo e intergrupo en ambos seguimientos, excepto la variable calidad de vida medida a través del EuroQol-5. En este caso, se observan mejoras, aunque no llegan a ser significativas en el caso de las comparaciones intragrupo del grupo 'Intervención + iTAU', pero sí que difieren estadísticamente del grupo 'iTAU' en el primer seguimiento. Cabe destacar que en el caso de la salud física (SF-12) las comparaciones intergrupales en el segundo seguimiento, solamente fueron significativas en el modelo ajustado por edad y sexo, y no en el modelo crudo. Por último, los tamaños de efecto de las mejoras en todas variables secundarias (excepto calidad de vida que no mejoró significativamente), variaron de grandes a pequeños en el primer seguimiento y de medianos a pequeños en el segundo.

En cuanto a estudios previos, en el caso de la multimorbilidad entre diabetes y depresión no hemos encontrado ningún estudio que tuviera en cuenta las variables afecto positivo y afecto negativo, aunque sí en pacientes con solamente diabetes. En este caso, en un estudio que aplicó durante 6 meses coaching de salud con o sin apoyo de seguimiento por teléfono móvil, la intervención no consiguió mejoras estadísticamente significativas ni en afecto positivo ni en afecto negativo en ninguno de los dos grupos (436). Por su parte, en otro estudio se compararon una intervención de una sola sesión de revalorización positiva con otra sesión de reestructuración cognitiva y otra de counselling de apoyo, encontrando únicamente mejoras en afecto positivo en la intervención de revalorización positiva (437). Por otro lado, Peters et al. (425) evaluaron en su estudio de dolor lumbar crónico dichas variables, encontrando diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de intervención respecto al grupo control en lista de espera en las comparaciones pre-post, tanto para afecto positivo como para afecto negativo. Resulta difícil comparar los resultados de estos

estudios con respecto al nuestro, puesto que son muy heterogéneos y difieren en características muy importantes (p.ej. tipo de intervención, método de aplicación de la intervención [presencial, telefónica y online frente a mixta], patologías, etc.), es necesario, por tanto, realizar más estudios en multimorbilidad entre diabetes o lumbalgia crónica y depresión que arrojen luz sobre los efectos de este tipo de intervenciones sobre el afecto positivo y negativo.

Respecto a la salud física y mental (SF-12), en el estudio de Newby et al. (297) en pacientes con diabetes y depresión (iTCC vs TAU), encontraron resultados similares en salud mental, con mejoras respecto al grupo control), no así en salud física (sin diferencias con respecto al grupo control ni intragrupalas. Por su parte, Ebert et al. (421) encontraron diferencias entre el grupo intervención (TAU + psicoeducación online) y el control (TAU) en ambas dimensiones del SF-12, sin embargo, las comparaciones intragrupo no mostraron mejoras estadísticamente significativas en esta variable. Es posible que, gracias al uso de un modelo mixto y no íntegramente online, se hayan alcanzado dichas mejoras en nuestro estudio en ambas dimensiones de salud, frente a estos dos estudios no mixtos. En este sentido, un estudio que aplicó MBCT presencial en pacientes con diabetes y bajos niveles de bienestar emocional, encontraron que el MBCT fue más eficaz para mejorar tanto la salud física como mental (SF-12) que el grupo control en lista de espera, aunque en este caso los tamaños de efecto fueron medianos en salud mental, mientras que en nuestro estudio fueron grandes (438). Esto puede ser debido al efecto añadido del resto de módulos de nuestro estudio.

En cuanto al dolor, aunque no hay estudios en multimorbilidad, se han buscado estudios en lumbalgia crónica que evalúen el bienestar físico y mental, encontrando un único estudio, el cual comparó un grupo con TCC, otro con MBSR y un grupo control (TAU) (439) y obtuvo mejoras en salud mental en TCC y MBSR frente al grupo control, no así en salud física. Al igual que sucedía con el estudio de van Son et al. (438), estas diferencias de resultados pueden ser debidas al efecto añadido del resto de módulos de nuestro estudio. Así, nuestra intervención parece superior a las anteriores para mejorar la salud autopercibida de los pacientes con este tipo de condiciones, incluso cuando existe multimorbilidad con depresión.

Los resultados relacionados con la variable apertura hacia el futuro (OFS), no han podido compararse con ningún estudio, esto puede ser debido a que es un constructo novedoso que todavía no se ha incluido en muchos ECA clínicos (415). Sin embargo, resulta interesante conocer las expectativas positivas de futuro de los pacientes que comienzan una intervención o que la están recibiendo o la han recibido para cualquier problema de salud. En concreto la escala empleada en este estudio, incorpora diferentes aspectos interesantes como la ilusión positiva de control, el proceso activo de aceptación de los escenarios futuros, y la confianza y el compromiso en la capacidad personal de hacer planes para obtener los resultados deseados y hacer frente a la adversidad.

Por último, respecto a la calidad de vida (EuroQol-5) en relación a otros estudios en multimorbilidad, solamente uno (440) evaluó la eficacia de una intervención centrada en el paciente frente a un grupo control (TAU) en TDM y diabetes utilizando el EuroQol-5, otros ya comentados valoraron el bienestar o calidad de vida con el SF-12 (297,421,434). En este sentido, tampoco encontraron mejoras estadísticamente significativas en ninguno de los grupos comparados, y, al contrario que en nuestro caso, tampoco difirieron las puntuaciones entre el grupo control y el grupo intervención, pudiendo suponer esto una ventaja de nuestro diseño de estudio frente a este otro. Otros dos estudios tampoco encontraron diferencias en esta variable medida con el EuroQol-5, en intervenciones online en diabetes únicamente (441), y enfermedades médicas crónicas que incluían pacientes con diabetes o con depresión (442). Finalmente, los estudios en dolor lumbar crónico coinciden con nuestros resultados no hallando mejoras estadísticamente significativas en calidad de vida medida a través del EuroQol-5. En un reciente estudio que aplicó una intervención de apoyo a la autogestión personalizada a través de TICs diseñada para la lumbalgia (no crónica) que tuvo en cuenta en sus análisis aquellos pacientes con multimorbilidad, entre ellos depresión (18%), tampoco encontraron diferencias entre el grupo control (TAU) y el grupo intervención (intervención + TAU), y las mejoras fueron mínimas en ambos grupos en los distintos seguimientos (443). Por tanto, parece probable que sea un instrumento menos sensible al cambio que el SF-12.

Finalmente, en cuanto al último objetivo de identificar el perfil de pacientes que más se beneficiaron del programa de intervención psicológica de baja intensidad mixto con el apoyo de Internet, solamente el nivel basal de gravedad de la depresión predijo una mayor mejora en la sintomatología depresiva en el seguimiento a 3 meses (a mayor nivel basal de depresión mayores mejoras en depresión). Esto tiene sentido ya que, en personas con un nivel inicial de depresión bajo se observaría un efecto suelo en la mejoría que reduciría las diferencias entre la evaluación basal y el seguimiento. Sin embargo, esperábamos encontrar otras variables predictoras de la mejora en las distintas variables de resultado principales, como el sexo (mujeres), el nivel de estudios (mayor nivel), la edad (mayor edad) o el nivel de ingresos (mayor nivel) en base a estudios previos con nuevas tecnologías en pacientes con depresión (444–448).

Por su parte, la opinión media de los módulos fue la única variable de usabilidad que predijo los resultados con una de las variables clínicas principales, la intensidad del dolor, ya que, a mejor puntuación en los módulos, mayor diferencia pre-seguimiento a 3 meses en intensidad del dolor. En el resto de variables clínicas no hubo ninguna variable de usabilidad predictora. Si bien es cierto resulta lógico que pueda afectar a los resultados la opinión de la utilidad de cada módulo en su problema particular, esperábamos encontrar más variables de usabilidad que predijeran los resultados de más variables principales, especialmente el número de módulos completados o la mayor familiaridad con el uso de las nuevas tecnologías. Esto último puede ser debido a que la mayoría valoraban su habilidad como normal (47,3%), siendo difícil encontrar especiales diferencias en el resto de niveles de la variable, y, además, lo hacían de forma subjetiva, pudiendo sobreestimar o subestimar sus habilidades. En cuanto al número de módulos completados, en los análisis dosis-respuesta sobre las variables principales sí parece encontrarse valor predictivo para aquellos pacientes que completaron el 50% o más del programa en gravedad de la depresión y la variable composite, en el primer seguimiento, aunque no por cada módulo realizado. Esta diferencia con el anterior resultado puede deberse precisamente al efecto de la opinión media de los módulos en la continuación con el tratamiento y sobre el resultado final. Es posible que los primeros módulos del programa no estén resultando tan adecuados o atractivos como el resto de módulos para mejorar los resultados de los pacientes de este estudio, pues se observa

que hay más personas que solo hicieron el módulo 1 y 2, a partir de estos, la mayoría de los que continúan con el tratamiento lo hacen hasta el final (ver Figura 17), además, esto coincide con las opiniones medias de los módulos, que son algo más bajas en los primeros (ver Figura 30).

7.3. Hipótesis

A continuación, se va a proceder a concluir el cumplimiento o no de las diferentes hipótesis planteadas al inicio del estudio, una vez interpretados los resultados obtenidos.

En relación a la primera hipótesis, la cual establecía una reducción significativa de la sintomatología de la multimorbilidad (depresión, medidas de diabetes y dolor) en el grupo 'Intervención + iTAU', respecto al grupo control 'iTAU', tanto al finalizar el tratamiento como en los seguimientos posteriores, a partir de los resultados obtenidos se afirma que dicha hipótesis se ha visto cumplida parcialmente. De modo que, si bien es cierto que se han hallado mejoras significativas en la condición 'Intervención + iTAU' frente a la control, en la sintomatología depresiva, intensidad del dolor, discapacidad asociada al mismo y variable composite en el primer seguimiento, dichas mejoras se difuminan en el seguimiento a los 6 meses en el caso de las variables de dolor debido a que se pierde la mejora alcanzada en el primer seguimiento en el grupo intervención. Respecto a esta pérdida de las mejoras alcanzadas y a la no consecución de mejoras en las variables de control de la diabetes, en el apartado de limitaciones, se hará una mención especial al porqué de la ausencia de resultados en la línea de los esperados.

La segunda hipótesis establecía que los sujetos del grupo 'Intervención + iTAU' experimentarían un aumento estadísticamente significativo en la variable salud percibida en comparación con el grupo control 'iTAU' en las comparaciones con ambos seguimientos, a 3 y 6 meses desde el comienzo del tratamiento. En este caso se ha visto cumplida totalmente esta hipótesis.

Respecto a la tercera hipótesis planteada, la cual proponía que la calidad de vida relacionada con la salud mejoraría de forma estadísticamente significativa en el

seguimiento a 3 meses en el grupo 'Intervención + iTAU', en comparación al grupo control, y que estas diferencias se mantendrían en el seguimiento a los 6 meses desde el comienzo del programa. Tal y como sucedía con la primera hipótesis, esta también se ha visto cumplida parcialmente. Por un lado, sólo se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en el periodo pre-seguimiento a 3 meses, pero esta mejora no ha sido significativa a nivel intragrupo. Por otro lado, durante el seguimiento a 6 meses, estas diferencias entre grupos no se han mantenido.

En cuanto a la cuarta hipótesis, que proponía un incremento del afecto positivo y una disminución del afecto negativo en el grupo 'Intervención + iTAU' frente al grupo 'iTAU' en ambos seguimientos, se puede confirmar que se ha cumplido totalmente. Encontrándose diferencias tanto intragrupalas como intergrupales en ambos seguimientos.

En quinto lugar, la hipótesis relacionada con la apertura hacia el futuro, la cual sugería una mejora significativa en el grupo experimental 'Intervención + iTAU' en comparación con el grupo control, en ambos seguimientos, a partir de los resultados obtenidos se puede afirmar que esta hipótesis también se ha confirmado. Pues encontramos mejoras significativas dentro del grupo intervención a lo largo del tiempo, y diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos 'Intervención + iTAU' e 'iTAU' en ambos los momentos temporales de evaluación.

La sexta hipótesis propuesta, que afirmaba que la depresión sería el componente de la variable principal que mejoraría antes en el tiempo y posteriormente se producirá una mejoría significativa en las medidas de control de la diabetes, o dolor crónico, no ha sido confirmada. De hecho, se observan mejoras desde el primer seguimiento en la variable discapacidad asociada al dolor, y en el resto de variables no se observan mejoras estadísticamente significativas en ninguno de los seguimientos. Es posible que, si se hubiera realizado otro seguimiento a un mayor largo plazo se hubiesen encontrado mejoras en las variables que no mejoraron al principio, aunque probablemente este no haya sido el problema o la causa de no haber encontrado dichas mejoras sino más bien, y como detallaremos en el apartado de limitaciones, lo haya sido el escaso tamaño muestral o la pérdida de datos o participantes durante el estudio.

Finalmente, la última hipótesis planteada que afirmaba que el perfil de pacientes que más se beneficiaría del programa de intervención psicológica de baja intensidad, en cuanto al nivel de las variables principales se refiere, sería aquel o aquella que: sea mujer; sea de mayor edad; tenga un mayor nivel de estudios, así como un mayor nivel de ingresos; mayor familiaridad con el uso de nuevas tecnologías; y completen todos los módulos del tratamiento. A este respecto, no se obtuvieron los resultados que apoyasen el cumplimiento de dicha hipótesis. Solamente dos variables se han relacionado por un lado con la mejora de la sintomatología de la depresión, como ha sido el nivel basal de depresión, y por otro con la mejora de la intensidad del dolor, como ha sido la opinión media de los módulos.

7.4. Fortalezas del estudio

1. ORIGINALIDAD: Respecto a las fortalezas del presente estudio empírico, uno de los principales puntos fuertes de este estudio es, precisamente, su originalidad: la inclusión de una serie de enfermedades crónicas que son especialmente prevalentes e incapacitantes, así como el hecho de incluir a personas con multimorbilidad, ya que suelen ser las grandes olvidadas en los estudios de investigación, siendo excluidas normalmente de los ensayos (449). Este aspecto consigue ampliar la aplicabilidad de los resultados a la población más amplia que se atiende en la práctica clínica diaria. En este sentido, se ha tratado de mantener el máximo equilibrio posible entre aspectos relevantes para el ámbito de la investigación, como son unas variables de resultado y población diana claras, que permitan la generalización de los resultados (lo cual nos ha llevado a centrarnos en un tipo de multimorbilidad específica [TDM y DM2 o TDM y lumbalgia crónica], en lugar de general que nos habría obligado a conseguir tamaños muestrales muy grandes para poder alcanzar la potencia estadística necesaria para aceptar las hipótesis planteadas), y para el ámbito clínico, y en especial de la AP, como es el diseño de una intervención centrada en el paciente y en sus necesidades concretas, así como en una patología especialmente prevalente, incapacitante para el paciente y difícil de abordar en la práctica clínica, la multimorbilidad entre TDM y DM2 o dolor lumbar crónico.

2. ATENCIÓN A LA MULTIMORBILIDAD Y NO SÓLO A LA COMORBILIDAD: Por su parte, otros estudios han sido diseñados para atender la *comorbilidad* (301,302), focalizándose o atendiendo únicamente una condición índice o prioritaria respecto a la otra, en lugar de atender la multimorbilidad, descuidando por tanto la relación bidireccional existente entre las distintas patologías crónicas presentes y su papel o influencia sobre el curso de la enfermedad índice, y la recomendación general de gestionar simultáneamente las posibles comorbilidades del paciente con el fin de prevenir las limitaciones funcionales y el deterioro futuro. Además, ningún estudio fue mixto, y la mayoría no presentaba ningún apoyo o guía para la realización del programa (296,297,301–303,421,423–425,445), lo cual podría ser especialmente importante respecto a los resultados de salud mental y física autopercibida y discapacidad asociada al dolor, que no mejora en dichos estudios, pero sí en este.

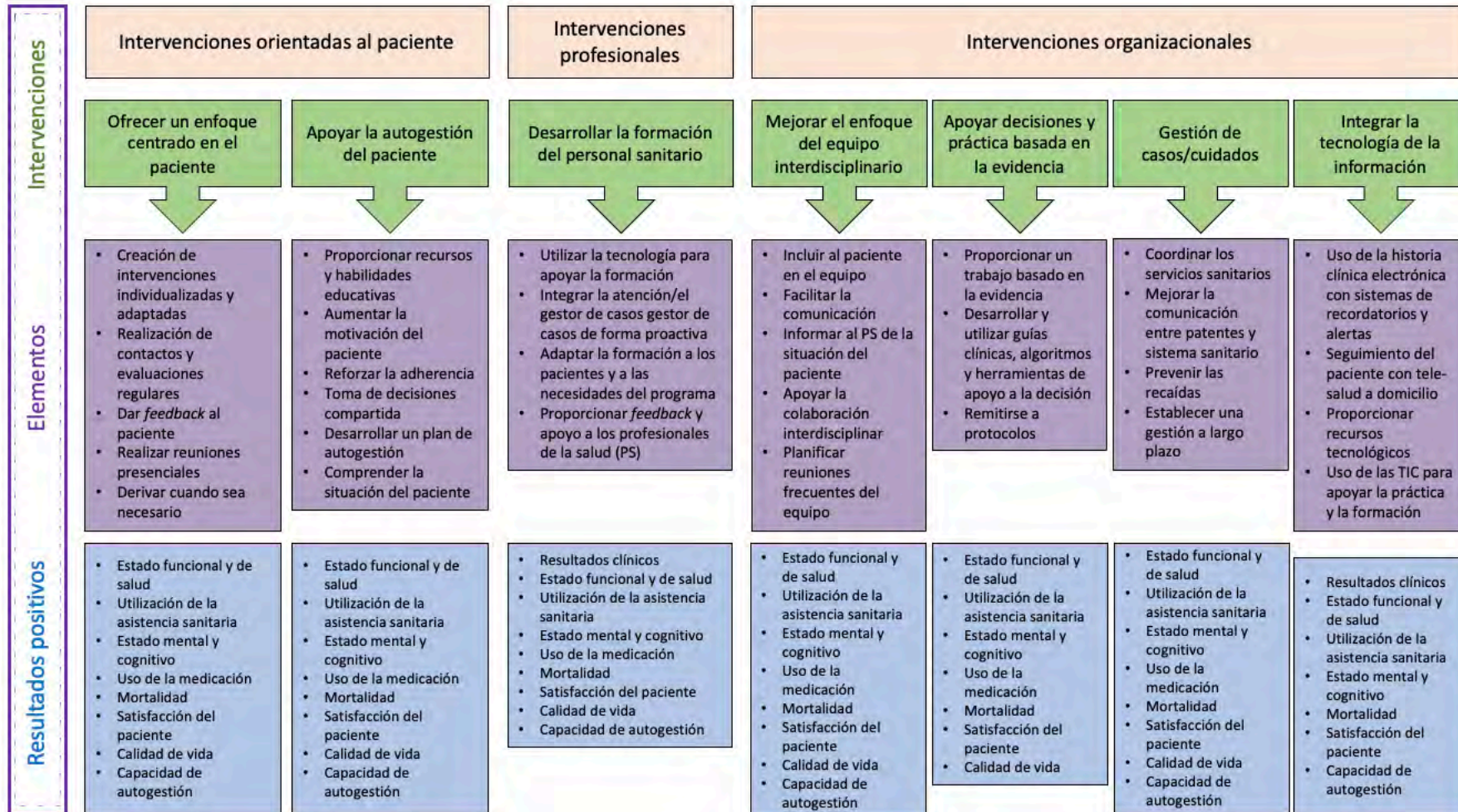
Así, entre sus características más importantes se encuentran las siguientes: sigue una de las recomendaciones de tratamiento en multimorbilidad con mayor evidencia (*Principios de Ariadne*) (117); se realiza en un amplio rango de edad (la mayoría de los estudios previos se han desarrollado sobre población geriátrica); aborda la compleja naturaleza de las organizaciones sanitarias a la hora de implementar nuevos servicios y procesos en la gestión de los cuidados en la multimorbilidad (*modelo de atención escalonada*); incluye la realización del diagnóstico de la depresión, lumbalgia crónica, DM2 y la detección de posibles patologías graves presentes en estos pacientes que excluirían su participación en el estudio (la mayoría de estudios previos no utiliza entrevistas diagnósticas o instrumentos adecuados para cribar a los participantes de sus estudios, y muchos recogen las enfermedades autoinformadas y no confirman el diagnóstico, o lo extraen directamente de la información de servidores de los servicios de salud que en muchos casos está desactualizada o se desconoce cómo se ha realizado dicho diagnóstico) (297,301,302,425,443); el programa de intervención usado en este estudio incluye estrategias terapéuticas (MBCT, psicoeducación, hábitos de vida saludable, psicología positiva y activación conductual) las cuales han probado su eficacia en el tratamiento de la depresión, la diabetes y el dolor lumbar crónico (115,216,258,282,287,292,308,348,365,390); se han incluido análisis por intención de tratar y no solamente por protocolo, así como análisis de sensibilidad y de mejoras

clínicamente y no solo estadísticamente significativas que potencian los resultados alcanzados; finalmente, la implementación de este estudio puede ser fácilmente trasladada al sistema sanitario modificando el manejo actual de este grupo de patologías, pudiendo comportar un impacto significativo en la sociedad.

3. USO DE MODELOS DE INTERVENCIÓN BLENDED: Además, cabe destacar que se trata del primer estudio tanto a nivel nacional como internacional que utiliza un modelo mixto (o *blended*), con sesiones online y presenciales, a través de las TIC en el tratamiento de la multimorbilidad. Como ya se ha comentado, las personas con un problema de salud físico crónico pueden enfrentarse a barreras adicionales para acceder a los tratamientos, y las TIC parecen ser una herramienta prometedora para vencer dichas barreras, así como para potenciar la autogestión del paciente en el cuidado, manejo y control de su propia enfermedad.

4. TIC CON PERSONALIZACIÓN Y AUTOGESTIÓN: Otros estudios se han apoyado en las TIC para el tratamiento de la mutimorbilidad, sin embargo, han descuidado algunos de los elementos principales que han demostrado su eficacia en estudios previos en multimorbilidad (ver Figura 32), y que sí están incluidos en el presente estudio, como son: el uso de enfoques orientados al paciente, personalizados, integrales, focalizados en factores de riesgo específicos (como la depresión) o en dificultades funcionales, el uso de apoyo a la autogestión, el apoyo en el proceso de decisión y la práctica basada en la evidencia, o el desarrollo de la formación para los profesionales sanitarios (385).

Figura 32. Principales elementos que han demostrado su eficacia en estudios de multimorbilidad.



Nota: Adaptación de “What are the effective elements in patient-centered and multimorbidity care? A scoping review” (385).

7.5. Limitaciones del estudio

A continuación, se describen las principales limitaciones de las que adolece el presente estudio empírico.

1. REDUCIDO TAMAÑO MUESTRAL: En primer lugar, una de las limitaciones más importantes fue el reducido tamaño muestral alcanzado de pacientes con diabetes tipo 2, esto fue debido a las especiales dificultades encontradas en el reclutamiento de estos pacientes, los cuales en su mayoría eran de edad avanzada y no tenían Internet, correo electrónico o un manejo mínimo del ordenador para poder participar en el estudio. Sumado a esto, tras finalizar el periodo de reclutamiento comenzaron a notarse los efectos de la COVID-19 que nos llevó a una situación de confinamiento durante varios meses, esto hizo imposible tomar algunas de las medidas necesarias para el seguimiento de los pacientes con DM2, por entonces incluidos como pacientes especialmente vulnerables al virus, por lo que se perdieron muchos datos de este grupo de pacientes que precisamente era más reducido en número tras el reclutamiento.

2. ELEVADA TASA DE ABANDONOS: Otra limitación encontrada fue la elevada tasa de abandonos, que resultó significativamente mayor en el grupo de 'Intervención + iTAU' (esto ya se había observado en estudios previos (40%), y se trató de reducir desde un principio, pero no se consiguió). Probablemente, el grupo control tubo menos abandonos por tratarse de un grupo en lista de espera, y, con la expectativa de recibir el tratamiento una vez completados los seguimientos, mantuvo su participación en mayor medida que el grupo intervención. En general, la elevada tasa de abandonos ha podido tener un efecto relevante sobre la potencia estadística del estudio, y por extensión, en los resultados obtenidos.

3. AUSENCIA DE MEDIDAS ESPECÍFICAS DE MULTIMORBILIDAD: Finalmente, no se utilizó ningún instrumento de medida específico de la multimorbilidad, lo cual habría facilitado la comparación de resultados con otros estudios en multimorbilidad general o específica, pero con otras patologías, así como la generalización de los resultados. Por todo lo expuesto, es preciso interpretar los resultados expuestos con la debida cautela, sin tampoco por ello quitarle su relevancia y consideración para futuros estudios.

7.6. Líneas futuras de investigación

A continuación, se enumeran las principales líneas de investigación que surgen a partir de este trabajo y de los datos disponibles en el mismo:

1. Incluir análisis de coste-efectividad para, no sólo evaluar el efecto diferencial de cada opción terapéutica sobre las variables estudiadas, sino dilucidar si son protocolos plausibles de ser incorporados en el Sistema Nacional de Salud y principales Guías de Práctica Clínica.
2. Incluir evaluaciones a más largo plazo, especialmente en el caso de la diabetes, ya que los cambios en la HbA1c suelen darse a un plazo de medio a largo.
3. Evaluar del IMC también en los pacientes con dolor lumbar crónico ya que se ha observado relación con dicha variable, especialmente respecto al riesgo de padecerlo (450,451).
4. Profundizar sobre el perfil de pacientes que más se pueden beneficiar de este tipo de intervenciones y analizar el posible efecto mediador o moderador de la variable apertura hacia el futuro (OFS) en los resultados.
5. Diseñar y aplicar estudios de implementación, sobre programas de intervención psicológica de baja intensidad aplicados a través de modelos mixtos, que permitan salvar la distancia existente entre el laboratorio de investigación y la realidad de la práctica clínica.
6. Ampliar el campo de investigación en multimorbilidad a otros diagnósticos clínicos diferentes a los de este estudio, especialmente a la DM1, en la cual por las características de sus pacientes podría resultar especialmente adecuado este tipo de intervención.
7. Como proveedores de atención sanitaria e investigadores, nos enfrentamos a importantes retos para comprender y abordar los problemas que plantea la multimorbilidad. Sin embargo, los mayores retos los afrontan a diario aquellos a

los que servimos: los pacientes. Los retos que tenemos por delante nos obligan a aprender a hacer las cosas de forma diferente y mejor en el futuro, basándonos en la reciprocidad y el respeto. Juntos podemos marcar la diferencia generando nuevas pruebas en este importante campo de investigación y poniéndolas en práctica. Por ello se propone, realizar estudios cualitativos que comprendan tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes, para identificar las principales barreras y facilitadores que pueden encontrarse durante el transcurso de intervenciones de estas características.

8. En este sentido, también resultaría de especial interés conocer una opinión más detallada en los pacientes que realizaron la intervención y los que la abandonaron, de aquellos módulos más útiles/attractivos y posibles mejoras de los menos útiles/attractivos.

CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES

A continuación, se exponen las principales conclusiones que pueden extraerse de los resultados obtenidos en el presente estudio de investigación. Cada una de ellas hace referencia a los objetivos e hipótesis propuestas:

1. El protocolo de intervención psicológica de baja intensidad aplicada de forma mixta, presencialmente y a través de Internet, ha demostrado ser eficaz para mejorar la situación clínica de los pacientes a corto y medio plazo en un contexto de Atención Primaria. En concreto, estas mejoras se han dado de forma significativa en la sintomatología depresiva, la discapacidad asociada al dolor y la variable de composite que recogía la situación clínica general o de multimorbilidad de los pacientes (depresión y diabetes o depresión y dolor, respectivamente). Además, dicha intervención resulta más eficaz que el tratamiento habitual mejorado sin intervención, el cual no consigue mejoras significativas en ningún momento temporal, llegando incluso a empeorar en el primer seguimiento respecto a la intensidad del dolor.
2. Se ha constatado que el tratamiento psicológico diseñado y aplicado en este estudio es más eficaz a corto y medio plazo en la mejora de la percepción de salud, tanto física como mental, del paciente en comparación con el tratamiento habitual mejorado solamente. Además, dicha mejora resulta significativa en los diferentes momentos temporales.
3. Los pacientes que recibieron la intervención psicológica de baja intensidad obtuvieron mejoras estadísticamente significativas respecto al grupo control en el seguimiento a corto plazo, no así en el seguimiento a medio plazo, respecto a la calidad de vida. Por su parte, estas mejoras no resultaron estadísticamente significativas en las comparaciones intragrupo en los diferentes momentos de evaluación.

4. La intervención ha mostrado ser eficaz a corto y medio plazo en la mejora del afecto de los pacientes, concretamente aumentando significativamente el afecto positivo y disminuyendo el afecto negativo, con tamaños de efecto de grandes a medios. Además, dicha intervención se revela más eficaz que el tratamiento habitual mejorado, el cual no consigue ninguna mejora en este sentido.
5. Los resultados sugieren que, el tratamiento psicológico aplicado en esta investigación resulta más eficaz a corto y medio plazo en la mejora de la apertura hacia el futuro, es decir, estos pacientes perciben con mayor esperanza su futuro, en comparación con el grupo control que únicamente recibió el tratamiento habitual mejorado.
6. En lo referente a la hipótesis planteada respecto a la mejora de la gravedad de la depresión en primer lugar y la posterior mejora de las variables de control de la diabetes y del dolor crónico, no se ha confirmado dicha hipótesis. Observándose mejoras a corto plazo tanto en la gravedad de la depresión como en la discapacidad asociada al dolor. En el caso de las variables de control de la diabetes no se observaron mejoras estadísticamente significativas, aunque parece existir una tendencia a la mejora que resulta especialmente relevante en el seguimiento a medio plazo, por lo que es posible que, con un mayor número de datos pudiese confirmarse dicha hipótesis en este sentido.
7. Los resultados indican que la realización de al menos el 50% de los módulos del programa predice mejoras estadísticamente significativas en la gravedad de la depresión y en la variable composite respecto al primer y segundo seguimiento. Por su parte, por cada módulo completado se obtienen mejoras tanto en depresión, como en la variable composite y discapacidad asociada al dolor, únicamente en el segundo seguimiento.
8. Respecto a las variables individuales y de usabilidad que mejor predicen la eficacia del programa de intervención, solamente el nivel basal de gravedad de la depresión consiguió predecir las mejoras en dicho nivel de depresión tras el

tratamiento y la opinión media de los módulos en la predicción de la intensidad del dolor tras la intervención.

9. Por último, destacar que la mayoría de las mejorías alcanzadas con el programa en las variables de resultado primarias fueron clínicamente, y no solo estadísticamente, significativas.

En síntesis, el presente estudio de investigación respalda la eficacia de una intervención psicológica de baja intensidad aplicada de forma mixta, presencialmente y a través de Internet, en la multimorbilidad en Atención Primaria. Se alienta a continuar con esta línea de investigación, especialmente en el caso de los pacientes con diabetes, que nos permita confirmar los resultados y conclusiones alcanzadas en este trabajo académico y contrastar aquellas hipótesis o análisis que no han podido examinarse adecuadamente. Asimismo, se anima a estudiar la implementación de este tipo de intervenciones en la práctica clínica habitual, lo cual permitiría su posterior inclusión en las Guías Clínicas de tratamiento de la multimorbilidad en AP y en todo el sistema sanitario.

CHAPTER 9: CONCLUSIONS

The main conclusions that can be drawn from the results obtained in this research study, each of them refers to the proposed objectives and hypotheses, will be presented below:

1. The low-intensity psychological intervention applied in a mixed method, face-to-face and through the Internet, has proven to be effective in improving the clinical situation of patients in the short and medium term in a Primary Care context. Specifically, these improvements have been significant in depressive symptomatology, pain-related disability and the composite variable that included the general clinical situation or multimorbidity of the patients (depression and diabetes or depression and pain, respectively). Furthermore, this intervention is more effective than the improved treatment as usual without intervention, which does not achieve significant improvements at any time point, and even worsens pain intensity at the first follow-up.
2. It has been found that the psychological treatment designed and applied in this study is more effective in the short and medium term in improving the patient's perception of health, both physical and mental, compared to the improved treatment as usual alone. Moreover, this improvement is statistically significant at different time points.
3. The patients who received the low-intensity psychological intervention obtained statistically significant improvements compared to the control group in the short-term follow-up, but not in the medium-term follow-up, in terms of quality of life. On the other hand, these improvements were not statistically significant in the intragroup comparisons at the different assessment points.
4. The intervention has demonstrated to be effective in the short and medium term in improving patients' affect, specifically by significantly increasing of

positive affect and decreasing of negative affect, with large to medium effect sizes. Moreover, the intervention is more effective than improved treatment as usual, which does not achieve any effect in this regard.

5. The results suggest that the psychological treatment applied in this research is more effective in the short and medium term in improving openness to the future, i.e., these patients perceive their future with greater hope, compared to the control group that only received the improved treatment as usual.
6. Regarding the hypothesis proposed concerning the improvement in the severity of depression in the first place and the subsequent improvement in the variables of diabetes control and chronic pain, this hypothesis has not been confirmed. Short-term improvements in both depression severity and pain-related disability were observed. In the case of diabetes control variables, no statistically significant improvements were observed, although there seems to be a trend towards improvement that is especially relevant in the medium-term follow-up, so it is possible that, with a greater number of data, this hypothesis could be confirmed in this line.
7. The results indicate that completion of at least 50% of the program modules predicts statistically significant improvements in the severity of depression and in the composite variable at first and second follow-up. On the other hand, for each module completed, improvements in both depression and in the composite and pain-related disability variables were obtained only at the second follow-up.
8. Regarding the individual and usability variables that best predict the efficacy of the intervention program, only the baseline level of severity of depression was able to predict improvements in the level of depression after treatment and the mean opinion of the modules in the prediction of pain intensity after the intervention.

9. Finally, it should be noted that most of the improvements achieved with the program in the main outcome variables were clinically, and not only statistically, significant.

In summary, the present research study supports the efficacy of a low-intensity psychological intervention applied in a mixed method, face-to-face and via the Internet, in multimorbidity in PC. We encourage the continuation of this line of research to confirm the results and conclusions reached in this academic work and to contrast those hypotheses or analyses that have not been adequately examined. Likewise, we strongly recommend to analyze the implementation of this type of intervention in routine clinical practice, which would allow its subsequent inclusion in the Clinical Guidelines for the treatment of multimorbidity in PC and in the entire health care system.

REFERENCIAS

1. Lee ES, Lee PSS, Xie Y, Ryan BL, Fortin M, Stewart M. The prevalence of multimorbidity in primary care: a comparison of two definitions of multimorbidity with two different lists of chronic conditions in Singapore. *BMC public health*. 2021;21(1):1409.
2. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de población. 2018 [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: https://www.ine.es/prensa/pp_2018_2068.pdf
3. Jadad A.R., Cabrera A., Martos F., Smith R., Lyons RF. When people live with multiple chronic diseases: a collaborative approach to an emerging global challenge. Granada: Andalusian School of Public Health; 2010.
4. World Health Organization. WHO Global Health Estimates [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
5. World Health Organization, Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster. Innovative care for chronic conditions: building blocks for action: global report. [Internet]. World Health Organization, editor. 2002 [cited 2022 Feb 1]. 98 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42500>
6. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016 Oct;388(10053):1659–724.
7. Smith SM, Wallace E, O’Dowd T, Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. Vol. 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
8. Horton R. The neglected epidemic of chronic disease. *The Lancet*. 2005 Oct;366(9496):1514.
9. Lewis R. Rethinking management of chronic diseases. *BMJ*. 2004 Jan 24;328(7433):220–2.
10. Satariano WA, Boyd CM. Improving the evidence base on multimorbidities through better research: a commentary on the U.S. HHS initiative, Multiple Chronic Conditions: A Strategic Framework. *Journal of comorbidity*. 2013;3(Spec Issue):18–21.
11. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2005 Feb;51:244–5.
12. Smith SM, O’Dowd T. Chronic diseases: what happens when they come in multiples? *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2007 Apr;57(537):268–70.
13. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss EA, Akker M van den. Multimorbidity’s many challenges. *BMJ*. 2007 May 19;334(7602):1016–7.
14. Valderas JM, Mercer SW, Fortin M. Research on patients with multiple health conditions: different constructs, different views, one voice [Internet]. Vol. 1, *Journal of Comorbidity*. 2011. Available from: www.swissmedicalpress.com

15. Martínez Velilla NI, Gaminde Inda I de. Índices de comorbilidad y multimorbilidad en el paciente anciano. *Medicina Clínica*. 2011 Apr;136(10):441–6.
16. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases* [Internet]. 1970 Dec;23(7):455–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021968170900548>
17. Boyd CM, Fortin M. Future of Multimorbidity Research: How Should Understanding of Multimorbidity Inform Health System Design? Vol. 32, *Public Health Reviews*. 2010.
18. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity. *European Journal of General Practice*. 1996 Jan 11;2(2):65–70.
19. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *The Annals of Family Medicine*. 2009 Jul 1;7(4):357–63.
20. Starfield B, Weiner J, Mumford L, Steinwachs D. Ambulatory care groups: a categorization of diagnoses for research and management. *Health services research*. 1991 Apr;26(1):53–74.
21. Karlamangla A, Tinetti M, Guralnik J, Studenski S, Wetle T, Reuben D. Comorbidity in Older Adults: Nosology of Impairment, Diseases, and Conditions. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007 Mar 1;62(3):296–300.
22. Valderas JM, Alonso J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Quality of Life Research* [Internet]. 2008 Nov 3;17(9):1125–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-008-9396-4>
23. Harrison C, Britt H, Miller G, Henderson J. Examining different measures of multimorbidity, using a large prospective cross-sectional study in Australian general practice. *BMJ open*. 2014 Jul 11;4(7):e004694.
24. Upshur REG, Tracy S. Chronicity and complexity: is what's good for the diseases always good for the patients? *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2008 Dec;54(12):1655–8.
25. Fortin M. Randomized Controlled Trials: Do They Have External Validity for Patients With Multiple Comorbidities? *The Annals of Family Medicine*. 2006 Mar 1;4(2):104–8.
26. Smith SM, Wallace E, O'Dowd T, Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
27. Mercer SW, Smith SM, Wyke S, O'Dowd T, Watt GC. Multimorbidity in primary care: developing the research agenda. *Family Practice*. 2009 Mar 2;26(2):79–80.
28. Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, Vitoratou S, Prince M, Prina AM. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of comorbidity*. 2019;9:2235042X19870934.
29. Fortin M, Stewart M, Poitras M-E, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Annals of family medicine*. 2012;10(2):142–51.
30. Fortin M. Prevalence of Multimorbidity Among Adults Seen in Family Practice. *The Annals of Family Medicine*. 2005 May 1;3(3):223–8.

31. Walker AE. Multiple chronic diseases and quality of life: patterns emerging from a large national sample, Australia. *Chronic Illness*. 2007 Sep 29;3(3):202–18.
32. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet* [Internet]. 2012 Jul;380(9836):37–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612602402>
33. King DE, Xiang J, Pilkerton CS. Multimorbidity Trends in United States Adults, 1988–2014. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2018 Jul 9;31(4):503–13.
34. Koné Pefoyo AJ, Bronskill SE, Gruneir A, Calzavara A, Thavorn K, Petrosyan Y, et al. The increasing burden and complexity of multimorbidity. *BMC Public Health*. 2015 Dec 23;15(1):415.
35. Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: Prevalence and trend over the last 20 years. *European Journal of General Practice*. 2008 Jan 11;14(sup1):28–32.
36. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health*. 2008 Dec 27;8(1):221.
37. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, Expenditures, and Complications of Multiple Chronic Conditions in the Elderly. *Archives of Internal Medicine*. 2002 Nov 11;162(20):2269.
38. Zambrana García JL, Velasco Malagón MJ, Díez García F, Cruz Caparrós G, Martín Escalante MD, Adarraga Cansino MD. Características clínicas diferenciales de los enfermos pluripatológicos hospitalizados en servicios de Medicina Interna. *Revista Clínica Española*. 2005 Sep;205(9):413–7.
39. Medrano González F, Melero Bascones M, Barba Romero MA, Gómez Garrido J, Llabrés Díaz J, Moreno Salcedo J. Comorbilidad, pluripatología, consumo de recursos y pronóstico de pacientes ingresados en una unidad de Medicina Interna. *Anales de Medicina Interna*. 2007 Nov;24(11).
40. Chua YP, Xie Y, Lee PSS, Lee ES. Definitions and Prevalence of Multimorbidity in Large Database Studies: A Scoping Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Feb 9;18(4):1673.
41. Alaba O, Chola L. The social determinants of multimorbidity in South Africa. *International Journal for Equity in Health*. 2013;12(1):63.
42. Kumar D, Raithatha SJ, Gupta S, Raj R, Kharod N. Burden of Self-Reported Noncommunicable Diseases in 26 Villages of Anand District of Gujarat, India. *International Journal of Chronic Diseases*. 2015;2015:1–6.
43. Kshipra J., Perianaygam A. Urbanization, multi-morbidities and preference for health care facility: an insight from Rajasthan, India. *Journal of Urban and Regional Analysis*. 2020 Oct 15;10(2).
44. Banjare P, Pradhan J. Socio-Economic Inequalities in the Prevalence of Multi-Morbidity among the Rural Elderly in Bargarh District of Odisha (India). *PLoS ONE*. 2014 Jun 5;9(6):e97832.
45. le Cossec C, Perrine A-L, Beltzer N, Fuhrman C, Carcaillon-Bentata L. Pre-frailty, frailty, and multimorbidity: Prevalences and associated characteristics from two French national surveys. *The journal of nutrition, health & aging*. 2016 Oct 23;20(8):860–9.

46. Violán C, Foguet-Boreu Q, Hermosilla-Pérez E, Valderas JM, Bolívar B, Fàbregas-Escurriola M, et al. Comparison of the information provided by electronic health records data and a population health survey to estimate prevalence of selected health conditions and multimorbidity. *BMC Public Health*. 2013 Dec 21;13(1):251.
47. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JFM, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in General Practice: Prevalence, Incidence, and Determinants of Co-Occurring Chronic and Recurrent Diseases. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1998 May;51(5):367–75.
48. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, Determinants and Patterns of Multimorbidity in Primary Care: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2014 Jul 21;9(7):e102149.
49. Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *European Journal of Public Health*. 2019 Feb 1;29(1):182–9.
50. García-Olmos L, Salvador CH, Alberquilla Á, Lora D, Carmona M, García-Sagredo P, et al. Comorbidity Patterns in Patients with Chronic Diseases in General Practice. *PLoS ONE*. 2012 Feb 16;7(2):e32141.
51. Abad-Díez JM, Calderón-Larrañaga A, Poncel-Falcó A, Poblador-Plou B, Calderón-Meza JM, Sicras-Mainar A, et al. Age and gender differences in the prevalence and patterns of multimorbidity in the older population. *BMC Geriatrics*. 2014 Dec 17;14(1):75.
52. Pathirana TI, Jackson CA. Socioeconomic status and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2018 Apr;42(2):186–94.
53. Kudesia P, Salimarouny B, Stanley M, Fortin M, Stewart M, Terry A, et al. The incidence of multimorbidity and patterns in accumulation of chronic conditions: A systematic review. *Journal of Multimorbidity and Comorbidity*. 2021 Jan 1;11:263355652110328.
54. Taylor AW, Price K, Gill TK, Adams R, Pilkington R, Carrangis N, et al. Multimorbidity - not just an older person's issue. Results from an Australian biomedical study. *BMC Public Health*. 2010 Dec 22;10(1):718.
55. Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. *Medical Journal of Australia*. 2008 Jul 21;189(2):72–7.
56. Ashworth M, Durbaba S, Whitney D, Crompton J, Wright M, Dodhia H. Journey to multimorbidity: longitudinal analysis exploring cardiovascular risk factors and sociodemographic determinants in an urban setting. *BMJ Open*. 2019 Dec 23;9(12):e031649.
57. Matheson FI, Smith KLW, Fazli GS, Moineddin R, Dunn JR, Glazier RH. Physical health and gender as risk factors for usage of services for mental illness. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2014 Oct;68(10):971–8.
58. Nabalamba A, Millar WJ. Going to the doctor. *Health reports*. 2007 Feb;18(1):23–35.
59. Tjepkema M. Health care use among gay, lesbian and bisexual Canadians. *Health reports*. 2008 Mar;19(1):53–64.
60. Verhaak PFM, Heijmans MJWM, Peters L, Rijken M. Chronic disease and mental disorder. *Social Science & Medicine*. 2005 Feb;60(4):789–97.

61. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2004;2(1):51.
62. Bayliss EA, Bayliss MS, Ware JE, Steiner JF. Predicting declines in physical function in persons with multiple chronic medical conditions: What we can learn from the medical problem list. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2004 Dec 7;2(1):47.
63. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJM, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2001 Jul;54(7):680–6.
64. Deeg DJH, Portrait F, Lindeboom M. Health Profiles and Profile-Specific Health Expectancies of Older Women and Men: The Netherlands. *Journal of Women & Aging*. 2002 Jan;14(1–2):27–46.
65. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016 Nov;67:130–8.
66. Payne RA, Abel GA, Guthrie B, Mercer SW. The effect of physical multimorbidity, mental health conditions and socioeconomic deprivation on unplanned admissions to hospital: a retrospective cohort study. *Canadian Medical Association Journal*. 2013 Mar 19;185(5):E221–8.
67. Condelius A, Edberg A-K, Jakobsson U, Hallberg IR. Hospital admissions among people 65+ related to multimorbidity, municipal and outpatient care. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2008 Jan;46(1):41–55.
68. Bähler C, Huber CA, Brüngger B, Reich O. Multimorbidity, health care utilization and costs in an elderly community-dwelling population: a claims data based observational study. *BMC Health Services Research*. 2015 Dec 22;15(1):23.
69. Lee TA, Shields AE, Vogeli C, Gibson TB, Woong-Sohn M, Marder WD, et al. Mortality Rate in Veterans with Multiple Chronic Conditions. *Journal of General Internal Medicine*. 2007 Dec 16;22(S3):403.
70. Zhao Y, Zhao S, Zhang L, Haregu TN, Wang H. Impacts of multimorbidity on medication treatment, primary healthcare and hospitalization among middle-aged and older adults in China: evidence from a nationwide longitudinal study. *BMC Public Health*. 2021 Dec 12;21(1):1380.
71. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Almirall J, Dubois M-F, et al. Relationship Between Multimorbidity and Health-Related Quality of Life of Patients in Primary Care. *Quality of Life Research*. 2006 Feb;15(1):83–91.
72. Brettschneider C, Leicht H, Bickel H, Dahlhaus A, Fuchs A, Gensichen J, et al. Relative Impact of Multimorbid Chronic Conditions on Health-Related Quality of Life – Results from the MultiCare Cohort Study. *PLoS ONE*. 2013 Jun 24;8(6):e66742.
73. Bonnell LN, Crocker AM, Kemp K, Littenberg B. The Relationship Between Social Determinants of Health and Functional Capacity in Adult Primary Care Patients With Multiple Chronic Conditions. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2021 Jul 26;34(4):688–97.
74. Klinedinst TC, Terhorst L, Rodakowski J. Multimorbidity groups based on numbers of chronic conditions are associated with daily activity. *Chronic Illness*. 2021 Jun 23;174239532110239.

75. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, et al. Multiple Chronic Conditions: Prevalence, Health Consequences, and Implications for Quality, Care Management, and Costs. *Journal of General Internal Medicine*. 2007 Dec 16;22(S3):391–5.
76. Garin N, Olaya B, Moneta MV, Miret M, Lobo A, Ayuso-Mateos JL, et al. Impact of Multimorbidity on Disability and Quality of Life in the Spanish Older Population. *PLoS ONE*. 2014 Nov 6;9(11):e111498.
77. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Dubois M-F, Almirall J. Psychological distress and multimorbidity in primary care. *Annals of family medicine*. 2006;4(5):417–22.
78. Soubhi H, Fortin M, Hudon C. Perceived conflict in the couple and chronic illness management: Preliminary analyses from the Quebec Health Survey. *BMC Family Practice*. 2006 Dec 19;7(1):59.
79. Gunn JM, Ayton DR, Densley K, Pallant JF, Chondros P, Herrman HE, et al. The association between chronic illness, multimorbidity and depressive symptoms in an Australian primary care cohort. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2012 Feb 25;47(2):175–84.
80. Rodriguez-Blazquez C, João Forjaz M, Gimeno-Miguel A, Bliiek-Bueno K, Poblador-Plou B, Pilar Luengo-Broto S, et al. Assessing the Pilot Implementation of the Integrated Multimorbidity Care Model in Five European Settings: Results from the Joint Action CHRODIS-PLUS. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Jul 22;17(15):5268.
81. Bayliss EA, Steiner JF, Fernald DH, Crane LA, Main DS. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases. *Annals of family medicine*. 2003;1(1):15–21.
82. Townsend A. Managing multiple morbidity in mid-life: a qualitative study of attitudes to drug use. *BMJ*. 2003 Oct 11;327(7419):837–0.
83. Bjerrum L, Sjøgaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1998 Jun 4;54(3):197–202.
84. Noel PH, Chris Frueh B, Larme AC, Pugh JA. Collaborative care needs and preferences of primary care patients with multimorbidity. *Health Expectations*. 2005 Mar;8(1):54–63.
85. Guthrie B, McCowan C, Davey P, Simpson CR, Dreischulte T, Barnett K. High risk prescribing in primary care patients particularly vulnerable to adverse drug events: cross sectional population database analysis in Scottish general practice. *BMJ*. 2011 Jun 21;342(jun21 1):d3514–d3514.
86. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *New England Journal of Medicine*. 2003 Apr 17;348(16):1556–64.
87. Gallacher K, May CR, Montori VM, Mair FS. Understanding Patients' Experiences of Treatment Burden in Chronic Heart Failure Using Normalization Process Theory. *The Annals of Family Medicine*. 2011 May 1;9(3):235–43.
88. Starfield B. Comorbidity and the Use of Primary Care and Specialist Care in the Elderly. *The Annals of Family Medicine*. 2005 May 1;3(3):215–22.
89. Foley L, Larkin J, Lombard-Vance R, Murphy AW, Hynes L, Galvin E, et al. Prevalence and predictors of medication non-adherence among people living

- with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2021;11(9):e044987.
90. Mercer S, Salisbury C, Fortin M. ABC of multimorbidity. Mercer S, Salisbury C, Fortin M, editors. Wiley-Blackwell; 2014.
 91. Wang L, Si L, Cocker F, Palmer AJ, Sanderson K. A Systematic Review of Cost-of-Illness Studies of Multimorbidity. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2018 Feb 30;16(1):15–29.
 92. Sum G, Hone T, Atun R, Millett C, Suhrcke M, Mahal A, et al. Multimorbidity and out-of-pocket expenditure on medicines: a systematic review. *BMJ Global Health*. 2018 Feb 6;3(1):e000505.
 93. World Bank. Out-of-pocket expenditure [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 8]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.OOPC.CH.ZS?view=map>
 94. Wagstaff A, Flores G, Smitz M-F, Hsu J, Chepynoga K, Eozenou P. Progress on impoverishing health spending in 122 countries: a retrospective observational study. *The Lancet Global Health*. 2018 Feb;6(2):e180–92.
 95. Afshar S, Roderick PJ, Kowal P, Dimitrov BD, Hill AG. Multimorbidity and the inequalities of global ageing: a cross-sectional study of 28 countries using the World Health Surveys. *BMC Public Health*. 2015 Dec 13;15(1):776.
 96. Jaspers L, Colpani V, Chaker L, van der Lee SJ, Muka T, Imo D, et al. The global impact of non-communicable diseases on households and impoverishment: a systematic review. *European Journal of Epidemiology*. 2015 Mar 21;30(3):163–88.
 97. Wagstaff A, Eozenou P, Smitz M. Out-of-Pocket Expenditures on Health: A Global Stocktake. *The World Bank Research Observer*. 2020 Aug 1;35(2):123–57.
 98. Jeon Y-H, Essue B, Jan S, Wells R, Whitworth JA. Economic hardship associated with managing chronic illness: a qualitative inquiry. *BMC Health Services Research*. 2009 Dec 9;9(1):182.
 99. Larkin J, Foley L, Smith SM, Harrington P, Clyne B. The experience of financial burden for people with multimorbidity: A systematic review of qualitative research. *Health Expectations*. 2021 Apr 2;24(2):282–95.
 100. Mohammed MA, Moles RJ, Chen TF. Medication-related burden and patients' lived experience with medicine: a systematic review and metasynthesis of qualitative studies. *BMJ Open*. 2016 Feb 2;6(2):e010035.
 101. Baker A. Book: Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. *BMJ*. 2001 Nov 17;323(7322):1192–1192.
 102. Campbell R, Pound P, Pope C, Britten N, Pill R, Morgan M, et al. Evaluating meta-ethnography: a synthesis of qualitative research on lay experiences of diabetes and diabetes care. *Social Science & Medicine*. 2003 Feb;56(4):671–84.
 103. van Oostrom SH, Picavet HSJ, de Bruin SR, Stirbu I, Korevaar JC, Schellevis FG, et al. Multimorbidity of chronic diseases and health care utilization in general practice. *BMC Family Practice*. 2014 Dec 7;15(1):61.
 104. Forslund T, Carlsson AC, Ljunggren G, Ärnlov J, Wachtler C. Patterns of multimorbidity and pharmacotherapy: a total population cross-sectional study. *Family Practice*. 2021 Mar 29;38(2):132–9.

105. Starfield B, Lemke KW, Bernhardt T, Foldes SS, Forrest CB, Weiner JP. Comorbidity: implications for the importance of primary care in “case” management. *Annals of family medicine*. 2003;1(1):8–14.
106. Salisbury C, Man M-S, Bower P, Guthrie B, Chaplin K, Gaunt DM, et al. Management of multimorbidity using a patient-centred care model: a pragmatic cluster-randomised trial of the 3D approach. *The Lancet*. 2018 Jul;392(10141):41–50.
107. Muth C, van den Akker M, Blom JW, Mallen CD, Rochon J, Schellevis FG, et al. The Ariadne principles: How to handle multimorbidity in primary care consultations. *BMC Medicine*. 2014 Dec 8;12(1).
108. Prados-Torres A, del Cura-González I, Prados-Torres D, López-Rodríguez JA, Leiva-Fernández F, Calderón-Larrañaga A, et al. Effectiveness of an intervention for improving drug prescription in primary care patients with multimorbidity and polypharmacy: study protocol of a cluster randomized clinical trial (Multi-PAP project). *Implementation Science*. 2017 Dec 27;12(1):54.
109. Multimorbidity: Clinical Assessment and Management. [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>
110. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F, et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy*. 2018 Jan;122(1):4–11.
111. Leijten FRM, Struckmann V, van Ginneken E, Cypionka T, Kraus M, Reiss M, et al. The SELFIE framework for integrated care for multi-morbidity: Development and description. *Health Policy*. 2018 Jan;122(1):12–22.
112. Valentijn PP, Schepman SM, Opheij W, Bruijnzeels MA. Understanding integrated care: a comprehensive conceptual framework based on the integrative functions of primary care. *International Journal of Integrated Care*. 2013 Mar 22;13(1).
113. Goodwin N. Change Management. In: *Handbook Integrated Care*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 253–75.
114. Pascual-de la Pisa B, Palou-Lobato M, Márquez Calzada C, García-Lozano MJ. Efectividad de las intervenciones basadas en telemedicina sobre resultados en salud en pacientes con multimorbilidad en atención primaria: revisión sistemática. *Atención Primaria*. 2020 Dec;52(10):759–69.
115. Kraef C, van der Meirschen M, Free C. Digital telemedicine interventions for patients with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Oct 13;10(10):e036904.
116. Iovieno N, Tedeschini E, Ameral VE, Rigatelli M, Papakostas GI. Antidepressants for major depressive disorder in patients with a co-morbid axis-III disorder: A meta-analysis of patient characteristics and placebo response rates in randomized controlled trials. Vol. 26, *International Clinical Psychopharmacology*. 2011. p. 69–74.
117. Muth C, Blom JW, Smith SM, Johnell K, Gonzalez-Gonzalez AI, Nguyen TS, et al. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. *Journal of Internal Medicine*. 2018 Dec 10;joim.12842.
118. Forjaz MJ, Rodriguez-Blazquez C, Ayala A, Rodriguez-Rodriguez V, de Pedro-Cuesta J, Garcia-Gutierrez S, et al. Chronic conditions, disability, and quality of life

- in older adults with multimorbidity in Spain. *European Journal of Internal Medicine*. 2015 Apr 1;26(3):176–81.
119. Fisher K, Griffith LE, Gruneir A, Kanters D, Markle-Reid M, Ploeg J. Functional limitations in people with multimorbidity and the association with mental health conditions: Baseline data from the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). *PLOS ONE*. 2021 Aug 11;16(8):e0255907.
 120. Kanesarajah J, Waller M, Whitty JA, Mishra GD. Multimorbidity and quality of life at mid-life: A systematic review of general population studies. *Maturitas*. 2018 Mar;109:53–62.
 121. Cassell A, Edwards D, Harshfield A, Rhodes K, Brimicombe J, Payne R, et al. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *British Journal of General Practice*. 2018 Apr;68(669):e245–51.
 122. Gili M, Garcia-Toro M, Vives M, Armengol S, Garcia-Campayo J, Soriano JB, et al. Medical comorbidity in recurrent versus first-episode depressive patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2011 Mar;123(3):220–7.
 123. Holahan CJ, Pahl SA, Cronkite RC, Holahan CK, North RJ, Moos RH. Depression and vulnerability to incident physical illness across 10 years. *Journal of Affective Disorders*. 2010 Jun;123(1–3):222–9.
 124. Calderón-Larrañaga A, Diaz E, Poblador-Plou B, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Non-adherence to antihypertensive medication: The role of mental and physical comorbidity. *International Journal of Cardiology*. 2016 Mar 15;207:310–6.
 125. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 2008 Dec 1;31(12):2398–403.
 126. Mercer SW, Gunn J, Bower P, Wyke S, Guthrie B. Managing patients with mental and physical multimorbidity. *BMJ*. 2012 Sep 3;345(sep03 1):e5559–e5559.
 127. Katon WJ, Lin EHB, von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, et al. Collaborative Care for Patients with Depression and Chronic Illnesses. *New England Journal of Medicine*. 2010 Dec 30;363(27):2611–20.
 128. Morrison D, Agur K, Mercer S, Eiras A, González-Montalvo JI, Gruffydd-Jones K. Managing multimorbidity in primary care in patients with chronic respiratory conditions. *npj Primary Care Respiratory Medicine*. 2016 Dec 15;26(1):16043.
 129. Colomer L, Anmella G, Grande I, Vieta E. Trastornos afectivos y salud física, implicaciones de la comorbilidad con enfermedades médicas: una revisión de la literatura. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2020 Mar;31(2):105–13.
 130. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2021 Jan 22;55(1):7–117.
 131. Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)*. 5ª Ed. Asociación Americana de Psiquiatría, editor. Arlington, VA; 2014.
 132. National Institute for Health and Care Excellence. *Depression in adults: treatment and management (Full guideline updated)*. [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0725/documents/full-guideline-updated>

133. Cassano P, Fava M. Depression and public health. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002 Oct;53(4):849–57.
134. Kroenke K. Patients presenting with somatic complaints: epidemiology, psychiatric co-morbidity and management. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2003 Feb;12(1):34–43.
135. Gerber PD, Barrett JE, Barrett JA, Oxman TE, Manheimer E, Smith R, et al. The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. *Journal of General Internal Medicine*. 1992 Mar;7(2):170–3.
136. Lewinsohn PM, Solomon A, Seeley JR, Zeiss A. Clinical implications of “subthreshold” depressive symptoms. *Journal of abnormal psychology*. 2000 May;109(2):345–51.
137. World Health Organization. mhGAP community toolkit: field test version. [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/the-mhgap-community-toolkit-field-test-version>
138. Kessing L v. Epidemiology of subtypes of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007 Feb;115(s433):85–9.
139. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Masson, editor. Barcelona; 1994.
140. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-11). 11ª Ed. 2019.
141. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry*. 2019 Feb 2;18(1):3–19.
142. McGlinchey JB, Zimmerman M, Young D, Chelminski I. Diagnosing Major Depressive Disorder VIII. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 2006 Oct;194(10):785–90.
143. Kaufmann C, Agalawatta N, Bell E, S Malhi G. Getting emotional about affect and mood. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2020 Aug 31;54(8):850–2.
144. Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10028):1672–85.
145. Friedrich MJ. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA*. 2017 Apr 18;317(15):1517.
146. Instituto de Sanimetría y Evaluación Sanitaria. Global Health Data Exchange (GHDx). [Internet]. [cited 2022 Feb 10]. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>
147. Gutiérrez-Rojas L, Porrás-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*. 2020;42(6):657–72.
148. Porrás-Segovia A, Valmisa E, Gutiérrez B, Ruiz I, Rodríguez-Barranco M, Cervilla J. Prevalence and correlates of major depression in Granada, Spain: Results from the GranadΣp study. *International Journal of Social Psychiatry*. 2018 Aug 29;64(5):450–8.

149. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*. 2011 Dec 26;9(1):90.
150. Boyd JH. Epidemiology of Affective Disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1981 Sep 1;38(9):1039.
151. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and Incidence Studies of Mood Disorders: A Systematic Review of the Literature. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2004 Feb 1;49(2):124–38.
152. Serrano-Blanco A, Palao DJ, Luciano J v., Pinto-Meza A, Luján L, Fernández A, et al. Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2010 Feb 19;45(2):201–10.
153. Gabarrón Hortal E, Vidal Royo JM, Haro Abad JM, Boix Soriano I, Jover Blanca A, Arenas Prat M. Prevalencia y detección de los trastornos depresivos en atención primaria. *Atención Primaria*. 2002;29(6):329–35.
154. Roca M, Gili M, Garcia-Garcia M, Salva J, Vives M, Garcia Campayo J, et al. Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. *Journal of Affective Disorders*. 2009 Jan;119(1–3):52–8.
155. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009 Aug;374(9690):609–19.
156. King M, Nazareth I, Levy G, Walker C, Morris R, Weich S, et al. Prevalence of common mental disorders in general practice attendees across Europe. *British Journal of Psychiatry*. 2008 May 2;192(5):362–7.
157. Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annual Review of Public Health*. 2013 Mar 18;34(1):119–38.
158. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *The Lancet Psychiatry*. 2017 Feb;4(2):146–58.
159. Assari S, Lankarani M, Caldwell C. Does Discrimination Explain High Risk of Depression among High-Income African American Men? *Behavioral Sciences*. 2018 Apr 19;8(4):40.
160. Chen C-Y, Chang C-M, Lin H-L, Chu C-L. The association between exposure to second-hand smoke and major depressive disorder in perimenopausal women: results from a population-based study. *Annals of Medicine*. 2018 Oct 3;50(7):596–604.
161. Klijs B, Kibele EUB, Ellwardt L, Zuidersma M, Stolk RP, Wittek RPM, et al. Neighborhood income and major depressive disorder in a large Dutch population: results from the LifeLines Cohort study. *BMC Public Health*. 2016 Dec 11;16(1):773.
162. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2005 Oct 1;62(10):1097.
163. Kleinberg A, Aluoja A, Vasar V. Point prevalence of major depression in Estonia. Results from the 2006 Estonian Health Survey. *European Psychiatry*. 2010 Dec 16;25(8):485–90.
164. Porrás-Segovia A, Rivera M, Molina E, López-Chaves D, Gutiérrez B, Cervilla J. Physical exercise and body mass index as correlates of major depressive disorder in community-dwelling adults: Results from the PISMA-ep study. *Journal of Affective Disorders*. 2019 May;251:263–9.

165. Roca M, Gili M, Garcia-Campayo J, Armengol S, Bauza N, García-Toro M. Stressful life events severity in patients with first and recurrent depressive episodes. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2013 Dec 21;48(12):1963–9.
166. Gili M, García Campayo J, Roca M. Crisis económica y salud mental. Informe SESPAS 2014. *Gaceta Sanitaria*. 2014 Jun;28:104–8.
167. Arias-de la Torre J, Vilagut G, Martín V, Molina AJ, Alonso J. Prevalence of major depressive disorder and association with personal and socio-economic factors. Results for Spain of the European Health Interview Survey 2014–2015. *Journal of Affective Disorders*. 2018 Oct 15;239:203–7.
168. Kendrick T, Stuart B, Newell C, Geraghty AWA, Moore M. Changes in rates of recorded depression in English primary care 2003–2013: Time trend analyses of effects of the economic recession, and the GP contract quality outcomes framework (QOF). *Journal of Affective Disorders*. 2015 Jul;180:68–78.
169. Coope C, Gunnell D, Hollingworth W, Hawton K, Kapur N, Fearn V, et al. Suicide and the 2008 economic recession: Who is most at risk? Trends in suicide rates in England and Wales 2001–2011. *Social Science & Medicine*. 2014 Sep;117:76–85.
170. Barr B, Taylor-Robinson D, Scott-Samuel A, McKee M, Stuckler D. Suicides associated with the 2008-10 economic recession in England: time trend analysis. *BMJ*. 2012 Aug 13;345(aug13 2):e5142–e5142.
171. Everett B. Sexual Orientation Identity Change and Depressive Symptoms. *Journal of Health and Social Behavior*. 2015 Mar 17;56(1):37–58.
172. Nuttbrock L, Bockting W, Rosenblum A, Mason M, Macri M, Becker J. Gender Identity Conflict/Affirmation and Major Depression Across the Life Course of Transgender Women. *International Journal of Transgenderism*. 2012 May;13(3):91–103.
173. Pachankis JE, Cochran SD, Mays VM. The mental health of sexual minority adults in and out of the closet: A population-based study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2015 Oct;83(5):890–901.
174. Guasp A. Lesbian, gay & bisexual people in later life. Stonewall, editor. London; 2010.
175. Craig TKJ, Bhugra D. Mental health services for ethnic minorities. In: *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press; 2012. p. 1502–4.
176. Hidaka BH. Depression as a disease of modernity: Explanations for increasing prevalence. *Journal of Affective Disorders*. 2012 Nov;140(3):205–14.
177. Foran HM, Whisman MA, Beach SRH. Intimate Partner Relationship Distress in the DSM-5. *Family Process*. 2015 Mar;54(1):48–63.
178. Hamalainen J. Cigarette smoking, alcohol intoxication and major depressive episode in a representative population sample. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2001 Aug 1;55(8):573–6.
179. Haroz EE, Ritchey M, Bass JK, Kohrt BA, Augustinavicius J, Michalopoulos L, et al. How is depression experienced around the world? A systematic review of qualitative literature. *Social Science & Medicine*. 2017 Jun;183:151–62.
180. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F, Baron EC, Breuer E, Chandra P, et al. Social determinants of mental disorders and the Sustainable Development Goals: a systematic review of reviews. *The Lancet Psychiatry*. 2018 Apr;5(4):357–69.

181. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*. 2018 May 26;50(5):668–81.
182. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*. 2017 Mar 19;18(3):164–79.
183. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015 Dec 7;49(12):1087–206.
184. Briley M, Lépine. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011 May;3.
185. World Health Organization, editor. Suicide worldwide in 2019: Global Health Estimates [Internet]. Geneva; 2021 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <http://www.infocop.es/pdf/suicide2019.pdf>
186. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen H-U, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2005 Jun;12(s1):1–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x>
187. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *The journal of mental health policy and economics*. 2006 Jun;9(2):87–98.
188. Salvador-Carulla L, Bendeck M, Fernández A, Alberti C, Sabes-Figuera R, Molina C, et al. Costs of depression in Catalonia (Spain). *Journal of Affective Disorders*. 2011 Jul;132(1–2):130–8.
189. Bock J-O, Brettschneider C, Weyerer S, Werle J, Wagner M, Maier W, et al. Excess health care costs of late-life depression – Results of the AgeMooDe study. *Journal of Affective Disorders*. 2016 Jul;199:139–47.
190. Egede LE, Walker RJ, Bishu K, Dismuke CE. Trends in Costs of Depression in Adults with Diabetes in the United States: Medical Expenditure Panel Survey, 2004–2011. *Journal of General Internal Medicine*. 2016 Jun 11;31(6):615–22.
191. Sicras-Mainar A, Mauriño J, Cordero L, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R. Costes y factores asociados a las respuestas óptima y subóptima al tratamiento del trastorno depresivo mayor en atención primaria. *Atención Primaria*. 2012 Nov;44(11):667–75.
192. Castellón Leal E, Ibern Regàs P, Gili Planas M, Lahera Forteza G, Sanz González J, Saiz Ruiz J. El abordaje de la depresión en el ámbito del trabajo: recomendaciones clave. *Psiquiatría Biológica*. 2016 Sep;23(3):112–7.
193. Kyu HH, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10159):1859–922.
194. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*. 2016 Feb;3(2):171–8.
195. Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The Global Burden of Mental, Neurological and Substance Use Disorders: An Analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLOS ONE*. 2015 Feb 6;10(2):e0116820.

196. World Health Organization. Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level Document EB130.R8. . World Health Organization: Geneva, Switzerland [Internet]. 2012 [cited 2022 Feb 11]; Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB130/B130_R8-en.pdf
197. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, Gruber M, Sampson N, Aguilar-Gaxiola S, et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *British Journal of Psychiatry*. 2017 Feb 2;210(2):119–24.
198. Andrews G, Issakidis C, Sanderson K, Corry J, Lapsley H. Utilising survey data to inform public policy: Comparison of the cost-effectiveness of treatment of ten mental disorders. *British Journal of Psychiatry*. 2004 Jun 2;184(6):526–33.
199. Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Borges G, Bromet EJ, et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *The Lancet*. 2007 Sep;370(9590):841–50.
200. Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Benjet C, Bruffaerts R, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychological Medicine*. 2018 Jul 27;48(9):1560–71.
201. Allen NB. Book Review: Cognitive Therapy of Depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2002 Apr 17;36(2):275–8.
202. Karrouri R, Hammani Z, Benjelloun R, Otheman Y. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World Journal of Clinical Cases*. 2021 Nov 6;9(31):9350–67.
203. Walsh A el, Harmer CJ. The cognitive neuropsychological model of antidepressant response. *Current Opinion in Psychology*. 2015 Aug;4:124–30.
204. European Commission. HORIZON-HLTH-2021-STAYHLTH-01-02: Towards a molecular and neurobiological understanding of mental health and mental illness for the benefit of citizens and patients. In: Horizon Europe Work Programme 2021-2022 4 Health [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 17]. p. 16–9. Available from: https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/docs/2021-2027/horizon/wp-call/2021-2022/wp-4-health_horizon-2021-2022_en.pdf
205. Tørring N, Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH, Østergaard SD. The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017 May;135(5):388–97.
206. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: NICE guideline DRAFT (November 2021) [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-CGWAVE0725/documents/draft-guideline-4>
207. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2016 Mar 1;164(5):350.
208. Lepping P, Whittington R, Sambhi RS, Lane S, Poole R, Leucht S, et al. Clinical relevance of findings in trials of CBT for depression. *European Psychiatry*. 2017 Sep 23;45:207–11.

209. van Schaik DJF, Klijn AFJ, van Hout HPJ, van Marwijk HWJ, Beekman ATF, de Haan M, et al. Patients' preferences in the treatment of depressive disorder in primary care. *General Hospital Psychiatry*. 2004 May;26(3):184–9.
210. Priest RG, Vize C, Roberts A, Roberts M, Tylee A. Lay people's attitudes to treatment of depression: results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *BMJ*. 1996 Oct 5;313(7061):858–9.
211. McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD, Welge JA, Otto MW. Patient Preference for Psychological vs Pharmacologic Treatment of Psychiatric Disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2013 Jun 15;74(06):595–602.
212. Swift JK, Callahan JL. The impact of client treatment preferences on outcome: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychology*. 2009 Apr;65(4):368–81.
213. Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB, et al. Prevention of Recurrent Episodes of Depression With Venlafaxine ER in a 1-Year Maintenance Phase From the PREVENT Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007 Jul 15;68(07):1014–23.
214. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers CH, Cipriani A, Furukawa TA. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry*. 2020 Feb 10;19(1):92–107.
215. Kuyken W, Hayes R, Barrett B, Byng R, Dalgleish T, Kessler D, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Jul;386(9988):63–73.
216. Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in medical illness. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2000.
217. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008 Dec;31(12):2398–403.
218. Grupo de trabajo de la Guía Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Avalia-t, editor. Ministerio de Sanidad, Servicios e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t) [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 10]. Available from: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2020/10/gpc_534_depresion_adulto_avaliat_compl_caduc.pdf
219. Jané-Llopis E, Anderson P. Mental health promotion and mental disorder prevention across European Member States: a collection of country stories [Internet]. Jané-Llopis E, Anderson P, editors. Luxembourg: European Communities; 2006 [cited 2022 Jan 30]. Available from: https://ec.europa.eu/health/archive/ph_projects/2004/action1/docs/action1_2004_a02_30_en.pdf
220. Andersson G, Cuijpers P, Carlbring P, Riper H, Hedman E. Guided Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014 Oct;13(3):288–95.

221. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition). British Psychological Society, editor. Leicester (UK); 2010.
222. Proudfoot J, Goldberg D, Mann A, Everitt B, Marks I, Gray JA. Computerized, interactive, multimedia cognitive-behavioural program for anxiety and depression in general practice. *Psychological medicine*. 2003 Feb;33(2):217–27.
223. Meyer B, Berger T, Caspar F, Beevers CG, Andersson G, Weiss M. Effectiveness of a novel integrative online treatment for depression (Deprexis): randomized controlled trial. *Journal of medical Internet research*. 2009 May 11;11(2):e15.
224. Osborn CY, Egede LE. The relationship between depressive symptoms and medication nonadherence in type 2 diabetes: The role of social support. *General Hospital Psychiatry*. 2012 May;34(3):249–53.
225. Pohle K, Domschke K, Roehrs T, Arolt V, Baune BT. Medical Comorbidity Affects Antidepressant Treatment Response in Patients with Melancholic Depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2009;78(6):359–63.
226. Howland RH, Wilson MG, Kornstein SG, Clayton AH, Trivedi MH, Wohlreich MM, et al. Factors Predicting Reduced Antidepressant Response: Experience with the SNRI Duloxetine in Patients with Major Depression. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2008 Nov;20(4):209–18.
227. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity. *Archives of Internal Medicine*. 2003 Nov 10;163(20):2433.
228. National Collaborating Centre for Mental Health. NICE Clinical Guideline 91- Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management. [Internet]. National Institute for Health and Clinical Excellence, editor. London, UK; 2020 [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg91/evidence/full-guideline-243876061>
229. Evans-Lacko S, Knapp M. Global patterns of workplace productivity for people with depression: absenteeism and presenteeism costs across eight diverse countries. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2016 Nov 26;51(11):1525–37.
230. López MA, Duran X, Alonso J, Martínez JM, Espallargues M, Benavides FG. Estimación de la carga de enfermedad por incapacidad laboral permanente en España durante el período 2009-2012. *Revista Española de Salud Pública*. 2014 Jun;88(3):349–58.
231. Helgeson VS, Zajdel M. Adjusting to Chronic Health Conditions. *Annual Review of Psychology*. 2017 Jan 3;68(1):545–71.
232. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology*. 2017 Jun 13;
233. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*. 2009 May;65(9):732–41.
234. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020 Jul;87:901–9.

235. Roohi E, Jaafari N, Hashemian F. On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? *Journal of Neuroinflammation*. 2021 Dec 16;18(1):45.
236. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002 Oct;53(4):897–902.
237. Lichstein JC, Domino ME, Beadles CA, Ellis AR, Farley JF, Morrissey JP, et al. Use of Medical Homes by Patients With Comorbid Physical and Severe Mental Illness. *Medical Care*. 2014 Mar;52(Supplement 2):S85–91.
238. Gold SM, Köhler-Forsberg O, Moss-Morris R, Mehnert A, Miranda JJ, Bullinger M, et al. Comorbid depression in medical diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020 Dec 20;6(1):69.
239. Lerner N, Shani M, Vinker S. Predicting type 2 diabetes mellitus using haemoglobin A1c: A community-based historic cohort study. *European Journal of General Practice*. 2014 Jun 29;20(2):100–6.
240. Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The Prevalence of Meeting A1C, Blood Pressure, and LDL Goals Among People With Diabetes, 1988–2010. *Diabetes Care*. 2013 Aug 1;36(8):2271–9.
241. Franch-Nadal J, Mediavilla-Bravo J, Mata-Cases M, Mauricio D, Asensio D, Sarroca J. Prevalence and control of type 2 diabetes mellitus among primary care physicians in Spain. PRISMA Study. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)*. 2017 May;64(5):265–71.
242. Tabák AG, Akbaraly TN, Batty GD, Kivimäki M. Depression and type 2 diabetes: a causal association? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014 Mar;2(3):236–45.
243. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Scientific Reports*. 2020 Dec 8;10(1):14790.
244. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017 Jun;128:40–50.
245. Wang B, An X, Shi X, Zhang J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Suicide risk in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2017 Oct;177(4):R169–81.
246. International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 2013 [cited 2022 Feb 23]. Available from: www.idf.org/diabetesatlas
247. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022 Jan;183:109119.
248. Gili M, Comas A, García-García M, Monzón S, Antoni SB, Roca M. Comorbidity between common mental disorders and chronic somatic diseases in primary care patients. *General Hospital Psychiatry*. 2010 May;32(3):240–5.
249. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Jun 1;24(6):1069–78.
250. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2012 Oct;142:S8–21.

251. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan. *Diabetes Care*. 2008 Dec 1;31(12):2383–90.
252. Barsky AJ, Silbersweig DA. *Depression in Medical Illness*. McGraw-Hill Education, editor. New York; 2017.
253. Perrin NE, Davies MJ, Robertson N, Snoek FJ, Khunti K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2017 Nov;34(11):1508–20.
254. Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, Arian P, Glasgow R, Masharani U. A longitudinal study of affective and anxiety disorders, depressive affect and diabetes distress in adults with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008 Aug 29;25(9):1096–101.
255. Roy M, Sengupta N, Sahana PK, Das C, Talukdar P, Baidya A, et al. Type 2 diabetes and influence of diabetes-specific distress on depression. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018 Sep;143:194–8.
256. Snoek FJ, Bremmer MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015 Jun;3(6):450–60.
257. Peyrot M. Depression: A Quiet Killer by Any Name. *Diabetes Care*. 2003 Oct 1;26(10):2952–3.
258. Lustman PJ, Clouse RE, Ciechanowski PS, Hirsch IB, Freedland KE. Depression-Related Hyperglycemia in Type 1 Diabetes: A Mediation Approach. *Psychosomatic Medicine*. 2005 Mar;67(2):195–9.
259. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*. 2006 Nov 28;3(11):e442.
260. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. World Health Organization, editor. Geneva; 2016.
261. Das P, Naylor C, Majeed A. Bringing together physical and mental health within primary care: a new frontier for integrated care. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2016 Oct 11;109(10):364–6.
262. Barnard KD, Skinner TC, Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review. *Diabetic Medicine*. 2006 Apr;23(4):445–8.
263. van Tilburg MAL, McCaskill CC, Lane JD, Edwards CL, Bethel A, Feinglos MN, et al. Depressed Mood Is a Factor in Glycemic Control in Type 1 Diabetes. *Psychosomatic Medicine*. 2001 Jul;63(4):551–5.
264. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Hirsch IB. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *General Hospital Psychiatry*. 2003 Jul;25(4):246–52.
265. Forrest KY-Z, Becker DJ, Kuller LH, Wolfson SK, Orchard TJ. Are predictors of coronary heart disease and lower-extremity arterial disease in type 1 diabetes the same? *Atherosclerosis*. 2000 Jan;148(1):159–69.
266. Kinder LS, Kamarck TW, Baum A, Orchard TJ. Depressive symptomatology and coronary heart disease in Type I diabetes mellitus: A study of possible mechanisms. *Health Psychology*. 2002;21(6):542–52.
267. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Vol. 23, *Diabetic Medicine*. 2006. p. 1165–73.

268. Khaledi M, Haghghatdoost F, Feizi A, Aminorroaya A. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis on huge number of observational studies. *Acta Diabetologica*. 2019 Jun 22;56(6):631–50.
269. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and Risk for Onset of Type II Diabetes: A prospective population-based study. *Diabetes Care*. 1996 Oct 1;19(10):1097–102.
270. Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2007 Jan;62(1):31–8.
271. Golden SH. Examining a Bidirectional Association Between Depressive Symptoms and Diabetes. *JAMA*. 2008 Jun 18;299(23):2751.
272. Brown SA, García AA, Brown A, Becker BJ, Conn VS, Ramírez G, et al. Biobehavioral determinants of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Patient Education and Counseling*. 2016 Oct;99(10):1558–67.
273. Zhang X. Depressive Symptoms and Mortality among Persons with and without Diabetes. *American Journal of Epidemiology*. 2005 Apr 1;161(7):652–60.
274. von Korff M, Katon W, Lin EHB, Simon G, Ciechanowski P, Ludman E, et al. Work Disability Among Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jun 1;28(6):1326–32.
275. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, Depression, and Quality of Life. *Diabetes Care*. 2004 May 1;27(5):1066–70.
276. Egede LE. Diabetes, Major Depression, and Functional Disability Among U.S. Adults. *Diabetes Care*. 2004 Feb 1;27(2):421–8.
277. Egede LE, Zheng D, Simpson K. Comorbid Depression is Associated With Increased Health Care Use and Expenditures in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Mar 1;25(3):464–70.
278. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Impact, and Treatment. *Drugs*. 2015 Apr 8;75(6):577–87.
279. Schmitz N, Gariépy G, Smith KJ, Clyde M, Malla A, Boyer R, et al. Recurrent Subthreshold Depression in Type 2 Diabetes: An Important Risk Factor for Poor Health Outcomes. *Diabetes Care*. 2014 Apr 1;37(4):970–8.
280. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2005 Mar;19(2):113–22.
281. Renn BN, Feliciano L, Segal DL. The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clinical Psychology Review*. 2011 Dec;31(8):1239–46.
282. van der Feltz-Cornelis CM, Nuyen J, Stoop C, Chan J, Jacobson AM, Katon W, et al. Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*. 2010 Jul;32(4):380–95.
283. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *The Lancet*. 2004 May;363(9421):1589–97.

284. Li C, Xu D, Hu M, Tan Y, Zhang P, Li G, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy for patients with diabetes and depression. *Journal of Psychosomatic Research*. 2017 Apr;95:44–54.
285. Chew BH, Vos RC, Metzendorf M-I, Scholten RJ, Rutten GE. Psychological interventions for diabetes-related distress in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Sep 27;2017(10).
286. Winkley K, Upsher R, Stahl D, Pollard D, Kasera A, Brennan A, et al. Psychological interventions to improve self-management of type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 2020 Jun;24(28):1–232.
287. van der Feltz-Cornelis C, Allen SF, Holt RIG, Roberts R, Nouwen A, Sartorius N. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*. 2021 Feb 4;11(2).
288. Yoon JM, Cho E-G, Lee H-K, Park SM. Antidepressant Use and Diabetes Mellitus Risk: A Meta-Analysis. *Korean Journal of Family Medicine*. 2013;34(4):228.
289. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Feb;100(2):363–70.
290. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabetic Medicine*. 2014 Jul;31(7):773–86.
291. Long F, Yan J, Hu P, Xia M, Liu H, Gu C. Effect of group counseling on depression, compliance and blood sugar level in diabetic patients. *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Central South University Medical sciences*. 2015 Aug;40(8):879–85.
292. Franco P, Gallardo AM, Urtubey X. Web-Based Interventions for Depression in Individuals with Diabetes: Review and Discussion. *JMIR Diabetes*. 2018 Sep 14;3(3):e13.
293. de Groot M, Shubrook JH, Hornsby WG, Pillay Y, Mather KJ, Fitzpatrick K, et al. Program ACTIVE II: Outcomes From a Randomized, Multistate Community-Based Depression Treatment for Rural and Urban Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Jul 1;42(7):1185–93.
294. Andrews G, Cuijpers P, Craske MG, McEvoy P, Titov N. Computer Therapy for the Anxiety and Depressive Disorders Is Effective, Acceptable and Practical Health Care: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2010 Oct 13;5(10):e13196.
295. Matcham F, Rayner L, Hutton J, Monk A, Steel C, Hotopf M. Self-help interventions for symptoms of depression, anxiety and psychological distress in patients with physical illnesses: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2014 Mar;34(2):141–57.
296. van Bastelaar KMP, Pouwer F, Cuijpers P, Riper H, Snoek FJ. Web-based depression treatment for type 1 and type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes care*. 2011 Feb;34(2):320–5.
297. Newby J, Robins L, Wilhelm K, Smith J, Fletcher T, Gillis I, et al. Web-Based Cognitive Behavior Therapy for Depression in People With Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2017 May 15;19(5):e157.

298. Karyotaki E, Riper H, Twisk J, Hoogendoorn A, Kleiboer A, Mira A, et al. Efficacy of Self-guided Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Depressive Symptoms. *JAMA Psychiatry*. 2017 Apr 1;74(4):351.
299. Fisher L, Mullan JT, Arean P, Glasgow RE, Hessler D, Masharani U. Diabetes distress but not clinical depression or depressive symptoms is associated with glycemic control in both cross-sectional and longitudinal analyses. *Diabetes care*. 2010 Jan;33(1):23–8.
300. Proudfoot J, Clarke J, Birch M-R, Whitton AE, Parker G, Manicavasagar V, et al. Impact of a mobile phone and web program on symptom and functional outcomes for people with mild-to-moderate depression, anxiety and stress: a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2013 Dec 18;13(1):312.
301. Clarke J, Sanatkar S, Baldwin PA, Fletcher S, Gunn J, Wilhelm K, et al. A Web-Based Cognitive Behavior Therapy Intervention to Improve Social and Occupational Functioning in Adults With Type 2 Diabetes (The Springboard Trial): Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2019 May 21;21(5):e12246.
302. Clarke J, Proudfoot J, Ma H. Mobile Phone and Web-based Cognitive Behavior Therapy for Depressive Symptoms and Mental Health Comorbidities in People Living With Diabetes: Results of a Feasibility Study. *JMIR Mental Health*. 2016 May 31;3(2):e23.
303. Baldwin PA, Sanatkar S, Clarke J, Fletcher S, Gunn J, Wilhelm K, et al. A Web-Based Mental Health Intervention to Improve Social and Occupational Functioning in Adults With Type 2 Diabetes (The Springboard Trial): 12-Month Outcomes of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2020 Dec 1;22(12):e16729.
304. Orozco-Beltrán D, Mata-Cases M, Artola S, Conthe P, Mediavilla J, Miranda C. Abordaje de la adherencia en diabetes mellitus tipo 2: situación actual y propuesta de posibles soluciones. *Atencion Primaria*. 2016 Jun 1;48(6):406–20.
305. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Dec 12;
306. Hadjiconstantinou M, Byrne J, Bodicoat DH, Robertson N, Eborall H, Khunti K, et al. Do Web-Based Interventions Improve Well-Being in Type 2 Diabetes? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 2016 Oct 21;18(10):e270.
307. Atlantis E, Fahey P, Foster J. Collaborative care for comorbid depression and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 Apr;4(4):e004706.
308. Mehta S, Peynenburg VA, Hadjistavropoulos HD. Internet-delivered cognitive behaviour therapy for chronic health conditions: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Behavioral Medicine*. 2019 Apr 15;42(2):169–87.
309. Yang X, Li Z, Sun J. Effects of Cognitive Behavioral Therapy–Based Intervention on Improving Glycaemic, Psychological, and Physiological Outcomes in Adult Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Psychiatry*. 2020 Jul 28;11.
310. Upsher R, Onabajo D, Stahl D, Ismail K, Winkley K. The Effectiveness of Behavior Change Techniques Underpinning Psychological Interventions to Improve

- Glycemic Levels for Adults With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*. 2021 Jul 12;2.
311. Ngan HY, Chong YY, Chien WT. Effects of mindfulness- and acceptance-based interventions on diabetes distress and glycaemic level in people with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2021 Apr;38(4).
 312. Lu X, Yang D, Liang J, Xie G, Li X, Xu C, et al. Effectiveness of intervention program on the change of glycaemic control in diabetes with depression patients: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Primary Care Diabetes*. 2021 Jun;15(3):428–34.
 313. Oyedeji AD, Ullah I, Weich S, Bentall R, Booth A. Effectiveness of non-specialist delivered psychological interventions on glycemic control and mental health problems in individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Mental Health Systems*. 2022 Dec 5;16(1):9.
 314. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1003–7.
 315. Means-Christensen AJ, Roy-Byrne PP, Sherbourne CD, Craske MG, Stein MB. Relationships among pain, anxiety, and depression in primary care. *Depression and Anxiety*. 2008 Jul;25(7):593–600.
 316. Gerrits MMJG, van Oppen P, van Marwijk HWJ, Penninx BWJH, van der Horst HE. Pain and the onset of depressive and anxiety disorders. *Pain*. 2014 Jan;155(1):53–9.
 317. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Thompson T, Fornaro M, Schofield P, et al. Depression and pain: primary data and meta-analysis among 237 952 people across 47 low- and middle-income countries. *Psychological Medicine*. 2017 Dec 22;47(16):2906–17.
 318. DeVeugh-Geiss AM, West SL, Miller WC, Sleath B, Gaynes BN, Kroenke K. The Adverse Effects of Comorbid Pain on Depression Outcomes in Primary Care Patients: Results from the Artist Trial. *Pain Medicine*. 2010 May 1;11(5):732–41.
 319. Gerrits MM, van Oppen P, Leone SS, van Marwijk HW, van der Horst HE, Penninx BW. Pain, not chronic disease, is associated with the recurrence of depressive and anxiety disorders. *BMC Psychiatry*. 2014 Dec 25;14(1):187.
 320. Cervilla J.A. Dolor y depresión. In: Bobes J, Giner J, López F, Saiz-Ruiz J, Zamorano E, editors. *Salud física en el paciente con depresión*. Madrid: Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental; 2012. p. 199–237.
 321. Agüera-Ortiz L, Failde I, Mico JA, Cervilla J, López-Ibor JJ. Pain as a symptom of depression: Prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. *Journal of Affective Disorders*. 2011 Apr;130(1–2):106–12.
 322. Agüera L, Failde I, Cervilla JA, Díaz-Fernández P, Mico JA. Medically unexplained pain complaints are associated with underlying unrecognized mood disorders in primary care. *BMC Family Practice*. 2010 Dec 3;11(1):17.
 323. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, et al. Pain and Depression: A Systematic Review. *Harvard Review of Psychiatry*. 2018 Nov;26(6):352–63.
 324. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, de Andres J, Castellón JRG-E. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *Journal of Medical Economics*. 2011 Jan 17;14(3):367–80.

325. Phillips CJ. Economic burden of chronic pain. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2006 Oct 9;6(5):591–601.
326. Mäntyselkä PT, Kumpusalo EA, Ahonen RS, Takala JK. Direct and indirect costs of managing patients with musculoskeletal pain-challenge for health care. *European Journal of Pain*. 2002 Apr;6(2):141–8.
327. Rodríguez M. J. Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades de Dolor en España. Estudio STEP. *Rev Soc Esp Dolor* [Internet]. 2006 [cited 2022 Feb 26];13(8):525–32. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000800003
328. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa “Pain Proposal.” *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2014 Feb;21(1):16–22.
329. Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014 Jun;73(6):968–74.
330. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015 Aug;386(9995):743–800.
331. Nieminen LK, Pyysalo LM, Kankaanpää MJ. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *PAIN Reports*. 2021;6(1):e919.
332. Larson SL, Clark MR, Eaton WW. Depressive disorder as a long-term antecedent risk factor for incident back pain: a 13-year follow-up study from the Baltimore Epidemiological Catchment Area sample. *Psychological medicine*. 2004 Feb;34(2):211–9.
333. Currie SR, Wang J. More data on major depression as an antecedent risk factor for first onset of chronic back pain. *Psychological medicine*. 2005 Sep;35(9):1275–82.
334. Bair MJ, Wu J, Damush TM, Sutherland JM, Kroenke K. Association of Depression and Anxiety Alone and in Combination With Chronic Musculoskeletal Pain in Primary Care Patients. *Psychosomatic Medicine*. 2008 Oct;70(8):890–7.
335. Snekkvik H, Eriksen HR, Tangen T, Chalder T, Reme SE. Fatigue and Depression in Sick-Listed Chronic Low Back Pain Patients. *Pain Medicine*. 2014 Jul;15(7):1163–70.
336. Antunes RS, Macedo BG de, Amaral T da S, Gomes H de A, Pereira LSM, Rocha FL. Dor, cinesiofobia e qualidade de Vida em pacientes com lombalgia crônica e depressão. *Acta Ortopédica Brasileira*. 2013 Feb;21(1):27–9.
337. Jarvik JG, Hollingworth W, Heagerty PJ, Haynor DR, Boyko EJ, Deyo RA. Three-Year Incidence of Low Back Pain in an Initially Asymptomatic Cohort. *Spine*. 2005 Jul;30(13):1541–8.
338. Carragee EJ, Alamin TF, Miller JL, Carragee JM. Discographic, MRI and psychosocial determinants of low back pain disability and remission: a prospective study in subjects with benign persistent back pain. *The Spine Journal*. 2005 Jan;5(1):24–35.

339. Gatchel RJ, Bernstein D, Stowell AW, Pransky G. Psychosocial Differences Between High-Risk Acute vs. Chronic Low Back Pain Patients. *Pain Practice*. 2008 Mar;8(2):91–7.
340. Alhowimel AS, Alotaibi MA, Alenazi AM, Alqahtani BA, Alshehri MA, Alamam D, et al. Psychosocial Predictors of Pain and Disability Outcomes in People with Chronic Low Back Pain Treated Conservatively by Guideline-Based Intervention: A Systematic Review. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2021 Dec;Volume 14:3549–59.
341. Roca Bennasar M, Aragonès E. Abordaje compartido de la depresión. Consenso multidisciplinar. EUROMEDICE EMSL, editor. Badalona; 2018.
342. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*. 2006 Jan;27(1):24–31.
343. Ho M-J, Biskupiak J. Would Depression Management Relieve Pain and Improve Function? *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2005 Jan 17;18(4):81–7.
344. Hajihassani A, Rouhani M, Salavati M, Hedayati R, Kahlaee AH. The Influence of Cognitive Behavioral Therapy on Pain, Quality of Life, and Depression in Patients Receiving Physical Therapy for Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *PM&R*. 2019 Feb;11(2):167–76.
345. Cobo-Realpe BL, Alba-Delgado C, Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Antidepressant Drugs and Pain [Internet]. 2012. Available from: www.intechopen.com
346. García-Herrera JM., Nogueras-Morillas V., Muñoz-Cobos F., Morales-Asensio JM. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Depresión en Atención Primaria [Internet]. 2011 [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://consaludmental.org/publicaciones/GPCdepresionatencionprimaria.pdf>
347. Giner J, Saiz Ruiz J, Bobes J, Zamorano E, López F, Hernando T, et al. Consenso español de salud física del paciente con depresión. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2014 Oct;7(4):195–207.
348. Savigny P, Watson P, Underwood M. Early management of persistent non-specific low back pain: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009 Jun 4;338(jun04 3):b1805–b1805.
349. National Institute for Health and Clinical Excellence. Low Back Pain: Early Management of Persistent Non-specific Low Back Pain. London: Royal College of General Practitioners (UK); 2009.
350. Rubinstein SM, van Middelkoop M, Kuijpers T, Ostelo R, Verhagen AP, de Boer MR, et al. A systematic review on the effectiveness of complementary and alternative medicine for chronic non-specific low-back pain. *European Spine Journal*. 2010 Aug 14;19(8):1213–28.
351. Ferreira ML, Smeets RJEM, Kamper SJ, Ferreira PH, Machado LAC. Can We Explain Heterogeneity Among Randomized Clinical Trials of Exercise for Chronic Back Pain? A Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Physical Therapy*. 2010 Oct 1;90(10):1383–403.
352. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT, Shekelle P, et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Annals of Internal Medicine*. 2007 Oct 2;147(7):478.

353. Richmond H, Hall AM, Copsey B, Hansen Z, Williamson E, Hoxey-Thomas N, et al. The Effectiveness of Cognitive Behavioural Treatment for Non-Specific Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015 Aug 5;10(8):e0134192.
354. Skelly AC, Chou R, Dettori JR, Turner JA, Friedly JL, Rundell SD, et al. Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review Update. 2020 Apr.
355. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2017 Apr 4;166(7):480.
356. Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, A Deyo R. Systematic Review of Antidepressants in the Treatment of Chronic Low Back Pain. *Spine*. 2003 Nov;28(22):2540–5.
357. World Health Organization. Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018.
358. Lamb SE, Hansen Z, Lall R, Castelnovo E, Withers EJ, Nichols V, et al. Group cognitive behavioural treatment for low-back pain in primary care: a randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis. *The Lancet*. 2010 Mar;375(9718):916–23.
359. Buhrman M, Skoglund A, Husell J, Bergström K, Gordh T, Hursti T, et al. Guided internet-delivered acceptance and commitment therapy for chronic pain patients: A randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*. 2013 Jun;51(6):307–15.
360. Hoffman BM, Papas RK, Chatkoff DK, Kerns RD. Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain. *Health Psychology*. 2007;26(1):1–9.
361. Garg S, Garg D, Turin TC, Chowdhury MFU. Web-Based Interventions for Chronic Back Pain: A Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*. 2016 Jul 26;18(7):e139.
362. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJE, Ostelo RW, Guzman J, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Sep 2;
363. Meng X-G, Yue S-W. Efficacy of Aerobic Exercise for Treatment of Chronic Low Back Pain. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2015 May;94(5):358–65.
364. Lorenc A, Feder G, Macpherson H, Little P, Mercer SW, Sharp D. Scoping review of systematic reviews of complementary medicine for musculoskeletal and mental health conditions. Vol. 8, *BMJ Open*. BMJ Publishing Group; 2018.
365. Pei J-H, Ma T, Nan R-L, Chen H-X, Zhang Y-B, Gou L, et al. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Treating Chronic Pain A Systematic Review and Meta-analysis. *Psychology, Health & Medicine*. 2021 Mar 16;26(3):333–46.
366. Petrucci G, Papalia GF, Russo F, Vadalà G, Piredda M, de Marinis MG, et al. Psychological Approaches for the Integrative Care of Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Metanalysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Dec 22;19(1):60.

367. Holvast F, van Hattem BA, Sinnige J, Schellevis F, Taxis K, Burger H, et al. Late-life depression and the association with multimorbidity and polypharmacy: a cross-sectional study. *Family Practice*. 2017 Oct;34(5):539–45.
368. Davison GC. Stepped care: Doing more with less? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2000 Aug;68(4):580–5.
369. Gellatly J, Bower P, Hennessy S, Richards D, Gilbody S, Lovell K. What makes self-help interventions effective in the management of depressive symptoms? Meta-analysis and meta-regression. *Psychological medicine*. 2007 Sep;37(9):1217–28.
370. Rijken M, van der Heide I. Identifying subgroups of persons with multimorbidity based on their needs for care and support. *BMC Family Practice*. 2019 Dec 27;20(1):179.
371. Ekstedt M, Kirsebom M, Lindqvist G, Kneck Å, Frykholm O, Flink M, et al. Design and Development of an eHealth Service for Collaborative Self-Management among Older Adults with Chronic Diseases: A Theory-Driven User-Centered Approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Dec 30;19(1):391.
372. Jonkman NH, Schuurmans MJ, Groenwold RHH, Hoes AW, Trappenburg JCA. Identifying components of self-management interventions that improve health-related quality of life in chronically ill patients: Systematic review and meta-regression analysis. *Patient Education and Counseling*. 2016 Jul;99(7):1087–98.
373. Melchiorre MG, Lamura G, Barbabella F. eHealth for people with multimorbidity: Results from the ICARE4EU project and insights from the “10 e’s” by Gunther Eysenbach. *PLOS ONE*. 2018 Nov 14;13(11):e0207292.
374. Morton K, Dennison L, May C, Murray E, Little P, McManus RJ, et al. Using digital interventions for self-management of chronic physical health conditions: A meta-ethnography review of published studies. *Patient Education and Counseling*. 2017 Apr;100(4):616–35.
375. Elbert NJ, van Os-Medendorp H, van Renselaar W, Ekeland AG, Hakkaart-van Roijen L, Raat H, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of eHealth Interventions in Somatic Diseases: A Systematic Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Journal of Medical Internet Research*. 2014 Apr 16;16(4):e1110.
376. Petersen CL, Weeks WB, Norin O, Weinstein JN. Development and Implementation of a Person-Centered, Technology-Enhanced Care Model For Managing Chronic Conditions: Cohort Study. *JMIR mHealth and uHealth*. 2019 Mar 20;7(3):e11082.
377. Tran V-T, Riveros C, Ravaud P. Patients’ views of wearable devices and AI in healthcare: findings from the ComPaRe e-cohort. *npj Digital Medicine*. 2019 Dec 14;2(1):53.
378. Perlmutter A, Benchoufi M, Ravaud P, Tran V-T. Identification of Patient Perceptions That Can Affect the Uptake of Interventions Using Biometric Monitoring Devices: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Medical Internet Research*. 2020 Sep 11;22(9):e18986.
379. van Gemert-Pijnen JE, Nijland N, van Limburg M, Ossebaard HC, Kelders SM, Eysenbach G, et al. A Holistic Framework to Improve the Uptake and Impact of eHealth Technologies. *Journal of Medical Internet Research*. 2011 Dec 13;13(4):e1111.

380. Skivington K, Matthews L, Simpson SA, Craig P, Baird J, Blazeby JM, et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2021 Sep 30;n2061.
381. Charova E, Dorstyn D, Tully P, Mittag O. Web-based interventions for comorbid depression and chronic illness: a systematic review. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2015 Jun 22;21(4):189–201.
382. Panagioti M, Bower P, Kontopantelis E, Lovell K, Gilbody S, Waheed W, et al. Association Between Chronic Physical Conditions and the Effectiveness of Collaborative Care for Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Sep 1;73(9):978.
383. Hopman P, de Bruin SR, Forjaz MJ, Rodriguez-Blazquez C, Tonnara G, Lemmens LC, et al. Effectiveness of comprehensive care programs for patients with multiple chronic conditions or frailty: A systematic literature review. *Health Policy*. 2016 Jul;120(7):818–32.
384. Baker JM, Grant RW, Gopalan A. A systematic review of care management interventions targeting multimorbidity and high care utilization. *BMC Health Services Research*. 2018 Dec 30;18(1):65.
385. Poitras M-E, Maltais M-E, Bestard-Denomme L, Stewart M, Fortin M. What are the effective elements in patient-centered and multimorbidity care? A scoping review. *BMC Health Services Research*. 2018 Dec 14;18(1):446.
386. van Eck van der Sluijs JF, Castelijns H, Eijsbroek V, Rijnders CATH, van Marwijk HWJ, van der Feltz-Cornelis CM. Illness burden and physical outcomes associated with collaborative care in patients with comorbid depressive disorder in chronic medical conditions: A systematic review and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*. 2018 Jan;50:1–14.
387. Frost R, Rait G, Wheatley A, Wilcock J, Robinson L, Harrison Denning K, et al. What works in managing complex conditions in older people in primary and community care? A state-of-the-art review. *Health & Social Care in the Community*. 2020 Nov 15;28(6):1915–27.
388. Ong KY, Lee PSS, Lee ES. Patient-centred and not disease-focused: A review of guidelines and multimorbidity. *Singapore Medical Journal*. 2020;61(12):584–99.
389. Kappelin C, Carlsson AC, Wachtler C. Specific content for collaborative care: a systematic review of collaborative care interventions for patients with multimorbidity involving depression and/or anxiety in primary care. *Family Practice*. 2021 Sep 21;
390. Cuijpers P, van Straten A, van Schaik A, Andersson G. Psychological treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *British Journal of General Practice*. 2009 Feb 1;59(559):e51–60.
391. Bogner HR, de Vries HF. Integration of Depression and Hypertension Treatment: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *The Annals of Family Medicine*. 2008 Jul 1;6(4):295–301.
392. Kaltenthaler E, Parry G, Beverley C, Ferriter M. Computerised cognitive-behavioural therapy for depression: systematic review. *British Journal of Psychiatry*. 2008 Sep 2;193(3):181–4.
393. Andersson G, Cuijpers P. Internet-Based and Other Computerized Psychological Treatments for Adult Depression: A Meta-Analysis. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2009 Dec 15;38(4):196–205.

394. Miller W, Rollnick S. Motivational Interviewing: Preparing People for Change, 2nd ed. *Journal For Healthcare Quality*. 2003 May;25(3):46.
395. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90] [Internet]. 2009 [cited 2022 Feb 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/ifp/chapter/How-can-I-stay-well-in-the-future>
396. Herrán A, Rodríguez B, Vazquez Barquero J. *Psiquiatría en atención primaria*. Vazquez Barquero JL, editor. Madrid: Aula Médica.; 2007. 222–250 p.
397. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*. 2001 Sep;16(9):606–13.
398. Diez-Quevedo C, Rangil T, Sanchez-Planell L, Kroenke K, Spitzer RL. Validation and utility of the patient health questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients. *Psychosomatic medicine*. 2001;63(4):679–86.
399. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001 Aug;93(2):173–83.
400. Kovacs FM, Llobera J, Gil del Real MT, Abraira V, Gestoso M, Fernández C. Validation of the Spanish Version of the Roland-Morris Questionnaire. *Spine*. 2002 Mar;27(5):538–42.
401. Ostelo RWJG, de Vet HCW, Knol DL, van den Brandt PA. 24-item Roland-Morris Disability Questionnaire was preferred out of six functional status questionnaires for post-lumbar disc surgery. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2004 Mar;57(3):268–76.
402. Stratford PW, Binkley J, Solomon P, Finch E, Gill C, Moreland J. Defining the Minimum Level of Detectable Change for the Roland-Morris Questionnaire. *Physical Therapy*. 1996 Apr 1;76(4):359–65.
403. Ferrando L, Bobes J, Gibert J, Soto M, Soto O. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI). Versión en español 5.0.0 DSM-IV. 1992.
404. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*. 1996 Mar;34(3):220–33.
405. Vera-Villaruel P, Silva J, Celis-Atenas K, Pavez P. Evaluación del cuestionario SF-12: verificación de la utilidad de la escala salud mental. *Revista médica de Chile*. 2014 Oct;142(10):1275–83.
406. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1998 Nov;51(11):1171–8.
407. Vilagut G, María Valderas J, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Medicina Clínica*. 2008 May;130(19):726–35.
408. Alonso J, Prieto L, Antó JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Medicina clinica*. 1995 May 27;104(20):771–6.

409. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1988;54(6):1063–70.
410. Sandín B CPLLJTSMVRM. Escalas PANAS de Afecto Positivo y Negativo: validación factorial y convergencia transcultural. *Psicothema*. 1999;11(1):37–51.
411. Crawford JR, Henry JD. The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology*. 2004 Sep;43(3):245–65.
412. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Medicina clinica*. 1999;112 Suppl 1:79–85.
413. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research*. 2011 Dec 9;20(10):1727–36.
414. Badia X, Roset M, Herdman M, Kind P. A Comparison of United Kingdom and Spanish General Population Time Trade-off Values for EQ-5D Health States. *Medical Decision Making*. 2001 Feb 2;21(1):7–16.
415. Botella C, Molinari G, Fernández-Álvarez J, Guillén V, García-Palacios A, Baños RM, et al. Development and validation of the openness to the future scale: a prospective protective factor. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2018 Dec 23;16(1):72.
416. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD, et al. Reporting of Patient-Reported Outcomes in Randomized Trials. *JAMA*. 2013 Feb 27;309(8):814.
417. Josephine K, Josefine L, Philipp D, David E, Harald B. Internet- and mobile-based depression interventions for people with diagnosed depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2017 Dec;223:28–40.
418. Rogers MA, Lemmen K, Kramer R, Mann J, Chopra V. Internet-Delivered Health Interventions That Work: Systematic Review of Meta-Analyses and Evaluation of Website Availability. *Journal of Medical Internet Research*. 2017 Mar 24;19(3):e90.
419. Cape J, Whittington C, Buszewicz M, Wallace P, Underwood L. Brief psychological therapies for anxiety and depression in primary care: meta-analysis and meta-regression. *BMC Medicine*. 2010 Dec 25;8(1):38.
420. Nieuwsma JA, Trivedi RB, McDuffie J, Kronish I, Benjamin D, Williams JW. Brief Psychotherapy for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2012 Feb 15;43(2):129–51.
421. Ebert DD, Nobis S, Lehr D, Baumeister H, Riper H, Auerbach RP, et al. The 6-month effectiveness of Internet-based guided self-help for depression in adults with Type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2017 Jan;34(1):99–107.
422. Nobis S, Lehr D, Ebert DD, Baumeister H, Snoek F, Riper H, et al. Efficacy of a Web-Based Intervention With Mobile Phone Support in Treating Depressive Symptoms in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2015 May 1;38(5):776–83.
423. Dear BF, Titov N, Perry KN, Johnston L, Wootton BM, Terides MD, et al. The Pain Course : A randomised controlled trial of a clinician-guided Internet-delivered

- cognitive behaviour therapy program for managing chronic pain and emotional well-being. *Pain*. 2013 Jun;154(6):942–50.
424. Dear BF, Gandy M, Karin E, Staples LG, Johnston L, Fogliati VJ, et al. The Pain Course. *Pain*. 2015 Oct;156(10):1920–35.
 425. Peters ML, Smeets E, Feijge M, van Breukelen G, Andersson G, Buhrman M, et al. Happy Despite Pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2017 Nov;33(11):962–75.
 426. Erbe D, Eichert H-C, Riper H, Ebert DD. Blending Face-to-Face and Internet-Based Interventions for the Treatment of Mental Disorders in Adults: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*. 2017 Sep 15;19(9):e306.
 427. Lungu A, Jun JJ, Azarmanesh O, Leykin Y, Chen CE-J. Blended Care-Cognitive Behavioral Therapy for Depression and Anxiety in Real-World Settings: Pragmatic Retrospective Study. *Journal of Medical Internet Research*. 2020 Jul 6;22(7):e18723.
 428. Safren SA, Gonzalez JS, Wexler DJ, Psaros C, Delahanty LM, Blashill AJ, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2014;37(3):625–33.
 429. Simson U, Nawarotzky U, Friese G, Porck W, Schottenfeld-Naor Y, Hahn S, et al. Psychotherapy intervention to reduce depressive symptoms in patients with diabetic foot syndrome. *Diabetic Medicine*. 2008 Feb;25(2):206–12.
 430. Petrak F, Herpertz S, Albus C, Hermanns N, Hiemke C, Hiller W, et al. Cognitive Behavioral Therapy Versus Sertraline in Patients With Depression and Poorly Controlled Diabetes: The Diabetes and Depression (DAD) Study. *Diabetes Care*. 2015 May 1;38(5):767–75.
 431. Gois C, Dias V v, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, et al. Treatment Response in Type 2 Diabetes Patients with Major Depression. *Clinical Psychology & Psychotherapy*. 2014 Jan;21(1):39–48.
 432. Lustman PJ. Cognitive Behavior Therapy for Depression in Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine*. 1998 Oct 15;129(8):613.
 433. Naik AD, Hundt NE, Vaughan EM, Petersen NJ, Zeno D, Kunik ME, et al. Effect of Telephone-Delivered Collaborative Goal Setting and Behavioral Activation vs Enhanced Usual Care for Depression Among Adults With Uncontrolled Diabetes. *JAMA Network Open*. 2019 Aug 7;2(8):e198634.
 434. Piette JD, Richardson C, Himle J, Duffy S, Torres T, Vogel M, et al. A Randomized Trial of Telephonic Counseling Plus Walking for Depressed Diabetes Patients. *Medical Care*. 2011 Jul;49(7):641–8.
 435. Anaya-Prado A, Grover-Páez F, Centeno-López NM, Godínez-Rubí M. Ensayos clínicos sin significado estadístico. La importancia del error tipo II. *Cir Ciruj [Internet]*. 2008;76(3):271–5. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66276314>
 436. Wayne N, Perez DF, Kaplan DM, Ritvo P. Health Coaching Reduces HbA1c in Type 2 Diabetic Patients From a Lower-Socioeconomic Status Community: A Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research*. 2015 Oct 5;17(10):e224.
 437. Nowlan JS, Wuthrich VM, Rapee RM, Kinsella JM, Barker G. A Comparison of Single-Session Positive Reappraisal, Cognitive Restructuring and Supportive

- Counselling for Older Adults with Type 2 Diabetes. *Cognitive Therapy and Research*. 2016 Apr 9;40(2):216–29.
438. van Son J, Nyklíček I, Pop VJ, Blonk MC, Erdtsieck RJ, Spooren PF, et al. The Effects of a Mindfulness-Based Intervention on Emotional Distress, Quality of Life, and HbA1c in Outpatients With Diabetes (DiaMind). *Diabetes Care*. 2013 Apr 1;36(4):823–30.
 439. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, Cook AJ, Anderson ML, Hawkes RJ, et al. Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction vs Cognitive Behavioral Therapy or Usual Care on Back Pain and Functional Limitations in Adults With Chronic Low Back Pain. *JAMA*. 2016 Mar 22;315(12):1240.
 440. Schmitt A, Kulzer B, Reimer A, Herder C, Roden M, Haak T, et al. Evaluation of a Stepped Care Approach to Manage Depression and Diabetes Distress in Patients with Type 1 Diabetes and Type 2 Diabetes: Results of a Randomized Controlled Trial (ECCE HOMO Study). *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2022;91(2):107–22.
 441. Bisno DI, Reid MW, Fogel JL, Pyatak EA, Majidi S, Raymond JK. Virtual Group Appointments Reduce Distress and Improve Care Management in Young Adults with Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2021 Jul 30;193229682110357.
 442. Taylor AH, Taylor RS, Ingram WM, Anokye N, Dean S, Jolly K, et al. Adding web-based behavioural support to exercise referral schemes for inactive adults with chronic health conditions: the e-coachER RCT. *Health Technology Assessment*. 2020 Nov;24(63):1–106.
 443. Øverås CK, Nilsen TIL, Nicholl BI, Rughani G, Wood K, Sjøgaard K, et al. Multimorbidity and co-occurring musculoskeletal pain do not modify the effect of the selfBACK app on low back pain-related disability. *BMC Medicine*. 2022 Dec 8;20(1):53.
 444. Farrer LM, Griffiths KM, Christensen H, Mackinnon AJ, Batterham PJ. Predictors of Adherence and Outcome in Internet-Based Cognitive Behavior Therapy Delivered in a Telephone Counseling Setting. *Cognitive Therapy and Research*. 2014 Jun 27;38(3):358–67.
 445. Morgan C, Mason E, Newby JM, Mahoney AEJ, Hobbs MJ, McAloon J, et al. The effectiveness of unguided internet cognitive behavioural therapy for mixed anxiety and depression. *Internet Interventions*. 2017 Dec;10:47–53.
 446. Fuhr K, Schröder J, Berger T, Moritz S, Meyer B, Lutz W, et al. The association between adherence and outcome in an Internet intervention for depression. *Journal of Affective Disorders*. 2018 Mar;229:443–9.
 447. Castro A, López-del-Hoyo Y, Peake C, Mayoral F, Botella C, García-Campayo J, et al. Adherence predictors in an Internet-based Intervention program for depression. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2018 May 4;47(3):246–61.
 448. Cross SP, Karin E, Staples LG, Bisby MA, Ryan K, Duke G, et al. Factors associated with treatment uptake, completion, and subsequent symptom improvement in a national digital mental health service. *Internet Interventions*. 2022 Mar;27:100506.
 449. Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez-Perez J, Fischbacher C, Welton NJ, Dias S, et al. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of

- novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Medicine*. 2019 Dec 12;17(1):201.
450. Dong H-J, Larsson B, Levin L-Å, Bernfort L, Gerdle B. Is excess weight a burden for older adults who suffer chronic pain? *BMC Geriatrics*. 2018 Dec 8;18(1):270.
451. Okifuji A, Hare B. The association between chronic pain and obesity. *Journal of Pain Research*. 2015 Jul;399.

ANEXOS

ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Título de la investigación: Eficacia de terapia psicológica de baja intensidad con el apoyo de Internet en pacientes con multimorbilidad en el ámbito de atención primaria. Un ensayo clínico controlado.

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación. Su participación es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero
- Entender la información que contiene el documento
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias
- Consultar con su médico-persona de confianza
- Tomar una decisión meditada
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque padece usted síntomas de depresión, así como diabetes o dolor lumbar crónico, y la presente intervención podría ayudarle a disminuirlos.

En total en el estudio participarán 300 personas de estas características.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

Evaluar la eficacia en Atención Primaria (AP) de una intervención psicológica de baja intensidad aplicada a través de las Tecnologías de la Información y de la Comunicación(TIC) en el tratamiento de la multimorbilidad en AP, presencia de depresión además una de estas dos condiciones, diabetes o dolor lumbar crónico, mediante un ensayo clínico controlado.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo.

Si acepta participar en el estudio, su médico de referencia le propondrá la misma y se le explicará con detalle en qué consiste su participación. Una vez firmado el consentimiento informado manifestando su deseo de participar, se le realizará una evaluación consistente en diferentes cuestionarios para conocer sus características clínicas, y comprobar si cumple los criterios de inclusión y exclusión para poder participar en el estudio; la duración aproximada de esta evaluación será de una hora.

A continuación, de manera aleatoria debido al azar, se le asignará a uno de estos dos grupos de intervención:

1. Grupo con tratamiento médico habitual mejorado (TMHm) y programa de psicoterapia por ordenador.
2. Grupo con tratamiento médico habitual mejorado (TMHm).

La intervención está concebida para tener una duración de entre 8-12 semanas.

1. Grupo TMHm y programa de psicoterapia por ordenador: La intervención propuesta constará de dos sesiones presenciales individuales de 90 minutos de duración al principio y al final del estudio y que tendrán lugar en el Centro de Salud de Arrabal; y 6 módulos de intervención online individual e interactivos, que se sustentará con material multimedia (vídeos, audio, etc), tendrá como soporte internet y será de 60 minutos de duración, estos módulos serán realizados desde el domicilio del participante o lugar donde habitualmente acceda a Internet.

2. Grupo TMHm: Todos los pacientes que entren en el estudio (sea cual sea el brazo de tratamiento al que sean aleatoriamente asignados) serán dirigidos a su médico de familia (MF) para ser tratados.

Finalizadas las intervenciones, se le solicitará que cumplimente los cuestionarios que realizó antes del comienzo del estudio. Este mismo proceso de evaluación será llevado a cabo a los 6 meses del término del tratamiento, en las mismas condiciones de lugar y tiempo.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

No se espera que exista ningún riesgo o molestia debido a su participación en el estudio. Los cuestionarios psicológicos son de realización inocua, las intervenciones aplicadas no se conocen efectos secundarios de las mismas, y serán continuamente monitorizados por los psicólogos sanitarios y por los médicos participantes en el estudio, quienes, en caso de efectos adversos, se encargarán de tomar las medidas oportunas.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento es probable que no obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance del conocimiento y al beneficio social.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación. Los posibles beneficios que puede obtener por su participación son los derivados de la aplicación de la intervención diseñada, no obstante, como se señala en el párrafo anterior, este supuesto es el que se trata de esclarecer con la realización de esta investigación, de manera que es posible que no obtenga usted ningún beneficio por su participación.

7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre.

Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial.

Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

8. ¿Quién financia el estudio?

Este proyecto se financia con fondos procedentes del Instituto de Salud Carlos III, principal Organismo Público de Investigación, que financia, gestiona y ejecuta la investigación biomédica en España.

El conocimiento derivado de este estudio puede generar en un futuro beneficios comerciales que pertenecerán al equipo investigador. Los participantes no tendrán derecho a reclamar parte de ese beneficio.

9. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo, en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

10. ¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

Si usted desea retirarse del estudio se eliminarán los datos recogidos y las muestras biológicas no utilizadas en ese momento.

11. ¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, Dr. Javier García Campayo, en el teléfono 976506578 de 9 a 14 horas de lunes a viernes o por correo electrónico en la dirección multimorbilidad.estudio@gmail.com.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

ANEXO II. TRÍPTICO PARA EL PACIENTE

Herramientas de apoyo al usuario

2. ¿Cómo estoy?

- Proporciona al usuario información y feedback acerca de su progreso a lo largo del programa (nivel de actividad, estado emocional...).

 **Psicología Positiva**
 **Mindfulness**
 **Estilo de vida saludable**

PARA MÁS INFORMACIÓN PUEDE CONTACTAR

multimorbilidad.estudio@gmail.com

O llamando a la Unidad de Investigación del Centro de Salud Arrabal

Núm. 976 50 65 78

CENTRO DE SALUD ARRABAL
(2ª Planta)

Gratuito

www.atencionprimariaonline.com

Tratamiento psicológico en enfermedades crónicas con apoyo de Internet en Atención Primaria








Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud

Programa para el tratamiento de la sintomatología depresiva




- Es un programa de tratamiento pensado para los problemas emocionales, especialmente de depresión.
- Se aplica a través de dos sesiones presenciales y sesiones administradas a través de Internet.
- Combina procedimientos psicológicos que han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la sintomatología depresiva.
- Está diseñado para ayudar a la persona a aprender y practicar una serie de estrategias para afrontar y superar los síntomas depresivos.

Componentes principales

- Se trata de un estudio en el que las personas podrán realizar un programa de tratamiento psicológico que incluye componentes de psicoeducación, mindfulness o atención plena, promoción de un estilo de vida saludable y psicología positiva o promoción del afecto positivo.

Empezando el programa

• **Módulo HOME y Módulo Bienvenida**




Módulos de tratamiento

- El protocolo de tratamiento se compone de dos sesiones presenciales y 6 módulos aplicados a través de Internet.
- En la primera sesión presencial se introduce el programa de tratamiento y en la segunda, que se realiza hacia el final del programa, se repasa lo aprendido.
- El contenido psicológico de los módulos está diseñado para ayudar a afrontar la sintomatología depresiva, la baja capacidad de afrontamiento, el bajo funcionamiento personal (auto-eficacia) y la promoción de un estilo de vida saludable.

Herramientas de apoyo al usuario

1. Registros

- Cada módulo tiene una serie de objetivos específicos orientados al aprendizaje de diferentes estrategias psicológicas.
- Es importante practicar las estrategias terapéuticas en las actividades de la vida cotidiana. Para ello el programa proporcionará registros en los que la persona reflejará las tareas realizadas.



ANEXO III. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: Eficacia de terapia psicológica de baja intensidad con el apoyo de Internet en pacientes con multimorbilidad en el ámbito de atención primaria. Un ensayo clínico controlado.

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Si procede: Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:
Fecha:

ANEXO IV. LLAMADA DE APOYO SEMANAL

CONTENIDO ESPECÍFICO DE LA LLAMADA DE APOYO SEMANAL POR PARTE DEL TERAPEUTA

Una llamada de teléfono a la semana de un máximo de dos minutos: Cambiará el contenido de la llamada dependiendo de cómo vayan avanzando en los módulos.

1. Si en una semana **no ha cambiado de módulo** (ANIMAR)
2. Si en una semana **realiza un módulo** (REFORZAR)
3. Si hace **dos módulos en una semana**. (REFORZAR Y FRENAR)
4. Si en una semana **hace más de dos módulos**. (¡FRENAR!)

Estructura de las llamadas:

- a) Saludar y preguntar si ha tenido algún problema.
- b) 1 (animar), 2 (reforzar), 3 (reforzar y frenar) o 4 (¡frenar!):

- 1 (animar): *Te animo a que sigas adelante, recuerda que, aunque puedes hacer el programa a tu ritmo, sacarás el máximo beneficio realizando un módulo a la semana.*

- 2 (reforzar): *¡Muy bien! estás avanzando a buen ritmo, lo ideal es un módulo a la semana, recuerda que es muy importante realizar las tareas que te propone el programa.*

- 3 (reforzar y frenar): *Bien, has finalizado otro módulo. Vas algo deprisa. No sigas avanzando y repasa las tareas que te ha propuesto el programa. Recuerda que lo mejor es que realices un módulo por semana.*

- 4 (frenar): *Estas avanzando demasiado deprisa, recuerda que para que las estrategias que te propone Atención Primaria Online se conviertan en habilidades es muy importante que vayas realizando las tareas y practiques mucho por lo recomendable es que realices un módulo semanalmente.*

- c) Recordar que realicen las tareas.

Nota: No se trata de hacer terapia por teléfono sino de animar a que sigan el tratamiento online.

ANEXO V. LLAMADA POR AGRAVAMIENTO DE SÍNTOMAS O RIESGO DE SUICIDIO

LLAMADA POR ALARMA DE SUICIDIO

Ejemplo:

“Buenos días le llamo del programa de psicoterapia por ordenador y es porque ha hecho recientemente una evaluación en el programa y nos han llegado sus respuestas que son un poco bajas, de ánimo, tristeza, pensamientos de suicidio...”

Queremos asegurarnos que sabe que esto sólo es un estudio de investigación y que, como tal, y mientras se demuestre su eficacia, debe continuar con su tratamiento médico habitual y asistiendo a su médico de familia si se encuentra peor –entonces te cuentan, escuchas y cuando puedes te despides-

-En caso de observar riesgo, derivar a su médico de familia o a salud mental-

Muchas gracias por todo.”

