

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA



**“FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA A TRATAMIENTO EN
PACIENTES DEPRESIVOS CON UN MODELO COLABORATIVO DE ATENCION
A DISTANCIA EN CHILE”**

VIVIANA ALEJANDRA GUAJARDO TOBAR

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN SALUD PÚBLICA

Directora de Tesis: Prof. Dra. M Graciela Rojas Castillo

Santiago, marzo 2017

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**

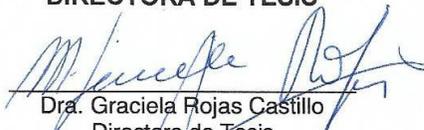
**INFORME DE APROBACIÓN
TESIS DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA**

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Doctorado en Salud Pública presentada por la candidata

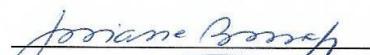
SRA. VIVIANA ALEJANDRA GUAJARDO TOBAR

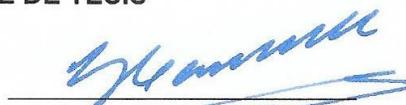
ha sido aprobada con nota 6,3, (en la escala de 1 a 7), por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **DOCTORA EN SALUD PÚBLICA** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 30 de marzo de 2017.

DIRECTORA DE TESIS


Dra. Graciela Rojas Castillo
Directora de Tesis

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS


Dra. Josiane Bonnefoy Muñoz


Dr. Gabriel Cavada Chacón

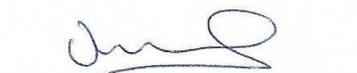

Dra. Vania Martínez Nahuel



Tabla de contenido

Tabla de contenido	3
Dedicatoria	5
Agradecimientos	6
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
1. ANTECEDENTES	9
1.1 Definición	9
1.2 Factores de riesgo de depresión	11
1.3 Depresión como problema de salud pública	12
1.4 Depresión en la atención primaria	12
1.5 Situación nacional	13
1.6 Políticas públicas y programas orientados al manejo de la depresión en Chile.....	14
2. MARCO TEORICO	17
2.1 Tratamientos efectivos y modelos de intervención para el manejo de la depresión....	17
2.2 Modelos colaborativos para el manejo de la depresión	19
2.3 Uso de las tecnologías (TICs) en los programas colaborativos.....	23
2.4 Predictores de respuesta a tratamiento.....	26
2.5 Revisión del estado al arte	29
2.5.1 Revisiones sistemáticas	30
2.5.2 Ensayos clínicos.....	32
2.5.3 Estudios de cohorte.....	33
2.6 Conclusiones de la revisión al estado al arte.....	34
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	36
4. HIPÓTESIS.....	37
5. OBJETIVOS.....	38
5.1 Objetivos generales	38
5.2 Objetivos específicos.....	38
6. METODOLOGÍA	39
6.1 Participantes.....	39
6.2 Reclutamiento	39
6.3 Instrumentos	40
6.4 Datos analizados.....	41

6.4.1	Variable resultado principal para el modelo predictivo	41
6.5	Análisis estadísticos	43
7.	ASPECTOS ÉTICOS	44
8.	RESULTADOS	45
8.1	Antecedentes sociodemográficos	45
8.2	Antecedentes clínicos.....	47
8.3	Calidad de Vida.....	48
8.4	Uso de servicios.....	49
8.5	Satisfacción usuaria	51
8.6	Adherencia a tratamiento farmacológico.....	53
8.7	Variable resultado	53
8.7.1	Puntaje en Inventario de Depresión de Beck	53
8.8	Respuesta a tratamiento	54
8.8.1	Respuesta a tratamiento a los 3 meses	54
8.8.2	Respuesta a tratamiento a los 6 meses	60
8.9	Construcción del score	65
8.10	Homogeneidad de la muestra	71
9.	DISCUSIÓN	74
9.1.	Limitaciones	82
10.	CONCLUSIONES	84
11.	ANEXOS.....	87
11.1	Anexo 1.....	88
11.2	Anexo 2.....	91
11.3	Anexo 3.....	92
11.4	Anexo 4.....	93
12.	REFERENCIAS	94

Dedicatoria

A mis queridos hijos Gonzalo, Sebastián, Natalia y Gabriel...

A Francisco Salas y su familia...

Agradecimientos

Esta tesis no hubiese sido posible, sin el incondicional apoyo, paciencia y confianza

de mi directora de tesis la Dra. Graciela Rojas,

Al psicólogo Pablo Martínez, por sus aportes y correcciones a la tesis

Al Dr. Paul Vöhringer por su apoyo y colaboración en esta tesis

Al Dr Ricardo Araya y Jorge Gaete, por sus correcciones y aportes a los resultados de la tesis.

A la Doctora en Salud Pública Solange Campos, por sus consejos, enseñanzas y por su incondicional apoyo en este camino llamado doctorado

Y a todos quienes contribuyeron de una u otra forma con sus aportes y contribuciones al desarrollo de esta tesis.

RESUMEN

Introducción: La depresión es una enfermedad común tratada principalmente por equipos de salud general que debiesen trabajar colaborativamente con equipos especializados, siendo la escasez de éstos una dificultad importante que puede ser paliada tecnológicamente.

Objetivo: Determinar el perfil de factores predictores de respuesta a tratamiento para la depresión en usuarios de un programa colaborativo a distancia.

Material y método: Se analizaron las bases de datos de un programa colaborativo a distancia para el manejo de la depresión con un diseño prospectivo, correlacional y predictivo.

Resultados: La mayoría de los participantes fueron dueñas de casa, casadas, con antecedentes de depresión, riesgo suicida alto, y una comorbilidad psiquiátrica. Los modelos predictivos de respuesta a tratamiento incluyeron variables de calidad de vida y de sintomatología depresiva. Aquellas personas que presentan mayor intensidad en la sintomatología depresiva basal exhibieron una mejor respuesta al programa. Variables como el sentirse agotada o tener llanto fácil tendrían una menor probabilidad de respuesta. Se desarrolló un puntaje que permite discriminar sujetos que tendrán buena o mala respuesta al tratamiento.

Conclusiones: Es posible contar con una herramienta para discriminar a los pacientes que pudiesen ser atendidos eficientemente en programas colaborativos y a los que debiesen ser derivados.

ABSTRACT

Introduction: Depression is a common disease treated mainly by general health teams that should work collaboratively with specialized teams, the scarcity of which is a barrier that can be technologically faced.

Objective: To determine predictors of response to treatment for depression in users of a collaborative distance program.

Material and method: We analyzed the databases of a collaborative distance program for the management of depression with a prospective, correlational and predictive design.

Results: Most of the participants were housewives, married, with a history of depression, high suicide risk, and psychiatric comorbidity. Predictive models of response to treatment included quality of life and depressive symptomatology variables. Those people who presented greater intensity in the basal depressive symptomatology exhibited a better response to the program. Variables such as feeling exhausted or having easy crying would have a lower probability of response. A score was developed that allows to discriminate subjects who will have good or bad response to the treatment. **Conclusions:** It is possible to have a tool to discriminate patients that could be efficiently treated in collaborative programs and those that should be referred.

1. ANTECEDENTES

1.1 Definición

Los trastornos depresivos son un conjunto de alteraciones del estado de ánimo que se caracterizan por presentar ánimo disminuido, pérdida de interés o placer, disminución de la energía, sentimientos de culpa o baja autoestima, alteraciones de sueño o apetito y falta de concentración⁽¹⁾.

La Clasificación internacional de enfermedades, décima versión (CIE-10) correspondiente a la versión en español de la *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* utiliza una lista de 10 síntomas depresivos y divide el cuadro depresivo en leve, moderado o grave (con o sin síntomas psicóticos). En cualquiera de estos casos siempre deben estar presentes al menos dos de los tres síntomas considerados típicos de la depresión: ánimo depresivo, pérdida de interés y de la capacidad para disfrutar y aumento de la fatigabilidad, cuando la duración del episodio sea de al menos dos semanas.

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (en inglés, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, abreviado DSM, quinta versión. DSM-V)⁽²⁾, editado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría es una obra que contiene una clasificación de los trastornos mentales y proporciona descripciones claras de las categorías diagnósticas, con el fin de que los clínicos e investigadores de las ciencias de la salud puedan diagnosticar, estudiar e intercambiar información y tratar los distintos trastornos mentales. La versión de DSM-V divide la anterior clasificación de “trastornos del estado de ánimo” en “trastornos depresivos” y “trastornos bipolares”. El DSM-V no introduce cambios significativos respecto a los criterios diagnósticos del DSMIV- TR para el episodio de depresión mayor. De los cambios que se incluyen en el DSM-V destaca que no es

excluyente un episodio de duelo dentro del episodio depresivo, se incluye un especificador con síntomas de ansiedad, además se cambia el especificador de inicio en el postparto, por perinatal. Se traslada la especificación de “crónico” del trastorno depresivo mayor a los trastornos depresivos persistentes (distimia), de modo que, además de la distimia, se contempla la posibilidad de un trastorno depresivo mayor crónico o con episodios intermitentes, excluyéndose la exigencia que planteaba el DSM-IV-TR de que la persona no hubiese sufrido un episodio depresivo mayor durante los dos primeros años de la alteración⁽³⁾

Tanto en el CIE-10⁽⁴⁾ y DSM-V⁽²⁾, puede especificarse la gravedad de un episodio depresivo según el número de síntomas, la gravedad de estos y el grado de discapacidad funcional. Los episodios leves a moderado pueden tener los síntomas necesarios para efectuar el diagnóstico, causan malestar y cierto deterioro en la actividad global, en cambio, en una episodio depresivo grave, prácticamente todos los síntomas pueden estar presentes y el individuo afectado no podrá continuar funcionando social ni laboralmente^(1,4). Estos trastornos pueden volverse crónicos o recurrentes⁽⁵⁾, afectando el funcionamiento y calidad de vida de quienes presentan estos cuadros⁽⁶⁾. Por otra parte, los trastornos depresivos se asocian a una mayor morbilidad médica⁽⁷⁾, interactuando en forma compleja con otras condiciones de salud⁽⁸⁾ y empeorando significativamente su pronóstico^(9,10).

Tal como señala De Dios y cols⁽¹¹⁾, existen desafíos en mejorar los criterios de clasificación CIE-11 y las futuras revisiones del DSM-V en el campo de los trastornos del ánimo deberán estar más abiertos a la incorporación de nuevos indicadores y marcadores que ayuden no solo a aumentar la validez de los diagnósticos, sino también a mejorar la predicción de la respuesta a los tratamientos de los pacientes.

1.2 Factores de riesgo de depresión

Se han descrito una amplia variedad de factores modificables y no modificables de riesgo y protección influyen en la aparición de la depresión y su recurrencia en diferentes etapas de la vida. Existen múltiples investigaciones acerca de los distintos tipos de factores de riesgo personales, sociales, cognitivos, familiares y genéticos⁽¹²⁻³³⁾. El estudio PredictD-Europe de King y cols⁽¹⁷⁾ fue uno de los primeros en evaluar factores de riesgo en un estudio prospectivo, usando muestras poblacionales representativas en países de Europa y Chile. De este estudio se obtuvieron algoritmos de riesgo que permiten predecir la aparición de depresión mayor en consultantes de atención primaria por medio de un índice de riesgo de 10 factores: 6 no modificables (edad, sexo, nivel educativo, antecedente personal de depresión, antecedentes de problemas psicológicos en familiares de primer grado y país) y 4 modificables (falta de apoyo en el trabajo remunerado y no remunerado, peor percepción de salud física, peor percepción de salud mental, y percepción de discriminación). El estudio chileno identificó 8 variables psicosociales: cuatro propias del paciente (sexo, edad, antecedentes de depresión y nivel educacional), y cuatro vinculadas con su situación actual (SF-12-salud física, SF-12-salud mental, satisfacción con la situación en su hogar y satisfacción con su relación de pareja⁽³⁴⁾). Sin embargo la investigación de los factores de riesgo no ha estado exenta de limitaciones, ya que es difícil establecer diferencias entre los factores que influyen en el inicio y/o el mantenimiento de la depresión; además muchos de los factores de riesgo interactúan de tal manera que podrían ser causas o consecuencias de la misma⁽¹⁶⁾

1.3 Depresión como problema de salud pública

La depresión es una enfermedad frecuente en todo el mundo y se estima que afecta a unos 350 millones de personas⁽³⁵⁾. Por sí sola, la depresión representa un 4,3% de la carga mundial de morbilidad y se encuentra entre las principales causas de discapacidad, a lo que se atribuye un 11% del total mundial de años vividos con discapacidad, afectando especialmente a las mujeres^(36,37). Se prevé que la depresión mayor sea la segunda causa de discapacidad en el mundo en 2030⁽³⁷⁾. La prevalencia de la enfermedad depresiva, puede ser muy variable y va depender de la población en que se estime, y los métodos de evaluación utilizados. Las prevalencias suelen ser mayores cuando se investiga a poblaciones clínicas en comparación a muestras representativas de la comunidad, y al emplear cuestionarios validados para la depresión versus un diagnóstico realizado con criterios estandarizados⁽³⁸⁾.

A nivel mundial, la prevalencia a lo largo de la vida va desde un 3% en Japón a un 16,9% en EEUU, llegando entre un 8 a 12 % en la mayor parte de los países⁽³⁹⁾.

En el estudio epidemiológico efectuado en Estados Unidos, el *National Comorbidity Study*, la prevalencia de vida para trastorno depresivo mayor fue de 21,3% para las mujeres y de 12,7% para los hombres⁽⁴⁰⁾.

1.4 Depresión en la atención primaria

En la atención primaria se ha estimado que la prevalencia de la depresión puede ser muy alta, siendo el trastorno mental más común en consultantes a la atención primaria en países en desarrollo con tasas de prevalencia que van desde 23% al 35%.⁽⁴¹⁾

En un estudio multicéntrico realizado por Simon y cols., evaluaron las tasas de prevalencia de trastorno depresivo mayor en la atención primaria en 15 ciudades de los 5 continentes, la ciudad de Santiago tuvo la prevalencia más alta (27%)⁽⁴²⁾. Vöhringer y cols. encontraron

una prevalencia similar (25%), 10 años después en una muestra de pacientes en atención primaria en Santiago⁽⁴³⁾.

A pesar de su alta frecuencia, muchos autores concuerdan que este trastorno es subdiagnosticado en el nivel primario de atención y por ende subtratado⁽⁴⁴⁾. Un claro reflejo de esto es el estudio de Kamphuis y cols., indicando que solo 36% de los pacientes que presentan un episodio depresivo, son diagnosticados por médicos en la atención primaria de salud (APS)⁽⁴⁵⁾.

Chile no es una excepción, Alvarado y cols. a principios de la década del 2000, destacaron que los médicos de APS no evalúan en forma correcta la gravedad de la depresión⁽⁴⁶⁾. Una década después, un estudio llevado a cabo por Vöhringer y cols. concluyeron que los médicos de la APS chilena solo detectan un 50% de los episodios depresivos⁽⁴³⁾.

La atención primaria de salud juega un papel muy importante en el manejo de la depresión, debido a que, para la mayoría de la población, ésta es la puerta de entrada al sistema de salud, otorgando posibilidades de tratar la patología depresiva a tiempo, pudiendo mejorar su pronóstico. No obstante, cuando los pacientes no son diagnosticados ni tratados, el curso de la depresión puede empeorar⁽⁴⁵⁾, volverse crónico y recurrente⁽⁵⁾, afectando la capacidad funcional de las personas⁽⁴⁷⁾.

1.5 Situación nacional

En Chile la enfermedad depresiva ha pasado de ser la décima a la segunda causa de años de vida perdidos por discapacidad en solo una década, afectando especialmente a las mujeres en edad fértil^(48,49).

El Estudio Chileno de Prevalencia de Patología Psiquiátrica (ECP), de Vicente y cols., efectuado en cuatro regiones del país en una muestra representativa de la población mayor

de 15 años, mostró una prevalencia a 6 meses para el trastorno depresivo mayor de 6% en mujeres y de 3% en hombres⁽⁵⁰⁾.

Según la misma fuente, la prevalencia de vida de depresión y distimia (síntomas crónicos de depresión que no reúnen los criterios para un episodio depresivo) en mujeres alcanzan a 11,3% y 12,1%, respectivamente. En el caso de los hombres, estos trastornos se presentan en un 6,4% y un 3,5%, respectivamente.

En la ciudad de Santiago, la capital nacional, se han encontrado cifras de 15,4% para las mujeres y 5,4% para los hombres, respectivamente⁽⁵¹⁾.

Tanto los estudios epidemiológicos internacionales como nacionales, destacan como factores de riesgo indiscutible el sexo femenino y el nivel socioeconómico bajo. Los estudios nacionales han establecido que las personas con un menor estatus socioeconómico, medido por logro educacional o clase social según la ocupación de la principal fuente de ingresos⁽⁵¹⁾, tiene una mayor prevalencia de depresión, lo que afecta especialmente a la población femenina⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾.

1.6 Políticas públicas y programas orientados al manejo de la depresión en Chile

Desde el 2001, nuestro país cuenta con un programa nacional para la detección, el diagnóstico y el tratamiento de la depresión en todos los centros de salud de la APS⁽⁵⁵⁾. El programa presta atención especial al cuidado integral de los pacientes desde una perspectiva biopsicosocial, lo que ha ayudado a sistematizar y orientar el trabajo cotidiano de los equipos de salud mental y a mejorar la capacidad resolutive de los equipos de atención primaria.

El año 2006, se determinó que esta patología fuese incluida en la modalidad Garantías Explícitas en Salud (GES). En virtud de ello, tanto el sistema de salud público como el

privado, deben proveer cobertura al 100% de las personas de 15 años y más en quienes se diagnostique depresión al momento de demandar atención de salud⁽⁵⁶⁾.

Chile ha destacado estos últimos 15 años por fomentar la implementación e integración de un modelo comunitario de salud mental en la atención primaria de salud. Es así como en el plan de Salud Mental del año 2000 se destaca “la importancia de incorporar consultorías a la atención de problemas y trastornos mentales en atención primaria, que permitan el aumento de la capacidad resolutive de ésta y la articulación de los equipos de atención primaria de salud con los de atención secundaria, a través de visitas mensuales a los centros de atención primaria para revisar, en conjunto, casos de mayor dificultad”⁽⁵⁷⁾. Esta actividad, ha permitido que los médicos de APS desarrollen la capacidad técnica y la confianza para tratar personas con trastornos mentales, además de establecer una alianza de trabajo con el equipo especializado, articulando de manera más fluida permitiendo además la continuidad de cuidados⁽⁵⁸⁾.

Complementariamente, la estrategia Nacional de Salud para el cumplimiento de los objetivos sanitarios de la década 2011-2020 señala que “los mecanismos desarrollados para mejorar la adherencia y obtener mejores resultados en salud han sido las consultorías por especialistas, contribuyendo a mejorar la capacidad resolutive de los equipos en atención primaria”. Además, la hoja de ruta en salud para la presente década remarca que el éxito del modelo comunitario requiere de la disponibilidad y utilización de tecnologías de la información y la comunicación para identificar a la población en riesgo, organizar la atención, monitorear la respuesta al tratamiento y evaluar los resultados⁽⁵⁹⁾.

A pesar de todos estos avances en el manejo de la depresión, el acceso para esta condición de salud continúa siendo un desafío para los servicios de salud. Aun considerando la mayor disponibilidad de herramientas terapéuticas eficaces y tolerables, sigue habiendo brechas en los tratamientos para la depresión que reciben los pacientes en la atención primaria.

No todos los pacientes que ingresan a tratamiento experimentan mejoría: una cantidad significativa abandona el tratamiento y una proporción no menor de los casos tratados persisten con síntomas residuales de la enfermedad depresiva. En este escenario la depresión se presenta como un trastorno recurrente y crónico, que lleva a mayor carga de enfermedad y gastos para el sistema de salud^(5,6)

La situación descrita exige del diseño de servicios de salud mental integrados y responsivos que sean efectivos y eficientes, estén distribuidos equitativamente y cuyo accionar sea sostenible en el tiempo, con el fin de reducir la carga de enfermedad que representan los trastornos depresivos.

En este sentido, la investigación sobre el perfil de factores predictores de respuesta a tratamiento para la depresión ha permitido identificar características de los pacientes (por ejemplo: bajo nivel de ingresos y presencia de otros trastornos psiquiátricos, entre otras) que determinan los resultados, posibilitando un mayor "ajuste" entre perfiles de usuarios y tipos de tratamiento, facilitando la toma de decisiones clínicas, reduciendo los costos, y favoreciendo la efectividad poblacional de los tratamientos para la depresión en la comunidad⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

2. MARCO TEORICO

2.1 Tratamientos efectivos y modelos de intervención para el manejo de la depresión

Existe evidencia que demuestra que los trastornos depresivos tienen una buena respuesta a los tratamientos convencionales con farmacoterapia, psicoterapia o ambos^(46,63). Son múltiples las pruebas disponibles sobre la eficacia de las intervenciones farmacológicas y psicosociales⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾. La literatura muestra que los antidepresivos son consistentemente más efectivos que el placebo⁽⁶⁵⁾, y que la psicoterapia cognitivo conductual y la psicoterapia interpersonal cuentan con amplias pruebas de eficacia como tratamientos para la depresión ^(66,68)

Se realizó una evaluación y análisis de la costo-efectividad de siete intervenciones aplicadas en la atención primaria en 14 diferentes regiones del mundo, empleando la metodología WHO CHOICE. Este estudio mostró que las estrategias evaluadas reducen potencialmente la actual carga de la depresión entre 10 a 30%, siendo la farmacoterapia con antidepresivos tricíclicos, con o sin cuidado colaborativo proactivo, más costo-efectiva que las que usan antidepresivos del tipo inhibidores de la recaptura de serotonina, especialmente en subregiones de bajos ingresos. Además señala que los niveles actuales de carga pueden ser reducidos significativamente sólo si se aumenta sustancialmente la cobertura del tratamiento⁽⁶⁹⁾

No obstante, las recomendaciones de la OMS para responder al desafío que plantea la depresión, incluyen abordajes integrados y modelos que posibiliten el trabajo coordinado y complementario de psiquiatras, psicólogos, médicos generales, otros profesionales de la salud y agentes sociales, a fin de lograr mejores resultados en salud y una mayor eficiencia en la utilización de los recursos⁽⁷⁰⁾.

Siguiendo estas recomendaciones, uno de los modelos integrados de tratamiento que ha demostrado ser efectivo es el de tipo escalonado que incorporan múltiples componentes, en el que los componentes individuales se van adicionando en la medida que la gravedad de la depresión aumenta⁽⁷¹⁾. De este modo, para las depresiones leves se suelen emplear intervenciones psicosociales (como psicoeducación y autocuidado), en las depresiones moderadas se puede indicar psicoterapia grupal o individual en conjunto con antidepresivos, y por último, en los caso más graves, el uso de antidepresivos y la derivación al especialista^(71,72).

La lógica del modelo escalonado es que se trata de un sistema para la administración y el seguimiento de los casos con el objetivo explícito de ofrecer el tratamiento más eficaz de baja complejidad. Así, a las personas con depresión leve se les ofrece intervenciones psicosociales, sin embargo, en caso que no se beneficien de éstas, el modelo de tratamiento establece un mecanismo de autocorrección, "intensificando" la complejidad de las intervenciones^(13,72).

Al respecto, la evidencia internacional apoya la estructuración de un tratamiento escalonado de múltiples componentes para el manejo de la depresión, según la gravedad del caso y aumentando en complejidad combinando intervenciones psicosociales, fármacos antidepresivos y/o psicoterapia⁽⁷³⁻⁷⁶⁾.

En la década de 2000-2010, una serie de ensayos clínicos multicomponentes demostraron la efectividad de los tratamientos escalonados de la depresión en países de bajos ingresos. En un estudio llevado a cabo en la India se demostró que una intervención provista por monitores no profesionales logró mejores tasas de recuperación de la depresión que aquellos que recibían el tratamiento habitual⁽⁷⁷⁾. Estos monitores eran capacitados y supervisados por profesionales de la salud mental y por médicos cuando requerían fármacos⁽⁷⁷⁾.

En Uganda, un ensayo clínico demostró que la psicoterapia interpersonal grupal redujo los síntomas depresivos en pacientes rurales con un trastorno depresivo mayor o depresión subsindrómica⁽⁷⁸⁾.

En Santiago de Chile, Araya y cols. realizaron un ensayo clínico aleatorio en 240 mujeres de bajos recursos con depresión mayor para evaluar la efectividad de una intervención escalonada de múltiples componentes, entre los cuales estaban la psicoeducación grupal, seguimiento estructurado y sistemático, y tratamiento psicofarmacológico para las pacientes con depresión grave. Los resultados demostraron que un 70% de las pacientes en el grupo activo se habían recuperado de la depresión a los seis meses, en comparación a un 30% en aquellas que recibieron el tratamiento habitual⁽⁷⁹⁾.

Los modelos escalonados que integran múltiples componentes han probado ser efectivos, sin embargo, una de los principales problemas en la atención primaria es que los pacientes deprimidos presentan otras condiciones médicas, habitualmente enfermedades crónicas físicas como diabetes o enfermedades cardiovasculares, entre otras, lo que impone el desafío de abordar la salud física y mental de forma integrada, o que, al menos, el manejo de la depresión se asemeje al de estas⁽⁸⁰⁻⁸²⁾.

2.2 Modelos colaborativos para el manejo de la depresión

Los modelos colaborativos para el manejo de la depresión (MCD), que surgen del cuidado colaborativo en enfermedades crónicas, intentan responder a esta problemática, involucrando a una amplia gama de profesionales de la salud e incluyendo la asesoría de profesionales especializados^(83,84).

El MCD se sustenta en la mejora de la calidad de la atención y de los resultados de salud de una población determinada, debiendo contar con sistemas de registro que faciliten el seguimiento de casos y mediciones oportunas para la detección y evaluación del progreso

de la enfermedad. En el MCD se reconoce que la forma más efectiva de organizar los servicios disponibles es el tratamiento escalonado, por lo que éste es uno de sus elementos fundamentales⁽⁸⁵⁾.

Si bien estos programas difieren en los detalles, todos incluyen la colaboración entre los médicos de salud mental y de atención primaria, la aplicación sistemática de directrices basadas en la evidencia, la supervisión activa del tratamiento, la adherencia, y los resultados. Estas intervenciones han demostrado efectividad en una gran diversidad de poblaciones de pacientes y de sistemas de atención de la salud⁽⁸⁶⁾.

Uno de los estudios de programas colaborativos más destacados, es el ensayo clínico aleatorio *Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment* (IMPACT), diseñado por Unützer, Katon y cols. En este estudio se incluyó a 18 centros de atención primaria en 8 servicios de salud de 5 estados de USA, reclutando a 1801 pacientes de atención primaria mayores de 60 años con depresión, distimia o ambas. IMPACT fue diseñado para asistir las necesidades desatendidas de adultos mayores deprimidos, implementando los componentes distintivos de este tipo de intervenciones durante un período de 12 meses. La intervención probó ser efectiva en la reducción de síntomas depresivos, mejor calidad de vida y satisfacción con la atención, entre otros resultados⁽⁸⁷⁾.

No obstante, dado que la depresión puede tener un curso crónico y recurrente, Hunkeler y cols. el año 2006 publicaron los resultados en el largo plazo (18 y 24 meses) del programa IMPACT. Los pacientes que habían pertenecido al grupo activo obtuvieron mejores resultados en una serie de indicadores clínicos a los 18 y 24 meses (como la continuación de tratamiento antidepresivo, los síntomas depresivos, la remisión de la depresión, el funcionamiento físico, la calidad de vida, la percepción de autoeficacia, y la satisfacción con la atención), en comparación al grupo control, siendo estas diferencias significativas. Después de un año del programa IMPACT, los recursos asignados a la intervención fueron

retirados, a pesar de esto, las diferencias significativas en la escala de depresión utilizada (SCL-20) se mantuvieron en favor de los pacientes con la intervención⁽⁸⁸⁾. Los autores concluyeron que un programa colaborativo, "hecho a la medida", compromete activamente a los adultos mayores en el tratamiento para la depresión y otorga beneficios sustanciales y permanentes en el tiempo.

En otro MCD, Katon y cols.⁽⁸⁹⁾ llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorio, ciego simple, en 14 centros de atención primaria en el Estado de Washington, USA, en 214 pacientes con diabetes no controlada, enfermedad de las arterias coronarias, o ambas y depresión. Los pacientes fueron asignados al tratamiento habitual o a un programa de cuidados colaborativos. En la intervención, una enfermera se hacía cargo de los casos, coordinándose junto con un médico de atención primaria para establecer objetivos clínicos individualizados, realizar estricto monitoreo de los síntomas de depresión, del control de la enfermedad física, de actividades de auto-cuidado y de la adherencia a los medicamentos, además de utilizar técnicas motivacionales para asegurar la adherencia al tratamiento. Las enfermeras eran supervisadas en forma semanal por un psiquiatra, el que podía sugerir cambios al plan de tratamiento, recomendaciones que posteriormente eran informadas a los médicos de atención primaria. En comparación con los pacientes en el tratamiento habitual, los pacientes en el programa colaborativo tuvieron una mejoría a los 12 meses en los niveles de hemoglobina glicosilada, niveles de colesterol LDL, presión sanguínea sistólica, y síntomas de depresión. Adicionalmente, los pacientes en el grupo activo mostraron mayor adherencia a los medicamentos para el control de las enfermedades crónicas y la depresión, mejor calidad de vida, y mayor satisfacción con la atención. Todos estos estudios fueron llevados a cabo en un país de altos ingresos, como es USA.

A diferencia Patel y cols.⁽⁹⁰⁾ revisaron la evidencia sobre la eficacia de tratamientos y la provisión de intervenciones para el manejo de la depresión en países de ingresos medios

y bajos, cuyo objetivo fue diseñar un conjunto de tratamientos adecuado a las condiciones y recursos disponibles en estos lugares.

Este grupo de investigadores, señala que, para el manejo de la depresión se debe incluir: el uso rutinario de instrumentos adaptados culturalmente para mejorar la detección de la depresión; psicoeducación al paciente respecto a la depresión y sus tratamientos; psicoterapia adaptadas al contexto (como por ejemplo terapia de resolución de problemas) y tratamientos con fármacos antidepresivos. Además deben contar con trabajadores de salud no especialistas que proveen la atención de primera línea y son supervisados por especialistas, esto último sería esencial para integrar estas prestaciones en la atención rutinaria de servicios comunitarios⁽⁹⁰⁾.

Sin embargo, y a pesar de que este cúmulo de evidencia es promisorio, los recursos para la salud mental son escasos, tienen una distribución desigual, y se utilizan de forma poco eficiente⁽⁹¹⁾.

Al respecto, si bien una exhaustiva revisión de la literatura sobre el tema sugiere que estas inequidades afectan con mayor intensidad a las personas que sufren de trastornos mentales en países de ingresos bajos y medios⁽⁹¹⁾, en Chile que a la fecha está dentro de los países de altos ingresos miembro de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE)⁽⁹²⁾- el centralismo se materializa en una disparidad en los recursos especializados y no especializados en salud mental a lo largo del país, con importantes deficiencias entre áreas urbanas y rurales⁽⁹³⁻⁹⁵⁾. Esto impone una brecha de acceso a servicios de salud mental para las personas en mayor necesidad⁽⁹³⁾.

2.3 Uso de las tecnologías (TICs) en los programas colaborativos

La colaboración entre equipos generales y especializados se enfrenta a la distribución inequitativa de los recursos humanos en el país, por lo que el uso de las tecnologías puede ser de gran utilidad para facilitar dicha colaboración⁽⁹⁶⁾.

Es así como en el último tiempo se han incorporado a los programas colaborativos para el manejo de la depresión, el uso de las tecnologías de información y comunicación; que pueden permitir la colaboración entre especialistas en salud mental y proveedores de atención primaria a distancia. Los programas colaborativos a distancia (PCD), se refieren a la colaboración entre médicos o equipos especializados y médicos o equipos de salud primarios usando tecnologías de la información⁽⁹⁷⁾.

Con ello se logran mejores diagnósticos, tratamientos y adherencia de los pacientes en lugares geográficamente apartados. De esta manera, los PCD contribuyen a la equidad e igualdad en la distribución de los servicios, al mejorar la accesibilidad, especialmente en zonas remotas^(98,99).

Las investigaciones sobre la factibilidad de PCD se han enfocado principalmente en áreas donde la densidad de población es baja, donde el transporte se ve limitado por barreras geográficas o económicas, y el reclutamiento de profesionales es difícil⁽¹⁰⁰⁾.

Las revisiones sistemáticas publicadas dan cuenta de la efectividad del uso de estas tecnologías en los cuidados a distancia en salud mental. Los PCD ha demostrado tener resultados equivalentes a la atención persona a persona, en diferentes niveles y ámbitos de atención en salud mental, con una buena aceptabilidad^(86,101).

Al respecto, Fortney y cols. realizaron un ensayo clínico aleatorio multicéntrico para comparar la efectividad en los resultados clínicos de los pacientes asignados a un PCD versus un programa colaborativo presencial (PCP) en atención primaria de zonas rurales.

Los pacientes en el PCP eran atendidos por un clínico de APS y una enfermera encargada de caso, el clínico podía derivar a servicios comunitarios especializados en salud mental, que no eran parte del PCP. En el PCD los clínicos de APS eran apoyados por una enfermera a distancia encargada de caso, tele-farmacéutico, tele-psicólogo y tele-psiquiatra con el uso de TICs (teléfono).

En este estudio hubo diferencias significativas entre los grupos PCD y PCP, en la reducción de los síntomas de depresión y en la remisión del cuadro depresivo. Se señala que la colaboración basada en la práctica de telemedicina tiene el potencial de ser aplicado con mayor adherencia en los centros de atención primaria más pequeños incluyendo una serie de especialistas en salud mental, donde pueden ejercer con supervisión clínica y coordinación con centros de mayor complejidad⁽¹⁰²⁾.

Los PCD son mencionados en una revisión sistemática efectuada por Hylty y cols. el año 2013, señalando que los aspectos importantes a considerar para la efectividad de los programas colaborativos son la perspectiva del paciente, del proveedor de salud, el programa y la comunidad. Así un programa es eficaz considerando el acceso, los resultados clínicos y la aceptación del programa, por lo que dependerá de la población donde se apliquen estos PCD, por ejemplo poblaciones rurales, marginadas, niños, etc⁽¹⁰¹⁾.

En cuanto a la costo-efectividad de los PCD versus PCP, el grupo de investigación de Fortney y cols., utilizando datos de ensayos clínicos aleatorios previos, señalaron que evaluaciones de ese tipo, sugieren que el PCD en depresión muestra mayores beneficios que el PCP, ya que los pacientes asignados al PCD tuvieron más días libres de depresión y la costo-efectividad incremental de la calidad de vida de los años vividos se encontraba bajo la costo-efectividad incremental de implementación⁽¹⁰³⁾.

La revisión de otros estudios sugiere que no existe consenso en los costos económicos implicados en el uso de la telemedicina en salud mental, hay estudios que señalan que habría una disminución de los costos en tratar a distancia, sin embargo otros señalan que en los lugares de más difícil acceso, el costo de implementación de los servicios tecnológicos podría encarecer los programas^(104,105).

En cuanto a la aplicación de estos avances en el contexto regional, existe información en Latinoamérica respecto al uso de las telecomunicaciones y tecnología informática para permitir el acceso a atención de salud en lugares de difícil acceso o falta de especialistas⁽¹⁰⁶⁾. En Chile los programas de cuidados a distancia aún están en desarrollo.

El ensayo clínico pionero en el país (y la región) de Rojas y cols. que evaluó la efectividad de un PCD en la APS asistido por telemedicina para mejorar la calidad de las intervenciones en localidades remotas, en comparación al tratamiento usual para la depresión. En este programa un equipo de especialistas en salud mental -psiquiatra y encargada de casos-, desde un nivel central, asesoraba a médicos generales en el manejo y resultados del tratamiento en los de los pacientes, además monitoreaba la adherencia, la colaboración fue factible con el uso de TIC -teléfono y plataforma electrónica⁽¹⁰⁷⁾.

Martínez y cols., estudiaron la efectividad de un PCD en población adolescente de la APS en 16 centros de salud, en la Región de La Araucanía, adaptando algunas estrategias y contenidos para el manejo de la depresión en adolescentes, como el ser implementada por psiquiatras infantiles y del adolescente además capacitar a los equipos de salud de la APS en depresión adolescente. Este PCD a distancia resultó ser factible de implementar y favoreció un adecuado diagnóstico de la depresión en adolescentes^(108,109).

2.4 Predictores de respuesta a tratamiento

Los predictores de respuesta a tratamiento, también llamados modificadores de efecto, ayudan a entender cómo los pacientes que reciben tratamiento para la depresión se benefician o no con una determinada terapia. En términos estadísticos la respuesta a tratamiento se refiere a la interacción entre las características de los pacientes o factores pronósticos y la exposición al tratamiento⁽¹¹⁰⁾.

El establecimiento de las variables modificadoras del efecto requiere de pruebas para las interacciones dentro de los ensayos controlados que comparen dos o más opciones de tratamiento⁽¹¹¹⁾. Estudios diseñados específicamente para probar las interacciones son grandes, caros y por lo tanto raros⁽¹¹²⁾. Los análisis secundarios de los datos clínicos existentes son la siguiente mejor alternativa, pero los estudios de esta naturaleza pueden tener una potencia insuficiente, la falta de asignación al azar, o ambas⁽¹¹²⁾.

El estudio de predictores de respuesta a tratamiento, podría mejorar la capacidad de los médicos y los responsables de las políticas para hacer un mejor uso de datos de los ensayos clínicos disponibles, ayudar en el desarrollo de políticas públicas, y en última instancia mejorar la atención y los resultados para los pacientes⁽¹¹³⁾.

En cuanto a la definición de respuesta a tratamiento, Frank y cols., en el año 1991, publicaron el consenso para definir los conceptos de respuesta, remisión, recuperación, recaída, y recurrencia del episodio depresivo mayor. Más de una década después, en el año 2006, el Grupo de Trabajo del Colegio Americano de Neuropsicofarmacología publicó la actualización de dichos conceptos, señalando que la respuesta a tratamiento implica una mejoría clínicamente significativa, en especial sobre el estado de ánimo y la funcionalidad, la que se operacionaliza en una "disminución del 50% de los síntomas medidos en el diagnóstico basal". Sin embargo, esto ha sido cuestionado en relación a la gravedad del

cuadro, ya que no hay una relación necesaria entre mejoría clínicamente significativa y la disminución de los síntomas en cierto porcentaje⁽¹¹⁴⁾.

Más allá de estas controversias, existe evidencia en la literatura internacional sobre factores de respuesta a los distintos tratamientos que han demostrado ser efectivos en la depresión. A pesar de esto, la identificación de factores de respuesta, esenciales en tratamientos complejos sigue siendo un asunto no resuelto, esto señala el interés de los estudios acerca de los valores predictivo respecto a la eficacia terapéutica de variables del sujeto, del contexto y/o del tratamiento^(115,116).

Los individuos con determinadas características pueden tener mal pronóstico general pero se benefician mayormente de un tratamiento específico. Esto sugiere que las variables predictoras de respuesta a tratamiento pueden estar estrechamente correlacionadas con los factores pronóstico de la enfermedad en sí misma⁽¹¹⁷⁾, sin embargo la dirección de la relación puede ser incluso inversa. Ejemplo de lo anterior es el estudio de Elkin y cols., quienes demostraron que los pacientes con menor gravedad de la depresión no muestran diferencias en la respuesta de tratamiento de grupo activos y usuales, mientras que las depresiones más graves responden significativamente mejor a la medicación antidepresiva y psicoterapia que la intervención habitual^(118,119). Estos ejemplos muestran que un factor pronóstico negativo del curso natural de la enfermedad como la gravedad del cuadro puede ser un factor de respuesta a tratamiento positivo.

Una revisión sistemática identificó los factores no genéticos potencialmente predictivos de respuesta a los distintos tratamientos de depresión, señalando que algunos factores involucrados en una respuesta favorable serían el estar casado, recibir apoyo social y bajos niveles de síntomas depresivos en el diagnóstico basal, en cambio, la presencia de ansiedad comórbida y dolor contribuyen a peor respuesta a los antidepresivos⁽¹²⁰⁾.

A esto se han ido sumando investigaciones en la línea de evaluar la respuesta a tratamiento en programas colaborativos^(80,110) siendo el uso de las tecnologías otro elemento a considerar en la evaluación de respuesta a tratamiento.

Keesler y cols. evaluaron las interacciones entre la respuesta al tratamiento y dos factores, gravedad de la depresión y el uso de antidepresivos, en un ensayo clínico que comparaba terapia cognitivo conductual (TCC) vía internet por un terapeuta para pacientes deprimidos versus el tratamiento habitual en la atención primaria. La mayor gravedad se asoció con una mayor tasa de recuperación. El uso de antidepresivos no se asoció con un efecto diferencial del tratamiento⁽¹²¹⁾.

Button y cols. exploraron qué variables pronósticas de resultado de depresión en general (tales como la gravedad de los síntomas depresivos, el estado civil, historial de depresión, eventos vitales adversos recientes y factores de estrés) también podrían moderar la TCC vía internet. En este estudio se planteó como hipótesis que la edad y el nivel educacional podrían estar asociados con una respuesta diferenciada en este programa de telemedicina⁽¹¹²⁾.

Los autores señalan que la gravedad del cuadro depresivo previa a la intervención y el estado civil eran moderadores de la respuesta a tratamiento. Los pacientes más graves y pacientes que fueron separados, viudos o divorciados, se beneficiaron más de la intervención TCC vía internet. Adicionalmente, y con escaso nivel de evidencia, se indicó que la efectividad del tratamiento disminuyó con el aumento reciente de acontecimientos vitales adversos. No se encontró evidencia para sugerir que el nivel de escolaridad, la edad, y la historia de depresión moderara la respuesta al tratamiento. Se concluyó que los análisis secundarios de los ensayos con dos o más tratamientos permiten comparar a los factores que pueden moderar la respuesta al tratamiento⁽¹¹²⁾.

2.5 Revisión del estado al arte

Dada la extensa literatura, en cuanto a los estudios de factores de respuesta a tratamiento de la depresión, el abordaje de la revisión del estado al arte se ha focalizado en evaluar respuesta a tratamiento para la depresión en cuidados colaborativos y en especial aquellos que se hayan utilizado tecnologías de la información que tengan relación con variables sociodemográficas, clínicas, del modelo de atención entre otras.

Para la revisión del estado del arte se llevó a cabo una revisión de la literatura, que si bien no fue sistemática, pretendió ser exhaustiva, recurriendo a variadas fuentes de información.

Se efectuó una búsqueda vía internet en las de bases de datos Pubmed, Scielo, LILACS, OVID, ProQuest, Science Direct, EBSCO y listados de referencias de los artículos seleccionados. Se buscaron artículos que estuvieran en el idioma inglés o español desde el año 1990 hasta diciembre de 2015. En esta revisión se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios de cohorte, en población adultos y adultos mayores, que estuviesen en tratamiento por depresión, de la atención primaria, que incluyera farmacoterapia y/o psicoterapia. Se excluyeron otras revisiones de la literatura que fueran en población infantil o adolescente (menores de 18 años).

Para efectuar la búsqueda, se incluyó una combinación de los siguientes términos y posibles sinónimos: depresión (trastorno depresivo), factores pronóstico (predictores), tratamiento (terapia), colaborativo (cooperativo) entre los años 1990-2015.

Se encontraron 6 artículos que evaluaron la respuesta a tratamiento en depresión con cuidados colaborativos, que resultaron relevantes para la temática estudiada y la evidencia recabada se describe a continuación.

2.5.1 Revisiones sistemáticas

De las revisiones sistemáticas en dos de ellas el objetivo fue identificar los componentes activos de los programas colaborativos para el manejo de la depresión en atención primaria implicados en un mayor uso de antidepresivos y en una reducción de los síntomas depresivos^(73,86).

Bower y cols realizaron una meta-regresión, que es un recurso metodológico importante que permite examinar la relación entre los contenidos de las distintas intervenciones y sus resultados. Sus conclusiones fueron que, no hubo variables que pronosticaran un mayor uso de antidepresivos, sin embargo, si hubo componentes que predijeron una reducción de los síntomas depresivos: el reclutamiento de pacientes mediante una identificación sistemática, formación previa en salud mental de los encargados de casos, y provisión de supervisión regular a los encargados de casos por parte de un especialista⁽⁷³⁾.

En su conjunto, estos resultados sugieren que la experticia del personal en los programas colaborativos juega un papel fundamental para la obtención de resultados positivos, sin embargo, el método utilizado no permite establecer el proceso a través del que la experticia actúa.

Coventry en continuación a la revisión realizada por Bower, señala que ha habido una importante expansión de los programas de cuidados colaborativos, siendo utilizado en distintas poblaciones y mostrando resultados provisorios. En comparación al estudio de Bower y cols., esta revisión encontró que incluir terapia psicológica, fuera sola o con medicamentos, confería un beneficio adicional para los síntomas depresivos. Este hallazgo es facilitado por la gran cantidad de ensayos clínicos incluidos en los análisis, lo que dota a esta meta-regresión del poder estadístico suficiente para detectar estas diferencias. En concordancia con esto último, se demostró que el uso de antidepresivos estaba mediado

por la identificación sistemática de pacientes y de personas con enfermedades crónicas físicas, repercutiendo en un aumento en el uso de estos medicamentos⁽⁸⁶⁾.

Las principales conclusiones de esta meta-regresión indican que el tratamiento psicológico es un ingrediente activo en los programas colaborativos, resaltando la importancia de construir programas colaborativos flexibles que combinen intervenciones farmacológicas y no farmacológicas ajustadas a las preferencias del paciente. Adicionalmente, se señala que, los pacientes que son identificados sistemáticamente y que presentan otras enfermedades crónicas, demuestran una mayor adherencia a tratamiento.

Thota y cols⁽¹²²⁾ conceptualizaron y condujeron una revisión sistemática y meta-análisis sobre programas colaborativos para mejorar el manejo de los trastornos depresivos. Entre los años 2004 y 2009 se llevaron a cabo 32 estudios que implementaron un programa colaborativo, que fueron analizados en esta revisión. Este meta-análisis sugiere una evidencia robusta sobre la efectividad de los programas de cuidados colaborativos en la mejora de los síntomas de depresión, adherencia a tratamiento, respuesta a tratamiento, remisión de la sintomatología, recuperación sintomática, calidad de vida/capacidad funcional y satisfacción con el cuidado para los pacientes diagnosticados con depresión. Un análisis de sub-grupos encontró diferencias en la efectividad del modelo según el tipo de organización en que estos programas eran implementados (efectos más beneficiosos para organizaciones basadas en la comunidad) y el tipo de encargados de casos (efectos más beneficiosos para las enfermeras), sin embargo, no se encontraron diferencias entre los distintos componentes del programa colaborativo, aún así se reportó un efecto significativo, aunque pequeño, para las intervenciones que incluyeron apoyo al autocuidado como un elemento, no obstante, este hallazgo es explicado, en parte, por los resultados de un único estudio.

2.5.2 Ensayos clínicos

De los ensayos clínicos destacan el de Bush y cols⁽¹¹⁰⁾, quienes evaluaron qué factores predicen mala respuesta a tratamiento y cuáles de estos factores se asocian a un efecto diferencial a tratamiento, es decir, mayor o menor respuesta. Para ello se utilizaron las bases de datos de dos ensayos clínicos efectuados en Seattle, USA, que demostraron la efectividad de un programa de cuidados colaborativos para la depresión, en los cuales adultos de APS que iniciaban una terapia antidepresiva eran asignados aleatoriamente al tratamiento usual o al grupo activo (cuidados colaborativos). Los programas colaborativos estudiados consistían en un plan de tratamiento estructurado, intensivo y coordinado por un equipo de salud que contaba con consultoría psiquiátrica, el paciente era provisto de material educativo para informar y promover su participación activa en el manejo de la depresión. En un ensayo clínico, el médico tenía un rol prominente, en el otro programa colaborativo el psicólogo proveía de una atención más intensiva al paciente con un programa de psicoterapia breve estandarizado, el que incluía una serie de contactos telefónicos adicionales para educar y mejorar la adherencia a medicamentos. Entre los factores pronósticos generales, aquellos pacientes con un mayor neuroticismo basal, con antecedentes de depresión o distimia recurrentes, y con enfermedades crónicas, exhibieron una mayor probabilidad de menor respuesta a tratamiento. Ninguno de los posibles factores predictores asociados a un efecto diferencial en el tratamiento resultaron significativos, sin embargo, aquellos con una mayor intensidad en la sintomatología depresiva basal, con un trastorno ansioso comórbido, con menor neuroticismo basal o sin enfermedades crónicas, exhibieron un mayor margen de respuesta al programa colaborativo.

Angstman y cols en un análisis secundario de bases de datos de un ensayo clínico que trató a pacientes con diagnóstico de depresión y distimia en el marco de un programa colaborativo presencial implementado en centros de atención primaria en Minnesota, USA,

tuvo por objetivo evaluar la asociación entre la comorbilidad psiquiátrica y la respuesta clínica a estos programas colaborativos, definida como un puntaje de PHQ-9 a los seis meses menor al 50% del puntaje basal en dicha escala para la depresión⁽¹²³⁾.

Los resultados sugirieron que los pacientes enrolados en un programa colaborativo para el tratamiento de la depresión con importante sintomatología ansiosa o con un probable trastorno bipolar, tienen un riesgo relativo significativo de no responder al tratamiento para la depresión a los 6 meses. Al respecto, los autores indican que evidencia previa demuestra que los cuidados colaborativos son más efectivos que el tratamiento habitual. Sin embargo, aquellos pacientes que no responden a los seis meses representan un aumento significativo para los costos de implementación, por lo que la identificación de un perfil de "no respondedores" puede ser de utilidad para personalizar los planes de tratamiento y dar prioridad a la atención.

2.5.3 Estudios de cohorte

Angstman y cols⁽¹²⁴⁾ llevaron a cabo un análisis longitudinal retrospectivo de una cohorte de 1128 pacientes de atención primaria en un centro de salud que implementó un programa de cuidados colaborativos para el tratamiento de la depresión, para poner a prueba la hipótesis que una mayor gravedad de la depresión en la evaluación inicial tendría una relación inversa con la remisión del cuadro clínico a los seis meses (PHQ-9 < 5 puntos) y con la respuesta a tratamiento (PHQ-9 a los seis meses \leq 50% PHQ-9 basal).

Los resultados indican que los pacientes con depresión grave tienen una menor probabilidad de remisión de la depresión a los seis meses, en comparación con aquellos que tienen una depresión moderada. En los pacientes que no experimentaron una remisión, una mayor gravedad de la depresión inicial predecía una mayor gravedad a los seis meses, medido por el PHQ-9. No hubo diferencias significativas en la respuesta a tratamiento.

En otra publicación del mismo autor, llevó a cabo un análisis longitudinal retrospectivo de una cohorte de 773 pacientes en un programa de cuidados colaborativos para el tratamiento de la depresión, demostró que la remisión a los 6 y a los 12 meses de tratamiento predecían una menor cantidad de sobre-utilización de consultas ambulatorias (definido como cantidad de visitas ambulatorias a servicios de atención primaria, secundaria y terciaria, a los 6 y 12 meses > percentil 80). En contraste, aquellos pacientes que no habían remitido a los 6 y 12 meses tras iniciado el tratamiento tenían un mayor riesgo de sobre-utilización de servicios. La tendencia para el grupo en remisión se mantuvo significativa tras controlar por las otras variables del estudio, lo que sugiere que la mejora en los resultados clínicos obtenida por un programa de cuidados colaborativos se puede traducir a menor sobre-utilización de servicios para pacientes deprimidos⁽¹²⁵⁾.

2.6 Conclusiones de la revisión al estado al arte

A la luz de estos hallazgos, existen diversos factores pronósticos en relación a los cuidados colaborativos, algunos de ellos se relacionan con las características clínicas de síntomas depresivos (gravedad, síntomas ansiosos, sospecha de bipolaridad etc), además la patología comórbida se señala como un factor predictor.

Otros factores de respuesta a tratamiento estarían relacionados con las características sociodemográficas de los usuarios atendidos.

También, existirían factores que tienen relación con el personal involucrado tanto a nivel primario como de quienes supervisan, en especial su experticia, y también con la sistematización de los datos de los consultantes.

Las intervenciones del MCD son complejas, el contenido e intensidad son variables, por lo tanto, es difícil saber cuáles aspectos de éstas son esenciales. Como existe una gran

variedad en la inclusión de los componentes activos entre los distintos estudios, es de esperar que estos muestren una variabilidad importante en sus resultados.

Para poder entender esta complejidad, los factores pronósticos podrían ser clasificados como: sociodemográficos, clínicos y de los servicios de atención que irían a moderar la respuesta a tratamiento en los pacientes que participan en un programa colaborativo a distancia. Estos hallazgos podrían orientar cuáles serían los factores de respuesta a tratamiento en un programa colaborativo basado en telemedicina.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores predictores de respuesta al tratamiento de la depresión usando un modelo de atención colaborativo a distancia en hospitales comunitarios en Chile?

4. HIPÓTESIS

Los pacientes con mayor gravedad de síntomas depresivos en el diagnóstico basal –que participaron en un programa colaborativo a distancia- presentarán una respuesta diferencial predecible evaluado a los 3 y 6 meses de tratamiento.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivos generales

En este estudio se propone identificar un perfil predictivo de factores asociados a buena o mala respuesta a tratamiento en un modelo de atención colaborativo a distancia

5.2 Objetivos específicos

- Describir variables sociodemográficas de los pacientes atendidos con un modelo de atención colaborativo a distancia.
- Describir las variables clínicas de los pacientes atendidos con un modelo de atención colaborativo a distancia.
- Describir las variables de atención y usos de servicios de los pacientes atendidos con un modelo de atención colaborativo a distancia.
- Desarrollar un modelo predictivo de respuesta a tratamiento a partir de variables sociodemográficas, clínicas y de uso de servicios de los pacientes atendidos un modelo de atención colaborativo a distancia.
- Evaluar validez interna del modelo predictivo a través de la capacidad discriminativa y calibración.
- Desarrollar un score con un puntaje de discriminación con las variables que sean incluidas en el modelo para determinar respuesta para ser utilizado por médicos de la APS.

6. METODOLOGÍA

Diseño de estudio prospectivo, basado en el análisis secundario de los datos de un ensayo clínico que evaluó la efectividad de un programa colaborativo apoyado por tecnologías de la información para mejorar el manejo de la depresión en hospitales comunitarios de la atención primaria en comparación al tratamiento habitual para la depresión, en Chile. En este ensayo clínico un equipo de especialistas en salud mental del Hospital Clínico de la Universidad de Chile asesoraba a distancia, con el uso de tecnologías de la información, a médicos generales en hospitales comunitarios en el manejo de casos, monitoreaban la adherencia y resultados del tratamiento en los pacientes.

6.1 Participantes

En 15 hospitales comunitarios que pertenecían a 3 Servicios Regionales de Salud (Coquimbo, Reloncaví, y Ñuble) y que contaban con acceso a Internet y un programa de depresión en funcionamiento, se reclutó a un total de 252 personas que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: edad entre 18 y 70 años, tener un episodio depresivo mayor. Se excluyeron pacientes que se encontraran en tratamiento en la primera entrevista.

6.2 Reclutamiento

Se llevó a cabo en 2 etapas consecutivas, siendo inicialmente reclutada la muestra control y a continuación, después de 3 meses, la muestra para el grupo activo. En cada uno de los establecimientos de salud participante, el médico encargado del programa de salud mental invitó a pacientes entre 18 y 70 años, que cumplieran los criterios para un episodio depresivo según la Guía Clínica de Depresión en personas de 15 años y más⁽⁶³⁾. Las personas que aceptaban participar firmaban un consentimiento informado aprobado por el Comité de

Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y del Servicio de Salud Regional correspondiente.

Posteriormente, una psicóloga entrenada y ciega a los detalles del ensayo clínico entrevistó telefónicamente a las participantes (evaluación basal), recabando antecedentes sociodemográficos, aplicó el Inventario de Depresión de Beck I (BDI-I)^(126,127) para registrar la intensidad de la sintomatología depresiva, confirmando el diagnóstico de episodio depresivo mayor actual con la entrevista psiquiátrica estructurada Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)⁽¹²⁸⁾, y evaluó la calidad de vida relacionada con la salud mediante el Cuestionario de Salud SF-36⁽¹²⁹⁾.

Todos los pacientes en los que se confirmaron los criterios de inclusión en la evaluación basal fueron entrevistados a los tres y seis meses después de manera enmascarada por la misma evaluadora. La variable primaria de resultado en el ensayo clínico aleatorio del programa colaborativo descrito fue la intensidad de la sintomatología depresiva medida a través del BDI-I.

Solo los datos de los 111 pacientes ingresados al programa colaborativo (grupo activo) fueron considerados para los análisis posteriores en el presente proyecto de investigación (se adjunta en anexo 1 el protocolo del proyecto original).

6.3 Instrumentos

Los cuestionarios utilizados para la recogida de datos en el ensayo clínico aleatorio contenían:

- Antecedentes sociodemográficos: genero, edad, estado civil, escolaridad
- Datos clínicos de depresión:
- Inventario de Depresión de Beck (BDI-I): es un cuestionario de auto-reporte breve de síntomas depresivos que ha sido ampliamente difundido en todo el mundo, que posee

buenas propiedades psicométricas. Cuenta con 21 ítems, cada uno de ellos se puntúa de 0 a 3, siendo el rango de puntuación del cuestionario de 0 a 63 (menor a mayor sintomatología depresiva). Un puntaje de 10 o mayor es indicativo de una posible depresión.

- Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)⁽¹²⁸⁾: es una entrevista de corta duración que explora los principales trastornos psiquiátricos, basado en los criterios diagnósticos de la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) y de la Clasificación internacional de enfermedades, décima versión (CIE-10). Está disponible en español, y ha sido usado previamente en ensayos clínicos sobre el manejo de la depresión en atención primaria, en Chile
- Evaluación de calidad de vida relacionada con la salud, efectuada con el Cuestionario de Salud SF-36⁽¹²⁹⁾: es un instrumento de auto-reporte que proporciona una medida subjetiva de la calidad de vida relacionada con la salud general. El SF-36 tiene ocho subescalas y dos medidas de resumen (componentes físico y mental). Cada escala tiene un rango de puntuación del 0 (peor estado de salud) a 100 (mejor estado de salud). Ha sido validado en Chile y ampliamente utilizado⁽¹³⁰⁾

6.4 Datos analizados

Se realizó una limpieza exhaustiva de la base de datos, donde finalmente se incluyeron 111 sujetos del grupo activo, al revisar la base de datos se evidenció que 2 pacientes que ingresaron a la intervención no cumplían con el puntaje mínimo para la depresión por lo que fueron excluidos del análisis. Además, fueron excluidas las variables de uso de alcohol y drogas ya que estas presentaban datos perdidos en más del 50% de la muestra.

6.4.1 Variable resultado principal para el modelo predictivo

La variable resultado principal del modelo se definió como la buena respuesta al tratamiento a los tres y seis meses, esto es una reducción en el puntaje del BDI-I a los tres y seis meses igual o superior al 50% con respecto al valor basal.

Las variables estudiadas fueron:

Datos sociodemográficos (edad, sexo, estado civil, escolaridad, ocupación, hospital donde se atiende).

Datos clínicos: antecedentes de episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica, riesgo suicida (como variable categórica) presencia de trastorno de ansiedad generalizada, episodio de hipomanía, y calidad de vida.

Uso de servicios: encuesta de adherencia a fármacos (SMAQ), encuesta sobre uso de servicio. Además de la satisfacción con los servicios recibidos.

6.5 Análisis estadísticos

Se efectuó análisis de estadística descriptiva para las variables ingresadas, se analizaron las variables continuas mediante la prueba t de Student (con distribución normal) o la U de Mann Withney (sin distribución normal). Para las variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher.

Se realizaron análisis univariados entre la variable respuesta (buena respuesta a tratamiento y las variables independientes que fueron consideradas de la literatura revisada, que incluyó variables sociodemográficas, clínicas, de calidad de vida y uso de servicio. Se trabajó con un nivel de significación estadística del 25% (valor de $p < 0,25$) para determinar el umbral de ingreso. Se utilizó este nivel de significación, ya que un valor más restrictivo de p pudo dejar fuera variables importantes para el modelo. Luego, todas las variables que resultaron significativas en el análisis univariado ($p < 0,25$), fueron ingresadas al modelo multivariado de regresión logística, utilizando una técnica de selección *stepwise backwards* para obtener el modelo más válido y parsimonioso. Finalmente, se usó la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar la calibración, o el grado de coincidencia entre la probabilidad predicha y la observada, y la validez a través de la capacidad discriminativa, que habitualmente se evalúa usando el área bajo la curva ROC para determinar el grado en que el modelo distingue entre los pacientes que tienen buena respuesta al tratamiento en comparación con los que obtuvieron mala respuesta⁽¹³¹⁾.

Se construyó un score de predicción de respuesta a tratamiento para los 3 y para los 6 meses de seguimiento.

Los scores fueron construidos como una combinación lineal entre las medidas que aporte el paciente y coeficientes obtenidos a través de la regresión logística que pronostica buena respuesta. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa Stata 14.0.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Se consideró la aprobación del comité de ética del proyecto original, en el cual, en cada centro, el médico a cargo del Programa de Salud Mental invitaba a pacientes entre 18 y 70 años con diagnóstico de depresión que cumplieran los criterios para un episodio depresivo según la Guía Clínica de Depresión en personas de 15 años y más⁽⁶³⁾ a participar en el estudio. Si los pacientes aceptaban, se llevaba a cabo el procedimiento del consentimiento informado previamente aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y del Servicio de Salud Regional correspondiente.

La alumna fue inscrita ante el CONICYT como tesista doctoral del proyecto FONDECYT N°.1100205. Se adjunta en anexo 2, la resolución de la aprobación del comité de ética del proyecto original, junto al consentimiento informado y en el anexo 3 la inscripción de la tesista en el proyecto ante el CONICYT.

8. RESULTADOS

8.1 Antecedentes sociodemográficos

La muestra estuvo constituida por 111 pacientes deprimidos que ingresaron al programa colaborativo para el tratamiento de la depresión. La distribución de las variables muestra que la mayoría de los participantes eran mujeres (89,2%), cuyo promedio de edad fue de 40,6 años (Desviación Estándar DE 12,6) con un rango de edad entre 18 y 65 años, más de la mitad eran casadas y dueñas de casa, y el 37,2% tenían escolaridad media incompleta (Tabla 1). A partir de la variable estado civil se reagrupó en estar aparejado o no, siendo el 57,7% de la muestra aparejado.

Tabla 1. Antecedentes sociodemográficos de la muestra (N=111)		
Variable		Valores^a
Sexo	Mujer	99 (89,2)
	Hombre	12 (10,8)
Edad (años)		40,6 (12,6) Rango (18-65)
Estado civil	Soltero	27 (24,3)
	Casado	55 (49,6)
	Conviviente	9 (8,1)
	Anulado	15 (13,5)
	Viudo	5 (4,5)
Tiene pareja	Si	64 (57,7)
	No	47 (42,3)
Nivel educacional	Analfabeta	4 (3,5)
	Básica incompleta	25 (23,0)
	Básica completa	13 (11,5)
	Media incompleta	41 (37,2)
	Media completa	13 (11,5)
	Superior	15 (13,3)
Años de estudio		9,5 (3,9)
Caracterización económica	Dueña/o de casa	62 (56,4)
	Estudiante	4 (3,6)
	Trabajador/a	34 (30,9)
	Cesante	8 (7,3)
	Jubilado/pensionado	2 (1,8)
Hospital	Norte	33 (29,7)
	Centro	35 (31,5)
	Sur	43 (38,7)
^a Valores son n (%) o media (SD).		

8.2 Antecedentes clínicos

Los datos señalan que cifras cercanas a un 40% de los pacientes tenían antecedentes personales y familiares de depresión. Según los criterios diagnósticos del MINI, el 66,7% tenía un trastorno de ansiedad generalizada, y un 33,3% presentaba un riesgo suicida alto. Cerca de un 15% tenía antecedentes de bipolaridad (episodio de manía o hipomanía) (Tabla 2).

Tabla 2. Antecedentes clínicos de la muestra (N=111)		
Variable		Valores^a
Depresión previa	Si	44 (39,6)
	No	67 (60,4)
Familiar con depresión	Si	48 (43,2)
	No	59 (53,2)
	No sabe	4 (3,6)
Ansiedad generalizada	Si	74 (66,7)
	No	37 (33,3)
Antecedentes de Bipolaridad	No tiene	94 (85,5)
	Si	16 (14,6)
Riesgo suicida	Sin riesgo	26 (23,4)
	Bajo	32 (28,8)
	Moderado	16 (14,4)
	Alto	37 (33,3)
Puntaje de riesgo suicida		9,24 (10,1)
^a Valores son n (%) o media (SD).		

8.3 Calidad de Vida

De las dimensiones evaluadas en la calidad de vida destaca que están cercanas a los 50 puntos de 100. La más afectada corresponde al funcionamiento emocional es decir, a los problemas con el trabajo u otras actividades diarias como consecuencias de problemas emocionales, alcanzando solo los 23,9, de un total de 100 puntos (Tabla 3).

Tabla 3. Calidad de Vida	
Variable^a	Valores^b
Funcionamiento físico	58,1 (27,4)
Rol en el funcionamiento emocional	23,9 (35,3)
Funcionamiento social	48,5 (12,2)
Dolor corporal	57,1 (28,3)
Salud Mental	43,7 (16,1)
Vitalidad	53,5 (14,6)
Percepción de salud general	59,7 (13,8)
^a Dimensiones de calidad de vida del SF-36, 0-100, 0 peor calidad de vida, 100 mejor calidad de vida.	
^b Valores media (SD).	

8.4 Uso de servicios

En cuanto al uso de servicio a los 3 meses de seguimiento destaca que cerca del 25% de los pacientes han consultado al menos 1 vez por su depresión. Cerca de un 20% consultó a médico por otras causas. Destaca que 33% ha asistido entre 1 a 2 sesiones durante los últimos 3 meses. El 72% usaba fármacos para su depresión (Tabla 4). A los seis meses estas cifras disminuyen (Tabla 5).

Tabla 4. Uso de servicios a los 3 meses		
Variable	Valores^a	
Consultas medico por depresión	0-1	24 (24,24)
	2	34 (34,34)
	3	20 (20,20)
	4 o más	21 (21,21)
Consulta médico por otras causas	0	61 (61,62)
	1	19 (19,19)
	2	9 (9,09)
	3	10 (10,10)
Consulta psicólogo	0	25 (25,25)
	1-2	33 (33,67)
	3-4	23 (23,47)
	5-6	18 (18,37)
Uso de fármaco	No	28 (27,45)
	Si	74 (72,55)
^a Valores n (%)		

Tabla 5. Uso de servicios a los 6 meses		
Variable	Valores^a	
Consultas médico por depresión	0-1	15 (17,05)
	2	17 (19,32)
	3	19 (21,59)
	4 o más	37 (42,05)
Consulta médico por otras causas	0	56 (63,64)
	1	7 (7,95)
	2	14 (15,91)
	3-4	11 (12,50)
Consulta psicólogo	0	16 (18,18)
	1-2	24 (27,27)
	3-4	20 (22,73)
	5-6	16 (18,18)
	7 o más	12 (13,64)
Uso de fármaco	No	33 (35,87)
	Si	59 (64,1)
^a Valores n (%)		

8.5 Satisfacción usuaria

Se evaluó la satisfacción usuaria con el tratamiento recibido, destacando que tanto la evaluación del tratamiento, el personal profesional y la atención de otros no profesionales, presentan evaluaciones buenas o muy buenas. El 69% evaluó el tratamiento como bueno o muy bueno. (Tablas 6 y 7)

Tabla 6. Satisfacción usuaria a los 3 meses

	Evaluación del tratamiento	Evaluación del lugar	Trato del personal y atención profesional	Trato de otros en la atención (no profesional)
Muy malo	3 (3,26)	2(1,98)	2 (1,98)	3 (2,97)
Malo	1 (1,09)	0	0	2 (1,98)
Suficiente	4 (4,35)	0	0	6 (5,94)
Más que Suficiente	4 (4,35)	7 (6,93)	4 (3,96)	12 (11,88)
Regular	11 (11,96)	18 (17,82)	11 (10,89)	21 (20,79)
Bueno	25 (27,17)	25 (24,75)	15 (14,85)	12 (11,88)
Muy Bueno	44 (47,83)	47 (46,53)	69 (68,32)	45 (44,5)
^a Valores n (%)				

Tabla 7. Satisfacción usuaria a los 6 meses

	Evaluación del tratamiento	Evaluación del lugar	Trato del personal y atención profesional	Trato de otros en la atención (no profesional)
Muy malo	3 (3,26)	2(2,17)	1 (1,09)	3 (3,26)
Malo	1 (1,09)	0	1 (1,09)	3 (3,26)
Suficiente	4 (4,35)	3 (3,26)	0	3 (3,26)
Más que Suficiente	4 (4,36)	6 (6,52)	2 (2,17)	9 (9,78)
Regular	11 (11,96)	9 (9,78)	11 (11,96)	11 (11,96)
Bueno	25 (27,17)	24 (26,09)	9 (9,78)	20 (21,74)
Muy Bueno	44 (47,83)	47(51,09)	68 (73,91)	43 (46,74)
^a Valores n (%)				

8.6 Adherencia a tratamiento farmacológico

En cuanto a la adherencia a tratamiento farmacológico fue medido con SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*). A los 3 meses fue de 73% y a los 6 meses de 61,2%.

8.7 Variable resultado

8.7.1 Puntaje en Inventario de Depresión de Beck

En el diagnóstico basal, los pacientes obtuvieron una media de puntaje de 29,4 (DE 8,8) en el Inventario de Depresión de Beck (BDI). Tres meses después de ingresar al estudio la puntuación media en el BDI fue 18,0 (DE 11,9) y a los seis meses de seguimiento la puntuación media en el BDI había disminuido a 14,5 (DE 12,1) (Tabla 8).

Tabla 8. Puntaje obtenido por la muestra en BDI^a, basal y seguimiento		
Tiempo	N	Puntajes^b
Basal	111	29,4 (8,8)
3 meses	104	18,0 (11,9)
6 meses	98	14,6 (12,1)

^aInventario de Depresión de Beck; ^bPuntajes son media (SD).

Al evaluar la variable principal como variable categórica se observa que el 17,1% corresponde a depresiones leves, el 31,5% a depresión moderada y 51,4% a depresión grave.

8.8 Respuesta a tratamiento

Habiéndose definido como respuesta a tratamiento una reducción del 50% en el puntaje BDI, a los tres meses 62 pacientes (59,6%) cumplieron con el criterio de respuesta, y 45 (45,9%) lo hicieron a los seis meses.

8.8.1 Respuesta a tratamiento a los 3 meses

Aquellas variables que resultaron significativas ($p < 0,25$) en los análisis simples de regresión logística, considerándose candidatas para el modelo predictivo de respuesta a tratamiento a los 3 meses, fueron: 1) estado civil de conviviente; 2) estado civil de viudo; 3) el puntaje del riesgo suicida; 4) el tener pareja; 5) seis ítems del SF-36 (3b, 3f, 6, 9e, 9g y 9g); y 6) cuatro ítems del BDI (6, 10, 18 y 19).

Las variables candidatas fueron ingresadas a análisis múltiple de regresión logística y sometidas a un proceso de selección automatizado mediante la técnica del *stepwise backwards*, considerándose un nivel de significancia de $p < 0,05$. El modelo de regresión logística múltiple resultante describe las variables que mejor predicen, en su conjunto, la respuesta a tratamiento a los 3 meses.

Las siguientes variables forman parte de este modelo predictivo, el cual se describe en la Tabla 9:

1. Ítem 3b del SF-36: “¿Su estado de Salud actual lo limita para realizar esfuerzos moderados (mover una mesa, barrer, usar la aspiradora, caminar más de 1 hora)? Si es así, ¿Cuánto lo limita?”
2. Ítem 9f del SF-36: “Durante el último mes, ¿Cuánto tiempo se sintió desanimada y triste?”
3. Ítem 9g del SF-36: “Durante el últimos mes, ¿Cuánto tiempo se sintió agotada?”

4. Ítem 10 del BDI: “Durante *la última semana, incluido el día de hoy: Acerca de períodos de llanto, tu dirías qué*” (Consulta por la frecuencia de esta conducta).

Todas las variables incluidas en este modelo fueron recodificadas para que un mayor puntaje representara una mayor probabilidad de respuesta a tratamiento.

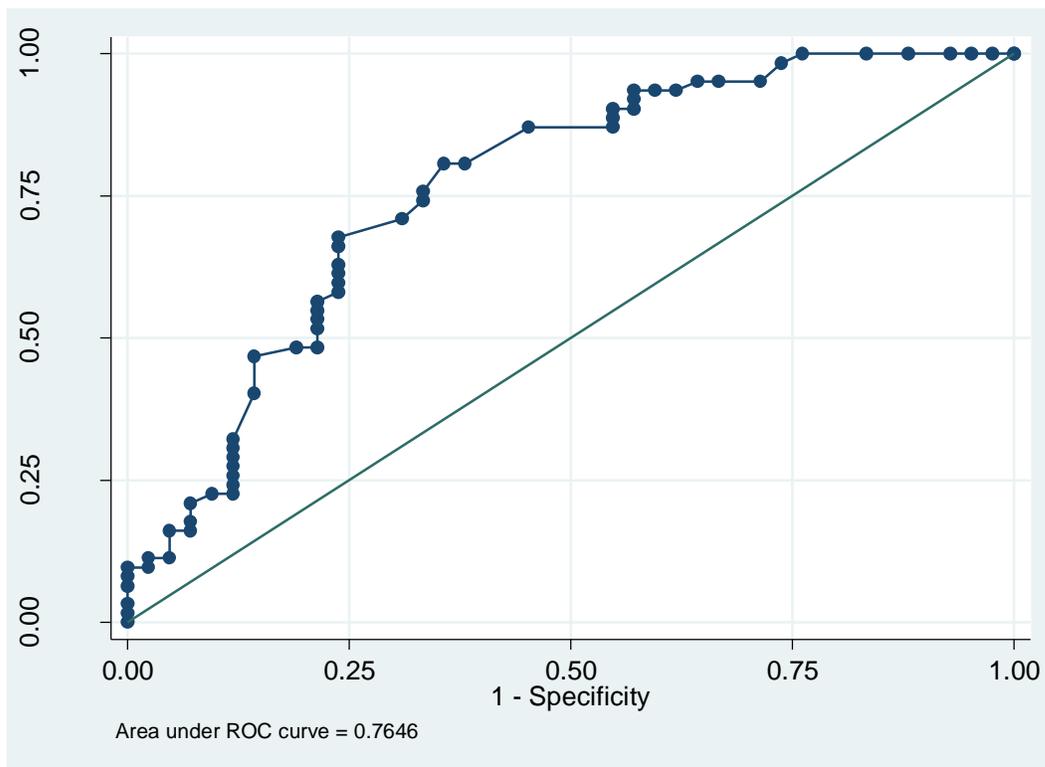
Tabla 9. Modelo predictivo de respuesta a tratamiento a los 3 meses. (N=104)					
	Coeficiente	OR ^a	<i>p-value</i>	IC 95% ^b	
				Inferior	Superior
SF-36: 3b ^c	0,90	2,44	0,027	0,22	1,57
SF-36: 9f ^c	0,90	2,44	0,003	0,28	1,50
SF-36: 9g ^c	0,81	2,24	0,003	0,30	1,31
BDI: 10 ^d	0,78	2,17	0,020	0,10	1,45
Constante	-7,70	0,000452	0,002	1,29	5,86
^a Odds Ratio; ^b Intervalo de Confianza al 95% para el Coeficiente; ^c Ítem del Cuestionario de Salud SF-36; ^d Ítem del Inventario de Depresión de Beck.					

Manteniendo valores constantes en el resto de las variables del modelo, se puede observar que en el caso de: 1) el ítem 3b del SF-36, por cada punto adicional en este ítem (mayor limitación para realizar esfuerzos moderados), la chance de respuesta a los 3 meses versus los que no responden es 2,44 veces mayor 2) el ítem 9f del SF-36, por cada punto adicional en este ítem (mayor desánimo y tristeza), la probabilidad de respuesta a los 3 meses versus los que no responden es 2,44 veces mayor; 3) el ítem 9g del SF-36, por cada punto adicional en este ítem (menor sensación de agotamiento), la probabilidad de respuesta versus los que no responden es 2,24 veces mayor; y 4) el ítem 10 del BDI, por cada punto adicional

en este ítem (llanto menos frecuente), la probabilidad de respuesta versus los que no responden es 2,17 veces mayor.

El modelo predictivo de respuesta a tratamiento a los tres meses exhibe una capacidad discriminante adecuada (Área bajo la curva ROC = 0,7646; Figura 1), y el desajuste entre la probabilidad predicha y la observada no es significativa (Hosmer-Lemeshow p-value= 0,92), sugiriendo que el modelo está bien calibrado.

Figura 1. Capacidad de discriminación del modelo predictivo a los 3 meses.



Al ajustar por la prevalencia del evento a los tres meses en la muestra (59,6% de pacientes con respuesta a tratamiento), el modelo es capaz de clasificar correctamente a un 71,2%. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del modelo se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del modelo, incorporando prevalencia del evento en la muestra.				
	S ^a	E ^b	VPP ^c	VPN ^d
Modelo predictivo	67,7	76,2	80,8	61,5
^a Sensibilidad; ^b Especificidad; ^c Valor predictivo positivo; ^d Valor predictivo negativo.				

Entre aquellos que responden a los tres meses el modelo es capaz de clasificar correctamente al 67,7% (sensibilidad); entre aquellos que no responden a los tres meses el modelo es capaz de clasificar correctamente al 76,2% (especificidad); VPP: se observó una respuesta a tratamiento en el 80,8% de los casos en los que el modelo realizó tal predicción; VPN: se observó una no respuesta a tratamiento en el 61,5% de los casos en que el modelo realizó tal predicción.

A partir de estos datos, se desarrolló un puntaje predictivo para respuesta a tratamiento a los 3 meses. Considerando los datos en la Tabla 9, la ecuación de regresión logística del modelo (Figura 2) permite agregar los datos de cada observación para estimar la probabilidad de ocurrencia de la variable de interés en cada uno de los sujetos.

Figura 2. Ecuación de regresión logística del modelo predictivo a los 3 meses.*

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4$$

**Nota de la figura* p = probabilidad de respuesta a los 3 meses; $\ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$ = logaritmo natural del Odds Ratio de respuesta a los tres meses; β_0 = coeficiente de la constante; β_1 = coeficiente de regresión para ítem 3b del SF-36; X_1 = valor que adquiere el ítem 3b del SF-36 en una de las observaciones; β_2 = coeficiente de regresión para ítem 9f del SF-36; X_2 = valor que adquiere el ítem 9f del SF-36 en una de las observaciones; β_3 = coeficiente de regresión para ítem 9g del SF-36; X_3 = valor que adquiere el ítem 9g del SF-36 en una de las observaciones; β_4 = coeficiente de regresión para ítem 10 del BDI; X_4 = valor que adquiere el ítem 10 del BDI en una de las observaciones.

Adicionalmente, se estableció como punto de corte el valor que arrojó la combinación de la mejor especificidad (76,19%) y mejor sensibilidad (67,74%). De esta forma se obtuvo un punto de corte de 0,63 indicando que aquellos puntajes iguales o mayores a este determinarán respuesta a tratamiento a los 3 meses.

8.8.2 Respuesta a tratamiento a los 6 meses

Aquellas variables que resultaron significativas ($p < 0,25$) en los análisis simples de regresión logística, fueron consideradas candidatas para el modelo predictivo de respuesta a tratamiento a los 6 meses: 1) edad; 2) estado civil de anulado/separado; 3) hospital de la zona centro; 4) riesgo suicida moderado; 5) hipomanía anterior; 6) once ítems del SF-36 (3b, 3f, 3g, 3h, 5b, 8, 9d, 9f, 9g, 9h y 11d); 7) ocho ítems del BDI (1, 2, 10, 11, 13, 16, 18 y 19). Las variables candidatas fueron ingresadas a análisis múltiple de regresión logística y sometidas a un proceso de selección automatizado mediante la técnica del stepwise bidireccional, considerándose un nivel de significancia de $p < 0,05$. El modelo de regresión logística múltiple resultante describe las variables que mejor predicen, en su conjunto, la respuesta a tratamiento a los 6 meses.

Las siguientes variables forman parte de este modelo predictivo, el cual se describe en la Tabla 11:

1. Ítem 3f del SF-36: *“¿Su estado de Salud actual lo limita para agacharse o arrodillarse? Si es así, ¿Cuánto lo limita?”*
2. Ítem 9f del SF-36: *“Durante el último mes, ¿Cuánto tiempo se sintió desanimada y triste?”*
3. Ítem 9g del SF-36: *“Durante el últimos mes, ¿Cuánto tiempo se sintió agotada?”*
4. Ítem 11d del SF-36: *“¿Para Ud. qué tan cierto o falso son estas afirmaciones respecto a su Salud: “Mi salud es excelente”?”*.
5. Ítem 18 de la Escala de BECK *“Acerca de tu apetito, tú dirías que”*:

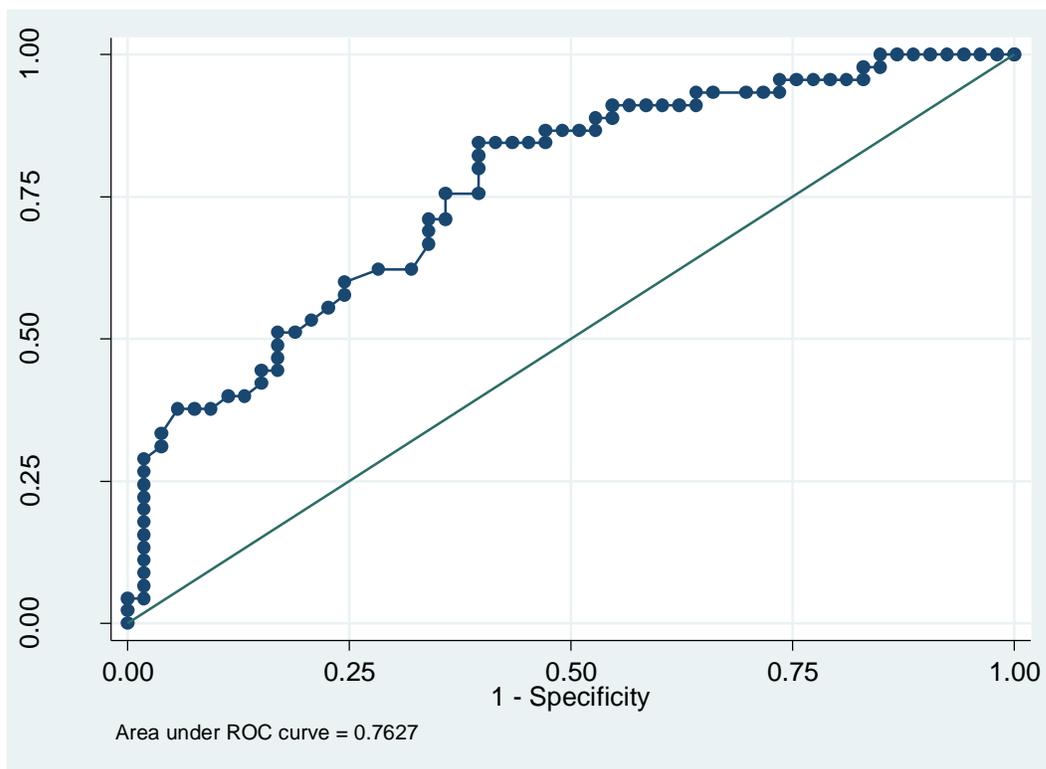
Todas las variables incluidas en este modelo fueron recodificadas para que un mayor puntaje representara una mayor respuesta a tratamiento.

Tabla 11. Modelo predictivo de respuesta a tratamiento a los 6 meses. (N=98)					
	Coeficiente	OR ^a	p-value	IC 95% ^b	
				Inferior	Superior
SF-36: 3f ^c	0,45	1,57	0,11	-0,10	1,01
SF-36: 9f ^c	0,69	1,99	0,01	0,14	1,24
SF-36: 9g ^c	0,90	2,45	0,00	0,33	1,46
SF-36: 11d ^c	0,78	2,19	0,01	0,18	1,39
BDI 18	0,29	1,33	0,21	-0,16	0,74
Constante	-9,77	0,00	0,00	-14,80	-4,74
^a Odds Ratio; ^b Intervalo de Confianza al 95% para el Coeficiente; ^c Ítem del Cuestionario de Salud SF-36.					

Manteniendo valores constantes en el resto de las variables del modelo, se puede observar que en el caso de: 1) el ítem 3f del SF-36, por cada punto adicional en este ítem (mayor limitación para agacharse o arrodillarse), la probabilidad de respuesta a los 6 meses **versus los que no responden es 1,57 veces mayor**, 2) el ítem 9f del SF-36, por cada punto adicional en este ítem (mayor desánimo y tristeza), la probabilidad de respuesta a los 6 meses **versus los que no responden es 1,99 veces mayor**; 3) el ítem 9g del SF-36, por cada punto adicional en este ítem (menor sensación de agotamiento), la probabilidad de respuesta **versus los que no responden es 2,45 veces mayor**; 4) el ítem 11d del SF-36, por cada punto adicional en este ítem (peor percepción de salud general), la probabilidad de respuesta **versus los que no responden es 2,19 veces mayor**; 5) el ítem 18 del BDI, por cada punto adicional en esta pregunta (más apetito), la probabilidad de respuesta **versus los que no responden es 1,33 veces mayor**.

El modelo predictivo de respuesta a tratamiento a los seis meses tiene una capacidad discriminante adecuada (Área bajo la curva ROC = 0,7627; Figura 3), y el desajuste entre la probabilidad predicha y la observada no es significativa (Hosmer-Lemeshow p-value= 0,22), sugiriendo que el modelo está bien calibrado.

Figura 3. Capacidad de discriminación del modelo predictivo a los 6 meses.



Al ajustar por la prevalencia del evento a los seis meses en la muestra (45,9% de pacientes con respuesta a tratamiento), el modelo es capaz de clasificar correctamente a un 67,35% de los casos. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del modelo se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del modelo, incorporando prevalencia del evento en la muestra.				
	S ^a	E ^b	VPP ^c	VPN ^d
Modelo predictivo	75,6%	60,4	61,8	74,4
^a Sensibilidad; ^b Especificidad; ^c Valor predictivo positivo; ^d Valor predictivo negativo.				

Entre aquellos que responden a los seis meses el modelo es capaz de clasificar correctamente al 75,6% de los casos(sensibilidad); entre aquellos que no responden a los seis meses el modelo es capaz de clasificar correctamente al 60,4% de los casos (especificidad); VPP: se observó una respuesta a tratamiento en el 61,8% de los casos en los que el modelo realizó tal predicción; VPN: se observó una no respuesta a tratamiento en el 74,4% de los casos en que el modelo realizó tal predicción.

A partir de estos datos, se desarrolló un puntaje predictivo para respuesta a tratamiento a los 6 meses. Considerando los datos en la Tabla 11, la ecuación de regresión logística del modelo (Figura 4) permite agregar los datos de cada observación para estimar la probabilidad de ocurrencia de la variable de interés en cada uno de los sujetos.

Figura 4. Ecuación de regresión logística del modelo predictivo a los 6 meses.*

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5$$

*Nota de la figura: p = probabilidad de respuesta a los 6 meses; $\ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$ = logaritmo natural del Odds

Ratio de respuesta a los seis meses; β_0 = coeficiente de la constante; β_1 = coeficiente de regresión para ítem 3f del SF-36; X_1 = valor que adquiere el ítem 3f del SF-36 en una de las observaciones; β_2 = coeficiente de regresión para ítem 9f del SF-36; X_2 = valor que adquiere el ítem 9f del SF-36 en una de las observaciones; β_3 = coeficiente de regresión para ítem 9g del SF-36; X_3 = valor que adquiere el ítem 9g del SF-36 en una de las observaciones; β_4 = coeficiente de regresión para ítem 11d del SF-36; X_4 = valor que adquiere el ítem 11d del SF-36 en una de las observaciones. β_5 = coeficiente de regresión para ítem 18 de la escala de Beck; X_5 = valor que adquiere el ítem 18 del BDI en una de las observaciones

Se estableció como punto de corte el valor que arrojó la combinación de la mejor especificidad (75,5%), y luego mejor sensibilidad (60%). De esta forma se obtuvo un punto de corte mayor o igual a 0,53 indicando que aquellos puntajes iguales o mayores a este determinarán respuesta a tratamiento a los 6 meses.

8.9 Construcción del score

Se construyó un score de predicción de respuesta a tratamiento a los 3 y 6 meses de seguimiento.

Los scores fueron construidos como una combinación lineal entre las medidas que aporte el paciente y coeficientes obtenidos a través de la regresión logística que pronostica buena respuesta.

Para ello se aplicó la siguiente fórmula

$$\text{discrim} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 - \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) \neq 0$$

A los 3 meses el score estuvo constituido por: el coeficiente de la constante más la sumatoria de los productos entre β_1 = coeficiente de regresión para ítem 3b del SF-36; X_1 = valor que adquiere el ítem 3b del SF-36 en una de las observaciones; β_2 = coeficiente de regresión para ítem 9f del SF-36; X_2 = valor que adquiere el ítem 9f del SF-36 en una de las observaciones; β_3 = coeficiente de regresión para ítem 9g del SF-36; X_3 = valor que adquiere el ítem 9g del SF-36 en una de las observaciones; β_4 = coeficiente de regresión para ítem 10 del BDI; X_4 = valor que adquiere el ítem 10 del BDI en una de las observaciones, menos el logaritmo natural de la probabilidad predicha con una sensibilidad de 67,74% y especificidad 76,19%. Si el discriminador es mayor que cero, los factores predicen una buena a respuesta a tratamiento a los 3 meses de seguimiento.

Score de respuesta a tratamiento en base a los resultados de seguimiento a los 3 meses

Item	Descripción	Valores
3b del SF36	<i>“¿Su estado de Salud actual lo limita para realizar esfuerzos moderados (mover una mesa, barrer, usar la aspiradora, caminar más de 1 hora)? Si es así, ¿Cuánto lo limita?”</i>	1 a 3
9f del SF36	<i>“Durante el último mes, ¿Cuánto tiempo se sintió desanimada y triste?”</i>	1 a 6
9g del SF36	<i>“Durante el últimos mes, ¿Cuánto tiempo se sintió agotada?”</i>	1 a 6
10 del BECK	<i>“Durante la última semana, incluido el día de hoy: Acerca de períodos de llanto, tu dirías qué” (Consulta por la frecuencia de esta conducta).</i>	0 a 3

Score de respuesta a tratamiento en base a los resultados de seguimiento a los 6 meses

Item	Descripción	Valores
3f del SF36	<i>“¿Su estado de Salud actual lo limita para agacharse o arrodillarse? Si es así, ¿Cuánto lo limita?”</i>	1 a 3
9f del SF36	<i>“Durante el último mes, ¿Cuánto tiempo se sintió desanimada y triste?”</i>	1 a 6
9g del SF36	<i>“Durante el último mes, ¿Cuánto tiempo se sintió agotada?”</i>	1 a 6
11d del SF36	<i>“¿Para Ud. qué tan cierto o falso son estas afirmaciones respecto a su Salud: “Mi salud es excelente”?”</i>	1 a 5
18 del BECK	<i>“Acerca de la disminución de tu apetito, tú dirías que”:</i>	0 a 3

Se realizó una prueba con datos obtenidos de 2 id, que fueron elegidos al azar (Tabla 13 y 14).

Tabla 13. Score 3 meses con valores id 16

Variables	Coeficiente	valor usuario	coef*valor usuario	Valores
SF3b	0,9	1	0,9	1 a 3
SF9f	0,9	3	2,7	1 a 6
SF9g	0,81	2	1,62	1 a 6
BDI10	0,78	2	1,56	0 a 3
constante	-7,7	1	-7,7	
			(a)-0,92	(a)Sumatoria coef*valor usuario
P (sensibilidad de 67,74% y especificidad 76,19%)		(P) 0,6323		
Discriminador ((a)-Ln (p/(1-p)))		-1,462096577 Mala respuesta	Si discriminador: Es mayor a 0 Buena respuesta Es menor a 0 mala respuesta	

Tabla 14. Score 3 meses con valores id 32

Variables	Coeficiente	valor usuario	coef*valor usuario	Valores
SF3b	0,9	3	2,7	1 a 3
SF9f	0,9	6	2,7	1 a 6
SF9g	0,81	6	2,43	1 a 6
BDI10	0,78	3	0,78	0 a 3
constante	-7,7	1	-7,7	
			(a)0,91	(a)Sumatoria coef*valor usuario
P (sensibilidad de 67,74% y especificidad 76,19%)		(P) 0,6323		
Discriminador ((a)-Ln (p/(1-p)))		0,36790342 Buena respuesta	Si discriminador: Es mayor a 0 Buena respuesta Es menor a 0 mala respuesta	

A los 6 meses el score estuvo constituido por: β_0 = coeficiente de la constate; más la sumatoria de los productos entre β_1 = coeficiente de regresión para ítem 3f del SF-36; X_1 = valor que adquiere el ítem 3f del SF-36 en una de las observaciones; β_2 = coeficiente de regresión para ítem 9f del SF-36; X_2 = valor que adquiere el ítem 9f del SF-36 en una de las

observaciones; β_3 = coeficiente de regresión para ítem 9g del SF-36; X_3 = valor que adquiere el ítem 9g del SF-36 en una de las observaciones; β_4 = coeficiente de regresión para ítem 11d del SF-36; X_4 = valor que adquiere el ítem 11d del SF-36 en una de las observaciones y . β_5 = coeficiente de regresión para ítem 18 de la escala de Beck; X_5 = valor que adquiere el ítem 18 del BDI en una de las observaciones menos el logaritmo natural de la probabilidad predicha con una sensibilidad de 60% y especificidad 75,5%. Si el discriminador es mayor que cero, los factores predicen una buena a respuesta a tratamiento a los 6 meses de seguimiento.

Se realizó una prueba con datos obtenidos de 2 id, que fueron elegidos al azar al azar (Tabla 15 y 16).

Tabla 15. Score 6 meses id 8

Variabes	Coeficiente	valor usuario	coef*valor usuario	Valores
SF3f	0,45	3	1,36	1 a 3
SF9f	0,69	4	2,75	1 a 6
SF9g	0,90	2	1,79	1 a 6
SF11d	0,78	4	3,14	1 a 5
BDI 18	0,29	3	0,86	0 a 3
_cons	-9,77	1	-9,77	
			(a) 0,13	Sumatoria coef*valor usuario
P (sensibilidad de 60% y especificidad 75,5%)		(P)0,53		
Discriminador		0,0216 (a)-Ln (p/(1-p))	Si discriminador Es mayor a 0 Buena respuesta Es menor a 0 mala respuesta	

Tabla 12. Score 6 meses id 76

VARIABLES	Coeficiente	valor usuario	coef*valor usuario	Valores
SF3f	0,45	1	0,45	1 a 3
SF9f	0,69	3	2,06	1 a 6
SF9g	0,90	3	2,69	1 a 6
SF11d	0,78	5	3,92	1 a 5
BDI 18	0,29	1	0,29	0 a 3
_cons	-9,77	1	-9,77	
			(a)-0,357	Sumatoria coef*valor usuario
P (sensibilidad de 60% y especificidad 75,5%)		(P)0,5276		
Discriminador		-0,467 (a)-Ln (p/(1-p))	Si discriminador Es mayor a 0 Buena respuesta Es menor a 0 mala respuesta	

8.10 Homogeneidad de la muestra

Dado que las variables sociodemográficas no lograron ingresar al modelo predictivo, se evaluó si la homogeneidad de la muestra alteraba la respuesta a tratamiento. Para ello se evaluaron las variables sexo, edad y años de escolaridad de los pacientes de la muestra.

La distribución de la muestra, estuvo constituida casi un 90% de mujeres y 10% de hombres. Se evaluó si el score predice respuesta de igual manera en hombres y mujeres. Para ello se evaluó si el score de los 3 y 6 meses predice la probabilidad de ser hombre o mujer. Los resultados mostraron que el score no discrimina el ser hombre o mujer, por lo que el score a los 3 meses permite predecir respuesta tanto en hombres como mujeres (área bajo la curva de ROC 0,59) con IC entre 0,372-0,811 a los 3 meses y (área bajo la curva de ROC 0,41) con IC entre 0,204- 0,634 a los 6 meses (Figura 5y 6).

Figura 5. Capacidad de discriminación de ser hombre o mujer del modelo predictivo a los 3 meses.

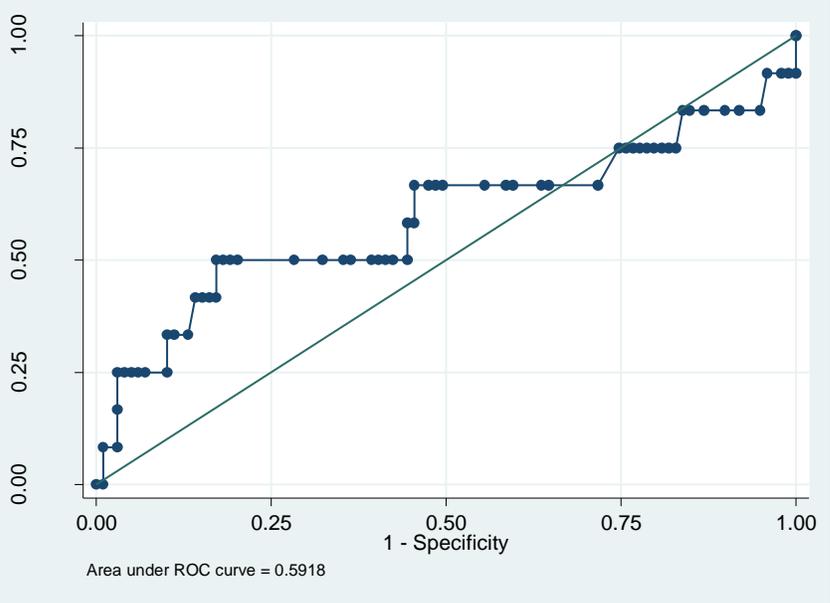
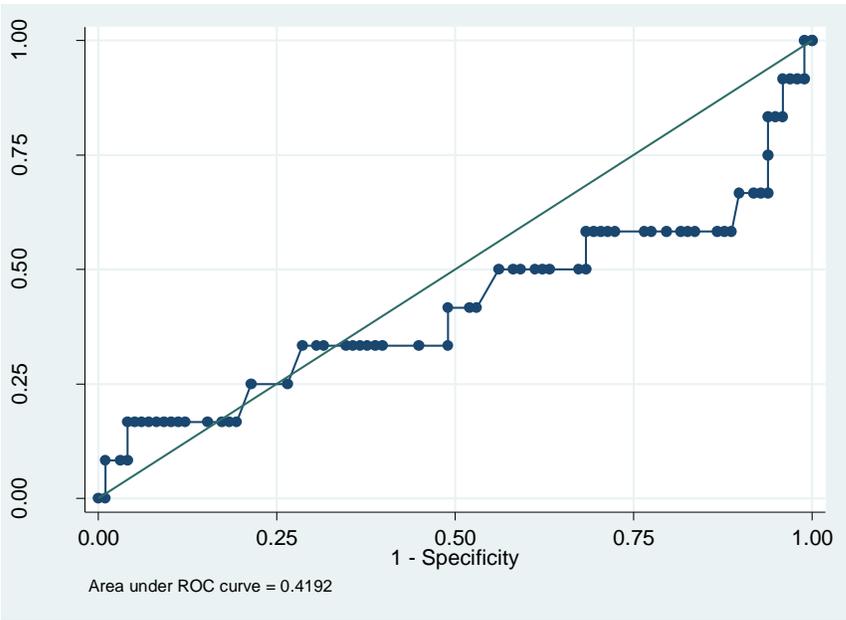


Figura 6. Capacidad de discriminación de ser hombre o mujer del modelo predictivo a los 6 meses.



Además se evaluó con el test de *Kolmogorov Smirnov* las distribuciones de probabilidades entre hombres y mujeres a los 3 y 6 meses las cuales no tuvieron diferencias significativas (p value =0,275) para los 3 meses y (p value =0,199) a los 6 meses.

En cuanto a la edad no hubo correlación entre la edad y el score, por lo que el score puede predecir respuesta en todas las edades tanto a los 3 meses (p=0,5838), como a los 6 meses (p=0,6431). Además no hubo correlación entre el score y los años de escolaridad de los pacientes tanto a los 3 meses (p=0,1187), como a los 6 meses (p=0,2980). Por lo que el score puede ser utilizado independiente la escolaridad de los pacientes

9. DISCUSIÓN

La presente tesis se propuso como objetivo la generación de un modelo predictivo de respuesta a tratamiento de la depresión a través de los datos obtenidos de un estudio de un programa colaborativo a distancia, en hospitales comunitarios en Chile. Para ello, se realizó un análisis secundario de una base de datos generada a partir de un ensayo clínico que buscó probar la efectividad del tratamiento de la depresión. La muestra estuvo constituida por 111 pacientes que participaron en la rama activa del ensayo clínico, al recibir la atención del programa colaborativo. El ensayo clínico consideró escasos criterios de exclusión, lo que permitió incluir personas con comorbilidad psiquiátrica y mayor gravedad de los síntomas, características habituales de los usuarios deprimidos de la atención primaria de salud.

Entre el conjunto de variables candidatas que fueron incluidas en los modelos predictivos de respuesta a tratamiento a los tres y seis meses de seguimiento, algunas variables de calidad de vida (SF-36) y de sintomatología depresiva (BDI), lograron el umbral de significancia estadística suficiente para ser consideradas predictores de respuesta a tratamiento.

Las pruebas estadísticas efectuadas para evaluar la validez interna de los modelos predictivos demostraron que, tanto a los tres como a los seis meses, presentaron una capacidad discriminante adecuada y una buena bondad de ajuste. Adicionalmente, considerando la prevalencia de respuesta a tratamiento en ambos períodos, el conjunto de variables incluidas en los modelos es capaz de clasificar correctamente a cerca del 70% de la muestra.

Se elaboró una herramienta a través de un puntaje (score) que pudiese discriminar aquellos sujetos que tendrán buena o mala respuesta al tratamiento de la depresión, en base a las preguntas del BDI y SF-36 que ingresaron al modelo predictivo.

Este es un primer intento de contar con una herramienta de fácil acceso y aplicación, para poder predecir respuesta a tratamiento con un programa colaborativo que trató a personas adultas deprimidas en el nivel primario de atención.

Finalmente, se probó si la relativa homogeneidad clínica de la muestra afectaba el desempeño de los modelos predictivos confeccionados, sin encontrarse diferencias significativas según sexo, edad o escolaridad de los pacientes. Lo anterior demuestra la estabilidad y aplicabilidad de esta herramienta a distintos tipos de pacientes.

Respecto de la interpretación de los coeficientes en el modelo predictivo, cabe mencionar que una mayor limitación para realizar esfuerzos físicos moderados o para agacharse/arrodillarse, un mayor desánimo y tristeza y una peor percepción de salud general, fueron aspectos de la calidad de vida relacionada a la salud física y mental que se encontraron asociados a la respuesta a tratamiento, sugiriendo que un estado de salud general disminuido basalmente, se asociaría a un mejor pronóstico de respuesta a tratamiento.

Aun cuando ninguna de las dimensiones de la calidad de vida han sido consideradas en la evaluación de la respuesta al tratamiento para la depresión, ⁽¹³⁰⁾ la evidencia ha demostrado que la depresión y la calidad de vida se encuentran fuertemente asociadas^(132,133) y que una peor calidad de vida vendría precedida de una mayor intensidad de los síntomas depresivos⁽¹³⁴⁾.

En Chile se ha documentado que durante los episodios depresivos los pacientes experimentan dificultad en realizar actividades físicas, bajos niveles de energía, mala

percepción de salud, problemas en la interacción social, en el trabajo y en el manejo doméstico⁽¹³⁵⁾, y que las dimensiones “rol emocional”, “rol físico” y “vitalidad” resultan ser las más afectadas en mujeres deprimidas en el posparto⁽¹³⁰⁾. **Por lo tanto, es plausible que la alteración de la calidad de vida no sea más que una consecuencia de la presentación aguda de la enfermedad depresiva, en sujetos con una mayor intensidad de los síntomas, y que estos exhiban un mayor margen de mejoría.** Esto es consistente con el “efecto piso” en que los casos más leves de depresión experimentan menores posibilidades de mejoría relativa⁽¹³⁶⁾ y concordante con la literatura que señala a la gravedad del cuadro depresivo como un factor de respuesta a tratamiento. Sin embargo, para aquellos que presentan una mayor intensidad de sintomatología depresiva y que disminuyen en un 50% los síntomas, no necesariamente implica una mejoría del cuadro clínico. Por esta razón sería importante considerar la remisión de la enfermedad como un criterio para el éxito del tratamiento.^(110,112,118,119) Es probable que estos casos, debido a la evidente manifestación clínica del cuadro, hayan sido correctamente clasificados y se les haya prescrito el debido tratamiento a tiempo, pudiéndose así explicar una reducción de al menos el 50% en la intensidad de los síntomas basales; reflejando las dificultades de los clínicos de atención primaria para detectar formas más leves de depresión⁽¹³⁷⁾. Así mismo, la compleja interacción entre la depresión y las enfermedades crónicas, que afectan de sobremanera la calidad de vida relacionada a la salud, permite hipotetizar que estos pacientes pudieran sufrir de alguna comorbilidad médica⁽¹³⁸⁾, constituyéndose en una población bajo un mayor control/supervisión médica en sus centros de salud, facilitando la detección de síntomas depresivos y la continuidad del tratamiento para la depresión.

Además de las variables discutidas con anterioridad, también se encontraron asociaciones entre la respuesta a tratamiento con una menor sensación de agotamiento (reactivo de calidad de vida relacionada a la salud) y con una menor frecuencia del llanto

(correspondiente a la presentación clínica del cuadro depresivo). La inclusión de estas variables en los modelos predictivos parece contraponerse al resto de factores, sin embargo, este fenómeno pudiera deberse a la heterogeneidad de la depresión.

En este sentido, la fiabilidad de los criterios diagnósticos establecidos para el trastorno depresivo mayor ha sido puesta en duda debido a la variabilidad en la presentación clínica de esta patología: se ha estimado que 1497 combinaciones distintas de síntomas depresivos es un cálculo conservador⁽¹³⁹⁾. Además de la heterogeneidad en los síntomas, existe diversos grupos poblacionales afectados por este trastorno, y de distintas trayectorias del cuadro en el tiempo⁽¹⁴⁰⁾. Esto revela la complejidad inherente a los cuadros depresivos, la misma que ha obstaculizado la identificación de sus mecanismos moleculares subyacentes⁽¹⁴¹⁾, sugiriendo divergencias en la etiología, pronóstico y terapéutica⁽¹⁴²⁾.

En base a estos antecedentes, los instrumentos que se generan en relación a los factores pronósticos de respuesta a tratamiento debiesen ser considerados como un complemento al juicio clínico, y no como determinante del manejo de los pacientes con esta patología.

Más aún, la descripción de algunos síntomas importantes para el diagnóstico de la depresión también ha sido cuestionada. Tal es el caso de síntomas como la “fatiga” o la “pérdida de energía”, cuya conceptualización puede llevar a la consideración de estados psíquicos y neurofisiológicos opuestos como entidades unitarias. Ejemplo de esto es la fatiga hipertónica (exceso de tensión mental e incapacidad para relajarse), la fatiga hipotónica (exceso de propensión a quedarse dormido), la falta de impulsos (tensión mental asociada a una resistencia importante a la iniciación de actividades físicas o mentales), e inhibición de impulsos (completa falta de energía y apatía)⁽⁸⁷⁾. La fatiga hipertónica y la falta de impulsos son más comunes en el trastorno depresivo mayor⁽¹⁴³⁾, y responden de mejor manera a los antidepresivos⁽¹⁴⁴⁾, en cambio la fatiga hipotónica y la inhibición de impulsos pueden ser tratados efectivamente con psicoestimulantes los cuales no tienen la misma

eficacia que los antidepresivos ante las depresiones típicas⁽¹⁴⁵⁾. Debido a lo anterior, es probable que la menor sensación de agotamiento, hallada en los modelos predictivos, retrate estados depresivos que no presentan fatiga hipotónica y/o que no presentan una inhibición marcada de los impulsos, sino que se caracterizan por una mayor “tensión mental” respondiendo a los tratamientos convencionalmente provistos en la atención primaria de salud.

En la misma línea, el valor pronóstico del llanto parece no encontrar sustento en la literatura, dado que su relación con la depresión no posee una base empírica robusta, y los instrumentos de medición no lo han incorporado en forma consistente⁽¹⁴⁶⁾.

Por otra parte, un mayor apetito como manifestación clínica basal de la depresión que predice la respuesta a tratamiento a los seis meses –siendo la diferencia sustantiva con el modelo predictivo de los tres meses–, pudiera ser indicio de un grupo de pacientes que presentan depresión atípica. A tales conclusiones han llegado estudios recientes que han demostrado la importancia de los síntomas vegetativos (especialmente el apetito y el peso corporal) para discriminar entre depresiones típicas y atípicas, y su asociación con trastornos metabólicos^(140–142). De tal forma que es posible que la presentación atípica de la depresión, en el contexto de alteraciones metabólicas que pudiesen actuar como mantenedores de los síntomas depresivo ^(120,123,125)dificultara la respuesta al tratamiento durante los tres primeros meses.

Por último, la muestra analizada poseía una serie de características sociodemográficas y clínicas que han sido descritas por la literatura como factores pronósticos de respuesta a tratamiento para la depresión, como el ser mujer, estar casada, ser dueña de casa, y tener antecedentes previos de depresión^(112,120). No obstante, estas variables no resultaron tener la suficiente significancia estadística como para ingresar a los modelos predictivos, lo que pudo haberse debido a que sujetos con otras características no estuvieron lo

suficientemente representados en la muestra (por ejemplo, hombres, solteros, con escolaridad completa), resultando en una falta de poder estadístico para detectar diferencias significativas en la respuesta a tratamiento en los dos períodos evaluados.

Para el caso de los antecedentes previos de depresión, se ha descrito que la carga de síntomas previos se asocia con una mayor recurrencia de episodios depresivos⁽¹⁴⁷⁾. Lo que a su vez predispone a una mayor discapacidad funcional asociada a la presentación de nuevos episodios^(147,148). La relación entre la discapacidad funcional –estado de salud-, cuadros depresivos más graves, y un mayor margen de respuesta al tratamiento ya fueron señaladas previamente.

De manera similar, aún cuando los pacientes utilizaron los componentes del programa colaborativo a distancia para el tratamiento de la depresión (atención médica, consulta psicológica y uso de fármacos), y que tenían una buena percepción de este, estos elementos no ingresaron en los modelos predictivos. Cabe mencionar que el hecho de un mayor número de consultas y una percepción adecuada de los servicios brindados, no necesariamente implica que el personal de salud brindó una atención de calidad y basada en la mejor evidencia disponible, como lo demuestran estudios que han descrito una asociación positiva entre la respuesta al tratamiento para la depresión y la capacidad resolutoria de los clínicos a cargo de la gestión de los casos, de acuerdo a su experiencia y experticia.⁽⁷³⁾

En cuanto al impacto de los cuadros depresivos para la salud pública, es sabido que los trastornos depresivos representan una alta carga económica y social, y que pueden ser tratados con intervenciones de probada efectividad. No obstante, las limitaciones en la provisión de los servicios, se expresa finalmente en que menos del 10% de los pacientes reciben el tratamiento adecuado y una proporción aún menor experimenta una mejoría clínica significativa^(149,150). Más aún, desde el punto de vista de la salud pública, se ha

estimado que mejorar la adecuación de los tratamientos para la depresión en la atención primaria, sería uno de los cambios más sencillos a los sistemas de salud, pero de gran impacto⁽¹⁴⁹⁾. Los hallazgos de este trabajo de tesis van en la línea de facilitar la identificación de intervenciones “hechas a la medida”, efectivas y personalizadas, que consideren los factores pronóstico⁽¹⁵¹⁾.

Si bien los efectos de los modelos colaborativos para el tratamiento de la depresión en la atención primaria han sido ampliamente estudiados y demostrados⁽⁸⁴⁾, obteniendo resultados promisorios, la incorporación de tecnologías de la información y las comunicaciones para abordar problemas como la brecha de tratamiento y la distribución desigual de recursos especializados en salud mental, es relativamente reciente y ha sido objeto de menos estudio⁽¹⁵²⁾. En este contexto, la elaboración de modelos predictivos para identificar grupos poblacionales que se beneficiarían o no de este tipo de intervenciones ha sido escasa⁽¹⁵³⁾, por lo que los principales resultados de la presente representan una contribución a este campo en emergencia. Por lo tanto, es necesario considerar que la identificación de un conjunto de variables implicadas en la respuesta a tratamiento para la depresión, en pacientes tratados con un modelo colaborativo a distancia en hospitales comunitarios, puede favorecer tanto la precisión como la equidad de las prácticas de salud, optimizando la atención de pacientes de acuerdo al perfil de respuesta a las intervenciones, ahorrando tiempo valioso en el abordaje de una enfermedad que fácilmente puede volverse recurrente si no es tratada correctamente, permitiendo un uso más eficiente de los escasos recursos de salud mental disponibles en zonas remotas y facilitando la coordinación entre los distintos niveles de atención.

Cabe destacar que los elementos mencionados anteriormente han sido relevados como críticos en la propuesta del Ministerio de Salud de Chile sobre el Plan de Salud Mental 2016-2025, notando que existe un acceso inequitativo a la atención de salud mental según

geografía, ruralidad, culturas originarias y tipo de previsión; y que la articulación entre los dispositivos de los distintos niveles de atención en salud mental es insuficiente, siendo este un aspecto fundamental para el funcionamiento de un modelo comunitario en salud. Como acciones concretas se plantea que el nivel primario se capacite en competencias y que se promueva resolutividad en salud mental comunitaria insertas en el modelo de salud familiar. Así también, el equipo de salud mental podría beneficiarse al conocer los factores de respuesta a tratamiento. Por lo que el conocimiento de estos factores, como lo propone esta tesis doctoral, permitiría orientar los recursos y derivaciones, promoviendo la capacidad resolutiva en los equipos de salud mental a nivel comunitario. ⁽¹⁵⁴⁾ Asimismo, el presente estudio es un primer intento de desarrollar a nivel nacional, modelos predictivos de respuesta a tratamiento en pacientes deprimidos, y que genera un puntaje (score) predictivo de fácil aplicación en la práctica clínica. Con ello, se espera otorgar a los equipos de salud de atención primaria de zonas remotas, una herramienta sencilla que permite ex-ante tomar decisiones respecto de la adecuación de un tratamiento colaborativo a distancia.

9.1. Limitaciones

En cuanto a las limitaciones de este estudio, se debe considerar que se trata de una muestra pequeña que no corresponde a la población general, sino a una población rural de hospitales de baja complejidad.

Los resultados fueron obtenidos de una base de datos ya establecida, por lo que no fue posible acceder a variables que podrían haber contribuido al análisis, tales como la comorbilidad de enfermedades crónicas y psiquiátricas tales como los trastornos de personalidad.

La ausencia de variables sociodemográficas en los modelos predictivos de respuesta a tratamiento parece contraria a la luz de los hallazgos de estudios previos, sin embargo, esto puede deberse al reducido tamaño de muestra y a la escasa variabilidad en las características sociodemográficas. Es por esto que se incluyó un análisis de homogeneidad de la muestra, que permitió evaluar si el score estuviese influenciado por las características sociodemográficas de los pacientes. Sin embargo, estos resultados mostraron que no hubo diferencias de la aplicabilidad del score en los distintos grupos sociodemográficos.

En cuanto a las variables clínicas, estas fueron identificadas de manera indirecta a través de algunos ítems de los instrumentos SF36 y BDI, lo que requeriría ser evaluado con cautela al considerarlos como elementos de calidad de vida y depresión.

Como desafío queda pendiente realizar futuras investigaciones que consideren un mayor tamaño muestral o utilizar bases de datos de pacientes atendidos en similares condiciones con el fin de aportar a la validación externa del modelo predictivo

Asimismo futuros estudios debiesen incluir otras variables, como las comorbilidades médicas crónicas y psiquiátricas como los trastornos de personalidad, que identifiquen otros

elementos que puedan estar influyendo en la respuesta a tratamiento de los cuadros depresivos.

10. CONCLUSIONES

La depresión es un problema de salud pública que requiere un abordaje complejo e integrado. Para ello es necesario contar con herramientas para mejorar su detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En este sentido la tesis ha permitido contribuir en torno al tratamiento y mejoras en el seguimiento de estos sujetos.

El presente estudio es el primero que investiga los factores pronósticos de respuesta a tratamiento en pacientes deprimidos, atendidos con un programa colaborativo a distancia en Chile.

Dado que la realización de estudios que evalúen factores de respuesta a tratamiento, son de alto costo, largos y por lo tanto infrecuentes, la alternativa de realizar un análisis secundario de una base de datos de un ensayo clínico que evaluó la efectividad de un programa colaborativo a distancia para el manejo de la depresión en hospitales comunitarios en Chile, ha sido uno de los aportes de esta tesis doctoral.

A partir de los resultados de la presente tesis, se puede concluir que los factores considerados para la elaboración del modelo predictivo de tratamiento de la depresión utilizando un modelo colaborativo, fueron inicialmente agrupados en tres dimensiones en base a los antecedentes encontrados en la literatura y que correspondían a: características sociodemográficas, características clínicas y uso de servicios de salud. En el análisis de estos factores, sólo algunos ítems del SF36 que midió calidad de vida y otros del instrumento BDI que evaluó síntomas depresivos, lograron ingresar al modelo predictivo.

El modelo fue construido a través del análisis de regresión logística que pronostica buena respuesta al tratamiento a los tres y seis meses.

Específicamente, se observó que dificultades basales para realizar esfuerzos físicos moderados y un mayor desánimo y tristeza (ambos ítems del SF-36) se relacionaron con una mayor chance de respuesta a tratamiento a los tres meses. Asimismo, una menor sensación de agotamiento en el SF-36 y menor frecuencia del llanto en el BDI, contribuyeron en la misma dirección que las otras variables en el modelo.

En el modelo de respuesta a los seis meses, una mayor limitación para agacharse o arrodillarse, un mayor desánimo y tristeza (ítems del SF-36), y la no disminución del apetito (de acuerdo al BDI), se relacionaron con una mayor chance de respuesta a tratamiento, del mismo modo que una menor sensación de agotamiento y peor percepción de salud general (ítems del SF-36).

La elaboración de estos modelos predictivos permitió generar un puntaje (score) predictivo, y podría constituirse en una herramienta de fácil aplicación e interpretación, que permitiría establecer *a priori* qué pacientes ingresados a un programa colaborativo de tratamiento para la depresión tendrán o no una buena respuesta al cabo de 3 y 6 meses. Esto facilitaría la toma de decisiones de los clínicos respecto de la necesidad de monitoreo y la intensidad de tratamiento requerido por cada paciente, asistiendo respecto a la permanencia del paciente en el nivel primario o su derivación a especialista, razón por la cual, esta tesis doctoral puede contribuir al manejo adecuado de la enfermedad depresiva y con ello a una apropiada utilización de los recursos en salud, aportando al cumplimiento de los objetivos del Ministerio de Salud en el ámbito de la salud mental.

Como desafío queda pendiente realizar futuras investigaciones que consideren un mayor tamaño muestral donde además pueda haber una validación externa del modelo predictivo en pacientes atendido en similares condiciones, y que consideren la diversidad de presentaciones de este cuadro. Asimismo, futuros estudios debiesen incluir otras variables, como las comorbilidades de condiciones crónicas de salud y trastornos de personalidad que

identifiquen elementos que permitan conocer de mejor manera la complejidad de la depresión.

11. ANEXOS

11.1 Anexo 1

Protocol Registration Receipt
07/15/2014

E-mental Health Support for Rural Areas

This study has been completed.

Sponsor:	University of Chile
Collaborators:	Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico, Chile
Information provided by (Responsible Party):	Graciela Rojas Castillo, University of Chile
ClinicalTrials.gov Identifier:	

► Purpose

In the treatment of depression, primary care teams play an important role, but they are most effective when inserted into a collaborative model of disease management.

Hypotheses: Depressed patients treated in rural primary care clinics participating in a e-mental health collaborative programme to manage depression achieve at least 20% better recovery rates in comparison with the control group three months after the baseline assessment.

Goal: to compare the effectiveness of a e-mental health collaborative programme with usual care in rural primary-care clinics.

Methodology: a clinical trial with two arms will be conducted in 13 community rural hospitals in Chile. The active group will participate in a collaborative programme between primary care teams and specialized teams, with support from an electronic platform and a call center. The control group will receive usual care, according to the Ministry of Health's Guidelines to Depression. To evaluate inclusion criteria -depressive patients aged between 18 and 70 years- and exclusion criteria -current in treatment for depression- an interview will be used that will include the Mini Mental State Examination (MMSE) evaluate depression. The principal outcome will be depressive symptoms measured with the Beck Depression Inventory (BDI-I), and secondary outcome quality of life measured with the Health Survey (SF-36) at three and six months after baseline assessment. To detect a difference of 20%, in a one-sided model, with an alpha of 5% and power of 80%, would require 162 depressed persons (76 to

intervention and 76 to control group). We estimated a design effect of 1.36 based on our Intraclass Coefficient Correlation (ICC) of 0.03839 and 13 clinics. After applying the design effect the sample needed increased to 206 depressed persons. Considering a retention rate of approximately 85% we will need 237 depressed cases.

A program of this kind may be useful to assist primary care teams in remote areas of the country, in order to improve treatment outcomes for depression that is currently addressed at the primary care level.

Condition	Intervention	Phase
Depression	Behavioral: e-mental health collaborative programme Usual Care	N/A

Study Type: Interventional

Study Design: Treatment, Single Group Assignment, Open Label, Non-Randomized, Efficacy Study

Official Title: AN e- MENTAL HEALTH COLLABORATIVE PROGRAMME TO DEPRESSION MANAGEMENT IN RURAL PRIMARY CARE IN CHILE:A PILOT CLINICAL STUDY.

Further study details as provided by Graciela Rojas Castillo, University of Chile:

Primary Outcome Measure:

- Depressive Symptoms [Time Frame: At three and six months after baseline assessment] [Designated as safety issue: No]

Secondary Outcome Measures:

- Quality of Life [Time Frame: At three and six months after baseline use] [Designated as safety issue: No]

Enrollment: 264

Study Start Date: January 2011

Study Completion Date: March 2013

Primary Completion Date: February 2013

Arms	Assigned Interventions
Experimental: e-mental health collaborative programme It is a complex intervention to support primary care providers of rural primary care service to manage depressed patients. Primary care providers at the intervention sites were supported by psychiatrist using an electronic platform. Patients were monitored through a call center.	Behavioral: e-mental health collaborative programme
Usual Care Patients in this arm received all the	Usual Care

Arms	Assigned Interventions
<p>interventions that are guaranteed for the persons with depression in Chile: treatment in the primary clinics with the primary care team and referral to the regional specialized psychiatric service</p>	

► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 70 Years

Genders Eligible for Study: Both

Inclusion Criteria:

- Subjects aged 18 or more with a current major depressive episode according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV criteria (DSM-IV)

Exclusion Criteria:

- Depressive treatment currently in process.

► More Information

Responsible Party: Graciela Rojas Castillo, Dr.med. Psychiatrist, University of Chile

Study ID Numbers: 1100206

Health Authority: Chile: Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica

11.3 Anexo 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Esta es una invitación para que usted participe en un importante estudio clínico sobre el tratamiento de personas deprimidas. Por favor, lea cuidadosamente esta información antes de dar su consentimiento en forma voluntaria para participar.

Este estudio tiene como objetivo comparar el tratamiento habitual que los pacientes deprimidos reciben en los consultorios con un programa de tratamiento que incluye el apoyo a distancia de un equipo especializado en salud mental que desde Santiago vía telefónica y por internet se comunicará con el equipo de los consultorios para trabajar en forma conjunta en el tratamiento y recuperación de los pacientes deprimidos. Este equipo también se contactará telefónicamente con los pacientes para recordarles sus citaciones a control, si el médico del consultorio ha recetado algún fármaco, una persona recordará a los pacientes telefónicamente la toma de los medicamentos y preguntará por efectos no deseados y, si el médico del consultorio lo decide, los pacientes serán entrevistados a través de computador por este equipo especializado quien entregará opiniones sobre la enfermedad a su médico tratante del consultorio.

En este estudio participarán 16 consultorios; 8 de ellos seguirán el tratamiento habitual del Ministerio de Salud y 8 además del tratamiento del Ministerio de Salud recibirán el apoyo del equipo especializado de Santiago.

Con el objeto de llevar a cabo este estudio, a todas aquellas personas que consulten durante un período determinado se les hará una breve evaluación para establecer si su depresión amerita tratamiento. En caso, que su depresión amerite tratamiento, usted califique para el estudio y esté de acuerdo en participar será evaluada más extensamente. Esta evaluación se repetirá en tres y seis meses más para evaluar los resultados de su tratamiento.

En caso que su consultorio sea elegido para recibir el apoyo del equipo especializado en salud mental que desde Santiago vía telefónica y por internet se comunicará con el equipo de los consultorios, usted recibirá llamadas telefónicas que le recordarán sus citaciones al consultorio, si su médico le recetó algún remedio, le recordarán que lo tome y le preguntarán por posibles efectos no deseados y, si el equipo del consultorio lo estima conveniente, usted será entrevistado/a a través de computador por este equipo especializado quien le entregarán opiniones sobre su enfermedad a su médico tratante del consultorio.

Su participación en este estudio es voluntaria y si usted decide participar, tiene en cualquier momento la libertad de retirarse. Si usted decide NO participar o si se retira una vez que aceptó participar, no tendrá ningún inconveniente y seguirá recibiendo el tratamiento habitual que los pacientes deprimidos reciben en el sistema público.
En este momento y en cualquier momento, usted puede efectuar todas las preguntas que estime conveniente. Toda la información contenida en los formularios del estudio será confidencial y solo puede ser consultada por el equipo de investigación, el equipo de salud tratante y por el Comité de ética de la Universidad de Chile.

Nombre : _____

Nombre persona que toma el CI: : _____

Firma: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Fecha: _____

Nombre del coordinador del estudio: _____

Firma: _____

Fecha: _____

11.4 Anexo 4

27/7/2016 A TELEMEDICINE-BASED COLLABORATIVE PROGRAMME TO IMPROVE DEPRESSION MANAGEMENT IN RURAL PRIMARY CARE SER...



A TELEMEDICINE-BASED COLLABORATIVE PROGRAMME TO IMPROVE DEPRESSION MANAGEMENT IN RURAL PRIMARY CARE SERVICES IN CHILE.	
Nº Proyecto : 1100205	Concurso : FONDECYT-REGULAR
Año Concurso : 2010	Consejo : TECNOLOGIA
Duración : 3 años	Estado : APROBADO
Inicio : Marzo 2010	Término : Marzo 2013
Recursos Asignados (en miles de pesos del año de concurso)	Año 2010: 53,104 Año 2011: 56,883 Año 2012: 42,503

INVESTIGADOR RESPONSABLE
<ul style="list-style-type: none"> • ROJAS CASTILLO, MARIA GRACIELA
COINVESTIGADOR(ES)
<ul style="list-style-type: none"> • ALVARADO MUÑOZ, RUBEN VLADIMIR • CASTRO LARA, ARIEL ANDRE • FRITSCH MONTERO, ROSEMARIE MONICA
TESISTA(S) ASOCIADO(S) AL PROYECTO
<ul style="list-style-type: none"> • GUAJARDO TOBAR, VIVIANA ALEJANDRA
INVESTIGADOR EXTRANJERO DE CONTRAPARTE
<ul style="list-style-type: none"> • KORDY , HANS • PELOWSKY , DANIEL

INSTITUCION PRINCIPAL
UNIVERSIDAD DE CHILE (UCH) FACULTAD DE MEDICINA DIVISION CIENCIAS MEDICAS NORTE CLINICA PSIQUIATRICA

REGIÓN

- METROPOLITANA

INSTITUCION(ES) SECUNDARIA(S)

UNIVERSIDAD DE CHILE (UCH)
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISION CIENCIAS MEDICAS NORTE
 ESCUELA DE SALUD PUBLICA

INSTITUCION(ES) AUSENCIADORA(S)

MINISTERIO DE SALUD

INSTITUCION(ES) AUSENCIADORA(S)

UNIVERSITAT HEIDELBERG
 UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA

DISCIPLINA PRINCIPAL
<ul style="list-style-type: none"> • MEDICINA PSICODINAMICA (INCL. PSIQUIATRIA Y SICOLOGIA CLINICA DIFERENCIAL)/ CIENCIAS SALUD PUBLICA/ TECNOLOGIA Y CIENCIAS MEDICAS
DISCIPLINA(S) SECUNDARIA(S)
<ul style="list-style-type: none"> • HIGIENE Y SALUD PUBLICA (EPIDEMIOLOGIA, HIGIENE INDUSTRIAL, MEDICINA DEL TRABAJO, MEDICINA PREVENTIVA/ CIENCIAS SALUD PUBLICA/ TECNOLOGIA Y CIENCIAS MEDICAS

12. REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Text. 2000. 943 p.
2. American Psychiatric Association. DSM V. American Journal of Psychiatry. 2013. 991 p.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. 2013 [cited 2016 Jan 1]. Available from: <http://avalia-t.sergas.es/DXerais/61/avalia-t201306GPCdepression-adultoVC.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. SldCu [Internet]. 1992;1–52. Available from: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/vol3_sec1_k.pdf
5. Ghio L, Gotelli S, Marcenaro M, Amore M, Natta W. Duration of untreated illness and outcomes in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord [Internet]. 2014;152-154:45–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183486>
6. Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. Br J Psychiatry. 2004;184:386–92.
7. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression , chronic diseases , and decrements in health : Lancet. 2007;851–8.
8. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. Lancet. 2007;370:859–77.
9. Meijer a, Conradi HJ, Bos EH, Anselmino M, Carney RM, Denollet J, et al. Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: individual patient data meta-analysis. Br J Psychiatry [Internet]. 2013;203(2):90–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23908341>
10. Hofmann M, Köhler B, Leichsenring F, Kruse J. Depression as a risk factor for mortality in individuals with diabetes: A meta-analysis of prospective studies. PLoS One. 2013;8(11):1–7.
11. De Dios C, Goikolea JM, Colom F, Moreno C, Vieta E. Bipolar disorders in the new DSM-5 and ICD-11 classifications. Rev Psiquiatr Salud Ment [Internet]. Elsevier; Jan [cited 2016 Dec 12];7(4):179–85. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-psiquiatria-salud-mental-286-articulo-los-trastornos-bipolares-las-nuevas-S1888989114001025>

12. Marcus M, Yasamy MT, Van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. *Depress A Glob Public Heal Concern Geneva World Heal Organ.* 2012;
13. NICE. Depression in adults (update) [Internet]. “Do not do” recommendations: CG90. 2009. Available from: <http://www.nice.org.uk/usingguidance/donotdorecommendations/detail.jsp?action=details&dndid=413>
14. Hamalainen J, Kaprio J, Isometsa E, Heikkinen M, Poikolainen K, Lindeman S, et al. Cigarette smoking, alcohol intoxication and major depressive episode in a representative population sample. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. BMJ Group; 2001 Aug;55(8):573–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1731958/>
15. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2011 May 1;106(5):906–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03351.x>
16. Bellón JA, Moreno-Küstner B, Torres-González F, Montón-Franco C, GildeGómez-Barragán MJ, Sánchez-Celaya M, et al. Predicting the onset and persistence of episodes of depression in primary health care. The predictD-Spain study: methodology. *BMC Public Health* [Internet]. 2008;8:256. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2527330&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. King M, Walker C, Levy G, al et. Development and validation of an international risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: The predictd study. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008 Dec 1;65(12):1368–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.65.12.1368>
18. Eccleston D, Scott J. Treatment, prediction of relapse and prognosis of chronic primary major depression. *Int Clin Psychopharmacol.* LWW; 1991;6:3–10.
19. Wilhelm K, Parker G, Dewhurst-Savellis J, Asghari A. Psychological predictors of single and recurrent major depressive episodes. *J Affect Disord.* Elsevier; 1999;54(1):139–47.
20. Klein DN, Kotov R, Bufferd SJ. Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annu Rev Clin Psychol.* NIH Public Access; 2011;7:269.
21. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry.* American Medical Association; 2006;63(10):1113–20.
22. Fogel J, Eaton WW, Ford DE. Minor depression as a predictor of the first onset of major depressive disorder over a 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* Wiley Online Library; 2006;113(1):36–43.

23. Goodwin RD, Fergusson DM, Horwood LJ. Panic attacks and the risk of depression among young adults in the community. *Psychother Psychosom*. Karger Publishers; 2004;73(3):158–65.
24. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KMA. Comorbidity of migraine and depression investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. AAN Enterprises; 2003;60(8):1308–12.
25. Melchior M, Chastang J-F, Head J, Goldberg M, Zins M, Nabi H, et al. Socioeconomic position predicts long-term depression trajectory: a 13-year follow-up of the GAZEL cohort study. *Mol Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2013;18(1):112–21.
26. Turner RJ, Lloyd DA. Stress Burden and the Lifetime Incidence of Psychiatric Disorder in Young Adults: Racial and Ethnic Contrasts. *Arch Gen Psychiatry*. American Medical Association; 2004;61(5):481–8.
27. Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*. Am Psychiatric Assoc; 2008;165(8):969–77.
28. De Raedt R, Koster EHW. Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cogn Affect Behav Neurosci*. Springer; 2010;10(1):50–70.
29. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Pilowsky D, Verdeli H. Offspring of Depressed Parents: 20 Years Later. *Am J Psychiatry* [Internet]. American Psychiatric Publishing; 2006 Jun 1;163(6):1001–8. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.2006.163.6.1001>
30. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. American Psychiatric Publishing; 2000 Oct 1;157(10):1552–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
31. Weissman M, Wickramaratne P, Nomura Y, Al E. Families at high and low risk for depression: A 3-generation study. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2005 Jan 1;62(1):29–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.62.1.29>
32. Lieb R, Isensee B, Höfler M, Pfister H, Wittchen H-U. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry*. American Medical Association; 2002;59(4):365–74.
33. Bellón JÁ, Conejo-Cerón S, Moreno-Peral P, King M, Nazareth I, Martín-Pérez C, et al. Preventing the onset of major depression based on the level and profile of risk of primary care attendees: protocol of a cluster randomised trial (the predictD-CCRT study). *BMC Psychiatry*. BioMed Central; 2013;13(1):1.

34. Saldivia S, Vicente B, Marston L, Melipillan R, Nazareth I, Bellon-Saameno J, et al. [Development of an algorithm to predict the incidence of major depression among primary care consultants]. *Rev Med Chil*. 2014;142(3):323–9.
35. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* [Internet]. 2013;10(11):e1001547. Available from: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001547>
36. World Health Organisation. The global burden of disease 2004. Update [Internet]. 2004;1:160. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
37. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):2011–30.
38. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Patten SB, Vos T, et al. The Epidemiological Modelling of Major Depressive Disorder: Application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*. 2013;8(Mdd):1–12.
39. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl R V, de GR, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys.[erratum appears in *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(3):165]. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12:3–21.
40. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*. 1994;151:979–86.
41. Coyne JC, Fechner-Bates S, Schwenk TL. Prevalence, nature, and comorbidity of depressive disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 1994;16:267–76.
42. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* [Internet]. 1999;341(18):1329–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10536124>
43. Vöhringer P a., Jimenez MI, Igor M a., Forés G a., Correa MO, Sullivan MC, et al. A clinical predictive score for mood disorder risk in low-income primary care settings. *J Affect Disord* [Internet]. 2013;151(3):1125–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503271300551X>
44. Mechanic D. Barriers to help-seeking, detection, and adequate treatment for anxiety and mood disorders: implications for health care policy. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2007;68 Suppl 2:20–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17288503

45. Kamphuis MH, Stegenga BT, Zuithoff NP a, King M, Nazareth I, de Wit NJ, et al. Does recognition of depression in primary care affect outcome? The PREDICT-NL study. *Fam Pract* [Internet]. 2012;29(1):16–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859837>
46. Alvarado R, Rojas G. El programa nacional para el diagnóstico y tratamiento de depresión en atención primaria: una evaluación necesaria. *Rev Med Chil*. 2011;139(5):592–9.
47. Stegenga BT, Kamphuis MH, King M, Nazareth I, Geerlings MI. The natural course and outcome of major depressive disorder in primary care: The PREDICT-NL study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47(1):87–95.
48. Ministerio de Salud de Chile. Estudio Carga de Enfermedad en Chile. Santiago: Ministerio de Salud. 1996.
49. Bedregal P. Informe final estudio de carga de enfermedad y carga atribuible. [Internet]. Doctor. 2007. p. 1–101. Available from: [http://163.247.51.14/epi/html/invest/cargaenf2008/Informe final carga_Enf_2007.pdf](http://163.247.51.14/epi/html/invest/cargaenf2008/Informe%20final%20carga_Enf_2007.pdf)
50. Vicente P. B, Rioseco S. P, Saldivia B. S, Kohn R, Torres P. S. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM-III-R/CIDI) (E CPP). *Rev Med Chil*. 2002;130(5):527–36.
51. Araya R, Rojas G, Fritsch R, Acuña J, Lewis G. Common mental disorders in Santiago, Chile: prevalence and socio-demographic correlates. *Br J Psychiatry*. 2001;178:228–33.
52. Patel V, Araya R, de Lima M, Ludermir A, Todd C. Women, poverty and common mental disorders in four restructuring societies. *Soc Sci Med* [Internet]. 1999;49(11):1461–71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953699002087>
53. Jadresic E, Araya R. Prevalencia de depresión postparto y factores asociados en Santiago, Chile. *Rev Med Chil*. 1995;123:694–9.
54. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2013;34:119–38. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4100461&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Ministerio de Salud (Chile). Prioridad Programática: Personas Afectadas por Depresión. En: Plan Nacional de Salud Mental y Psiquiatría. 2000; Available from: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/71e6341aec4aaae2e04001011f017bae.pdf>. Accessed 15 Jun 2015
56. Ministerio de Salud (Chile). Segundo Régimen de Garantías Explícitas en Salud. 2006; Available from: http://www.supersalud.gob.cl/normativa/571/articulos-837_recurso_1.pdf. Accessed 15 Jun 2015.

57. Ministerio de Salud (CL). Plan Nacional de Salud Mental [Internet]. 2000 [cited 2015 Oct 10]. Available from:
<http://web.minsal.cl/portal/url/item/71e6341aec4aaae2e04001011f017bae.pdf>
58. Minoletti A, Rojas G, Horvitz-Lennon M. Salud mental en atención primaria en Chile: aprendizajes para Latinoamérica. *Cad Saúde Coletiva* [Internet]. 2012;20(4):440–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2012000400006&lng=en&nrm=iso&tlng=es
59. Ministerio de Salud de Chile. ESTRATEGIA NACIONAL DE SALUD Para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Década 2011-2020 [Internet]. *Chemistry & ...* 2011 [cited 2015 Jan 20]. p. 1–426. Available from:
<http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/b89e911085a830ace0400101650115af.pdf>
60. Cuijpers P, Reynolds CF, Donker T, Li J, Andersson G, Beekman A. Personalized treatment of adult depression: Medication, psychotherapy, or both? A systematic review. *Depress Anxiety*. 2012;29(10):855–64.
61. MacKinnon DP. Integrating Mediators and Moderators in Research Design. *Res Soc Work Pract*. 2011;21(6):675–81.
62. Simon GE, Perlis RH. Personalized medicine for depression: Can we match patients with treatments? *Am J Psychiatry*. 2010;167(12):1445–55.
63. Ministerio de salud. Guía Clínica Depresión en personas de 15 años y más [Internet]. 2013. p. 144. Available from:
<http://web.minsal.cl/portal/url/item/7222754637c08646e04001011f014e64.pdf>
64. Busch FN, Sandberg LS. Combined treatment of depression. *Psychiatr Clin North Am*. Elsevier; 2012;35(1):165–79.
65. Carlat D. Evidence-based somatic treatment of depression in adults. *Psychiatric Clinics of North America*. 2012. p. 131–42.
66. Cuijpers P, Andersson G, Donker T, van Straten A. Psychological treatment of depression: Results of a series of meta-analyses. *Nord J Psychiatry*. 2011;65(6):354–64.
67. Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2012;32(2):278–81. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367652>
68. Sudak DM. Cognitive behavioral therapy for depression. *Psychiatric Clinics of North America*. 2012. p. 99–110.
69. Chisholm D, Sanderson K, Ayuso-Mateos JL, Saxena S. Reducing the global burden of depression. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2004;(184):393–403. Available from: <http://bjp.rcpsych.org/content/184/5/393.abstract>

70. World Health Organisation. The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope [Internet]. World Health Report. 2001. p. 1–169. Available from: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf
71. Davison GC. Stepped care: doing more with less? *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(4):580–5.
72. Bower P, Gilbody S. Stepped care in psychological therapies: Access, effectiveness and efficiency. Narrative literature review. *British Journal of Psychiatry*. 2005. p. 11–7.
73. Bower P, Gilbody S, Richards D, Fletcher J, Sutton A. Collaborative care for depression in primary care. Making sense of a complex intervention: systematic review and meta-regression. *Br J Psychiatry*. 2006;189:484–93.
74. Christensen H, Griffiths KM, Gulliver A, Clack D, Kljakovic M, Wells L. Models in the delivery of depression care: a systematic review of randomised and controlled intervention trials. *BMC Fam Pract*. 2008;9:25.
75. Patel V, Araya R, Chatterjee S, Chisholm D, Cohen A, De Silva M, et al. Treatment and prevention of mental disorders in low-income and middle-income countries. *Lancet* [Internet]. 2007;370(9591):991–1005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804058>
76. Chisholm D, Flisher A, Lund C, Patel V, Saxena S, Thornicroft G, et al. Scale up services for mental disorders: a call for action. *Lancet*. 2007;370:1241–52.
77. Patel V, Weiss H a, Chowdhary N, Naik S, Pednekar S, Chatterjee S, et al. Effectiveness of an intervention led by lay health counsellors for depressive and anxiety disorders in primary care in Goa, India (MANAS): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9758):2086–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159375>
78. Bolton P, Bass J, Neugebauer R, Verdelli H, Clougherty KF, Wickramaratne P, et al. Group Interpersonal Psychotherapy for Depression in Rural Uganda. *JAMA* [Internet]. 2003;289(23):3117–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813117>
79. Araya R, Flynn T, Rojas G, Fritsch R, Simon G. Cost-effectiveness of a primary care treatment program for depression in low-income women in Santiago, Chile. *Am J Psychiatry*. 2006;163(8):1379–87.
80. Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2011;13(1):7–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3181964&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
81. Gilchrist G, Gunn J. Observational studies of depression in primary care: what do we know? *BMC Fam Pract* [Internet]. 2007;8:28. Available from:

<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-34250187733&partnerID=tZOtx3y1>

82. Voinov B, Richie WD, Bailey RK. Depression and chronic diseases: it is time for a synergistic mental health and primary care approach. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 2013;15(2):1–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3733529&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
83. Miller CJ, Grogan-Kaylor A, Perron BE, Kilbourne AM, Woltmann E, Bauer MS. Collaborative chronic care models for mental health conditions: cumulative meta-analysis and metaregression to guide future research and implementation. *Med Care* [Internet]. 2013;51(10):922–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938600>
84. Woltmann E, Grogan-Kaylor A, Perron B, Georges H, Kilbourne AM, Bauer MS. Comparative effectiveness of collaborative chronic care models for mental health conditions across primary, specialty, and behavioral health care settings: Systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2012;169(8):790–804. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84864822823&partnerID=40&md5=c2b10ec587bf6246c6042eaa03800682>
85. Katon W. Collaborative Depression Care Models. *Am J Prev Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;42(5):550–2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379712000621\papers2://publication/doi/10.1016/j.amepre.2012.01.017>
86. Coventry P a, Hudson JL, Kontopantelis E, Archer J, Richards D a, Gilbody S, et al. Characteristics of effective collaborative care for treatment of depression: a systematic review and meta-regression of 74 randomised controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(9):e108114. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4180075&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
87. Unützer J, Katon W, Callahan CM, Williams, Jr JW, Hunkeler E, Harpole L, et al. Collaborative Care Management of Late-Life Depression in the Primary Care Setting. *JAMA* [Internet]. 2002 Dec 11;288(22):2836. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12472325
88. Hunkeler EM, Katon W, Tang L, Williams Jr. JW, Kroenke K, Lin EH, et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care . *BMJ* . 2006;332 (1468-5833 (Electronic)):259–63.
89. Katon WJ, Lin EHB, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2611–20.
90. Patel V, Simon G, Chowdhary N, Kaaya S, Araya R. Packages of care for depression in low- and middle-income countries. *PLoS Med* [Internet].

2009;6(10):e1000159. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2747016&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

91. Saxena S, Thornicroft G, Knapp M, Whiteford H. Resources for mental health: scarcity, inequity, and inefficiency. *Lancet*. 2007;370(9590):878–89.
92. World Bank. World development indicators [Internet]. <Http://Data.Worldbank.Org/Sites/Default/Files/Wdi-2012-Ebook.Pdf>. 2012. Available from: <http://datos.bancomundial.org/pais/chile>
93. Vicente B, Kohn R, Rioseco P, Saldivia S, Baker C, Torres S. Population prevalence of psychiatric disorders in Chile: 6-Month and 1-month rates. *Br J Psychiatry*. 2004;184(APR.):299–305.
94. Organización Panamericana de la Salud OM de la S. WHO-AIMS: Informe regional sobre los sistemas de salud mental en América Latina y el Caribe. Washington, DC; 2013.
95. WHO-AIMS. Sistema de Salud Mental de Chile: Segundo informe. 2014;1–122. Available from: http://www.who.int/mental_health/who_aims_country_reports/who_aims_report_chile.pdf
96. Román A. O, Echavarría R. A. L, Feliu R. M. Realidad de médicos especialistas en el sistema público no municipalizado: Chile 2012[^]ies; Reality of medical specialties in the Chilean public health system, not municipalized (2012)[^]ien. *Cuad.méd-soc(Santiago de Chile)* [Internet]. 2013;53(4):210–9. Available from: http://cms.colegiomedico.cl/Magazine/2013/53/4/53_4_3.pdf
97. Ruskin PE, Silver-Aylaiian M, Kling M a., Reed S a., Bradham DD, Hebel JR, et al. Treatment outcomes in depression: Comparison of remote treatment through telepsychiatry to in-person treatment. *Am J Psychiatry*. 2004;161(8):1471–6.
98. Ozuah PO, Reznik M. The role of telemedicine in the care of children in under-served communities. *J Telemed Telecare*. 2004;10 Suppl 1:78–80.
99. Sumner CR. Telepsychiatry: challenges in rural aging. *J Rural Heal*. 2001;17(4):370–3.
100. Van Wynsberghe A, Gastmans C. Telepsychiatry and the meaning of in-person contact: a preliminary ethical appraisal. *Med Health Care Philos*. 2009;12(4):469–76.
101. Hilty DM, Ferrer DC, Parish MB, Johnston B, Callahan EJ, Yellowlees PM. The Effectiveness of Telemental Health: A 2013 Review. *Telemed e-Health* [Internet]. 2013;19(6):444–54. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/tmj.2013.0075>

102. Fortney JC, Pyne JM, Mouden SB, Mittal D, Hudson TJ, Schroeder GW, et al. Practice-based versus telemedicine-based collaborative care for depression in rural federally qualified health centers: a pragmatic randomized comparative effectiveness trial. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013;170(4):414–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3816374&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
103. Pyne JM, Fortney JC, Mouden S, Lu L, Hudson TJ, Mittal D. Cost-effectiveness of on-site versus off-site collaborative care for depression in rural FQHCs. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2015;66(5):491–9. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2015-23038-007&login.asp&site=ehost-live&scope=site\njumpyne@uams.edu>
104. Deslich S, Stec B, Tomblin S, Coustasse A. Telepsychiatry in the 21(st) century: transforming healthcare with technology. *Perspect Health Inf Manag* [Internet]. 2013;10:1f. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3709879&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
105. Gómez-restrepo C, Garay Fernández JD. Telepsiquiatría: innovación de la atención en salud mental. Una perspectiva general. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2011;40(3):504–18.
106. Fernández A OE. electrónica en América Latina y el Caribe: Avances y desafíos. Available from: www.eclac.org/publicaciones/xml/5/41825/di-salud-electronica-LAC.pdf consultado 15 de junio 2015
107. Rojas G, Castro A, Guajardo V, Alvarado R, Isamit C, Fritsch R. Assessment of a distant collaborative program for the treatment of depression in primary care. *Rev Med Chil*. 2014;142(9):1142–9.
108. Martínez V. Descripción de casos referidos a proyecto de telepsiquiatría para mejorar el manejo de la depresión en adolescentes. In: XXXII Congreso Anual de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia [Internet]. Punta Arenas; 2014. p. 37. Available from: <http://www.sopnia.com/boletines/Libro Res SOPNIA 2014.pdf>
109. Lüttges C. Factibilidad y satisfacción con la monitorización telefónica de adolescentes con depresión que participan en proyecto de telepsiquiatría. In: XXXII Congreso Anual de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia. Punta Arenas;
110. Bush T, Rutter C, Simon G, Von Korff M, Katon WJ, Walker E a, et al. Who benefits from more structured depression treatment? *Int J Psychiatry Med* [Internet]. 2004;34(3):247–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15666959>
111. Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2001;5(33):1–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701102>

112. Button KS, Wiles NJ, Lewis G, Peters TJ, Kessler D. Factors associated with differential response to online cognitive behavioural therapy. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2012;47(5):827–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00127-011-0389-1>
113. Donker T, Batterham PJ, Warmerdam L, Bennett K, Bennett a., Cuijpers P, et al. Predictors and moderators of response to internet-delivered Interpersonal Psychotherapy and Cognitive Behavior Therapy for depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2013;151(1):343–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032713005004>
114. Rush a J, Kraemer HC, Sackeim H a, Fava M, Trivedi MH, Frank E, et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2006;31(9):1841–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794566>
115. Hollon SD, Ph D, Jarrett RB, Nierenberg A a, Thase ME, Trivedi M, et al. Treatment of Adult and Geriatric Depression : *J Clin Psychol*. 2005;(April):455–68.
116. González, S., Fernández, C., Pérez, J., & Amigo I. Variables predictoras de los resultados de un programa de prevención secundaria de la depresión. *Intern Jour Psych Psychol Ther*. 2007;1:13–26.
117. Mulder RT, Joyce PR, Frampton CMA, Luty SE, Sullivan PF. Six months of treatment for depression: outcome and predictors of the course of illness. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006;163(1):95–100. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=177998>
118. Elkin I, Shea M, Watkins JT, Imber SD, Et Al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: General effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry*. 1989. p. 971–82.
119. Sotsky SM, Glass DR, Trade Shea M, Pilkonis P a., Collins JF, Elkin I, et al. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: Findings in the NIMH treatment of depression collaborative research program. *Am J Psychiatry*. 1991;148(8):997–1008.
120. Carter GC, Cantrell R a, Victoria Zarotsky, Haynes VS, Phillips G, Alatorre CI, et al. Comprehensive Review of Factors Implicated in the Heterogeneity of Response in Depression. *Depress Anxiety* [Internet]. 2012;29(4):340–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/da.21918>
121. Kessler D, Lewis G, Kaur S, Wiles N, King M, Weich S, et al. Therapist-delivered internet psychotherapy for depression in primary care: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;374(9690):628–34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609612575>
122. Thota AB, Sipe TA, Byard GJ, Zometa CS, Hahn R a., McKnight-Eily LR, et al. Collaborative care to improve the management of depressive disorders: A

community guide systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* [Internet]. 2012;42(5):525–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2012.01.019>

123. Angstman KB, Dejesus RS, Rohrer JE. Correlation between mental health comorbidity screening scores and clinical response in collaborative care treatment for depression. *Ment Health Fam Med* [Internet]. 2010;7(3):129–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3018955&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
124. Angstman B. K, Pietruszewski P, Rasmussen H. N, Wilkinson M. J, Katzelnick J. D. Depression remission after six months of collaborative care management: role of initial severity of depression in outcome. *Ment Health Fam Med* [Internet]. 2012;9(2):99–106. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=2011738557&site=ehost-live>
125. Angstman KB, Oberhelman S, Rohrer JE, Meunier MR, Rasmussen NH, Chappell DH, et al. Depression remission decreases outpatient utilization at 6 and 12 months after enrollment into collaborative care management. *Popul Health Manag* [Internet]. 2014;17(1):48–53. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=2012471796&site=ehost-live>
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=23848475>
126. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 1988;8(1):77–10.
127. Sanz J, Perdígón AL, Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y Salud* [Internet]. 2003;14(3):249–80. Available from: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=180617972001>
128. Sheehan D V., Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1998. p. 22–33.
129. Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating The SF-36 Health Survey Questionnaire: New Outcome Measure For Primary Care. *BMJ.* 1992;305(6846):160–4.
130. Rojas C G, Fritsch M R, Solís G J, González A M, Guajardo T V, Araya B R. Calidad de vida de mujeres deprimidas en el posparto. *Rev Med Chil.* 2006;134(6):713–20.
131. Hosmer Jr DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* John Wiley & Sons; 2004.
132. Blakemore A, Dickens C, Guthrie E, Bower P, Kontopantelis E, Afzal C, et al. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive

pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. Dove Medical Press; 2014;

133. Sivertsen H, Bjørkløf GH, Engedal K, Selbæk G, Helvik A-S. Depression and quality of life in older persons: a review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. Karger Publishers; 2015;40(5-6):311–39.
134. Dickens C, Katon W, Blakemore A, Khara A, McGowan L, Tomenson B, et al. Does depression predict the use of urgent and unscheduled care by people with long term conditions? A systematic review with meta-analysis. *J Psychosom Res*. Elsevier; 2012;73(5):334–42.
135. Araya R, Rojas G, Fritsch R, Gaete J, Rojas M, Simon G, et al. Treating depression in primary care in low-income women in Santiago, Chile: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9362):995–1000.
136. Piquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Effects of psychotherapy and other behavioral interventions on clinically depressed older adults: a meta-analysis. *Aging Ment Health*. Taylor & Francis; 2007;11(6):645–57.
137. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. Elsevier; 2009;374(9690):609–19.
138. Penninx BWJH, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*. BioMed Central; 2013;11(1):129.
139. Østergaard SD, Jensen SOW, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta Psychiatr Scand*. Wiley Online Library; 2011;124(6):495–6.
140. De Vos S, Wardenaar KJ, Bos EH, Wit EC, de Jonge P. Decomposing the heterogeneity of depression at the person-, symptom-, and time-level: latent variable models versus multimode principal component analysis. *BMC Med Res Methodol*. BioMed Central; 2015;15(1):88.
141. Milaneschi Y, Lamers F, Peyrot WJ, Abdellaoui A, Willemsen G, Hottenga JJ, et al. Polygenic dissection of major depression clinical heterogeneity. *Mol Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2016;21(4):516–22.
142. Lamers F, Beekman ATF, Van Hemert AM, Schoevers RA, Penninx B. Six-year longitudinal course and outcomes of subtypes of depression. *Br J Psychiatry*. RCP; 2016;208(1):62–8.
143. Hegerl U. Largely unnoticed flaws in the fundamentals of depression diagnosis: The semantics of core symptoms. *Aust N Z J Psychiatry*. Sage Publications; 2014;48(12):1166.

144. West CHK, Ritchie JC, Boss-Williams KA, Weiss JM. Antidepressant drugs with differing pharmacological actions decrease activity of locus coeruleus neurons. *Int J Neuropsychopharmacol*. The Oxford University Press; 2009;12(5):627–41.
145. Candy B, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Libr*. Wiley Online Library; 2008;
146. Vingerhoets AJJM, Rottenberg J, Cevaal A, Nelson JK. Is there a relationship between depression and crying? A review. *Acta Psychiatr Scand*. Wiley Online Library; 2007;115(5):340–51.
147. Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Hendriks SM, Licht CMM, Nolen WA, et al. Recurrence of major depressive disorder across different treatment settings: results from the NESDA study. *J Affect Disord*. Elsevier; 2013;147(1):225–31.
148. Riihimäki KA, Vuorilehto MS, Melartin TK, Isometsä ET. Five-year outcome of major depressive disorder in primary health care. *Psychol Med*. Cambridge Univ Press; 2014;44(07):1369–79.
149. Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes BN. The depression treatment cascade in primary care: A public health perspective. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):328–35.
150. DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. Nature Publishing Group; 2008;9(10):788–96.
151. Wittchen H-U. The burden of mood disorders. *Science (80-)*. American Association for the Advancement of Science; 2012;338(6103):15.
152. Hilty DM, Chan S, Torous J, Mahautmr J, Mucic D. New frontiers in healthcare and technology: internet-and web-based mental options emerge to complement in-person and telepsychiatric care options. *J Heal Med Informat*. 2015;6:200.
153. Van Krugten FCW, Kaddouri M, Goorden M, van Balkom AJLM, Bockting CLH, Peeters FPML, et al. Indicators of patients with major depressive disorder in need of highly specialized care: A systematic review. *PLoS One*. Public Library of Science; 2017;12(2):e0171659.
154. Ministerio de Salud S de SP. Borrador Propuesta Programa Nacional de Salud Mental 2016-2025 [Internet]. 2015. Available from: <https://www.ssmaule.cl/minisal/?p=375>