

Jesús Martín-Fernández<sup>1,2,3,\*</sup>  
 Laura Patricia del Nido-Varo<sup>4</sup>  
 Paloma Vázquez-de-la-Torre-Escalera<sup>5</sup>  
 Ruth Candela-Ramírez<sup>5</sup>  
 Gloria Ariza-Cardiel<sup>1,3</sup>  
 Lidia García-Pérez<sup>3,6</sup>  
 Vanesa Ramos-García<sup>6</sup>  
 Ander Retolaza<sup>3,7,8</sup>  
 Amaia Bilbao<sup>3,9,10</sup>

# La calidad de vida relacionada con la salud en el trastorno depresivo mayor: factores asociados con su evolución

<sup>1</sup> Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria Oeste. Gerencia Asistencial de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud, Spain

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, Spain

<sup>3</sup> Red de Investigación en Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Spain

<sup>4</sup> Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública, ISCIII, Spain

<sup>5</sup> Unidad de Psiquiatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Servicio Madrileño de Salud, Spain

<sup>6</sup> Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), Spain

<sup>7</sup> Osakidetza, Red de Salud Mental de Bizkaia, Centro de Salud Mental de Basauri, Basauri, Spain

<sup>8</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, Spain

<sup>9</sup> Osakidetza, Hospital Universitario Basurto, Unidad de Investigación, Bilbao, Spain

<sup>10</sup> Instituto de Investigación en Servicios de Salud Kronigune, Barakaldo, Spain

## RESUMEN

**Introducción.** La Depresión Mayor (DM) es el trastorno de salud mental más prevalente. Se pretende analizar el peso de los factores asociados a la percepción de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) en pacientes con diagnóstico de DM y su evolución durante seis meses.

**Metodología.** Se incluyeron 432 sujetos con DM (DSM-IV-TR) de consultas hospitalarias, centros de salud mental y centros de atención primaria en País Vasco, Madrid y Canarias. Se siguió a los pacientes durante 6 meses. Se recogieron variables clínicas, sociodemográficas y de abordaje terapéutico. La CVRS se midió mediante el EQ-5D-5L, expresado como "utilidades". Se construyeron Modelos Lineales Generalizados para responder los objetivos.

**Resultados.** Las mujeres, las personas de mayor edad, los grupos sociales menos favorecidos y aquellos con mayor comorbilidad "orgánica" expresaron una peor CVRS inicial. A los 6 meses permanecían en seguimiento 305 sujetos. El cambio medio en las "utilidades" fue de 0,033 (IC95%: 0,008-0,059), y de 0,132 (IC95%: 0,093-0,171) en los 109 sujetos (35,51%) que expresaron mejoría en su estado de salud. Se asociaron negativamente con la evolución de la CVRS la comorbilidad "orgánica", la presencia de trastornos de la conducta alimentaria, una mayor edad, el pertenecer a grupos socioeconómicos desfavorecidos o la necesidad de un mayor esfuerzo terapéutico.

**Conclusiones.** La DM se asocia con un gran impacto en la CVRS, que revierte parcialmente en el grupo con buena evolución clínica. La mayor edad, la comorbilidad y el grupo socioeconómico se asocian a una peor evolución de la CVRS.

**Palabras clave.** Depresión Mayor; Calidad De Vida Relacionada con la Salud; Encuestas y Cuestionarios; Pronóstico.

*Actas Esp Psiquiatr 2022;50(1):15-26*

## HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: FACTORS ASSOCIATED WITH ITS EVOLUTION

### ABSTRACT

**Introduction.** Major Depressive Disorder (MDD) is the most prevalent mental disorder. We aimed to analyze which factors were associated to their Health-Related Quality of Life (HRQoL) perception in patients diagnosed of MDD and how they evolved over six months.

**Methods.** We included 432 subjects with MDD (DSM-IV-TR) from hospital consultations, mental health centres and primary care centres in Basque Country, Madrid and Canary Islands. Patients were followed for 6 months. Clinical, sociodemographic and therapeutic variables were collected. HRQoL was measured by EQ-5D-5L, expressed as "utilities". Generalized Linear Models were constructed to meet the objectives.

**Results.** Women, older people, disadvantaged social groups and those with higher "physical comorbidity" expressed a worse HRQoL at inclusion. At 6 months, 305 subjects remained in follow-up. The average change in "utilities" was 0.033 (CI95%: 0.008-0.059), and 0.132 (CI95%: 0.093-0.171) in the 109 subjects (35.51%) who expressed improvement in their health status. "Physical comorbidity", the presence of eating disorders, older age, belonging to disadvantaged socioeconomic groups or the need for greater

\* Autor de correspondencia:

UDMAFyC Oeste. Calle Alonso Cano 8, 28933 Móstoles, Madrid  
 jmfernandez@salud.madrid.org

therapeutic effort were negatively associated with HRQoL evolution.

**Conclusion.** MDD is associated with a great impact on HRQoL, which partially reverts when the patients showed good clinical evolution. Older age, comorbidity and disadvantaged socioeconomic group are associated with a worse evolution of HRQoL.

**Keyword.** Major Depressive Disorder; Health-Related Quality Of Life; Surveys and Questionnaires; Prognosis

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos depresivos son los trastornos de salud mental más prevalentes. La mayoría de las ocasiones se presentan asociados a otros trastornos mentales, médicos o sociales<sup>1</sup>. La Depresión Mayor (DM) puede afectar a más de 300 millones de personas actualmente. Las consecuencias de este trastorno en términos de pérdida de salud son enormes. La depresión es clasificada por la OMS como el problema de salud que más contribuye a la discapacidad global (7,5% de todos los años vividos con discapacidad en 2015)<sup>2</sup>. Esta contribución se debe a su alta prevalencia, su alto impacto en el funcionamiento de la persona y su temprana edad de aparición. La prevalencia de la depresión en el ámbito comunitario llega hasta el 10% de la población consultante<sup>3</sup> y la prevalencia a lo largo de la vida se ha estimado en el 12,8% en población europea<sup>4</sup>. En la actualidad, el coste total del abordaje del paciente con DM es muy alto, ofreciendo una reciente revisión cifras que, en Europa, llegan hasta casi 12.000 euros por paciente y año para los costes directos; y los 14.000 euros por paciente/año para los costes indirectos<sup>5</sup>. En España se estima que el impacto económico de los trastornos mentales comunes representa el 2,2 % del PIB. La mitad de los costes de todos estos trastornos, así como la primera causa de discapacidad se debe a la DM<sup>6</sup>. A pesar de que el estudio de la carga de enfermedad que supone la depresión ofrece resultados heterogéneos en función de la metodología empleada, parece claro que el curso frecuentemente crónico de la enfermedad, hace de la depresión una de las enfermedades más devastadoras en términos de coste social<sup>7</sup>, especialmente cuando no hay una respuesta positiva al tratamiento<sup>8</sup>.

Este reconocido impacto de la depresión en las personas que la padecen y en el conjunto de la sociedad, hace especialmente necesario el estudio de la percepción del paciente a la hora de valorar cómo afecta esta enfermedad a su vida. La percepción de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) se ve seriamente afectada en la DM<sup>9,10</sup>, e incluso puede seguir viéndose afectada a pesar de un aparente estado de "mejoría" de los pacientes<sup>11</sup>. Tanto es así que algunos autores han propuesto la CVRS como medida de resultado

en la DM<sup>12,13</sup>. Esto pone de relieve la necesidad de más investigación para examinar los factores que se asocian con el empeoramiento y con una peor evolución de la CVRS en la DM<sup>13</sup>.

La caracterización de la CVRS puede hacerse mediante cuestionarios genéricos o específicos<sup>14</sup>. Aunque los cuestionarios específicos son más utilizados en la clínica, algunos instrumentos genéricos permiten atribuir a los estados de salud, unas puntuaciones específicas y estandarizadas, denominadas "utilidades". Estas medidas, basadas en preferencias de las personas, son una herramienta imprescindible en las evaluaciones económicas de las intervenciones al permitir construir la variable de resultado denominada Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC)<sup>15</sup>. El cuestionario genérico más utilizado en nuestro contexto para la medición de la CVRS es el EQ-5D<sup>16</sup>. Se trata de un cuestionario basado en las preferencias que permite, mediante un algoritmo, atribuir una "utilidad" a cada uno de los estados de salud descritos. En España, las puntuaciones o "utilidades" derivadas de la última versión de esta herramienta, el EQ-5D-5L, han sido propuestas para informar los resultados de las evaluaciones económicas de tecnologías<sup>17</sup>.

La percepción de la CVRS está mediada por factores sociales y culturales que hacen pertinente valorar cómo impactan en las percepciones de una determinada población a la presencia de una enfermedad concreta. En España se ha estudiado previamente la CVRS en pacientes con DM<sup>9</sup>, pero solo se dispone de información sobre la utilidad atribuida a los correspondientes estados de salud y su evolución en el tiempo para cohortes internacionales<sup>18</sup>.

En este estudio se pretende analizar el peso de los factores sociodemográficos, clínicos y relativos al tratamiento, sobre la percepción de la CVRS y su evolución en un período de seis meses, medida mediante el EQ-5D-5L, en pacientes con diagnóstico de DM.

## METODOLOGÍA

### Población de estudio

Se incluyeron pacientes reclutados por muestreo consecutivo de diferentes consultas hospitalarias, centros de salud mental y centros de atención primaria (AP), en el Servicio Nacional de Salud en tres zonas de España: País Vasco, Madrid y Canarias. Los sujetos incluidos debían ser mayores de 18 años, con un diagnóstico principal de Depresión Mayor (DM) de acuerdo a los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4th ed., Texto Revisado (DSM-IV-TR)<sup>19</sup>. Se excluyeron las personas con diagnóstico de trastorno bipolar, trastorno psicótico, distimia o depresión posparto. También fueron excluidos los sujetos con en-

fermedades malignas u otras enfermedades orgánicas o con trastornos psiquiátricos que dificultaran la participación, así como a aquellos que no sabían leer o que no entendían español. El trabajo de campo se realizó entre noviembre de 2014 y julio de 2016. Todos los participantes incluidos dieron su consentimiento informado por escrito y el estudio fue aprobado por los comités éticos de las tres zonas implicadas.

## Variables y mediciones

Se entrevistó a las personas con diagnóstico de DM y que cumplían criterios de inclusión, para recoger datos sociodemográficos, variables clínicas (relacionadas con la fecha de diagnóstico y el tratamiento recibido), comorbilidades asociadas (según criterios DSM-IV), morbilidad asociada (índice de Charlson) y calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario EQ-5D-5L)<sup>20</sup>. Además, se midió la intensidad de los síntomas depresivos con el cuestionario PHQ-9 en su versión española<sup>21</sup>.

El diagnóstico, la clasificación de la gravedad y la inclusión en el estudio, previa firma del consentimiento informado, fueron realizados por el médico responsable del paciente. El mismo extraía datos clínicos existentes en la historia clínica, y el resto de información sociodemográfica, así como la realización del EQ-5D fue recogida por personal investigador cualificado.

El cuestionario EQ-5D-5L contiene cinco preguntas sobre el estado de salud del encuestado: 1) la movilidad; 2) el autocuidado; 3) el desempeño de las actividades habituales, 4) el dolor o la incomodidad y 5) la ansiedad o la depresión, con 5 posibles respuestas o niveles que comprenden de 1 (sin problemas) a 5 (incapaz de realizar / problemas extremos). Las dimensiones combinadas describen  $5^5 = 3.125$  estados de salud teóricamente posibles basados en sus puntajes en cada una de las cinco preguntas. La función de puntuación basada en la preferencia para la población española se utilizó para derivar el índice de utilidad, que es una puntuación ponderada que oscila entre  $-0,4162$  y  $1$ , con puntuaciones más altas que indican una mejor CVRS<sup>17</sup>. Además, el cuestionario incluye una escala analógica visual (EQ-VAS) en la que los individuos califican su propia salud en el momento de realizar la entrevista en una escala de 0 (peor salud imaginable) a 100 (mejor salud imaginable). Las propiedades psicométricas del EQ-5D en pacientes con DM han sido evaluadas recientemente<sup>22</sup>.

El PHQ-9 consta de nueve ítems, seleccionados según criterios del DSM-IV-TR, que permiten evaluar la presencia de síntomas depresivos<sup>19</sup>. Cada ítem puntúa de 0 a 3 de acuerdo con una creciente intensidad de los síntomas explorados. Existe, pues, un rango de puntuación total que va de 0 a 27. Los valores más altos representan una mayor severidad de los síntomas depresivos. La puntuación total se puede clasificar

en cuatro grupos de la siguiente manera: depresión mínima (de 0 a 9), depresión leve (de 10 a 14), depresión moderada (de 15 a 19) y depresión severa (de 20 a 27)<sup>23</sup>.

Como variables clínicas se recogieron: la catalogación del episodio depresivo según el DSM-IV-TR (episodio único, recaída tras episodio único, episodio recurrente, recaída tras episodio recurrente), la fecha del último diagnóstico, el tiempo desde el primer diagnóstico y tres variables que pretendían hacer una estimación del esfuerzo terapéutico. Dos de estas variables reflejaban si el paciente había recibido psicoterapia o benzodiacepinas en los 6 meses previos a la evaluación, y una tercera medía el número de subgrupos farmacológicos que se habían usado en ese periodo. Los subgrupos considerados fueron: antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), nuevos antidepresivos no ISRS y otros psicofármacos no benzodiacepínicos. También se incluyó información sobre la morbilidad agrupada en el índice de Charlson, un índice que relaciona la supervivencia con la morbilidad diagnosticada<sup>24</sup>, y sobre la coexistencia de trastornos de ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de personalidad y consumo de tóxicos, según criterios DSM-IV-TR<sup>19</sup>.

Como variables sociodemográficas se recogieron edad, sexo y grupo social, según la clasificación propuesta por Domingo-Salvany y cols.<sup>25</sup>, referido al nivel más alto entre los convivientes en el hogar. En el análisis la categoría de referencia utilizada fue el grupo social más alto, y se agruparon el resto de dos en dos. También se preguntó a los pacientes por su estado civil (pareja, viudo, soltero o divorciado) y por la convivencia (familia, solo, residencia).

Seis meses después, se repitieron los mismos cuestionarios, acompañados de preguntas transicionales, para completar en la propia consulta o devolver por correo postal. Las preguntas transicionales pretendían conocer cómo percibía el paciente su estado de salud respecto al momento de la inclusión (mucho mejor; algo mejor; igual; algo peor; o mucho peor). El esfuerzo terapéutico en los seis meses anteriores se evaluó de igual forma que en la inclusión. Además, se registró la existencia de ingresos hospitalarios por DM en este periodo. La recogida de información se hizo con la misma metodología que a la inclusión de los pacientes.

## Análisis

Se presenta la estadística descriptiva de las variables explicativas y dependientes, con sus medidas de tendencia central y dispersión, y las tablas de frecuencia en el caso de variables cualitativas.

Para dar respuesta al objetivo principal se construyeron Modelos Lineales Generalizados (GLM), -por sus siglas en in-

glés *Generalized Linear Models*-, cuya variable dependiente fue el índice de utilidad atribuible al estado de salud descrito por el sujeto o el cambio en este índice a los 6 meses. Para seleccionar el mejor modelo, su función de enlace y la familia distribucional, se estudiaron los criterios de información de Akaike y Bayes: *-Akaike Information Criteria-* (AIC), *-Bayes Information Criteria-* (BIC). Los errores estándar (EE), se calcularon mediante métodos robustos, teniendo en cuenta la agregación de los datos de diferentes regiones<sup>15</sup>. La construcción de los modelos se hizo por bloques, incluyendo en un primer paso las variables clínicas (salvo el tratamiento recibido), luego las sociodemográficas y finalmente las asociadas al tratamiento recibido. La comparación de los modelos se llevó a cabo mediante el cambio en el AIC (mejor ajuste cuanto menor es el AIC) y el cálculo de los "Akaike weights" que expresan la probabilidad de que un nuevo modelo sea mejor que el conjunto de los testados<sup>26</sup>. También se estudió la mejora del BIC de acuerdo con las interpretaciones propuestas por Kass y Raftery, que consideran que la evidencia a favor de un modelo frente a otro es "muy fuerte" cuando el BIC del primero es al menos 10 unidades inferior<sup>27</sup>. Al estudiar el cambio en las utilidades se ajustaron todos los modelos por el estado inicial para evitar la influencia del efecto de "regresión a la media", método equivalente al de "la variable regresora"<sup>28</sup>. Se utilizó para el análisis el paquete Stata 14 ®.

## RESULTADOS

Se incluyeron 432 sujetos, de los cuales solo 305 cumplieron el cuestionario EQ-5D-5L a los 6 meses. En la Tabla 1 se recogen las características de la muestra incluida en el estudio. Se trata de una población compuesta en casi sus tres cuartas partes por mujeres, entre la quinta y la séptima década de la vida y perteneciente a grupos sociales poco favorecidos, de forma predominante. El nivel de gravedad de los síntomas depresivos se encontraba entre moderado y severo, según la clasificación que permite el PHQ-9.

El grupo que completó el seguimiento tenía una edad ligeramente superior respecto al total de incluidos (algo menor de tres años), presentaban consumo de tóxico asociado con menor frecuencia, y ninguna otra diferencia era relevante desde el punto de vista clínico. En el seguimiento hubo más pérdidas en el ámbito de atención primaria que en el hospitalario, y dichas pérdidas se reflejaron más en Canarias y País Vasco que en la Comunidad de Madrid (Tabla 2). La utilidad inicial expresada para el total de incluidos fue de 0,560 (IC95%: 0,535-0,586) y al final del periodo de seguimiento de 0,590 (IC95%: 0,559- 0,621) (Tabla 3).

Se construyeron 3 modelos explicativos para identificar qué variables se asociaban con la CVRS al inicio del estudio (Tabla 4). El modelo 1 solo incluye características clínicas, el segundo añade las sociodemográficas y el tercero añade, además de las

Tabla 1		Características basales de la población	
VARIABLES CUALITATIVAS	CATEGORÍAS	NÚMERO	PORCENTAJE
Género (N=432)	mujer	321	74,31
	solo	69	16,12
Convivencia (n=428)	con otra persona	357	83,41
	residencia	1	0,23
	otros	1	0,23
Estado civil (N=428)	soltero	51	11,92
	casado	263	61,45
	divorciado	75	17,52
Nivel socioeconómico (N=417)	viudo	39	9,11
	clase alta	47	11,27
	clase media-alta	82	19,66
	clase media baja	80	19,18
Episodio anterior (N=432)	clase baja	208	49,88
	sí	282	65,28
Ingresos 5 años (N=432)	no	387	89,58
Trastorno de ansiedad (N=432)	no	250	57,87
Trastorno de personalidad (N=432)	no	400	92,59
TCA (N=432)	no	412	95,37
Consumo de tóxicos (N=432)	no	422	97,69
Comorbilidad psiquiátrica (N=432)	no	416	96,3
Antidepresivos nueva generación (N=430)	no	216	50,23
ISRS (N=429)	no	238	55,48
Tricíclicos (N=427)	no	371	86,89
Benzodiazepinas (N=430)	sí	339	78,84
Otros psicofármacos (N=429)	no	336	78,32
Psicoterapia (N=430)	no	295	68,6
VARIABLES NUMÉRICAS	MEDIA	MEDIANA	DE
Edad	54,22	55	13,06
PHQ-9	16,49	17	6,12
Índice de Charlson	0,45	0	0,92
EQ-5D-5L (utilidades)	0,56	0,58	0,27
EQ-5D-5L EVA (0-100)	47,50	50	21,86

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina  
EVA: Escala Visual Analógica

anteriores, el esfuerzo terapéutico previo. El mejor fue el modelo 3 tanto por el criterio del AIC como el del BIC (ambos valores fueron inferiores para el modelo 3 que para cualquiera de los otros dos modelos). El "peso de Akaike" ofrecía una probabilidad

Tabla 2		Comparación de los sujetos que completaron seguimiento y las pérdidas		
Variable	Categorías	Incluidos 305 (70,6%)	No incluidos 127 (29,4%)	P (Chi2)
Origen	Centro de salud	84 (27,5%)	22 (17,3%)	0,001
	CSM	191 (62,6%)	77 (60,6%)	
	Hospital	30 (9,8%)	28 (22,0%)	
CCAA	País Vasco	121 (39,7%)	54 (42,5%)	<0,001
	Canarias	47 (15,4%)	59 (46,5%)	
	Madrid	137 (44,9%)	14 (11,0%)	
Sexo	mujer	229 (75,1%)	92 (72,4%)	0,567
	hombre	76 (24,9%)	35 (27,6%)	
T. de ansiedad	no	169 (55,4%)	81 (63,8%)	0,108
T. de personalidad	no	285 (93,4%)	115 (90,6%)	0,296
TCA	no	294 (96,4%)	118 (92,9%)	0,117
Consumo de tóxicos	no	302 (99,0%)	120 (94,5%)	0,004
Otro T. psiquiátricos	no	296 (97,0%)	120 (94,5%)	0,199
AD nueva generación	no	156 (51,1%)	60 (47,2%)	0,075
ISRS	no	165 (54,1%)	73 (57,5%)	0,269
Tricíclicos	no	259 (84,9%)	112 (88,2%)	0,012
Benzodiazepinas	si	247 (81,0%)	92 (72,4%)	0,050
Otros psicofármacos	no	251 (82,3%)	85 (66,9%)	0,000
Nº psicofármacos (esfuerzo terapéutico)	0	25 (8,2%)	17 (13,4%)	0,005
	1	191 (62,6%)	60 (47,2%)	
	2	72 (23,6%)	34 (26,8%)	
	3	14 (4,6%)	10 (7,9%)	
	4	2 (0,7%)	1 (0,8%)	
Estado civil	soltero	35 (11,5%)	16 (12,6%)	0,021
	casado	195 (63,9%)	68 (53,5%)	
	divorciado	44 (14,4%)	31 (24,4%)	
	viudo	30 (9,8%)	9 (7,1%)	
Nivel socioeconómico	Clase alta	35 (11,5%)	12 (9,4%)	0,304
	clase media-alta	58 (19,0%)	24 (18,9%)	
	clase media baja	55 (18,0%)	25 (19,7%)	
	clase baja	150 (49,2%)	58 (45,7%)	
Variable		Media (DE)	Rango	p (rangos Wilcoxon)
Edad	Incluidos	55,02 (13,12)	19 - 88	0,010
	No incluidos	52,29 (12,78)	20 - 92	
Índice de Charlson	Incluidos	0,51 (0,98)	0 - 7	0,041
	No incluidos	0,33 (0,75)	0 - 4	
PHQ-9	Incluidos	16,38 (6,09)	0 - 27	0,502
	No incluidos	16,76 (6,21)	0 - 27	
EQ-5D-5L (utilidades)	Incluidos	0,56 (0,27)	-0,384 - 1	0,879
	No incluidos	0,57 (0,26)	-0,082 - 1	
EQ-5D-5L EVA (0-100)	Incluidos	46,04 (21,77)	0 - 100	0,110
	No incluidos	48,90 (22,13)	0 - 100	

CSM: Centro de Salud Mental. CCAA: Comunidades Autónomas. TCA: Trastorno de la Conducta Alimentaria. AD: antidepresivos. ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.

EVA: Escala Visual Analógica

DE: Desviación Estándar

Tabla 3		Resultados a los 6 meses de seguimiento		
VARIABLES CUALITATIVAS	CATEGORÍAS	NÚMERO	PORCENTAJE	
Ingresos Hospitalarios (N=309)	no	296	95,79	
Antidepresivos de nueva generación (N=308)	no	162	52,6	
ISRS (N=309)	no	168	54,37	
Tricíclicos (N=309)	no	274	88,67	
Benzodiazepinas (N=309)	sí	225	72,82	
Otros psicofármacos (N=310)	no	244	78,71	
Psicoterapia (N=308)	no	247	80,19	
Comparación estado de salud (N=307)	mucho peor	28	9,12	
	algo peor	79	25,73	
	igual	91	29,64	
	algo mejor	78	25,41	
	mucho mejor	31	10,1	
VARIABLES NUMÉRICAS	MEDIA	MEDIANA	DE	
EQ-5D-5L (utilidades)	0,590	0,630	0,270	
EQ-5D-5L EVA (0-100)	52,01	54	19,18	

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina  
 EVA: Escala Visual Analógica. DE: Desviación estándar

cercana al 100% de que fuese el mejor modelo. En este modelo se aprecia que expresan peor CVRS aquellos sujetos con episodios previos de depresión, con mayor tiempo de evolución, con síntomas depresivos más graves y que son tratados en Centros de Salud Mental. Las mujeres, las personas con más edad, los que pertenecen a grupos sociales menos favorecidos y los que tienen mayor comorbilidad "orgánica" también expresan una peor CVRS, medida como utilidad. Por su procedencia las personas de las CC.AA. de Canarias y Madrid tenían peor situación basal que las del País Vasco. El esfuerzo terapéutico previo no se relacionó con la expresión de la utilidad, sin embargo, el hecho de haber recibido psicoterapia previamente sí se asoció con un peor estado de salud.

En los 305 sujetos que pudieron ser seguidos se evaluó el cambio en la expresión de "utilidades" restando de la puntuación final la inicial, de manera que un resultado positivo expresaba una mejoría y viceversa. El cambio medio intrasujeto en la expresión de utilidades fue de 0,033 (IC95%: 0,008- 0,059). En los 109 (35,51%) que expresaron que su estado de salud había mejorado durante el seguimiento a través de las preguntas transicionales, el cambio medio expresado en las utilidades fue de 0,132 (IC95%: 0,093- 0,171).

En la Tabla 5 se muestra la asociación entre las diferentes variables estudiadas y el cambio en las utilidades expresadas. Como para la situación basal, el modelo 1 solo incluye características clínicas, el segundo añade las sociodemográficas y el tercero añade, además de las anteriores, el esfuerzo terapéutico previo. El modelo 3, que contenía variables clínicas, sociodemográficas y de carga de tratamiento era el que mejor ajuste presentaba. Tanto el AIC como el del BIC fueron inferiores para el modelo 3 que para cualquiera de los otros dos modelos. Mediante la medición del "peso de Akaike", se podía estimar la probabilidad de que el modelo 3 fuese el mejor modelo de los presentados en casi un 100%. Todos los modelos se ajustaron por el estado basal y este era el mejor predictor del cambio, siendo el peor estado de salud inicial la variable más fuertemente asociada a un cambio positivo de mayor tamaño. Sin embargo, la comorbilidad "orgánica" y la presencia de trastornos de la conducta alimentaria se asociaron a peores evoluciones de la expresión de utilidades, y lo mismo ocurrió con el tiempo de evolución previo, aunque el tamaño de esta asociación era irrelevante. Una mayor edad y pertenecer a grupos socioeconómicos más desfavorecidos también se asociaba a una peor evolución. La procedencia de los sujetos de aquellas CC.AA. con peor estado de salud al principio se relacionó con mejor evolución, incluso tras ajustar por el estado inicial. La necesidad de un mayor esfuerzo terapéutico, expresado como la utilización concomitante de más familias de fármacos, se asoció con una peor evolución de la CVRS, y lo mismo ocurría con el hecho de usar benzodiazepinas o de precisar psicoterapia.

<b>Tabla 4</b>		Tabla 4 Modelo explicativo de la variabilidad de la CVRS expresada en utilidades en el momento de la inclusión					
Función vínculo: identidad, Distribución: gaussiana		MODELO 1 (N=430)		MODELO 2 (N=416)		MODELO 3 (N=412)	
		Coef. (IC95%)	p	Coef. (IC95%)	p	Coef. (IC95%)	p
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>							
Origen	CSM vs. AP	-0,019 (-0,124;0,086)	0,724	-0,09 (-0,145;-0,035)	0,001	-0,064 (-0,116;-0,012)	0,016
	Hospital vs. AP	0,042 (-0,017;0,101)	0,165	0,006 (-0,168;0,179)	0,949	0,074 (-0,096;0,243)	0,396
Episodios anteriores de depresión (sí vs. no)		-0,075 (-0,113;-0,037)	<0,001	-0,068 (-0,105;-0,03)	<0,001	-0,058 (-0,108;-0,009)	0,021
Duración episodio (meses)		-0,001 (-0,002;-0,001)	<0,001	-0,001 (-0,001;-0,001)	<0,001	-0,001 (-0,001;-0,001)	<0,001
PHQ-9	Moderada vs. leve	-0,256(-0,303;-0,208)	<0,001	-0,274 (-0,343;-0,205)	<0,001	-0,252 (-0,325;-0,18)	<0,001
	Grave vs. leve	-0,438 (-0,459;-0,418)	<0,001	-0,452 (-0,475;-0,43)	<0,001	-0,424 (-0,472;-0,376)	<0,001
Índice de Charlson		-0,029 (-0,036;-0,021)	<0,001	-0,03 (-0,047;-0,014)	<0,001	-0,036 (-0,049;-0,022)	<0,001
TCA comórbido		-0,105 (-0,182;-0,028)	0,008	-0,085 (-0,155;-0,015)	0,018	-0,053 (-0,125;0,02)	0,154
<b>VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</b>							
Edad				-0,001 (-0,003; -0,000)	0,025	-0,001 (-0,002;-0,000)	0,013
Nivel socioeconómico	Medio-alto vs. alto			0,033 (0,001;0,066)	0,042	0,042 (0,026;0,057)	<0,001
	Medio-bajo vs. alto			0 (-0,064;0,063)	0,988	0,007 (-0,059;0,072)	0,846
	Bajo vs. alto			-0,021 (-0,034;-0,008)	0,001	-0,019 (-0,058;0,02)	0,332
CCAA	Canarias vs. País Vasco			-0,127 (-0,189;-0,066)	<0,001	-0,13 (-0,195;-0,065)	<0,001
	Madrid vs. País Vasco			-0,123 (-0,158;-0,087)	<0,001	-0,11 (-0,148;-0,072)	<0,001
<b>ESFUERZO TERAPÉUTICO</b>							
Esfuerzo terapéutico	1 tipo fármacos vs. 0					-0,002 (-0,128;0,124)	0,977
	2 tipos fármacos vs. 0					-0,106 (-0,238;0,026)	0,117
	3 tipos fármacos vs. 0					-0,008 (-0,046;0,029)	0,665
	4 tipos fármacos vs. 0					-0,064 (-0,489;0,362)	0,770
Psicoterapia (sí vs. no)						-0,057 (-0,067;-0,046)	<0,001
Benzodiazepinas (sí vs. no)						-0,058 (-0,126;0,011)	0,099
BIC		-16,54656		-43,88907		-67,76788	
AIC		-24,67413		-51,95044		-75,80993	

AP: Atención Primaria. CSM: Centro de Salud Mental. IC95%: intervalo de confianza al 95%. TCA: Trastorno de la Conducta Alimentaria. BIC: Bayes Information Criteria. AIC: Akaike Information Criteria. Las variables sexo, estado civil, diagnóstico DSM, trastorno de ansiedad, de personalidad y consumo de tóxicos no resultaron significativas ni mejoraron el ajuste en ninguno de los escenarios.

<b>Tabla 5</b>		<b>Modelo explicativo para los cambios en la percepción de la CVRS expresada en utilidades</b>					
<b>Función vínculo: identidad. Distribución: gaussiana</b>		<b>MODELO 1 (N=305)</b>		<b>MODELO 2 (N=297)</b>		<b>MODELO 3 (N=295)</b>	
		<b>Coef. (IC95%)</b>	<b>p</b>	<b>Coef. (IC95%)</b>	<b>p</b>	<b>Coef. (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>							
Utilidad basal		-0,382 (-0,504;-0,259)	<0,001	-0,361 (-0,484;-0,238)	<0,001	-0,390 (-0,5;-0,281)	<0,001
Origen	CSM vs. AP	-0,035 (-0,11;0,039)	0,356	-0,008 (-0,081;0,064)	0,821	0,020 (-0,063;0,102)	0,640
	Hospital vs. AP	-0,004 (-0,162;0,154)	0,963	0,046 (-0,09;0,182)	0,508	0,095 (-0,027;0,218)	0,126
Duración episodio (meses)		<0,001 (-0,001;<0,001)	0,054	<0,001 (-0,001;<0,001)	0,141	<0,001 (<0,001;<0,001)	0,026
Ingresos 6 meses previos (sí vs. no)		0,028 (-0,131;0,188)	0,729	0,053 (-0,12;0,226)	0,55	0,105 (-0,151;0,361)	0,420
Índice de Charlson		-0,026 (-0,044;-0,007)	0,007	-0,018 (-0,031;-0,005)	0,009	-0,019 (-0,03;-0,007)	0,002
TCA comórbido (sí vs. no)		-0,112 (-0,15;-0,075)	<0,001	-0,143 (-0,181;-0,105)	<0,001	-0,142 (-0,199;-0,085)	<0,001
<b>VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</b>							
Edad				-0,002 (-0,003;-0,001)	<0,001	-0,001 (-0,002;-0,001)	0,001
Estado civil	Casado vs. soltero			0,01 (-0,085;0,105)	0,832	-0,014 (-0,096;0,068)	0,735
	Divorciado vs. soltero			-0,078 (-0,204;0,048)	0,225	-0,092 (-0,2;0,016)	0,094
	Viudo vs. soltero			-0,008 (-0,108;0,092)	0,871	-0,019 (-0,134;0,095)	0,743
Nivel socio económico	Medio-alto vs. alto			-0,102 (-0,149;-0,056)	<0,001	-0,108 (-0,133;-0,082)	<0,001
	Medio-bajo vs. alto			-0,087 (-0,153;-0,022)	0,009	-0,096 (-0,151;-0,041)	0,001
	Bajo vs. alto			-0,071 (-0,098;-0,044)	<0,001	-0,079 (-0,098;-0,06)	<0,001
CC.AA	Canarias vs. País Vasco			0,028 (-0,011;0,067)	0,164	0,045 (-0,006;0,097)	0,085
	Madrid vs. País Vasco			0,077 (0,033;0,121)	0,001	0,089 (0,047;0,132)	<0,001
<b>ESFUERZO TERAPÉUTICO</b>							
Esfuerzo terapéutico	1 tipo fármacos vs. 0					-0,067 (-0,076;-0,058)	<0,001
	2 tipos fármacos vs. 0					-0,115 (-0,233;0,002)	0,055
	3 tipos fármacos vs. 0					-0,204 (-0,381;-0,028)	0,023
Benzodiazepinas (sí vs. no)						-0,038 (-0,06;-0,016)	0,001
Psicoterapia (sí vs. no)						-0,054 (-0,107;-0,002)	0,044
<b>BIC</b>		<b>-100,1538</b>		<b>-123,3864</b>		<b>-144,3972</b>	
<b>AIC</b>		<b>-107,5945</b>		<b>-130,7738</b>		<b>-151,7711</b>	

AP: Atención primaria. CSM: Centro de Salud Mental. CI95%: intervalo de confianza al 95%. TCA: Trastorno de la Conducta Alimentaria. BIC: Bayes Information Criteria. AIC: Akaike Information Criteria. Las variables sexo, trastorno de ansiedad, de personalidad y de tóxicos comórbidos no resultaron significativas ni mejoraron el ajuste en ninguno de los escenarios. Las variables que indicaban origen de reclutamiento e ingreso en los 6 meses previos no resultaron significativas en ningún escenario, pero aportaban ajuste significativo al modelo.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este trabajo permite comprobar el enorme impacto de la DM sobre la percepción de la CVRS, y también que este impacto revierte, al menos en parte, cuando el sujeto experimenta mejoría clínica. En este estudio se muestra como el género, la edad, presentar otra enfermedad comórbida y la pertenencia a grupos sociales menos favorecidos, mantienen su influencia sobre la expresión de las utilidades, una vez que se ajusta por el efecto que tiene la DM sobre dicha expresión. Por otra parte, los sujetos que dicen mejorar su estado de salud expresan una mejoría en las "utilidades" atribuidas dos veces por encima del umbral de la Mínima Diferencia Importante (MDI, o Minimally Important Difference, MID) establecida en  $0,061 \pm 0,008$  puntos en población general en España<sup>29</sup>. También la edad, la comorbilidad de otros procesos y la pertenencia a grupos sociales menos favorecidos, se asocian de manera negativa con la evolución de la CVRS, medida a través de las utilidades atribuidas a los diferentes estados de salud.

El impacto de la depresión sobre la CVRS ya se había visto en población no institucionalizada tanto en nuestro medio<sup>30</sup>. Raggi *et al.*, describieron el importante papel de los síntomas depresivos para explicar la variabilidad de la CVRS expresada por población general<sup>31</sup>. Es bastante intuitivo comprender que una mayor gravedad de los síntomas depresivos se relacione con una peor percepción de la CVRS, como muestran los resultados presentados, y como está previamente descrito. Kolovos *et al.* encontraron una diferencia de 0,39 puntos en las utilidades medias expresadas por los pacientes con depresión mayor severa frente a los que estaban en remisión de dicha situación clínica<sup>10</sup>. También se ha visto que la gravedad de los síntomas depresivos solo explica aproximadamente la mitad de la variabilidad de la utilidad expresada<sup>13</sup>. Ya se conocía que en las mujeres el impacto de la depresión sobre la CVRS es mayor<sup>32</sup>. También se han asociado previamente tanto una mayor edad, como un peor estatus socioeconómico<sup>13</sup>, o la pertenencia a minorías sociales<sup>33</sup>, con una peor calidad de vida en pacientes con DM. Por otro lado, es esperable que la comorbilidad tenga un impacto negativo en la percepción de la CVRS. Diversas revisiones han demostrado cómo la asociación de comorbilidades médicas o del ámbito de la salud mental con la DM comprometen de manera específica la percepción de la CVRS<sup>12,34</sup>. Moussavi *et al.* reportaron que tener depresión se asociaba con una peor percepción de estado de salud que otras enfermedades crónicas, pero la asociación de dichas enfermedades con la depresión provocaba una disminución de la percepción del estado de salud aún mayor que la suma de las dos condiciones por separado<sup>34</sup>.

Se evidencia, de nuevo, cómo la mayor duración de un episodio y la presencia de episodios previos se asocian con una peor percepción de la CVRS, idea ya reflejada en la literatura, pues se ha informado previamente cómo el impacto

de la DM en la CVRS persiste incluso a pesar de que haya remitido el episodio depresivo<sup>11,35</sup>. Ishak y cols. describieron cómo entre un 30 y un 60% de los pacientes en los que había remitido la depresión al año manifestaban deterioros en su percepción de CVRS<sup>11</sup>.

La presencia de comorbilidad se ha relacionado no solo con una peor percepción de la CVRS, sino con una evolución peor. En este caso la coexistencia de varios procesos o la presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos, como el TCA, se relacionan con una peor evolución de la percepción de la CVRS. Estos resultados son congruentes con el hecho de que al impacto de la depresión sobre la CVRS se añada el procedente de otros diagnósticos. Riihimäki K *et al.* demostraron que la presencia de ansiedad empeoraba la percepción a la CVRS en seguimientos a largo plazo de pacientes con diagnóstico de depresión<sup>36</sup>. Hansson describió el enorme impacto de la DM sobre la CVRS a largo plazo, así como el mayor impacto que sufría la CVRS cuando se añadían otras enfermedades de la esfera de la salud mental<sup>37</sup>. Algo similar ocurre con la edad y la pertenencia a grupos sociales desfavorecidos que se relacionan con peor evolución en la percepción en la CVRS. Saragoussi *et al.* habían comunicado unas diferencias de alrededor de 0,10 puntos en las utilidades, medidas con el EQ-5D en sujetos con DM mayores de 55 años respecto a los menores, tanto al diagnóstico como al año de seguimiento<sup>18</sup>. López *et al.* reportaron peor CVRS en pacientes pertenecientes a minorías desfavorecidas con DM al diagnóstico, pero no en el seguimiento<sup>33</sup>. Se han establecido claras asociaciones entre el estatus socioeconómico y la percepción de la CVRS tanto en población general<sup>30</sup>, como en pacientes con DM<sup>13</sup>, y la situación socioeconómica se ha relacionado con una peor percepción en la CVRS en pacientes con DM tratados en el ámbito comunitario y seguidos durante un año<sup>11</sup>.

Al estudiar otros factores relacionados con la evolución de la CVRS, hemos visto una asociación negativa entre el esfuerzo terapéutico, o el empleo de terapias adicionales como la psicoterapia, y la evolución de la CVRS. A pesar de que existen publicaciones que relacionan mejoras en la calidad de vida durante la fase aguda de tratamiento<sup>11</sup>, el hallazgo mencionado podría estar en relación con el hecho de que la peor evolución obliga a un mayor esfuerzo terapéutico, siendo esta asociación la expresión de una relación en sentido inverso.

Un aspecto que merece la pena comentar es la diferente evolución de los pacientes en diferentes CC. AA. En Madrid y Canarias los pacientes tenían una peor percepción de la CVRS basal, pero en el seguimiento mejoraban más, ajustando por el resto de variables explicativas, incluido el nivel asistencial en el que eran atendidos los pacientes. El que mejoren más en el lugar en el que peor estaban los pacientes puede ser un mero fenómeno de regresión a la media<sup>38</sup>, pero esta circuns-

tancia se observó después de ajustar por el nivel inicial de "utilidades". Se ha debatido si las diferencias observadas en la CVRS entre diferentes CC. AA. pueden deberse a diferencias contextuales o a diferencias "composicionales". Parece que las diferencias en las características de los sujetos de las diferentes CC. AA. explican gran parte de los resultados observados<sup>30</sup>, así puede que en este caso no se haya recogido alguna característica que se asocien con estas diferencias.

El diseño de este estudio presenta algunas limitaciones. Los modelos explicativos solo buscan estudiar asociaciones que no pueden valorarse bajo el prisma de la causalidad. Por otra parte, la muestra de pacientes utilizada se ha reclutado en diferentes lugares, a lo largo de un año y en diferentes niveles asistenciales, incluyendo diversos perfiles clínicos y sociales lo que favorece la representatividad, pero no la asegura. Otras circunstancias que pueden limitar la representatividad de la muestra son la ausencia de información de los sujetos que no aceptaron su participación y el porcentaje de pérdidas en el seguimiento.

Otras limitaciones tienen que ver con los criterios de selección de la muestra. La elección de pacientes diagnosticados de DM excluyendo aquellos con diagnóstico de distimia puede conducir a una pérdida de representatividad si bien, es importante tener en cuenta que los predictores de distimia y de DM son diferentes. Mientras que el sexo femenino, el trastorno de ansiedad y los síntomas depresivos predicen la aparición de DM, la distimia se asocia con múltiples adversidades en la infancia, la baja confianza y el padecer enfermedades somáticas<sup>39</sup>. Es posible además que sus implicaciones en la percepción de CVRS también sean diferentes<sup>40</sup>. Además, los pacientes fueron incluidos utilizando criterios diagnósticos del DSM IV-TR. Aunque el DSM-V no introduce cambios significativos respecto a los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el episodio depresivo mayor, es importante tener en cuenta que la última edición 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 2 primeros años de la alteración<sup>41</sup>, lo cual puede conducir a una limitación en la extrapolación de estos resultados.

La aplicabilidad de estos resultados es clara. Resulta importante conocer el perfil de pacientes con DM en los que la percepción de CVRS está más afectada. Prestar especial atención a este perfil de pacientes cuando acuden a las consultas por un episodio depresivo mayor, y ajustar las intervenciones en base a sus características es, sin duda, una de las implicaciones de este conocimiento. El género, la edad, el pertenecer a grupos sociales desfavorecidos y la comorbilidad, influyen de forma negativa en la percepción de la CVRS, y estas características deberían tenerse en cuenta a la hora de realizar

un plan de tratamiento. Algunas de estas características trascienden el abordaje exclusivamente clínico y hacen patente la necesidad de abordaje integral de la DM que implique distintos niveles de atención, tanto terapéuticos como sociales.

En conclusión, vuelve a hacerse patente que la DM tiene un enorme impacto en la CVRS. Cuando se produce una mejoría clínica desde la perspectiva del paciente, encontramos cambios significativos en la expresión de esta CVRS percibida, pero esta evolución es más tórpida en pacientes mayores, en aquellos que tienen comorbilidad asociada y en los que pertenecen a grupos sociales más desfavorecidos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo a los colegas de los centros sanitarios participantes que incluyeron pacientes con diagnóstico de DM en el estudio y a estos últimos su inestimable colaboración.

## FUENTES DE FINANCIACIÓN

El trabajo de campo de este estudio se realizó en el contexto del proyecto "Caracterización de la salud autopercibida y estimación de utilidades a través de la nueva versión del cuestionario EQ-5D en pacientes con trastorno depresivo, o artrosis de cadera o rodilla", que recibió soporte del Instituto de Salud Carlos III a través de los proyectos PI13/00560 (IP Amaia Bilbao González), PI1300518 (IP Lidia García Pérez), y PI1300648 (IP Jesús Martín Fernández), integrados en el PN I+D+I 2013-16 y cofinanciados por el ISCIII y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) "Una manera de hacer Europa".

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1;62(6):617. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.62.6.617>
2. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. Licence: C. Vol. 48. Geneva; 2017. 56-60 p.
3. Craven MA, Bland R. Depression in primary care: Current and future challenges. *Can J Psychiatry*. 2013;58(8):442-8.
4. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr*

- Scand Suppl. 2004;109(420):21–7.
5. Coretti S, Rumi F, Cicchetti A. The Social Cost of Major Depression. A Systematic Review. *Rev Eur Stud*. 2019;11(1):73.
6. Ruiz-Rodríguez P, Cano-Vindel A, Navarro RM, Medrano L, Moriana JA, Aguado CB, et al. Impacto económico y carga de los trastornos mentales comunes en España: Una revisión sistemática y crítica. *Ansiedad y Estres*. 2017;23(2–3):118–23.
7. Watkins KE, Burnam MA, Orlando M, Escarce JJ, Huskamp HA, Goldman HH. The health value and cost of care for major depression. *Value Heal*. 2009;12(1):65–72.
8. Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;242(June 2018):195–210. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.045>
9. García-Campayo J, Ayuso-Mateos JL, Cabellero L, Romera I, Aragonés E, Rodríguez-Artalejo F, et al. Relationship of Somatic Symptoms With Depression Severity, Quality of Life, and Health Resources Utilization in Patients With Major Depressive Disorder Seeking Primary Health Care in Spain. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [Internet]. 2008 Oct 15;10(05):355–62. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10003759>
10. Kolovos S, Bosmans JE, van Dongen JM, van Esveld B, Magai D, van Straten A, et al. Utility scores for different health states related to depression: individual participant data analysis. *Qual Life Res* [Internet]. 2017 Jul 4;26(7):1649–58. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-017-1536-2>
11. IsHak WW, Mirocha J, James D, Tobia G, Vilhauer J, Fakhry H, et al. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2015 Jan;131(1):51–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12301>
12. Ishak WW, Greenberg JM, Balayan K, Kapitanski N, Jeffrey J, Fathy H, et al. Quality of life: The ultimate outcome measure of interventions in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* [Internet]. 2011 Sep;19(5):229–39. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00023727-201109200-00002>
13. IsHak WW, Balayan K, Bresee C, Greenberg JM, Fakhry H, Christensen S, et al. A descriptive analysis of quality of life using patient-reported measures in major depressive disorder in a naturalistic outpatient setting. *Qual Life Res* [Internet]. 2013 Apr 29;22(3):585–96. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-012-0187-6>
14. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* [Internet]. 1993 Apr 15;118(8):622–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8452328>
15. Wailoo AJ, Hernandez-Alava M, Manca A, Mejia A, Ray J, Crawford B, et al. Mapping to Estimate Health-State Utility from Non-Preference-Based Outcome Measures: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Heal* [Internet]. 2017;20(1):18–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.11.006>
16. EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199–208.
17. Ramos-Goñi JM, Craig BM, Oppe M, Ramallo-Fariña Y, Pinto-Prades JL, Luo N, et al. Handling Data Quality Issues to Estimate the Spanish EQ-5D-5L Value Set Using a Hybrid Interval Regression Approach. *Value Health* [Internet]. 2018;21(5):596–604. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109830151733663X>
18. Saragoussi D, Christensen MC, Hammer-Helmich L, Rive B, Touya M, Haro JM. Long-term follow-up on health-related quality of life in major depressive disorder: a 2-year European cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2018;14:1339–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29872301>
19. American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
20. Herdman M, Gudex C, Lloyd a., Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727–36.
21. Diez-Quevedo C, Rangil T, Sanchez-Planell L, Kroenke K, Spitzer RL. Validation and Utility of the Patient Health Questionnaire in Diagnosing Mental Disorders in 1003 General Hospital Spanish Inpatients. *Psychosom Med* [Internet]. 2001 Jul;63(4):679–86. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006842-200107000-00021>
22. Bilbao A, Martín-Fernández J, García-Pérez L, Mendezona JI, Arrasate M, Candela R, et al. Psychometric properties of the EQ-5D-5L in patients with major depression: factor analysis and Rasch analysis. *J Ment Heal* [Internet]. 2021 Feb 1;0(0):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/09638237.2021.1875422>

23. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606–13.
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987;40(5):373–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>
25. Domingo-Salvany A, Bacigalupe A, Carrasco JM, Espelt A, Ferrando J, Borrell C. Propuestas de clase social neoweberiana y neomarxista a partir de la Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011. *Gac Sanit* [Internet]. 2013 May;27(3):263–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021391112003457>
26. Fabozzi FJ, Focardi SM, Rachev ST, Arshanapalli BG. Appendix E: Model Selection Criterion: AIC and BIC. In: *The Basics of Financial Econometrics*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014. p. 399–403.
27. Kass RE, Raftery AE. Bayes Factors. *J Am Stat Assoc* [Internet]. 1995 Jun;90(430):773–95. Available from: <http://www.stat.washington.edu/raftery/Research/PDF/kass1995.pdf>
28. Allison PD. Change Scores as Dependent Variables in Regression Analysis. *Sociol Methodol* [Internet]. 1990;20:93. Available from: <https://www.jstor.org/stable/271083?origin=crossref>
29. McClure NS, Sayah F Al, Xie F, Luo N, Johnson JA. Instrument-Defined Estimates of the Minimally Important Difference for EQ-5D-5L Index Scores. *Value Heal* [Internet]. 2017 Apr;20(4):644–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.11.015>
30. Martín-Fernández J, Ariza-Cardiel G, Polentinos-Castro E, Sanz-Cuesta T, Sarria-Santamera A, del Cura-González I. Explaining differences in perceived health-related quality of life: a study within the Spanish population. *Gac Sanit* [Internet]. 2018 Sep;32(5):447–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.05.016>
31. Raggi A, Corso B, Minicuci N, Quintas R, Sattin D, De Torres L, et al. Determinants of Quality of Life in Ageing Populations: Results from a Cross-Sectional Study in Finland, Poland and Spain. Nazir A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jul 19;11(7):e0159293. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0159293>
32. Gonzalez DS, Rodríguez M, García C, Prieto R, Saiz-Ruiz J. Diferencias de sexo en el trastorno depresivo mayor: síntomas somáticos y calidad de vida. *Rev Psiquiatr Salud Ment* [Internet]. 2009 Jul;2(3):119–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1888989109724024>
33. López E, Steiner AJ, Manier K, Shapiro BB, Vanle B, Parisi T, et al. Quality of life and functioning of Hispanic patients with Major Depressive Disorder before and after treatment. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 Jan;225:117–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032717305177>
34. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* [Internet]. 2007 Sep 27;370(9590):851–8. Available from: <http://www.mdpi.com/1996-1073/10/1/25>
35. Angermeyer MC, Holzinger A, Matschinger H, Stengler-Wenzke K. Depression and Quality of Life: Results of a Follow-Up Study. *Int J Soc Psychiatry* [Internet]. 2002 Sep 27;48(3):189–99. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/002076402128783235>
36. Riihimäki K, Sintonen H, Vuorilehto M, Jylhä P, Saarni S, Isometsä E. Health-related quality of life of primary care patients with depressive disorders. *Eur Psychiatry*. 2016 Sep;37(2016):28–34.
37. Hansson L. Quality of life in depression and anxiety. *Int Rev Psychiatry*. 2002 Jan;14(3):185–9.
38. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(5):395–407.
39. Markkula N, Marola N, Nieminen T, Koskinen S, Saarni SI, Härkänen T, et al. Predictors of new-onset depressive disorders – Results from the longitudinal Finnish Health 2011 Study. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 Jan;208:255–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032716308527>
40. Baune BT, Caniato RN, Arolt V, Berger K. The Effects of Dysthymic Disorder on Health-Related Quality of Life and Disability Days in Persons with Comorbid Medical Conditions in the General Population. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2009;78(3):161–6. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/206870>
41. Rodríguez-Testal JF, Cristina Senín-Calderón, Perona-Garcelán S. From DSM-IV-TR to DSM-5: Analysis of some changes. *Int J Clin Heal Psychol* [Internet]. 2014 Sep;14(3):221–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S169726001400012X>