

PREVALENCIA DE DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO: SUBANÁLISIS DEL ESTUDIO TRAL EN UNA MUESTRA MEXICANA

Vázquez-Hernández Juan Luis¹ | Alviso-de la Serna Luis Daniel² | Cruz Carlos³ | Becerra-Palars Claudia⁴ | Ibarreche-Beltrán José⁵ | Kanevsky Gabriela⁶ | Cabrera Patricia⁷

1. Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato, México
2. Avalon Salud, Vinculación Médica en Salud Mental, Ciudad de México
3. Departamento de Investigación Clínica, Grupo Médico Carracci, Ciudad de México
4. Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México
5. Servicios Ambulatorios, Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, Ciudad de México
6. Janssen-Cilag Farmacéutica, Mendoza, Buenos Aires, Argentina
7. Janssen Pharmaceutical Companies, Titusville, New Jersey, USA

Correspondencia

Gabriela Kanevsky. Mendoza 1259, Buenos Aires, Argentina.

[✉ gkanevsk@its.inj.com](mailto:gkanevsk@its.inj.com)

Resumen

Introducción: La epidemiología y la carga de enfermedad de los trastornos psiquiátricos en América Latina (LatAm) están usualmente limitadas, particularmente en afecciones como la depresión resistente al tratamiento (DRT), una afección grave en una proporción significativa de pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). El estudio de depresión resistente al tratamiento en América Latina (TRAL por sus siglas en inglés) tuvo como objetivo investigar la epidemiología y la carga de DRT en pacientes con TDM. Este artículo se centra en caracterizar la DRT en el subconjunto mexicano utilizando datos del estudio TRAL. **Métodos:** El estudio incluyó 697 pacientes adultos diagnosticados clínicamente con TDM de 14 sitios en México. Se excluyeron los pacientes con comorbilidades psiquiátricas relevantes o aquellos inscritos en un ensayo clínico. Los resultados se basaron principalmente en los datos informados por los pacientes y las escalas de evaluación. **Resultados:** La prevalencia de DRT en México fue del 20.7%. La tendencia suicida actual fue alta en los pacientes con DRT (20.8%), al igual que la incidencia de trastorno de conducta suicida (12.5%). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) fueron los medicamentos comúnmente prescritos. Los resultados de EQ-5D, SDS y WPAL indicaron limitaciones significativas para los pacientes con DRT en su vida diaria. **Discusión:** Estos hallazgos se alinean con la literatura disponible acerca de los enfoques de tratamiento y la prevalencia de tendencias suicidas y trastornos de conducta suicida. La alta prevalencia de DRT entre los pacientes con TDM plantea un desafío en su manejo. **Conclusiones:** La carga de DRT en México es significativa, aunque menos grave que en otros países de LatAm. Las políticas de salud pública deben centrarse en mejorar el diagnóstico y la disponibilidad de terapias más efectivas.

Palabras clave: México, epidemiología, trastorno depresivo resistente al tratamiento, trastorno depresivo mayor

Antecedentes

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹ el trastorno depresivo mayor (TDM) es la enfermedad más incapacitante a nivel mundial, con una prevalencia global estimada del 6%, afectando múltiples dimensiones y limitando a los pacientes en actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD).^{2,3} En América Latina (LatAm), la prevalencia del TDM varía entre el 23.0% y 35% en ciertos contextos.⁴

Entre el 20% y el 33.3% de los pacientes con TDM desarrolla depresión resistente al tratamiento (DRT),⁵⁻⁷ que se define como la falta de respuesta a dos o más antidepresivos en dosis terapéuticas durante un período apropiado, dentro del episodio depresivo actual,⁸ incluso al considerar terapias novedosas.^{9,10}

La DRT representa una carga adicional para el TDM, impactando las dimensiones social, económica, educativa y, ocupacional. En un contexto de recursos sanitarios limitados, la importante carga económica¹¹ y la influencia del TDM/DRT en la calidad de vida (QoL por sus siglas en inglés), la discapacidad y la productividad laboral^{5,12,13} son preocupaciones importantes.

El estudio Treatment Resistance Depression in America Latina (TRAL) tiene como objetivo abordar la brecha en los datos epidemiológicos de TDM/DRT¹⁴ en LatAm, al mismo tiempo que realizar una caracterización clínica y de la carga de la enfermedad de los pacientes con TDM/DRT. También se incluyó una comparación descriptiva entre pacientes con DRT y sin DRT. Este artículo presenta el subconjunto de México, con la inclusión de algunos resultados globales de LatAm para el encuadre contextual.



Objetivos

Este estudio tiene dos objetivos principales:

- Proporcionar datos epidemiológicos sobre DRT en pacientes con TDM en México;
- Proporcionar una caracterización clínica y carga de enfermedad en pacientes con DRT dentro de un mayor muestreo de TDM en México;
- Realizar una comparación descriptiva entre el TDM DRT y no DRT en pacientes mexicanos.

Métodos

Diseño y población de estudio

TRAL fue un estudio observacional multicéntrico y multinacional realizado entre octubre de 2017 y diciembre de 2018 en Argentina, Brasil, Colombia, y México. El estudio comprendió dos componentes: uno transversal y un seguimiento de 1 año de pacientes con DRT. Los presentes resultados pertenecen a 14 centros psiquiátricos en México, donde se recolectaron datos transversales sobre factores sociodemográficos, variables clínicas y psiquiátricas, medicación, calidad de vida, discapacidad laboral, y utilización de recursos de atención médica.

Los pacientes fueron inscritos durante citas médicas de rutina basadas en la detección del TDM con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-V), y confirmados por la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI (MINI), versión 7.02.15 Para obtener más información, consulte publicaciones anteriores del TRAL.¹⁴

Datos y evaluaciones

Todos los pacientes fueron evaluados para determinar la gravedad de la depresión utilizando la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS),¹⁶ que también se utilizó para diagnosticar DRT. El diagnóstico de DRT se estableció para pacientes bajo seguimiento y que hubieran sido tratados con ≥ 2 antidepresivos durante el episodio actual, sin una respuesta completa al tratamiento según las puntuaciones MADRS.⁸

Los médicos recopilaron información sociodemográfica, caracterización clínica, tratamientos psiquiátricos actuales y pasados, y utilización de recursos sanitarios en el año previo. Los pacientes autoinformaron sobre su calidad de vida (EuroQol-5 Dimension [EQ-5D-5L]), discapacidad laboral (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – WPAI) y discapacidad (Sheehan Disability Scale – SDS).

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Independiente/Junta de Revisión Institucional local.

Análisis estadístico

Se calculó un tamaño de la muestra del TRAL representativo de toda la región, aunque no específico para cada país. Las variables cuantitativas se resumieron como media, mediana, desviación estándar, valores mínimos, y máximos. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencia absoluta y porcentaje, tanto para la muestra general como para los subgrupos basados en la categorización DRT/no DRT.

La epidemiología se informó como frecuencia absoluta, porcentajes e intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Se realizó un análisis inferencial para comparaciones de grupos. La significancia estadística se estableció en 5% y todos los análisis se realizaron utilizando SAS® (versión 9.4, SAS Institute Inc., Cary).

Resultados

Características sociodemográficas y clínicas en México

Los pacientes con TDM tenían una edad promedio de 43.9 (± 15.4) años y eran predominantemente mujeres (79.1%), como se muestra en la [Tabla 1](#). La mayoría de los pacientes estaban casados o en unión consensual (48.9%), y tenían más de 10 años de educación formal (68%). Los pacientes con DRT eran significativamente mayores que los pacientes sin DRT (47.6 frente al 42.9; $p = 0.0004$).

Muestras y prevalencia de DRT

El subconjunto mexicano incluyó a 697 (47.3%) de 1475 pacientes con TDM. La mayoría de los pacientes (86.2%, $n = 601$) estaban en tratamiento. Se identificó DRT en 144 pacientes de la muestra mexicana (20.7%, IC 95%: 17.7%; 23.7%) ([Tabla complementaria 1](#)).

Los pacientes con TDM recibieron atención tanto en entornos sanitarios privados (50.2%) como públicos (49.8%), con una mayor prevalencia de DRT en el entorno privado (22.3%, IC 95%: 17.9%; 26.6%) ([Tabla complementaria 1](#)). Se pueden encontrar resultados más detallados en una publicación anterior.¹⁴

Caracterización clínica del TDM y la DRT

En general, los pacientes con TDM obtuvieron una puntuación media de 26.72 ± 9.78 en MADRS, y el 25.4% fue categorizado como severamente deprimido (MADRS ≥ 35).

Tabla 1. Características sociodemográficas, globales y por DRT (pacientes DRT vs. no DRT)

	TDM (n=697)	no DRT (n=553)	DRT (n=144)	valor p
Edad (años), media ± DE	43.9 ± 15.4	42.9 ± 15.8	47.6 ± 12.9	.0004*
Mujer, n (%)	551 (79.1%)	432 (78.1%)	119 (82.6%)	.2352†
Estado civil				
Soltero	266 (38.3%)	219 (39.6%)	47 (33.1%)	
Casado/Unión consensual	340 (48.9%)	268 (48.5%)	72 (50.7%)	
Divorciados/Separados	59 (8.5%)	43 (7.8%)	16 (11.3%)	.3701†
Viudo	30 (4.3%)	23 (4.2%)	7 (4.9%)	
Desaparecido	2	0	2	
Años de educación formal				
0	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0.0	
1-4 years	14 (2.0%)	14 (2.5%)	0.0	
5-9 years	204 (29.4%)	162 (29.3%)	42 (29.6%)	.2341‡
10-12 years	227 (32.7%)	184 (33.3%)	43 (30.3%)	
≥ 13 years	247 (35.6%)	190 (34.4%)	57 (40.1%)	
Desaparecido	3	1	2	

A menos que se indique lo contrario, los datos se expresan en números y porcentajes. Los valores de p indican comparaciones DRT versus no DRT. TDM: trastorno depresivo mayor, DRT: depresión resistente al tratamiento, no DRT: paciente con TDM sin DRT.

*Mann-Whitney; † Chi cuadrado; ‡ Prueba exacta de Fischer; π Prueba t de Student

Tabla 2. Evaluación de depresión y ansiedad (MADRS y MINI) entre participantes con TDM, según el estado de DRT

	TDM (n=697)	no DRT (n=553)	DRT (n=144)
de Montgomery- Asberg (MADRS)			
Puntuación media ± DE	26.7 ± 9.8	25.8 ± 9.9	30.2 ± 8.6
Puntuaciones de corte, n (%)			
Síntoma ausente (0-6)	27 (3.9%)	27 (4.9%)	0 (0.0%)
Depresión leve (7-19)	119 (17.1%)	98 (17.7%)	21 (14.6%)
Moderado (20-34)	374 (53.7%)	297 (53.7%)	77 (53.5%)
Depresión severa (35-60)	177 (25.4%)	131 (23.7%)	46 (31.9%)
Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI):			
Suicidalidad, n (%)			
Actual (mes pasado)	95 (13.6%)	65 (11.8%)	30 (20.8%)
Intento de suicidio	79 (11.3%)	40 (7.2%)	39 (27.1%)
Bajo	57 (8.2%)	39 (7.1%)	18 (12.5%)
Moderado	30 (4.3%)	20 (3.6%)	10 (6.9%)
Alto	56 (8.0%)	32 (5.8%)	24 (16.7%)
Diagnóstico primario de tendencia suicida, n (%)			
Actual (mes pasado)	17 (2.4%)	9 (1.6%)	8 (5.6%)
Intento de suicidio	28 (4.0%)	12 (2.2%)	16 (11.1%)
de conducta suicida, n (%)			
Actual	29 (4.2%)	19 (3.4%)	10 (6.9%)
En remisión temprana	31 (4.4%)	13 (2.4%)	18 (12.5%)
Diagnóstico primario de trastorno de conducta suicida, n (%)			
Actual	15 (2.2%)	9 (1.6%)	6 (4.2%)
En remisión temprana	14 (2.0%)	6 (1.1%)	8 (5.6%)
Trastorno de estrés postraumático			
Cumple criterios, n (%)			
Actual (mes pasado)	20 (2.9%)	12 (2.2%)	8 (5.6%)
Diagnóstico primario, n (%)			
Actual (mes pasado)	6 (0.9%)	2 (0.4%)	4 (2.8%)

A menos que se indique lo contrario, los datos se expresan en números y porcentajes. a) Rango: 0 a 60, donde los valores más altos indican un mayor nivel de depresión. TDM: trastorno depresivo mayor, DRT: depresión resistente al tratamiento, no DRT: paciente con TDM sin DRT.

Los pacientes con DRT (30.17 ± 8.63) tuvieron puntuaciones MADRS más altas en comparación con los pacientes sin DRT (25.82 ± 9.87), y una mayor proporción fue clasificada como gravemente deprimido (DRT – 31.9% frente al no DRT – 23.7%) (ver [Tabla 2](#)).

De acuerdo a la evaluación MINI, el 13.6% de la muestra cumplía los criterios de suicidio y el 11.3% informó haber tenido un intento. Además, el 4.2% de la muestra cumplía los criterios de trastorno de conducta suicida actual y el 2.9% de trastorno de estrés postraumático (TEPT) actual. Los pacientes con DRT tenían más probabilidades de experimentar tendencias suicidas actuales (20.8% frente al 11.8%) o intentos de suicidio (27.1% frente al 7.2%) que los que no tenían DRT. En cuanto al trastorno de conducta suicida, los pacientes con DRT tuvieron una mayor proporción en remisión temprana (12.5% frente al 2.4%), con un patrón similar observado para el TEPT actual, donde los pacientes con DRT tuvieron una tasa del 5.6% y los no DRT del 2.2% ([Tabla 2](#)).

Esquemas de tratamiento del TDM - muestra general del TRAL
En cuanto a la medicación previa, el 46.5% de los pacientes con TDM recibió medicación psiquiátrica (DRT – 98.6%, no DRT – 32.9%), frente al 86.2% de la medicación actual (DRT – 97.9%, no DRT – 83.2%). Otra terapia relevante actual (no DRT – 3%, DRT – 48%) está presente en el 29.3% de los participantes. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) fueron la clase más utilizada, representando el 67.6% de la muestra, seguidos de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (22.9%) y los antipsicóticos (14.6%).

El uso de ISRS fue más frecuente en pacientes sin DRT, mientras que para IRSN, antipsicóticos, antiepilépticos, psicoterapia, y uso previo o actual de litio, los pacientes con DRT mostraron una mayor frecuencia de uso ([Tabla 3](#)).

Calidad de vida (EQ-5D-5L) y deterioro de la productividad laboral debido a depresión (WPAI:D) y discapacidad (SDS)

Tabla 3. Medicación previa y actual para el TDM

	TDM (n=697)	no DRT (n=553)	DRT (n=144)
Medicación psiquiátrica previa	324 (46.5%)	182 (32.9%)	142 (98.6%)
Otra medicación previa relevante	43 (6.2%)	30 (5.4%)	13 (9.0%)
Terapia psiquiátrica relevante actual	601 (86.2%)	460 (83.2%)	141 (97.9%)
Otra terapia relevante actual	204 (29.3%)	150 (27.1%)	54 (37.5%)
Medicación actual por clase de tratamiento:			
Antidepresivos tricíclicos	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
ISRS	416 (67.6%)	340 (71.7%)	76 (53.9%)
IRSN	141 (22.9%)	78 (16.5%)	63 (44.7%)
SDRI	4 (0.7%)	2 (0.4%)	2 (1.4%)
Multimodal	8 (1.3%)	7 (1.5%)	1 (0.7%)
Antipsicóticos	90 (14.6%)	43 (9.1%)	47 (33.3%)
Antiepilépticos	55 (8.9%)	34 (7.2%)	21 (14.9%)
Técnicas de estimulación cerebral	2 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)
Psicoterapia	5 (0.8%)	1 (0.2%)	4 (2.8%)
Otros*	8 (1.3%)	4 (0.8%)	4 (2.8%)
Uso actual de ketamina/ esketamina	0	-	-
Uso previo de ketamina/ esketamina	5 (1.5%)	0 (0.0%)	5 (3.5%)
Uso actual del litio	4 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (2.8%)
Uso previo de litio	5 (1.5%)	0 (0.0%)	5 (3.5%)

A menos que se indique lo contrario, los datos se expresan como números y porcentajes. TDM: trastorno depresivo mayor, DRT: depresión resistente al tratamiento, no DRT: paciente con TDM sin DRT. *Modafinilo, armodafinilo, riluzol.

La mayoría de los pacientes con TDM informó no tener problemas para caminar (60.4%) o para lavarse/vestirse (54.9%) (Tabla complementaria 2). Casi el 39% de los pacientes informó tener problemas de moderados o graves para realizar sus actividades habituales. El 10.3% de los pacientes informó dolor intenso o extremo, mientras que el 26.3% informó estar de moderada a extremadamente afectado por ansiedad/depresión. La puntuación media de salud actual en el EQ-5D fue 65.0. Además, el 65.8% informó estar de moderada a extremadamente afectado por ansiedad/depresión. Los pacientes sin DRT (64.52 ± 17.17) tuvieron una mejor evaluación subjetiva de su estado de salud general que los pacientes con DRT (52.90 ± 19.56). Los pacientes con DRT obtuvieron puntuaciones de calidad de vida significativamente más bajas en comparación con los pacientes sin DRT.

La mediana del porcentaje de tiempo de trabajo perdido debido a la depresión fue del 15.0%, y la mediana del porcentaje de discapacidad durante el trabajo fue del 50.0% (Tabla complementaria 2). La mediana del porcentaje de edad de deterioro laboral general debido a la depresión fue del 58.3% y el porcentaje de edad de deterioro de la actividad fue del 60.0%. El deterioro de la actividad debido a la depresión sugirió un mayor deterioro en los pacientes con DRT (62.92 ± 25.08) en comparación con los pacientes sin DRT (51.41 ± 25.54).

Según la SDS, los pacientes informaron que sus síntomas alteraban marcadamente (31.8%) o extremadamente (37.0%) la escuela/trabajo y su vida social/actividades de ocio. La mediana de la puntuación SDS general fue de 17.0. En promedio, los pacientes faltaron a la escuela/trabajo o no pudieron realizar actividades diarias durante 1.1 días en la semana previa debido a sus síntomas. Los pacientes con DRT informaron una discapacidad (SDS) significativamente mayor en todas las dimensiones analizadas, lo cual indica una interrupción significativa en las AIVD en comparación con los pacientes sin DRT.

Utilización de recursos sanitarios entre los pacientes con TDM La proporción de días en atención ambulatoria es mayor para los pacientes con DRT, donde el 36.4% recibe al menos 60 días de atención en comparación con solo el 15.0% de los pacientes sin DRT.

De manera interesante, tanto el número de consultas con psiquiatra como con psicólogo fue mayor en pacientes con DRT (psiquiatra: 10.04 ± 8.92 , psicólogo: 2.11 ± 5.42) en

comparación con pacientes sin DRT (psiquiatra – 3.62 ± 3.69 , psicólogo – 0.80 ± 2.82). El promedio de visitas a urgencias fue de 0.8 en el año previo. La misma tendencia se observa para el número de consultas con otros especialistas, con valores superiores para los pacientes con DRT (1.01 ± 3.44) frente a los pacientes sin DRT (0.13 ± 0.61). En consecuencia, se informó que el número de consultas no farmacéuticas fue mayor en pacientes con DRT (0.30 ± 1.72) que en pacientes sin DRT (0.02 ± 0.19) (Tabla complementaria 3).

Discusión

En el estudio TRAL, México presentó la prevalencia más baja de DRT, incluyendo a todos los pacientes (20.7%) y entre los pacientes tratados (23.5%),¹⁴ contrastando con la prevalencia más alta, observada en Brasil (todos los pacientes: 40.4%, pacientes tratados: 43.1%). Esto es consistente con investigaciones previas que indican que México tiene una menor prevalencia de trastornos depresivos.^{4,17} El acceso limitado a los servicios de salud mental en México y los desafíos en el diagnóstico del TDM/DRT u otras condiciones mentales podrían explicarlo en parte. No obstante, TRAL sugiere una alta prevalencia de DRT entre las personas con TDM que reciben atención en establecimientos de salud en LatAm,¹⁴ que afecta a pacientes, cuidadores y sociedad en múltiples dimensiones, destacando la importancia de un diagnóstico más temprano y mejores abordajes terapéuticos. Los pacientes con DRT mostraron resultados más pobres en cuanto a calidad de vida (EQ-5D), discapacidad (SDS) y productividad laboral (WPAI) en comparación con los pacientes sin DRT, lo que reitera los hallazgos de investigaciones previas.^{5,12,13} La sintomatología grave observada en pacientes con DRT (MADRS) podría explicar un peor pronóstico de la enfermedad, marcado por algunos síntomas, como tendencias suicidas y TEPT. Además, la edad de los pacientes con DRT fue mayor, lo cual podría estar relacionado con los cambios neurológicos crónicos asociados con el TDM.

Las comorbilidades fueron más frecuentes entre los pacientes con DRT, lo cual se suma a la importante carga económica de la DRT.^{18,19} La carga va más allá del costo para los pacientes y sus cuidadores, y afecta también a los médicos.²⁰ Un estudio en Brasil mostró que los costos de salud y la utilización de recursos son significativamente más altos en pacientes con DRT en comparación con los que no tienen DRT.¹²

TRAL¹⁴ es un estudio histórico basado en evidencia del mundo real en la región donde la evidencia disponible sobre DRT era escasa. Estos hallazgos son relevantes para todos los

accionistas y quienes están a cargo de la toma de decisiones sanitarias. El tamaño de la muestra, que abarca cuatro países importantes de la región, constituye una fortaleza de la metodología del TRAL.

El tamaño de la muestra del estudio mexicano proporciona un análisis interesante de la prevalencia de DRT y la caracterización de los pacientes. Sin embargo, el tamaño de la muestra no se calculó considerando comparaciones a nivel de país ni para ser representativo de la población mexicana. Además, solo se incluyeron en el estudio pacientes bajo seguimiento en centros de salud locales.

La muestra mexicana se distribuyó casi uniformemente entre entornos públicos y privados, proporcionando una descripción del impacto de la DRT independientemente de los ingresos de los pacientes. Sin embargo, en el ámbito público se encontraron menos opciones terapéuticas y un mayor tiempo de inicio del tratamiento.

En México se han implementado medidas para mejorar los recursos de salud mental, pero la brecha de tratamiento sigue siendo relevante, particularmente entre los adultos mayores²¹ y los adolescentes.²² Tres áreas emergen como prioritarias: prevención, hospitalización y reinserción social.²³ México tiene una de las prevalencias más altas de trastornos mentales en las Américas (42.6%).²⁴ Luchar contra el estigma social es esencial, ya que las enfermedades mentales no tratadas provocan problemas graves. La población debe buscar ayuda al identificar los primeros síntomas. La disponibilidad de tratamiento sigue siendo insuficiente y la distribución de los servicios de atención es inadecuada, especialmente en las unidades de atención primaria,²⁵ pero se están realizando esfuerzos importantes.

Conclusiones

Los datos del TRAL proporcionan más evidencia sobre las necesidades médicas de DRT. La prevalencia de DRT en LatAm fue de 29.1, mientras que en la población mexicana con TDM fue de 20.7. Los resultados demuestran que la DRT afecta gravemente la salud mental, la calidad de vida, y la utilización significativa de los recursos sanitarios. Las políticas públicas deben centrarse en mejorar el diagnóstico temprano y la disponibilidad de terapias para la DRT.

Referencias

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-312. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
2. Storeng SH, Sund ER, Krokstad S. Factors associated with basic and instrumental activities of daily living in elderly participants of a population-based survey: The Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *BMJ Open*. 2018;8(3): e018942. doi: [10.1136/bmjopen-2017-018942](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018942)
3. Xie H, Chen PW, Zhao L, Sun X, Jia XJ. Relationship between activities of daily living and depression among older adults and the quality of life of family caregivers. *Front Nurs*. 2018;5(2):97-104. doi: [10.2478/fon-2018-0013](https://doi.org/10.2478/fon-2018-0013)
4. Castilla-Puentes R, Secin R, Grau A, Galeno R, Feijo de Mello M, Pena N, et al. A multicenter study of major depressive disorder among emergency department patients in Latin-American countries. *Depress Anxiety*. 2008; 25(12):E199-204. doi: [10.1002/da.20380](https://doi.org/10.1002/da.20380)
5. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv*. 2014; 65(8):977-87. doi: [10.1176/appi.ps.201300059](https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300059)
6. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(4):336-46. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2017.4602](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602)
7. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv*. 2009;60(11):1439-45. doi: [10.1176/ps.2009.60.11.1439](https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.11.1439)
8. Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: When Enough is enough. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):9-10. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2016.2586](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2586)
9. Thase M, Connolly R. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression - UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-choosing-treatment-for-resistant-depression#H925759895>
10. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):127. doi: [10.1038/s41398-019-0460-3](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3)
11. 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*. 2019;242:195-210. doi: [10.1016/j.jad.2018.06.045](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.045)
12. Lepine BA, Moreno RA, Campos RN, Couttolenc BF. Treatment-resistant depression increases health costs and resource

- utilization. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(4):379-88. doi: [10.1016/j.rbp.2012.05.009](https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.05.009)
13. Chow W, Doane MJ, Sheehan J, Alphas L, Le H. Economic burden among patients with major depressive disorder: An analysis of healthcare resource use, work productivity, and direct and indirect costs by depression severity. *Am J Manag Care*. 2019. Available from: <https://www.ajmc.com/view/economic-burden-mdd>
 14. Soares B, Kanevsky G, Teng CT, Pérez-Esparza R, Bonetto GG, Lacerda ALT, et al. Prevalence and impact of treatment-resistant depression in Latin America: a prospective, observational study. *Psychiatr Q*. 2021;92:1797-1815. doi: [10.1007/s1126-021-09930-x](https://doi.org/10.1007/s1126-021-09930-x)
 15. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, et al. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *European Psychiatry*. 1997;12(5):232-41.
 16. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9. doi: [10.1192/bjp.134.4.382](https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382)
 17. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-38. doi: [10.1146/annurev-publhealth-031912-114409](https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409)
 18. Jaffe DH, Rive B, Deneer TR. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):247. doi: [10.1186/s12888-019-2222-4](https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4)
 19. Ivanova JI, Birnbaum HG, Kidolezi Y, Subramanian G, Khan SA, Stensland MD. Direct and indirect costs of employees with treatment-resistant and non-treatment-resistant major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(10):2475-84. doi: [10.1185/03007995.2010.517716](https://doi.org/10.1185/03007995.2010.517716)
 20. Zhang Q, DiBernardo A, Heerlein K, O'Hara M, Benson C, Gonzalez Martin Moro B, et al. Association of treatment resistant depression with healthcare resource utilization and physician satisfaction with disease management. *Value Health*. 2018;21(Suppl 1):S188. doi: [10.1016/j.jval.2018.04.1270](https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.1270)
 21. Guerra M, Ferri CP, Sosa AL, Salas A, Gaona C, Gonzales V, et al. Late-life depression in Peru, Mexico and Venezuela: The 10/66 population-based study. *Br J Psychiatry*. 2009;195(6):510-5. doi: [10.1192/bjp.bp.109.064055](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.064055)
 22. Borges G, Benjet C, Medina-Mora ME, Orozco R, Wang PS. Treatment of mental disorders for adolescents in Mexico City. *Bull World Health Organ*. 2008;86(10):757-64. doi: [10.2471/blt.07.047696](https://doi.org/10.2471/blt.07.047696)
 23. Pimentel L. The Importance of Mental Health in the Mexican Public Health System. *Mexican Journal of Medical Research ICSA*. 2019;7(13):1-6. doi: [10.29057/mjmr.v7i13.3794](https://doi.org/10.29057/mjmr.v7i13.3794)
 24. Kohn R, Ali AA, Puac-Polanco V, Figueroa C, López-Soto V, Morgan K, et al. Mental health in the Americas: an overview of the treatment gap. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:e165. doi: [10.26633/RPSP2018.165](https://doi.org/10.26633/RPSP2018.165)
 25. Martínez W, Galván J, Saavedra N, Berenzon S. Barriers to integrating mental health services in community-based primary care settings in Mexico city: A qualitative analysis. *Psychiatr Serv*. 2017;68(5):497-502. doi: [10.1176/appi.ps.201600141](https://doi.org/10.1176/appi.ps.201600141)