

# ANÁLISIS PROSPECTIVO DE UNA COHORTE DE TRD DURANTE UN SEGUIMIENTO DE 1 AÑO CON ATENCIÓN ESTÁNDAR EN MÉXICO: RESULTADOS PARA LA GRAVEDAD DE LA DEPRESIÓN, LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO, LA DISCAPACIDAD Y LA CDV DEL ESTUDIO TRAL MULTICÉNTRICO Y OBSERVACIONAL

Zambrano-Ramos Javier<sup>1</sup> | Vázquez-Hernández Juan Luis<sup>2</sup> | Brandi-Rigal Francisco Fernando<sup>3</sup> | Alviso- de la Serna Luis Daniel<sup>4</sup> | Kanevsky Gabriela<sup>5</sup> | De Azevedo-Perocco Sergio Luiz<sup>6</sup>

1. Consultorio privado - Ciudad de México, México
2. Médico psiquiatra - Hospital Aranda de la Parra - León, Guanajuato, México
3. Centro de Salud Brandi Rigal S.C. - Monterrey, Mexico
4. Avalon Salud, Vinculacion Medica en Salud Mental - Ciudad de México, México
5. Janssen-Cilag Farmacéutica (Argentina). Mendoza, Buenos Aires, Argentina
6. At the time of this research, SP was an employee at Janssen Pharmaceutical

## Correspondencia

Gabriela Kanevsky  
Mendoza 1259 Bs As Argentina  
✉ [gkanevsk@its.inj.com](mailto:gkanevsk@its.inj.com)

## Resumen

**Objetivo:** De acuerdo con la submuestra de TRAL de México, estos son los resultados clínicos y los resultados reportados por el paciente (PRO). **Material y métodos:** De 697 pacientes con TDM reclutados en 14 centros de México, se incluyeron 140 con diagnóstico de DRT con el estándar de atención (SOC) en el seguimiento a 1 año. Se excluyó a pacientes con otros trastornos psiquiátricos relevantes o participación activa en un ensayo clínico. Los resultados se obtuvieron de los PRO y escalas de evaluación clínica. **Resultados:** En su mayoría, los pacientes fueron mujeres (82.6 %), con edad media de 47.6 años. Solo en 44.3 % de los pacientes se logró respuesta clínica y la remisión cercana a 37 % (medida con la MADRS). Los resultados de PHQ-9, EQ-5D y SDS muestran síntomas significativos y discapacidad en pacientes con DRT en su vida diaria después de 1 año de seguimiento con el SOC. **Discusión:** Los pacientes con DRT tuvieron carga significativa de enfermedad, ya que el SOC actual no brinda resultados clínicamente significativos en la mayoría de los pacientes. La respuesta, remisión y recidiva están lejos de los resultados deseados. **Conclusión:** aunque México ha emprendido estrategias relevantes y significativas para mejorar los recursos de salud mental, todavía hay que abordar necesidades insatisfechas. Todas las partes interesadas deben considerar políticas públicas para mejorar los resultados clínicos y disponibilidad de recursos.

**Palabras clave:** México, resultados clínicos, trastorno depresivo resistente al tratamiento, respuesta, resultados reportados por el paciente.

## Antecedentes

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno mental del espectro depresivo y posiblemente la enfermedad más incapacitante en todo el mundo<sup>1</sup>. Más allá de su importante prevalencia global, este trastorno supone un reto para las sociedades modernas, ya que afecta a la mayoría de las dimensiones de la vida cotidiana<sup>2,3</sup>. Aunque la prevalencia varía significativamente, Latinoamérica (LatAm) parece estar especialmente afectada por esta enfermedad. Investigaciones anteriores mostraron que México presenta valores de prevalencia más bajos (en torno al 8%) en comparación con otros países de la región<sup>4</sup>.

Una de las principales preocupaciones de la MDD es el desarrollo de la Depresión Resistente al Tratamiento (TRD). La TRD puede definirse como la falta de respuesta a dos o más antidepressivos a dosis terapéuticas, durante un período de tiempo adecuado, dentro del episodio depresivo actual<sup>5</sup>-aunque la definición sigue siendo un tema de debate actual-, lo que también repercute en la comparabilidad entre países y regiones, así como en un aumento del tiempo hasta el diagnóstico. Se estima que el TRD se desarrolla en el 20-30% de los pacientes con MDD y la respuesta rara vez supera el 70% con el actual estándar de tratamiento (SOC)<sup>6-8</sup>.



“2024 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de Acceso Abierto Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite su uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite correctamente la obra original. No se permite la reutilización comercial.”

El tratamiento es la cuestión más acuciante en la ERT. Estrategias como la combinación, la potenciación y el aumento de las soluciones terapéuticas disponibles, que van desde la farmacoterapia a la psicoterapia, no consiguen un resultado clínico adecuado tanto en la respuesta y la remisión como en la prevención de recaídas<sup>9-11</sup>. La necesidad de un tratamiento más eficaz es crítica, ya que el suicidio es una consecuencia común de la TRD, con una mayor mortalidad en comparación con el MDD.<sup>12</sup> Se ha destacado la proporción de pacientes con TRD con respuesta parcial o nula al tratamiento, aunque los valores varían significativamente en función de los criterios de evaluación<sup>13,14</sup>.

The burden of both MDD and TRD is significant. The impact of the disease goes far beyond the economic and healthcare resource utilization<sup>6,15-17</sup>. Aunque el MDD es una fuente de carga obvia, ésta tiende a aumentar significativamente en pacientes que desarrollan TRD<sup>6,16,17</sup>. El efecto perjudicial sobre la vida diaria se ha asociado también a las dimensiones humanística, de calidad de vida (CdV), de productividad laboral y psicosocial en general. En este sentido, la CdV se ve significativamente afectada, lo que se asocia al importante deterioro que suponen los altos niveles de discapacidad derivados de la grave presentación clínica de la enfermedad<sup>18,19</sup>.

El estudio TRAL (Depresión Resistente al Tratamiento en América Latina) se propuso complementar la literatura existente en la región en la que se carecía de datos epidemiológicos de TRD. Se trató de un estudio multinacional, de mundo real, con el objetivo de estimar la prevalencia de TRD entre los MDD en seguimiento en centros de referencia de la región. El estudio proporcionó información actualizada sobre la prevalencia de TRD, que se situaba en torno al 30% en pacientes con MDD. Este trabajo presenta los resultados obtenidos del subconjunto de México en la fase 2 del estudio TRAL, un seguimiento de 1 año de pacientes con TRD bajo SOC

## Objetivos

Este estudio tiene dos objetivos principales:

- Representar un seguimiento de 1 año de pacientes con TRD en México bajo Estándar de Atención, enfocado en la caracterización de los resultados clínicos (severidad de la depresión, respuesta clínica, remisión y recaída;
- Presentar los PROs (QoL, discapacidad) para el seguimiento a 1 año de pacientes con TRD en México bajo Estándar de atención proporcionando indicadores clave de la carga de la enfermedad.

## Métodos

### Diseño del estudio y población

TRAL fue un estudio multicéntrico, multinacional y observacional realizado en un entorno real (octubre de 2017 - diciembre de 2018) basado en centros psiquiátricos de referencia de 4 países (Argentina, Brasil, Colombia y México). El objetivo principal de la fase 1 del TRAL fue un análisis transversal para retratar la epidemiología y la caracterización de la enfermedad de TRD en una muestra de pacientes con MDD, que constituyó la línea de base del estudio. A continuación, la fase 2 es un seguimiento de 1 año de los pacientes con TRD bajo SOC para determinar los resultados clínicos -depresión y suicidio- y de seguridad, así como los PRO (por ejemplo, deterioro laboral, calidad de vida, discapacidad). El presente análisis representa los datos de fase 2 de México, basados en una submuestra obtenida en el país de 13 centros de referencia (7 públicos y 6 privados) que proporcionan una amplia caracterización de todo el país. La lista completa de centros puede consultarse en la publicación anterior<sup>20</sup>.

En la fase 2 (longitudinal) del estudio se incluyó a pacientes diagnosticados clínicamente de TRD según los criterios DSM-5 y M Datos y evaluaciones.

El diagnóstico de TRD se estableció en base a los criterios definidos por protocolo. Los pacientes debían tener un seguimiento adecuado y tratamiento con  $\geq 2$  antidepresivos -a dosis y duración adecuadas- en el episodio actual, con ausencia de respuesta clínica al tratamiento basada en MADRS INI, y que cumplieran la definición de TRD del estudio<sup>5</sup>. Se utilizaron instrumentos validados para la respuesta clínica y los resultados comunicados por los pacientes. La gravedad de la depresión se evaluó con la Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)<sup>21</sup>, que muestra una buena discriminación entre los que responden y los que no responden a los antidepresivos, en particular para evaluar la respuesta al SOC en un periodo de 1 año (más información aquí)<sup>20</sup>.

También se incluyó el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9), un cuestionario de 10 ítems que caracteriza la gravedad de los síntomas en una escala de 4 puntos en relación con un marco temporal predefinido, normalmente las 2 últimas semanas, para evaluar la gravedad de la depresión<sup>22,23</sup>.

Se utilizó la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) para evaluar la discapacidad funcional derivada de la TRD<sup>24</sup>. Un paciente que puntúe 5 o más en cualquiera de las escalas de la SDS debe ser vigilado estrechamente, ya que implica un deterioro funcional significativo.

La calidad de vida se evaluó con el cuestionario EQ-5D-5L<sup>25</sup>, un cuestionario de 5 dimensiones (Movilidad, Autocuidado, Actividades habituales, Dolor/Molestias, Ansiedad/Depresión) que también comprende una escala visual analógica de 100 puntos de evaluación global. Las puntuaciones también se convirtieron a la puntuación EQ-5D-3L utilizando las respuestas en los valores del índice EQ-5D-5L basados en los valores US establecidos<sup>26</sup>.

Se recogieron las características sociodemográficas (edad, sexo, estado civil y años de educación) y clínicas al inicio del estudio (edad, duración de la depresión y comorbilidades) y fueron evaluadas por un médico, mientras que las características clínicas se recogieron de nuevo al final del estudio.

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

### Análisis estadístico

De la muestra mexicana inicial de 699 MDD incluida en la fase 1, 140 se incluyeron en la fase 2 según los criterios del estudio: diagnóstico de TRD y seguimiento. Aunque el tamaño de la muestra es relevante para México, el estudio no fue diseñado para ser representativo de cada país, sino de toda la región (LatAm). Por lo tanto, las inferencias deben realizarse con cuidado. (LatAm). Las variables cuantitativas se resumieron como media, mediana, desviación estándar mínima y máxima, y las cualitativas, como frecuencia absoluta y porcentajes. Las comparaciones longitudinales de los resultados clínicos se realizaron con una ecuación de estimación generalizada (EEG) para un intervalo de confianza del 95%. No se realizaron correcciones de pruebas múltiples. No se imputaron los datos que faltaban. La significación estadística se fijó en el 5%. El análisis estadístico se realizó con SAS® (versión 9.4, SAS Institute Inc, Cary).

## Resultados

### Disposición de los pacientes y características sociodemográficas durante un seguimiento de 1 año con SOC para el subconjunto mexicano

De una muestra global de 699 pacientes con MDD en México, aproximadamente 20% (n=140) fueron incluidos en la fase 2 con diagnóstico clínico de TRD (Tabla 1). La mayoría de estos pacientes (87,1%) completaron el estudio según lo previsto en el protocolo y, en el caso de los que no lo completaron (n=18, 12,9%), el motivo principal fue la pérdida de seguimiento (n=12, 66,7%).

La mayoría de la muestra identificada en la fase 1 como pacientes con TRD eran mujeres (82,6%), con una media de 47,6 años, más de la mitad (50,7%) casadas o en unión libre y el 33,1% solteras. Alrededor del 40% tenían al menos 13 años de educación formal (Tabla 1).

### Resultados clínicos de la depresión y la gravedad de la depresión en pacientes con TRD durante un seguimiento de 1 año con SOC para el subconjunto mexicano

*Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) en pacientes con TRD durante un seguimiento de 1 año con SOC para el subconjunto mexicano.*

La puntuación MADRS media en la visita 1 fue de 30,17 (rango: 9 a 50) - Tabla 2. La puntuación total de la MADRS varió significativamente con el tiempo ( $p < 0,0001$ ), con una variación mensual media de 1,1 puntos ( $B = -1,054$ ).

Casi el 27% de la muestra de TRD presentaba depresión grave en la visita 1, mientras que al final del estudio el 10,7% de los pacientes seguía presentando valores consistentes en depresión grave, representando la depresión moderada alrededor del 22,1% de los pacientes. En la visita final del estudio, el 84,3% de los pacientes seguían presentando algún grado de síntomas depresivos.

Menos de la mitad (44,3%) de los pacientes mostraron una respuesta clínicamente significativa (reducción  $\geq 50\%$  en la puntuación total MADRS) al final de la visita del estudio. En cuanto a la recaída clínicamente diagnosticada, menos del 0,8% de la muestra de TRD mostró valores en MADRS consistentes con estos resultados al final de la visita del estudio tras 1 año de SOC, mientras que la remisión fue alcanzada por menos del 37% de los pacientes (Tabla 2).

*Cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ-9) en pacientes con TRD durante un seguimiento de 1 año con SOC para el subconjunto mexicano*

La puntuación total media del PHQ-9 en la visita 1 fue de 17,01 en los pacientes TRD y más de dos tercios (66,7%) de los pacientes TRD tenían una depresión moderadamente grave o grave). Al final del estudio, la puntuación media de los pacientes de la fase 2 (pacientes con TRD) fue de 10,3 puntos y el 34,5% de los pacientes tenían una depresión clasificada como moderadamente grave o grave (Tabla 3). Además, al final del estudio, el 77,9% de los pacientes declararon tener algunas dificultades para realizar sus actividades cotidianas instrumentales.

**Tabla 1.** Disposición de los pacientes y datos sociodemográficos en la visita 1 (inicio) en el subconjunto mexicano

	TRD (n=144)
<b>Edad (años)</b>	
N	144
Media	47.60
Desviación típica	12.98
Mínimo	18.00
Máximo	80.00
<b>Sexo, n (%)</b>	
Mujer	119 (82.6%)
Hombre	25 (17.4%)
<b>Estado civil, n (%)</b>	
Soltero	47 (33.1%)
Unión conyugal/consensual	72 (50.7%)
Divorciado/Separado	16 (11.3%)
Viudo	7 (4.9%)
Total	142
<b>Años de educación formal, n (%)</b>	
0	0
1-4 años	0
5-9 years	42 (29.6%)
10-12 years	43 (30.3%)
≥ 13 years	57 (40.1%)
Total	142
<b>Conjunto de datos de análisis de la fase 2 por visita, n (%)</b>	
Visita 1	140 (100.0%)
Visita 2	132 (94.3%)
Visita 3	124 (88.6%)
Visita 4	122 (87.1%)
Visita 5 (fin del estudio)	122 (87.1%)
<b>Para los pacientes incluidos en la fase 2</b>	
El paciente completó el estudio según lo previsto en el protocolo, n (%)	
No	18 (12.9%)
Sí	122 (87.1%)
Total	140
<b>En caso negativo, motivo de la retirada prematura, n (%)</b>	
El sujeto retira su consentimiento	2 (11.1%)
El sujeto se pierde para el seguimiento	12 (66.7%)
El sujeto murió	2 (11.1%)
Otro motivo	2 (11.1%)
Total	18
TDM - Trastorno depresivo mayor. TRD - Depresión resistente al tratamiento.	

**Tabla 2.** Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) en pacientes con TRD durante un seguimiento de 1 año con SOC para el subconjunto mexicano

	Visita 1 (n=144)	Visita 2 (n=132)	Visita 3 (n=124)	Visita 4 (n=122)	Fin del estudio* (n=122)
<b>Puntuación total<sup>a)</sup></b>					
N	144	132	124	122	122
Media	30.17	22.16	20.19	19.51	17.64
Desviación estandar	8.63	11.16	11.20	11.21	11.87
Mínimo	9.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Máximo	50.00	45.00	48.00	45.00	48.00
Modelo EEG	50.00	48.00	46.00	49.00	47.00
B (parámetro de regresión lineal)	-1.054				
95% CI	[-1.222; -0.885]				
p-valor	<0.0001				
Síntoma ausente (0-6)	0	14 (10.6%)	14 (11.3%)	16 (13.1%)	19 (15.6%)
Depresión leve (7-19)	21 (14.6%)	38 (28.8%)	48 (38.7%)	50 (41.0%)	63 (51.6%)
Moderado (20-34)	77 (53.5%)	54 (40.9%)	44 (35.5%)	40 (32.8%)	27 (22.1%)
Ausencia de síntomas/Depresión leve/Moderada (0-34)	98 (68.1%)	106 (80.3%)	106 (85.5%)	106 (86.9%)	109 (89.3%)
Depresión grave (35-60)	46 (31.9%)	26 (19.7%)	18 (14.5%)	18 (14.5%)	13 (10.7%)
<b>Cambio en la puntuación total desde la visita 1 (%)</b>					
N		132	124	122	122
Media		-25.58	-31.04	-32.53	-39.92
Desviación típica		31.66	34.73	35.92	36.87
Mínimo		-100.00	-100.00	-100.00	-100.00
Máximo		75.00	100.00	87.50	100.00
<b>Respuesta (Reducción ≥50% en la puntuación total), n (%)</b>					
Sí		24 (18.2%)	32 (25.8%)	38 (31.1%)	54 (44.3%)
Total		132	124	122	122
<b>Remisión (puntuación total MADRS ≤12, n (%))</b>					
yes		28 (21.2%)	27 (21.8%)	31 (25.4%)	45 (36.9%)
Total		132	124	122	122
<b>Recaída, n (%)</b>					
Sí			6 (4.8%)	5 (4.1%)	1 (0.8%)
Total			124	122	122
TRD: Depresión resistente al tratamiento. EEG: ecuación de estimación generalizada. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. a) Intervalo: 0 a 60. Los valores más altos indican un mayor nivel de depresión. *Final del estudio - visita final, tras 1 año de seguimiento.					

**Tabla 3.** Análisis reportado del Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9) de pacientes con TRD durante 1 año de seguimiento con SOC para el subconjunto mexicano

	Visita 1 (n=144)	Visita 3 (n=124)	Fin del estudio (n=122)	Análisis longitudinal Modelo EEG	
<b>Puntuación total <sup>a)</sup></b>					
N	144	124	122		
Media	17.01	12.06	10.28		
Mediana	17.00	11.50	8.00	B (parámetro de regresión lineal)	-0.556
Desviación típica	5.49	7.02	7.80	96% CI	[-0.664; -0.447]
Mínimo	2.00	0.00	0.00	p-value	<0.0001
Máximo	27.00	27.00	27.00		
<b>Gravedad de la depresión, n (%)</b>					
Ninguno (0-4)	2 (1.4%)	20 (16.1%)	39 (32.0%)		
Leve (5-9)	10 (6.9%)	28 (22.6%)	28 (23.0%)		
Moderado (10-14)	36 (25.0%)	25 (20.2%)	13 (10.7%)		
Moderadamente grave (15-19)	42 (29.2%)	25 (20.2%)	24 (19.7%)		
Grave (20-27)	54 (37.5%)	26 (21.0%)	18 (14.8%)		
Total	144	124	122		
<b>Si has marcado algún problema, ¿hasta qué punto te han dificultado estos problemas hacer tu trabajo, ocuparte de las cosas en casa o llevarte bien con otras personas?, n (%)</b>					
Nada difícil	4 (2.8%)	18 (14.5%)	27 (22.1%)		
Algo difícil	56 (38.9%)	74 (59.7%)	77 (63.1%)		
Muy difícil	65 (45.1%)	31 (25.0%)	16 (13.1%)		
Extremadamente difícil	19 (13.2%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)		
Total	144	124	122		

a) La puntuación total oscila entre 0 y 27, y los valores más altos indican una mayor gravedad de la depresión.  
TDM - Trastorno depresivo mayor. TRD: Depresión resistente al tratamiento. EEG: Ecuación de estimación generalizada. IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 4.** Calidad de vida - Cuestionario EQ-5D-5L durante 1 año de seguimiento de pacientes TRD con SOC para el subconjunto mexicano.

	Visita 1 (n=144)	Fin del estudio (n=122)	Análisis longitudinal Modelo EEG	
<b>Movilidad, n (%)</b>				
No tengo problemas para caminar	79 (54.9%)	81 (66.4%)		
Tengo ligeros problemas para caminar	26 (18.1%)	22 (18.0%)		
Tengo problemas moderados para caminar	35 (24.3%)	18 (14.8%)		
Tengo graves problemas para caminar	3 (2.1%)	1 (0.8%)		
No puedo caminar	1 (0.7%)	0		
Total	144	122		
<b>Autocuidado, n (%)</b>				
No tengo problemas para lavarme o vestirme	70 (48.6%)	84 (68.9%)		
Tengo ligeros problemas para lavarme o vestirme	27 (18.8%)	20 (16.4%)		
Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme	35 (24.3%)	17 (13.9%)		
Tengo graves problemas para lavarme o vestirme	12 (8.3%)	1 (0.8%)		
Soy incapaz de lavarme o vestirme	0	0		
Total	144	122		

<b>Actividades habituales, n (%)</b>			
No tengo problemas para realizar mis actividades habituales	27 (18.8%)	60 (49.2%)	
Tengo ligeros problemas para realizar mis actividades habituales	38 (26.4%)	31 (25.4%)	
Tengo problemas moderados para realizar mis actividades habituales	57 (39.6%)	28 (23.0%)	
Tengo graves problemas para realizar mis actividades habituales	18 (12.5%)	3 (2.5%)	
No puedo realizar mis actividades habituales	4 (2.8%)	0	
Total	144	122	
<b>Dolor/malestar, n (%)</b>			
No tengo dolor ni molestias	40 (27.8%)	55 (45.1%)	
Tengo dolor o molestias leves	36 (25.0%)	38 (31.1%)	
Tengo dolor o molestias moderadas	44 (30.6%)	24 (19.7%)	
Tengo dolor o molestias graves	19 (13.2%)	3 (2.5%)	
Tengo dolor o molestias extremas	5 (3.5%)	2 (1.6%)	
Total	144	122	
<b>Ansiedad/depresión, n (%)</b>			
No estoy ansioso ni deprimido	5 (3.5%)	32 (26.2%)	
Estoy ligeramente ansioso o deprimido	25 (17.4%)	55 (45.1%)	
Estoy moderadamente ansioso o deprimido	59 (41.0%)	25 (20.5%)	
Estoy muy ansioso o deprimido	42 (29.2%)	7 (5.7%)	
Estoy muy ansioso o deprimido	13 (9.0%)	3 (2.5%)	
Total	144	122	
<b>La salud en la actualidad <sup>a)</sup></b>			
N	144	122	
Media	52.90	73.32	
Mediana	51.50	80.00	B (linear regression parameter) 0.801
Desviación típica	19.56	19.21	95% CI [0.395; 1.207]
Mínimo	0.00	20.00	
Máximo	90.00	100.00	
<b>Puntuación EQ-5D-3L <sup>b)</sup></b>			
N	144	122	
Media	0.64	0.79	
Mediana	0.67	0.82	B (linear regression parameter) 0.012
Desviación típica	0.17	0.16	95% CI [0.009; 0.014]
Mínimo	-0.06	0.24	p-value <0.0001
Máximo	1.00	1.00	
<b>Puntuación recodificada como variable categórica, n (%)</b>			
Peor estado de salud (puntuación <0,403)	14 (9.7%)	5 (4.1%)	
Mejor estado de salud (puntuación ≥0,403)	130 (90.3%)	117 (95.9%)	
Total	144	122	

a) La salud en el día actual se evaluó mediante una escala analógica visual (rango 0=peor salud a 100=mejor salud).  
b) La puntuación se calculó a partir de las combinaciones de respuestas y tomando como referencia la población/puntuación de EE.UU.  
TDM - Trastorno depresivo mayor. TRD: Depresión resistente al tratamiento. EEG: Ecuación de estimación generalizada. IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 5.** Escala de discapacidad de Sheehan (SDS) durante 1 año de seguimiento de pacientes con TRD con SOC para el subconjunto mexicano

	Visita 1 (n=144)	Visita 3 (n=124)	fin del estudio (n=122)	Análisis longitudinal Modelo EEG	
<b>Los síntomas han perturbado su trabajo/escolar, n (%)</b>					
En absoluto	7 (6.4%)	9 (11.5%)	10 (12.7%)		
Ligeramente	15 (13.6%)	16 (20.5%)	23 (29.1%)		
Moderadamente	31 (28.2%)	37 (47.4%)	34 (43.0%)		
Marcado	50 (45.5%)	13 (16.7%)	11 (13.9%)		
Extremadamente	7 (6.4%)	3 (3.8%)	1 (1.3%)		
Total	110	78	79		
N	110	78	79		
Media	5.91	4.59	4.04		
Mediana	7.00	5.00	4.00		
Desviación típica	2.75	2.64	2.48		
Mínimo	0.00	0.00	0.00		
Máximo	10.00	10.00	10.00		
<b>Los síntomas han alterado su vida social/actividades de ocio, n (%)</b>					
En absoluto	4 (2.8%)	14 (11.3%)	18 (14.8%)		
Ligeramente	13 (9.0%)	26 (21.0%)	46 (37.7%)		
Moderadamente	43 (29.9%)	61 (49.2%)	40 (32.8%)		
Marcado	75 (52.1%)	19 (15.3%)	18 (14.8%)		
Extremadamente	9 (6.3%)	4 (3.2%)	0		
Total	144	124	122		
N	144	124	122		
Media	6.45	4.36	3.74		
Mediana	7.00	4.00	3.00		
Desviación típica	2.29	2.45	2.50		
Mínimo	0.00	0.00	0.00		
Máximo	10.00	10.00	9.00		
<b>Los síntomas han alterado su vida familiar/responsabilidades domésticas, n (%)</b>					
En absoluto	4 (2.8%)	15 (12.1%)	15 (12.3%)		
Ligeramente	11 (7.6%)	33 (26.6%)	49 (40.2%)		
Moderadamente	61 (42.4%)	53 (42.7%)	41 (33.6%)		
Marcado	58 (40.3%)	21 (16.9%)	17 (13.9%)		
Extremadamente	10 (6.9%)	2 (1.6%)	0		
Total	144	124	122		
N	144	124	122		
Media	6.24	4.23	3.70		
Mediana	6.00	4.00	3.00		
Desviación típica	2.23	2.37	2.43		
Mínimo	0.00	0.00	0.00		
Máximo	10.00	10.00	9.00		
<b>Puntuación total</b>					
N	110	78	79		
Media	18.68	13.31	12.28		
Mediana	20.00	15.00	14.00	B (parámetro de regresión lineal)	-0.518
Desviación típica	6.56	6.97	7.01	95% CI	[-0.645; -0.390]
Mínimo	2.00	0.00	0.00	p-valor	<0.0001
Máximo	30.00	30.00	27.00		
<b>¿Cuántos días de los últimos 7 días sus síntomas le han hecho faltar a la escuela o al trabajo o le han impedido llevar a cabo sus responsabilidades diarias normales?</b>					
N	144	124	122		
Media	1.72	1.12	1.04		
Mediana	1.00	0.00	0.00		
Desviación típica	2.14	1.68	1.65		
Mínimo	0.00	0.00	0.00		
Máximo	7.00	7.00	7.00		
<b>¿Cuántos días en los últimos 7 días se sintió tan afectado por sus síntomas que, aunque fue a la escuela o al trabajo o tuvo otras responsabilidades diarias, su productividad se vio reducida?</b>					
N	144	124	122		
Media	2.16	1.52	1.09		
Mediana	2.00	1.00	0.00		
Desviación típica	2.04	1.69	1.37		
Mínimo	0.00	0.00	0.00		
Máximo	7.00	7.00	5.00		

TRD: Depresión resistente al tratamiento. EEG: ecuación de estimación generalizada. IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

Calidad de vida (Cuestionario EQ-5D-5L) y Discapacidad (Escala de Discapacidad de Sheehan - SDS) en pacientes con TRD durante un seguimiento de 1 año con SOC para el subconjunto mexicano

En la tabla 4 se muestran los resultados de la calidad de vida evaluada con el EQ-5D. Al inicio del estudio, el 54,9% de los pacientes declararon no tener problemas para caminar, el 48,6% declararon no tener problemas para lavarse o vestirse, el 18,8% de los pacientes declararon no tener problemas para realizar sus actividades habituales, el 27,8% de los pacientes declararon no tener dolor ni molestias y el 3,5% de los pacientes con TRD no se sentían ansiosos ni deprimidos. Los pacientes con TRD parecen tener una evolución positiva en la mayoría de las dimensiones al final del estudio. Sin embargo, el 33,6% de los pacientes seguía presentando problemas de movilidad, el 31,1% tenía problemas de autocuidado, el 50,8% tenía problemas con sus actividades habituales, el 54,9% seguía presentando algún tipo de dolor o malestar y el 3,5% no se sentía ansioso ni deprimido.

La clasificación media de la salud general de los pacientes con TRD fue de 52,9 puntos en la visita 1 y de 73,3 puntos al final del estudio, un resultado estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ).

Escala de discapacidad de Sheehan (SDS) en pacientes con TRD durante 1 año de seguimiento con SOC para el subconjunto mexicano

La Tabla 5 muestra la evolución de los valores de discapacidad evaluados mediante la SDS a lo largo de 1 año. En la visita 1, 6,4% de los pacientes con TRD reportaron que los síntomas perturbaban extremadamente su trabajo/escuela, 6,3% que los síntomas perturbaban extremadamente su vida social/actividades de ocio y para 6,9% los síntomas perturbaban extremadamente su vida familiar/responsabilidades en el hogar.

Curiosamente, la proporción de pacientes al final de la visita de estudio varió ligeramente en la mayoría de las dimensiones. Muy relevante es la proporción de pacientes que aún informaban de alteraciones en las actividades laborales/escolares (87,3%), así como el 85,2% que aún informaba de alteraciones en su vida social/actividades de ocio, y el 87,7% que consideraba que había alterado sus responsabilidades familiares/domésticas.

La puntuación media total del SDS varió significativamente desde el inicio hasta el final del estudio ( $p < 0,0001$ ).

En promedio, los pacientes con TRD identifican que en al menos un día de los últimos 7 días, la condición ha perjudicado de manera significativa su desempeño en la escuela/trabajo o incluso han faltado a sus responsabilidades.

### Discusión

Este artículo sigue los datos epidemiológicos relativos a la ERT en México<sup>27</sup>. En el ámbito del estudio TRAL, México presentaba una prevalencia significativa de TRD que incluía a todos los pacientes (20,7%) y sólo a los pacientes tratados (23,5%), en consonancia con una elevada proporción de pacientes de sexo femenino -más del 82%-. Los presentes resultados muestran que, a pesar de la situación basal de los pacientes en México -la presentación clínica de los pacientes parece ser menos grave de lo esperado-, una proporción significativa de los pacientes no logra una respuesta clínica. De un total de alrededor de 44% que mostraron respuesta, casi 37% pueden caracterizarse como remitentes -contrastando también con el menos de 1% de pacientes con recaída- según la evaluación con MADRS. Independientemente del resultado, que debe interpretarse con cautela ya que el tamaño de la muestra no se calculó para permitir inferencias a nivel de país, esto sigue estando lejos de los resultados deseados. El análisis de otras medidas de gravedad de la depresión, como el PHQ-9, apoya la evidencia de que los resultados actuales obtenidos con el SOC son insuficientes. Sólo alrededor del 22% de los pacientes declararon no tener dificultades en su vida cotidiana, lo que subraya las necesidades insatisfechas en el país y la región<sup>20</sup>. El acceso limitado a los servicios de salud mental en México puede ofrecer alguna explicación a los resultados, ya que los centros de referencia pueden enfrentarse a la necesidad de seguir a pacientes que cumplen con el tratamiento y están dispuestos a participar en un estudio con 5 evaluaciones longitudinales. Muchos pacientes con TRD tienen problemas económicos, tal vez derivados de la depresión entre otras causas, lo que lleva a problemas con seguimientos largos en México. Además, México cuenta con una oferta mixta -sector público y privado- de salud mental que se incluyó de manera homogénea en este estudio, lo que contrasta un poco con lo que es la realidad en otros países.

La carga de la ERT afecta a los pacientes en múltiples dimensiones. Los resultados actuales muestran que las evaluaciones basadas en la CdV y la discapacidad ponen de manifiesto la necesidad de obtener mejores resultados en estas dimensiones a partir del SOC disponible. La proporción de pacientes que informan sobre el grave impacto de la enfermedad a diario, que dificulta su independencia y se suma a la carga de la enfermedad, es elevada. Sin embargo,

estos resultados están en consonancia con el amplio corpus de literatura disponible sobre el tema<sup>6,16-18,28,29</sup>. Teniendo en cuenta la alta tasa de suicidios, esto conduce a un mayor número de hospitalizaciones, con un aumento del coste y de la utilización de recursos sanitarios. Por otra parte, la productividad escolar y laboral se ve limitada, lo que repercute también en las familias y los cuidadores formales e informales. Este deterioro se pone de manifiesto en la prevalencia de síntomas de depresión y ansiedad al cabo de un año, lo que subraya la naturaleza simultánea de la depresión y la ansiedad en estos pacientes.<sup>30,31</sup>

En México se ha hecho un esfuerzo importante en la última década para aumentar la oferta tanto de opciones de tratamiento como de especialistas en salud mental, pero aún queda camino por recorrer en cuanto a la brecha de tratamiento<sup>32,33</sup>. Este cambio de tendencia en el ecosistema sanitario supuso mejoras en tres áreas clave -prevención, hospitalización y reinserción social-, pero deben realizarse más esfuerzos para garantizar el cumplimiento de los objetivos<sup>34</sup>, mayor acceso a la atención primaria namely increased access to primary care<sup>35</sup>. Trabajar sobre el estigma social y garantizar una educación adecuada de los pacientes también es primordial para el éxito de la estrategia actual<sup>36</sup>.

El estudio tiene algunas limitaciones asumidas en el diseño del estudio. El mundo real proporciona una descripción más exacta de la realidad en México. Sin embargo, debido a la naturaleza observacional del estudio algunas variables no fueron controladas, y los criterios de inclusión del estudio pueden haber sido impactados por las características de cada centro en el estudio. Además, sólo se incluyeron pacientes ya seguidos en los centros del estudio, lo que puede haber dejado algunos casos más graves fuera de la muestra del estudio. La elevada proporción de pacientes de sexo femenino, aunque esperada según la bibliografía, puede influir en los resultados globales, ya que las mujeres tienden a tener una mayor adherencia al tratamiento que los hombres<sup>37,38</sup>. Concomitantemente, el tamaño de la muestra no fue diseñado para el análisis inferencial y la generalización a nivel de país, por lo que la interpretación de los datos debe realizarse con cautela. Por lo tanto, no se trata de un estudio de base poblacional, ya que sólo se incluyeron en el estudio adultos bajo seguimiento regular en centros médicos y con diagnóstico clínico de TDM. Por otro lado, la representación de la realidad en México se ve reforzada al utilizar evidencia del mundo real, y se pusieron en marcha todos los procedimientos para asegurar el máximo nivel de rigor en el estudio.

Por otro lado, la representación de la realidad en México se ve reforzada por el uso de evidencia del mundo real, y se establecieron todos los procedimientos para asegurar el máximo nivel de rigor en el estudio. En este sentido, es importante mencionar la inclusión de una diversidad de centros de referencia con diferente tamaño, experiencia y ubicación -incluyendo tanto centros privados como públicos-, así como la diversidad de perfiles de pacientes y protocolos de tratamiento utilizados. Por lo tanto, los presentes datos constituyen una fuente de datos de referencia muy importante para la toma de decisiones futuras en el contexto de la atención sanitaria en México, en particular para abordar las necesidades médicas y sociales no satisfechas actuales de los pacientes con TRD. Este es el primer estudio en México sobre TRD. Desde una perspectiva más amplia, este estudio se suma a la evidencia que apoya el desarrollo de nuevos protocolos de tratamiento para el TRD.

Este es el primer estudio en México sobre TRD. Desde una perspectiva más amplia, este estudio se suma a la evidencia que apoya el desarrollo de nuevos protocolos de tratamiento para el TRD. Asimismo, es esencial asegurar un diagnóstico oportuno y un cambio rápido de medicación cuando sea necesario, para evitar el desarrollo de presentaciones clínicas más complejas y crónicas. Se necesitan más psiquiatras en México, así como una distribución más equilibrada de los recursos sanitarios -es decir, la disponibilidad de terapéutica en todas las regiones-, lo que sugiere que es necesaria una mayor inversión en salud mental.

### Investigación futura

Futuras investigaciones sobre el tema deberán proporcionar un enfoque comparativo de las diferentes terapéuticas disponibles en México, no sólo centrado en los resultados clínicos, sino también en la adherencia al tratamiento, los resultados reportados por los pacientes y otras necesidades insatisfechas en el contexto de la atención a la salud mental de los pacientes con TRD en México. También es de interés la posibilidad de realizar análisis de subgrupos que permitan identificar factores asociados con un buen pronóstico, así como entender las sutilezas de la variación en los valores de los PRO con base en los pacientes que logran respuesta/no respuesta al tratamiento.

### Conclusión

La carga de TRD en LatAm es significativa. Los protocolos clínicos disponibles basados en el estándar de atención no proporcionan los resultados clínicos necesarios para aquellos que lo necesitan. Debido a la naturaleza potencialmente

mortal del TRD, asociada con altos niveles de suicidalidad, es necesario un llamado urgente a la acción que incluya a todos los actores relevantes y tomadores de decisiones en México para asegurar que se apliquen las medidas adecuadas. El plan de acción también debe considerar que la carga de la enfermedad sobrecarga los ya limitados recursos sanitarios en salud mental existentes en el país, así como a cuidadores y pacientes. También se debe hacer un esfuerzo para lograr un consenso científico sobre la definición de TRD que conduzca a una operacionalización más fácil de la detección, el diagnóstico y el tratamiento. Los resultados del estudio TRAL tienen el potencial de convertirse en una herramienta relevante de apoyo a la toma de decisiones para garantizar decisiones adecuadas y ayuda a quienes la necesitan en México.

### Agradecimientos

Los autores desean dar las gracias a todos los investigadores y coordinadores de los centros del TRAL, así como a los pacientes y sus familias.

Diego Morais de Clinical Trial & Consulting Services (CTI) proporcionó asistencia en la redacción médica y apoyo editorial con este manuscrito, financiado por Janssen LatAm. Janssen LatAm participó en la interpretación de los datos, la revisión y la aprobación del contenido. Todos los autores tuvieron acceso a todos los datos pertinentes y participaron en la redacción, revisión y aprobación de este manuscrito.

### Conflicto de intereses

- 1.JZ: declara no tener ningún conflicto de intereses
2. JLVH: declara no tener ningún conflicto de intereses
3. FFBR: declara no tener ningún conflicto de intereses
4. LDAS: investigador de «Avalon-Vinculación Médica en Salud Mental», en la que es investigador principal y subinvestigador de varios protocolos de investigación epidemiológica original de la institución. Ha percibido honorarios profesionales por el tiempo dedicado a las entrevistas de los sujetos en el presente estudio por parte de Janssen Research & Development, tal y como aprobó el Comité Ético de Investigación Independiente. El Dr. Alviso ha trabajado como ponente, colaborado en consejos asesores o recibido honorarios científicos de: Janssen, Pfizer, Sanofi Aventis, Schwabe-Pharma, Novartis, Lundbeck, Roche, Lilly, Asofarma, Psicofarma, Ferrer, Servier y Shire
- 5.GK: Actualmente es empleado de la farmacéutica Janssen.
- 6.SP: En el momento de esta investigación, SP era empleado de Janssen Pharmaceutical

### Declaración de apoyo financiero

El estudio TRAL (Tratamiento-Resistente a la Depresión en América Latina) fue financiado por Janssen Latin America.

La CTI proporcionó apoyo editorial y de redacción médica financiado por Janssen Latin America.

### Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron significativamente al diseño del estudio y a la interpretación de los datos. Todos los autores revisaron el manuscrito final y aprobaron su contenido.

### Referencias

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10161):2299–312.
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):1–10.
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. *Frontiers of Nursing*. 2018; 5(2):97–104.
4. Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34(1):119–38.
5. 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.
6. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A Review of the Clinical, Economic, and Societal Burden of Treatment-Resistant Depression: 1996–2013. *Psychiatric Services*. 2014; 65(8):977–87.
7. 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.
8. 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. *Psychiatric Services*. 2009; 60(11):1439–45.
9. Thase M, Connolly R. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2019 Aug 14]. Available from: <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).
11. O'Reardon JP, Cristancho P, Peshek AD. Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Treatment of Depression: To the Brainstem and Beyond. *Psychiatry (Edgmont)*. 2006; 3(5):54–63.
12. Döme P, Kunovszki P, Takács P, Fehér L, Balázs T, Dede K, et al. Clinical characteristics of treatment-resistant depression in adults in Hungary: Real-world evidence from a 7-year-long retrospective data analysis. *PLoS One*. 2021;16(1 January):1–20.
13. Ionescu DF, Rosenbaum J, Alpert J. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(2):111–26.
14. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019;
15. 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(June):195–210.
16. Lepine BA, Moreno RA, Campos RN, Couttolenc BF. Treatment-resistant depression increases health costs and resource utilization. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2012; 34(4):379–88.
17. Chow W, Doane MJ, Sheehan ; Jack, 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;
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):1–11.
19. Dibbernardo A, Lin X, Zhang Q, Xiang J, Lu L, Jamieson C, et al. Humanistic outcomes in treatment resistant depression: A secondary analysis of the STAR-D study. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):1–8.
20. Caldieraro MA, Tung TC, Agudelo Baena LM, Vilapriño Duprat M, Corral RM, Alviso de la Serna LD, et al. Depression and suicidality severity among TRD patients after 1-year under standard of care: Findings from the TRAL study, a multicenter, multinational, observational study in Latin America. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2022;
21. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*. 1979;134(4):382–9.
22. 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.
23. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. *J Am Med Assoc*. 1999 Nov;282(18):1737–44.
24. Sheehan KH, Sheehan D V. Assessing treatment effects in clinical trials with the Discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(2):70–83.
25. 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). *Quality of Life Research*. 2011;20(10):1727–36.

26. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health*. 2012 Jul;15(5):708–15.
27. Vázquez Hernández JL, Alviso de la Serna LD, Cruz C, Becerra Palars C, Ibarreche Beltran J, Kanevsky G, et al. Prevalence of Treatment Resistant Depression: TRAL study sub analysis in a Mexican sample | [Internet]. *Archivos de Neurociencias*. 2023 [cited 2023 Jun 19]. Available from: <https://archivosdeneurociencias.org/index.php/ADN/article/view/448>
28. Amos TB, Tandon N, Lefebvre P, Pilon D, Kamstra RL, Pivneva I, et al. Direct and indirect cost burden and change of employment status in treatment-resistant depression: A matched-cohort study using a us commercial claims database. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2018;79(2).
29. Fujii RK, Goren A, Annunziata K, Mould-Quevedo J. Prevalence, Awareness, Treatment, and Burden of Major Depressive Disorder: Estimates from the National Health and Wellness Survey in Brazil. *Value Health Reg Issues*. 2012;1(2):235–43.
30. Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, Kim-Cohen J, Goldberg D, Gregory AM, et al. Depression and Generalized Anxiety Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(6):651.
31. Groen RN, Ryan O, Wigman JTW, Riese H, Penninx BWJH, Giltay EJ, et al. Comorbidity between depression and anxiety: Assessing the role of bridge mental states in dynamic psychological networks. *BMC Med*. 2020;18(1):1–17.
32. 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. *British Journal of Psychiatry*. 2009;195(6):510–5.
33. 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.
34. Pimentel L. The Importance of Mental Health in the Mexican Public Health System. *Mexican Journal of Medical Research ICSA*. 2019;7(13):1–6.
35. Martínez W, Galván J, Saavedra N, Berenson S. Barriers to integrating mental health services in community-based primary care settings in Mexico city: A qualitative analysis. *Psychiatric Services*. 2017;68(5):497–502.
36. Alvarez-Monjaras M, Gonzalez D. *Depression : Stigma and its*. 2016.
37. Picco L, Subramaniam M, Abdin E, Ajit Vaingankar J, Chong SA. Gender differences in major depressive disorder: findings from the Singapore Mental Health Study. *Singapore Med J*. 2017;58(11):649–55.
38. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2015;40(4):219–21.