

Desarrollo y validación de un algoritmo para predecir riesgo de depresión en consultantes de atención primaria en Chile

SANDRA SALDIVIA^{1,a}, BENJAMIN VICENTE¹, LOUISE MARSTON²,
ROBERTO MELIPILLÁN^{1,b}, IRWIN NAZARETH²,
JUAN BELLÓN-SAAMEÑO³, MIGUEL XAVIER⁴, HEIDI INGRID
MAAROOS⁵, IGOR SVAB⁶, M.-I. GEERLINGS⁷, MICHAEL KING²

Development of an algorithm to predict the incidence of major depression among primary care consultants

Background: The reduction of major depression incidence is a public health challenge. **Aim:** To develop an algorithm to estimate the risk of occurrence of major depression in patients attending primary health centers (PHC). **Material and Methods:** Prospective cohort study of a random sample of 2832 patients attending PHC centers in Concepción, Chile, with evaluations at baseline, six and twelve months. Thirty nine known risk factors for depression were measured to build a model, using a logistic regression. The algorithm was developed in 2,133 patients not depressed at baseline and compared with risk algorithms developed in a sample of 5,216 European primary care attenders. The main outcome was the incidence of major depression in the follow-up period. **Results:** The cumulative incidence of depression during the 12 months follow up in Chile was 12%. Eight variables were identified. Four corresponded to the patient (gender, age, depression background and educational level) and four to patients' current situation (physical and mental health, satisfaction with their situation at home and satisfaction with the relationship with their partner). The C-Index, used to assess the discriminating power of the final model, was 0.746 (95% confidence intervals (CI) = 0,707-0,785), slightly lower than the equation obtained in European (0.790 95% CI = 0.767-0.813) and Spanish attenders (0.82; 95% CI = 0.79-0.84). **Conclusions:** Four of the factors identified in the risk algorithm are not modifiable. The other two factors are directly associated with the primary support network (family and partner). This risk algorithm for the incidence of major depression provides a tool that can guide efforts towards design, implementation and evaluation of effectiveness of interventions to prevent major depression.

(Rev Med Chile 2014; 142: 323-329)

Key words: Decision Support techniques; Depression; Primary health care.

Contribución de los autores: Sandra Saldivia, co-investigadora del proyecto en Chile, escribió el artículo. Benjamin Vicente, dirigió el proyecto en Chile, revisó el artículo. Louise Marston, llevó a cabo el procesamiento estadístico. Roberto Melipillán, preparó las bases de datos, realizó el análisis confirmatorio de los resultados, aportó a la redacción del artículo. Irwin Nazareth, coordinó el estudio PredictD-Europa en Inglaterra, aprobó el artículo. Juan Bellón-Saameño, coordinó el estudio PredictD-Europa en España, aprobó el artículo. Miguel Xavier, coordinó el estudio PredictD-Europa en Portugal, aprobó el artículo. Heidi Ingrid Maarroos, coordinó el estudio PredictD-Europa en Estonia. Igor Svab, coordinó el estudio PredictD-Europa en Eslovenia. M.-I. Geerlings, coordinó el estudio PredictD-Europa en Holanda. Michael King, dirigió el estudio PredictD-Europa, revisó y aportó a la redacción del artículo.

¹Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad de Concepción, Chile.

²Research Department of Primary Care and Population Health, UCL Medical School, Rowland Hill Street, London, NW3 2PF, Reino Unido.

³Departamento de Medicina Preventiva, centro de Salud El Palo, Malaga, España.

⁴Departamento de Salud Mental, Facultad de Ciencias Médicas, Lisboa, Portugal.

⁵Departamento de Medicina de la Familia, Facultad de Medicina, Universidad de Ljubljana. University of Tartu, Ülikooli 18, Tartu 500090, Estonia.

⁶Departamento de Medicina de la Familia, Facultad de Medicina, Universidad de Ljubljana, Eslovenia.

⁷University Medical Center Utrecht, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Utrecht, Países Bajos.

^aPsicóloga, PhD.

^bPsicólogo, MSC.

FINANCIAMIENTO: El estudio en Chile fue financiado por FONDECYT (1110687) y FONDEF DO21-1140. El estudio europeo fue financiado por el proyecto de la Comisión Europea PREDICT-QL4-CT2002-00683. El proyecto europeo recibió aportes parciales del *Estonian Scientific Foundation* (Proyecto 5696); del Ministerio de Investigación en Eslovenia (Proyecto 4369-1027); Ministerio de Salud en España (Proyectos PI041980, PI041771, y PI042450), de la Red Española de Investigación en Atención Primaria (rediAPP) (ISCIII-RETIC RD06/0018), y del grupo SAMSERAP. La UK *National Health Service Research and Development* apoyó las actividades del proyecto en el Reino Unido.

Recibido el 4 de septiembre de 2013, aceptado el 12 de marzo de 2014.

Correspondencia a:
Sandra Saldivia, PhD;
Casilla 160-C, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
Tel-fax: 56-41-2312799
ssaldivi@udec.cl

Reducir la prevalencia de depresión es un desafío para la salud pública del siglo XXI. La depresión se presenta hasta en un cuarto de los pacientes que consultan en atención primaria, la recaída a los 10 años después del primer episodio es frecuente, así como la discapacidad y muerte prematura asociada a ella¹⁻⁶. En América Latina se encuentra entre las tres patologías mentales más prevalentes, sólo por debajo del abuso y dependencia de alcohol⁷. En Chile, la depresión unipolar es la segunda más importante condición de carga de enfermedad, la tercera para el grupo de las mujeres y la quinta en los hombres⁸.

Una de las razones por la cual la depresión se mantiene tan prevalente es por el resultado de su tratamiento. Se estima que la tasa de recuperación en el nivel primario de atención, a los 12 meses, varía entre 80%⁹ a menos de 50%¹⁰, rango que refleja las limitaciones metodológicas de las investigaciones¹¹⁻¹³; y aunque los pacientes atendidos en el nivel primario presentan resultados similares a aquellos más graves tratados en el nivel secundario¹⁴⁻¹⁷, la no identificación del problema y el tratamiento poco efectivo en este nivel de atención pueden contribuir a obtener pobres resultados^{4,6,18-21}. En el caso de Chile, a pesar de las altas tasas de depresión detectadas en consultantes del nivel primario de atención^{4,22}, estudios han demostrado moderados niveles de detección de los médicos generales^{22,23}.

Frente a este escenario, las estrategias preventivas comienzan a ocupar el foco de atención, enfatizando la estimación más precisa del riesgo individual, lo que permitiría entregar intervenciones a la población incorporando las múltiples áreas de factores de riesgo, de manera similar a la estimación de riesgo y prevención de la enfermedad cardiovascular²⁴.

Se sabe muy poco acerca de la prevención de depresión en la población general; sin embargo, se reconoce que la mayor parte de los factores de riesgo más importantes están asociados a la mantención o no remisión de un episodio ya existente²⁵⁻²⁹. A pesar de que la literatura identifica factores de riesgo individuales, o áreas de riesgo, ninguno los había estudiado prospectivamente, usando muestras poblacionales representativas en un número determinado de países, hasta el estudio PREDICT³⁰⁻³².

El estudio PredictD-Europe, que incluyó una contraparte en Chile, buscó obtener un índice de

riesgo para predecir el inicio de la depresión. Los resultados de la muestra europea fueron sometidos a validación externa con la muestra chilena, de manera que los resultados del riesgo de 7.209 pacientes europeos, reclutados en la línea base, fueron validados con una muestra de 2.488 pacientes chilenos, lo que permitió demostrar que la depresión mayor en atención primaria se puede predecir en su inicio por un índice de riesgo de 10 factores: 6 no modificables (edad, sexo, nivel educativo, antecedente personal de depresión, antecedentes de problemas psicológicos en familiares de primer grado y país) y 4 modificables (falta de apoyo en el trabajo remunerado y no remunerado, peor percepción de salud física, peor percepción de salud mental, y percepción de discriminación). El índice de riesgo PredictD alcanzó una excelente validez interna (área bajo la curva ROC de 0,80), la que se mantuvo en parámetros adecuados cuando se aplicó en población chilena^{28,29}. Un análisis posterior, sobre una muestra española, permitió obtener datos para ese país, con resultados tan promisorios como los del estudio original³².

Dadas las diferencias culturales existentes entre Chile y los países europeos que participaron en el estudio PredictD, nuestro objetivo fue desarrollar un algoritmo para estimar riesgo de ocurrencia de depresión mayor en consultantes de atención primaria en Chile. El presente artículo presenta los resultados de ese proceso.

Material y Método

Diseño

Estudio de cohorte, prospectivo con evaluaciones en línea base, seis y doce meses, realizado sobre una muestra aleatoria de pacientes atendidos por 78 médicos, en 10 centros de APS de la Provincia de Concepción, Chile, que buscó identificar un algoritmo de riesgo de depresión mayor en los 12 meses siguientes.

Participantes

Se diseñó una muestra aleatoria, estratificada por edad y género, de 3.000 consultantes por morbilidad general, incluyendo problemas de salud mental, con edades entre 18 y 75 años, que solicitaron atención médica en 10 centros de atención primaria de las comunas de Concepción, Talcahuano, Chiguayante y Hualpén, que

corresponde a la zona centro-sur del país, entre octubre de 2003 y febrero de 2005. La validez externa de los resultados se realizó sobre la muestra europea de pacientes del estudio PredictD-Europe, que fueron reclutados entre abril de 2003 y septiembre de 2004, en seis países: 1) 25 centros de salud asociados al *Medical Research Council General Practice Research Framework* en el Reino Unido; 2) 9 centros de atención primaria en Andalucía, España; 3) 74 centros de salud en Eslovenia; 4) 23 centros de salud en Estonia; 5) 7 centros de salud cerca de Utrecht, Holanda; y 6) 2 centros sanitarios en el área de Lisboa, Portugal. Los criterios de exclusión para todos los centros incluyeron la inhabilidad para entender el idioma local, la presencia de psicosis, demencia o de una enfermedad física incapacitante. La muestra en cada centro fue proporcional al tamaño de la población a la que atendía, en cada uno de éstos un profesional sanitario seleccionaba a los pacientes aleatoriamente de entre el listado de aquellos que serían atendidos cada día, se contactaba al sujeto, se le invitaba a participar y, si aceptaba, se coordinaba una entrevista con un entrevistador previamente capacitado, la que podía realizarse inmediatamente en el centro de salud o en el plazo de una semana, en el domicilio del paciente. En el Reino Unido y Holanda, los pacientes fueron reclutados en las salas de espera; en los restantes países europeos la información del estudio y la invitación a participar fue realizada por el médico de familia. Cada persona que aceptó participar firmó un formulario de consentimiento informado y los protocolos del estudio fueron sometidos a la consideración de los comités de ética respectivos en cada país.

Variables

Se recogió información de 39 factores de riesgo para construir un modelo usando regresión logística. La principal medida de resultado fue la incidencia de depresión mayor, según criterio DSM-IV, en el período de seguimiento, lo que se evaluó usando la sección correspondiente del *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI)^{33,34}, a los seis y doce meses de seguimiento.

Los factores de riesgo seleccionados cubrieron un amplio rango de variables que habían sido identificadas por la literatura y fueron recogidas usando cuestionarios aplicados a los sujetos en entrevistas individuales, cara a cara, donde también

se aplicó la CIDI. Una descripción más precisa de ellos, y de los procesos de estandarización de los cuestionarios puede encontrarse en los artículos de PredictD-Europe^{30,31}. Los 39 potenciales factores de riesgo ingresados al estudio fueron los siguientes (en paréntesis el cuestionario utilizado, cuando corresponde):

- Sociodemográficos: Edad; sexo; ocupación; nivel educacional; estado civil; situación de empleo; etnia; propiedad de la vivienda que ocupa; convivencia (vivir solo o con otros); nacimiento en el país de residencia o en el extranjero; y satisfacción con las condiciones en que vive.
- Deudas y dificultades financieras.
- Situación de salud actual: autopercepción de salud física y salud mental (Short Form 12)³⁵; presencia de enfermedad física de larga evolución; consumo de alcohol en los 6 meses previos a la entrevista (AUDIT)³⁶; síntomas de ansiedad y pánico en los seis meses previos (PHQ)³⁷.
- Antecedentes clínicos y psicológicos: antecedentes de depresión en la vida (CIDI); existencia de problemas con el alcohol o antecedentes de tratamiento asociado a su consumo; uso de otras drogas durante la vida; experiencias infantiles de abuso físico y/o emocional; y/o de abuso sexual.
- Antecedentes clínicos y psicológicos en la familia: presencia de problemas graves de salud física, psicológica, de consumo de drogas, o discapacidades graves en personas cercanas al paciente; problemas psicológicos serios; y antecedentes de suicidio en familiares de primer grado.
- Variables relacionales y de apoyo social: Calidad de las relaciones sexuales; y calidad de la relación emocional con la pareja o esposo(a); dificultades en iniciar y mantener relaciones interpersonales cercanas; y la percepción de apoyo social de familiares y amigos.
- La percepción de estrés asociado a una ocupación, sea un empleo remunerado o no, en los seis meses previos a la entrevista, incluyó la percepción de control en la actividad laboral remunerada; y no remunerada; experimentar dificultades y no percibir apoyo en el trabajo remunerado o no remunerado; y experimentar malestar por el no reconocimiento de la tarea realizada.

- Del barrio en que vive. Grado de satisfacción con el barrio; y percepción de seguridad experimentada dentro y fuera de la residencia.
- Eventos vitales. Ocurrencia de eventos vitales en los 6 meses previos a la entrevista (*List of Threatening Life Experiences Questionnaire*)³⁸.
- Creencias religiosas o espirituales.
- Experiencias de discriminación en el período, derive ésta del sexo, edad, etnia, apariencia, discapacidad u orientación sexual.

Análisis estadístico

Todos los análisis de datos se llevaron a cabo empleando el programa Stata 12.1. Debido a la presencia de valores ausentes en algunas de las variables, se realizaron procedimientos de imputación múltiple usando el método *chained equations*, implementado en el comando *ice* de Stata. Se imputaron 10 conjuntos de datos, sobre cada uno de los cuales se llevaron a cabo los análisis estadísticos, cuyos resultados fueron combinados mediante las reglas de Rubin (1987)³⁹ para obtener los resultados finales del estudio.

Para obtener el modelo predictivo de depresión, sobre cada uno de los conjuntos de datos imputados se procedió a llevar a cabo un análisis de regresión logística binaria empleando como procedimiento de selección de variables *backward selection*. La variable dependiente del modelo fue la presencia de un diagnóstico de depresión a los 6 ó 12 meses. Como variables predictoras se incluyeron los 39 factores de riesgo descritos. Las variables edad y género fueron incluidas en todos los modelos de regresión debido a sus conocida asociación con la variable dependiente. Al momento de calcular los errores estándar se empleó un ajuste robusto con el propósito de dar cuenta del agrupamiento (*clustering*) de los participantes dentro de los centros de atención seleccionados para el estudio.

El C-Index fue calculado para estimar el poder discriminador del modelo final. Para el ajuste del modelo predictivo se usó el cálculo propuesto por Copas⁴⁰, lo que implicó estimar un factor de *shrinkage* que fue aplicado a los coeficientes del modelo para obtener una predicción más precisa cuando se estime el riesgo en nuevas poblaciones.

Para la validación externa, se usó el *C-index*, *Hedges g*, y una comparación entre la probabilidad predicha y la observada, y así evaluar el rendimiento del modelo chileno en los datos de usuarios europeos.

Resultados

Tres mil pacientes fueron contactados durante el período de recolección de información, de ellos 2.832 aceptaron participar en el estudio. Sólo aquellos pacientes que no presentaban un diagnóstico de depresión en la línea base fueron ingresados al análisis, de manera que el algoritmo fue desarrollado sobre 2.133 pacientes no deprimidos en línea base y sus hallazgos contrastados con 5.216 consultantes europeos. Las tasas de respuesta al seguimiento y a los seis meses fueron de 89% y 82% y 91% y 88%, en Chile y Europa, respectivamente. La incidencia acumulativa en Chile de 12 meses fue de 11,6%, mientras en la muestra europea alcanzó a 7,7%.

Las características sociodemográficas de la muestra nacional se presentan en la Tabla 1. Como se observa, predominan las mujeres (71,3%), los casados o que viven en pareja (58,6%), que no viven solos (96,2%), con estudios básicos (46,2%), sin actividad laboral remunerada (54,7%), y una edad media de 46 años.

Después del análisis estadístico, el modelo final de ecuación de riesgo para los consultantes chilenos incluyó ocho variables, cuatro propias del

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra de consultantes chilenos, sin diagnóstico de depresión en línea base (n = 2.133)

	n	(%)
Género		
Femenino	1.212	(71,3)
Masculino	488	(28,7)
Edad, Media (DE)	46,59	(15,6)
Estado civil		
Casado o viviendo con una pareja	996	(58,6)
Otro	704	(41,4)
Convivencia		
Vive solo	64	(3,8)
No vive solo	1.636	(96,2)
Educación		
Superior	61	(3,6)
Secundaria	627	(36,9)
Primaria/Sin educación	785	(46,2)
Otro	227	(13,4)
Empleo		
Empleado	618	(36,4)
Retirado	153	(9,0)
Otro	929	(54,7)

Tabla 2. Coeficientes originales y coeficientes modificados del análisis de regresión logística

	Coeficiente	SE	Coeficiente después corrección shrinkage
Edad	0,0002	0,005	0,0002
Femenino	0,719**	0,248	0,588
Educación			
Superior	Referencia		Referencia
Secundaria	0,440	0,717	0,360
Primaria/Sin educación	1,090	0,730	0,891
Otro	0,633	0,824	0,518
Satisfacción con las condiciones de vida			
Satisfecho	Referencia		Referencia
Ni satisfecho, ni insatisfecho	0,076	0,181	0,062
Insatisfecho	0,467**	0,150	0,382
Antecedentes de depresión en la vida			
Salud física (SF-12)	0,891***	0,150	0,728
Salud física (SF-12)	-0,030***	0,008	-0,024
Salud mental (SF-12)	-0,033***	0,004	-0,027
Satisfacción con la relación de pareja			
Satisfecho	Referencia		Referencia
Insatisfecho	0,321**	0,116	0,262
Sin pareja/esposo(a)	-0,152	0,159	-0,124
Constante	-4,099***	0,783	-1,172

p < 0,01; *p < 0,001.

paciente (sexo, edad, antecedentes de depresión y nivel educacional), y otras cuatro vinculadas con su situación actual (SF-12-salud física, SF-12-salud mental, satisfacción con la situación en su hogar y satisfacción con su relación de pareja).

El efecto se presenta como mayor probabilidad de riesgo en las mujeres, en quienes se declaran insatisfechos con su situación en el hogar o con su relación de pareja, y en quienes tiene antecedentes de depresión a lo largo de su vida. La relación es inversa respecto del reporte de salud física y mental, recogido a través del SF-12, en este sentido, quienes reportan peores niveles de salud presentan mayor riesgo.

Con el propósito de obtener una estimación adecuada de la capacidad predictiva del modelo final en nuevas muestras de pacientes, se procedió a ajustar los valores de los coeficientes obtenidos tras el análisis de regresión logística empleando como factor de *shrinkage* el valor 0,817 (Tabla 2). El c-Index para el modelo final fue de 0,746 (95%; CI = 0,707-0,785), levemente inferior a la ecuación de los consultantes europeos 0.790 (95%; CI = 0,767-0,813) y españoles (0,82; 95%; CI = 0,79-0,84) (Tabla 2).

Discusión

Nuestro estudio presenta los primeros hallazgos sobre factores de riesgo combinados que permiten predecir la ocurrencia de depresión, una patología con una elevada carga de enfermedad, en un país de América Latina. Se ha desarrollado sobre una muestra amplia, con porcentajes de seguimiento por sobre 90% y se ha validado con una muestra externa de consultantes europeos. Sin embargo, presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. Primero, fue desarrollado sobre una muestra de pacientes de un área geográfica delimitada y su rendimiento debe ser evaluado sobre nuevas poblaciones, en procesos similares al análisis confirmatorio de resultados de un instrumento de medición; segundo, el período de seguimiento puede ser considerado breve, sin embargo, sería suficiente para cubrir el proceso natural de desarrollo y remisión de la depresión; y tercero, no incluye variables biológicas que podrían estar a la base de ciertos cuadros depresivos.

De los ocho factores identificados, cuatro no son modificables: la edad, el ser mujer, el nivel de educación alcanzado y el antecedente de depre-

sión. No obstante, el objetivo central de contar con un algoritmo de riesgo permite identificar a personas vulnerables sobre las cuales intervenir con estrategias preventivas y/o mecanismos de detección temprana que aumenten la probabilidad de una favorable evolución del cuadro.

De los cuatro factores modificables, dos están relacionados con la auto percepción del estado de salud actual, tanto físico como emocional, y las limitaciones a las actividades cotidianas, asociadas a la eventual presencia de un problema, todo ello evaluado con el SF-12, resultados similares a lo encontrado para el PredictD Europa³¹ y para la ecuación de riesgo en consultantes españoles³², lo que muestra la independencia del contexto que esta relación, presencia de enfermedad-depresión, puede tener.

Las últimas dos variables se asocian al espacio privado y de relaciones cercanas del paciente e incluyen la insatisfacción con la relación de pareja y con las condiciones de la convivencia, esta última identificada también en el algoritmo español, lo que es consistente con el rol que la familia tiene en las sociedades latinas, y que en América Latina incluye, con alguna frecuencia, la convivencia con una familia extensa.

El algoritmo presentado muestra un rendimiento adecuado, pero por debajo de los reportado para las muestras europeas y españolas, ambas más grandes que la nuestra, y aunque —como ya se señaló— comparten algunos factores (edad, sexo, nivel educacional, antecedentes de depresión y autopercepción de salud física y de salud mental), el algoritmo chileno tiene menos variables que los dos restantes. Su aplicación no debería tomar más de 20 min y puede ser realizada por un técnico sanitario, lo que disminuye los costos asociados y aumenta la probabilidad de su uso a gran escala; pero contar con esta herramienta también plantea el desafío de contar con respuestas preventivas, y es un paso necesario en el proceso de diseño, implementación y evaluación de la efectividad de intervenciones preventivas de depresión.

Referencias

- Meltzer H, Gill B, Petticrew M. Report No 1. The prevalence of psychiatric morbidity among adults aged 16-64 living in private households in Great Britain. HMSO: London. 1995. OPCS Surveys of Psychiatric Morbidity in Great Britain.
- Craven M, Bland R. Depression in Primary Care: Current and Future Challenges In Review. *Can J Psychiatry* 2013; 58 (8): 442-8.
- Aragonès E, Piñol J, Labad A, Masdéu R, Pino M, Cervera J. Prevalence and determinants of depressive disorders in primary care practice in Spain. *Int J Psychiatry Med* 2004; 34: 21-35.
- Üstün TB, Sartorius N. *Mental Illness in General Health Care. An International Study*. Wiley, Chichister 1995.
- Thornicroft G, Sartorius N. The course and outcome of depression in different cultures: 10 years follow-up of the WHO collaborative study on the assessment of depressive disorders. *Psychol Med* 1993; 23: 1023-32.
- Vásquez-Barquero JL, García J, Simon JA, Iglesias C, Montejo J, Herran A, et al. Mental health in primary care. An epidemiological study of morbidity and use of health resources. *Psychol Med* 1997; 170: 529-35.
- Kohn R, Levav I, Caldas de Almeida JM, Vicente B, Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, et al. Los trastornos mentales en América Latina y el Caribe: asunto prioritario para la salud pública. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 18 (4/5): 229-40.
- Ministerio de Salud de Chile. Subsecretaría de Salud Pública y Dpto. de Salud Pública, Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile. Informe Final Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible, Chile 2007.
- Ormel J, Oldehinkel T, Brilman E, Van den Brink W. Outcome of depression and anxiety in primary care. A three-wave 3 1/2-year study of psychopathology and disability. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 759-66.
- Mann AH, Jenkins R, Belsey E. The 12 months outcome of patients with neurotic illness in general practice. *Psychol Med* 1981; 11: 839-47.
- Surtees PG, Sashidharan SP, Dean C. Affective disorder amongst women in the general population: a longitudinal study. *Brit J Psychiat* 1986; 148: 176-86.
- Sargeant JK, Bruce ML, Florio LP, Weissman MM. Factors associated with 1-year outcome of major depression in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 519-26.
- Brown GW, Moran P. Clinical and psychosocial origins of chronic depressive episodes. I: a community survey, *Brit J Psychiat* 1994; 65: 447-56.
- Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RMA, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 809-16.
- Goering PN, Lancee WJ, Freeman SJJ. Marital support and recovery from depression, *Brit J Psychiat* 1992; 160: 76-82.
- Andrew B, Hawton K, Fagg J, Westbrook D. Do psycho-

- social factors influence outcome in severely depressed female psychiatric in-patients? *Brit J Psychiat* 1993; 163: 747-54.
17. Piccinelli M, Wilkinson G. Outcome of depression in psychiatric settings. *Brit J Psychiat* 1994; 164: 297-304.
 18. Goldberg D, Huxley P. *Common Mental Disorders: A Bio-social model*. Routledge: London. 1992.
 19. Caldas de Almeida J, Carvalho A, Ribeiro A, Saldanha R, Morais L, Capela A. Morbilidade psiquitrica em clinica geral. *Saude Mental* 1993; 2: 37-43.
 20. Tylee A, Feeling P, Kerry S, Burns T. How does the content of consultations affect the recognition by general practitioners of major depression in women? *Brit J Gen Pract* 1995; 45: 575-8.
 21. Bebbington PE, Brugha TS, Meltzer H, Jenkins R, Ceresa C, Farrell M, et al. Neurotic disorders and the receipt of psychiatric treatment. *Psychol Med* 2000; 30: 1369-76.
 22. Uribe M, Vicente B, Saldivia S, Retamales J, Cruzat M, Rioseco P, et al. Prevalencia de trastornos mentales en el nivel primario de atención en la Comuna de Talcahuano. *Rev Psiquiatría* 1992; 9 (1): 1018-27.
 23. Saldivia S, Vicente B, Kohn R, Levar . La epidemiología de los trastornos psiquiátricos en la atención primaria de salud. In: Rodríguez J, Kohn R y Aguilar-Gaxiola S eds. OPS Publicaciones Científicas Técnicas, N° 62, Washington DC, 2009.
 24. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary disease in clinical practice: summary. *Brit Med J* 2000; 320: 705-8.
 25. Weich S. Prevention of the common mental disorders: a public health perspective. *Psychol Med* 1997; 27: 757-64.
 26. Weich S, Lewis G. Poverty, unemployment and common mental disorders: population-based cohort study. *Brit Med J* 1998b; 317: 115-9.
 27. Stegenga BT, Nazareth I, Grobbee DE, Torres-González F, Švab I, Maaroos HI, et al. Recent life events pose greatest risk for onset of major depressive disorder during mid-life. *J Affect Disord* 2012; 136 (3): 505-13.
 28. Leurent B, Nazareth I, Bellón-Saameño J, Geerlings MI, Maaroos H, Saldivia S, et al. Spiritual and religious beliefs as risk factors for the onset of major depression: an international cohort study. *Psychol Med* 2013; 43: 2109-20.
 29. Bottomley C, Nazareth I, Torres-González F, Švab I, Maaroos HI, Geerlings M, et al. A comparison of risk factors for the onset and maintenance of depression. *Brit J Psychiat* 2010; 196: 13-7.
 30. King M, Weich S, Torres-González F, Svab I, Maaroos HI, Neeleman J, et al. Prediction of depression in European general practice attendees: the PREDICT study. *BMC Public Health* 2006; 6: 6.
 31. King M, Walker C, Levy G, Bottomley C, Royston P, Weich S, et al. Development and validation of an international risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: the PredictD study. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1368-76.
 32. Bellón JA, Luna DJ, King M, Moreno-Küstner B, Nazareth I, Montón-Franco C, et al. Predicting the onset of major depression in primary care: International validation of a risk prediction algorithm from Spain. *Psychol Med* 2011; 41 (10): 2075-88.
 33. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45 (12): 1069-77.
 34. World Health Organization. *Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Version 2.1*. Geneva, Switzerland: WHO; 1997.
 35. Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, Lawrence K, Petersen S, Paice C, Stradling J. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *J Public Health Med* 1997; 19 (2): 179-86.
 36. Barbor TF, de la Fuente JR, Saunders J, Grant M. *The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for the Use in Primary Health Care*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1989.
 37. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary care evaluation of mental disorders: patient health questionnaire. *JAMA* 1999; 282 (18): 1737-44.
 38. Brugha T, Bebbington P, Tennant C, Hurry J. The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol Med* 1985; 15 (1): 189-94.
 39. Rubin DB. *Multiple Imputation for Non-Response in Surveys*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1987.
 40. Copas JB. Regression, prediction and shrinkage. *J R Stat Soc Ser B* 1983; 45: 311-54.