

Trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento: un análisis epidemiológico en Argentina del estudio de Depresión resistente al tratamiento en América Latina

Major depressive disorder and treatment-resistant depression: an epidemiological analysis in Argentina of the Study of Treatment-Resistant Depression in Latin America

Gerardo García Bonetto¹, Ricardo Marcelo Corral², Christian Lupo³, Manuel Vilapriño Duprat⁴, Hernán Alessandria⁵, Gabriela Kanevsky⁶, Patricia Cabrera⁷

Resumen

La prevalencia de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) varía considerablemente entre regiones, y la Argentina carece de una epidemiología de la DRT. En función del estudio de Depresión resistente al tratamiento en América Latina (*Treatment-Resistant Depression in Latin America*, TRAL), en este documento se informa la epidemiología y la carga de la DRT en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) en Argentina. Se incluyó una muestra de pacientes adultos con diagnóstico clínico de TDM ($n = 396$) de 5 centros en Argentina. Se excluyó a los pacientes con psicosis, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, demencia, dependencia química grave o que estaban participando en otro ensayo clínico. Los resultados informados por el paciente y las escalas de evaluación clínica se usaron como resultados. La prevalencia de la DRT en pacientes con TDM en Argentina es del 33,2%, basado en datos TRAL. Los pacientes con DRT son mayores en comparación con los pacientes sin DRT y es más evidente en pacientes con TDM que están casados o tienen una unión consensuada. En pacientes con DRT, se identificó una mayor tendencia suicida, mayor comorbilidad en MINI, los peores resultados en la escala MADRS y el cuestionario PHQ-9. La prevalencia identificada en el estudio TRAL para Argentina es sustancial en comparación con otros países de Latinoamérica y con la prevalencia mundial. La DRT representa una carga desproporcionada para la sociedad. Se requieren esfuerzos para reducir la carga del TDM y la DRT en Argentina; para ello es necesario mejorar el diagnóstico temprano y el tratamiento terapéutico y garantizar que todos los pacientes tengan un mejor acceso a la atención de salud mental.

Palabras clave: Argentina - Trastorno depresivo mayor - Trastorno depresivo resistente al tratamiento - Epidemiología.

Abstract

Treatment-Resistant Depression (TRD) prevalence varies considerable between regions and epidemiology of TRD in Argentina is lacking. Based on the Treatment-Resistant Depression in America Latina (TRAL) study, epidemiology and burden of TRD in MDD patients from Argentina is reported in this paper. A sample of adult MDD patients ($n=396$) from 5 sites

RECIBIDO 15/11/21 - ACEPTADO 18/1/22

¹Médico especialista en Psiquiatría, Instituto Médico DAMIC - Hospital Neuropsiquiátrico Provincial de Córdoba, Argentina.

²Médico especialista en Psiquiatría; Presidente Fundación Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales.

³Médica Psiquiatra; Directora CIAP: Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina.

⁴Médico Psiquiatra; Centro de Estudios Asistencia e Investigación en Neurociencias (CESASIN), Mendoza, Argentina.

⁵Médico especialista Jerarquizado en Psiquiatría, Investigador Principal Clínica Privada de Salud Mental "Santa Teresa de Ávila", La Plata, Argentina.

⁶Janssen-Cilag Farmacéutica Argentina, Argentina.

⁷Janssen, Pharmaceutical Companies, Titusville, New Jersey, EE. UU.

Autora de referencia:

Gabriela Kanevsky

gkanevsk@its.jnj.com

Lugares de realización del estudio: Instituto DAMIC, Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales, Centro de investigación y Asistencia en Psiquiatría - C.I.A.P., Clínica Privada de Salud Mental "Santa Teresa de Ávila" y CESASIN, Argentina.

in Argentina, with clinical diagnosis were included. Patients with psychosis, schizophrenia, bipolar disorder, schizoaffective disorder, dementia, with severe chemical dependence or currently participating in another clinical trial were excluded. Patient reported outcomes and clinical assessment scales were used as outcomes. The prevalence of TRD in MDD patients in Argentina is 33.2%, based on TRAL data. Patients in TRD are older compared to those without TRD, and was more evident in married/consensual union MDD patients. Higher suicidality, greater comorbidity based on MINI, and worse scores in MADRS and PHQ-9 were identified in TRD patients. The prevalence identified in TRAL study for Argentina is substantial comparing with other LatAm countries and worldwide prevalence. TRD represents a disproportional burden to society, and efforts should be placed on reducing the burden of MDD and TRD in Argentina by improving early diagnosis, therapeutic management and ensuring that all patients have better access to mental healthcare.

Keywords: Argentina - Major Depressive Disorder - Treatment-Resistant Disorder - Epidemiology.

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una afección grave potencialmente mortal y es la enfermedad psiquiátrica más frecuente alrededor del mundo (Kraus et al., 2019; World Health Organisation, 2017). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 300 millones de personas en todo el mundo tienen depresión (World Health Organisation, 2017, Di Bernardo et al., 2018). Además, en los Estados Unidos aproximadamente 16 millones de personas sufren de depresión (Pilon et al., 2019; National Institute of Mental Health, 2021), lo que representa casi al 6,7% de la población total (Pilon et al., 2019). En Europa, la prevalencia estimada a lo largo de la vida del TDM fue del 12,8%, lo que representa también la enfermedad de salud mental más frecuente en la Unión Europea (UE) (Jaffe et al., 2019). En Argentina, de acuerdo con los resultados del “Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina” en el marco de la Iniciativa de la Encuesta Mundial de Salud Mental, el TDM se identificó como el trastorno con la mayor prevalencia a lo largo de la vida (8,7%) entre otras enfermedades de salud mental (Stagnaro et al., 2018).

Con respecto a la carga, el TDM se asocia a un aumento de las tasas de mortalidad y a una mediana de 10 años de vida perdidos (Walker et al., 2015). Además, la enfermedad se relaciona con altas tasas de morbilidad dentro de su curso crónico, y es una de las principales causas de años vividos con discapacidad en todo el mundo (World Health Organisation 2017; Kraus et al., 2019). El TDM está relacionado con un deterioro funcional que ha demostrado ser igual o superior al que se observa en otras afecciones generales crónicas (Jaffe et al., 2019), lo que demuestra efectos más debilitantes sobre el funcionamiento físico, social y emocional (Di Bernardo et al., 2018). El diagnóstico de TDM también está relacionado con hospitalizacio-

nes y tendencias suicidas (Walker et al., 2015; Kraus et al., 2019). En Argentina, el total de años vividos con discapacidad (*Years Lived with Disability*, YLD) para trastornos depresivos globales fue del 8,5% (World Health Organisation, 2017).

A pesar de ser un problema conocido de salud pública a nivel mundial (Johnston et al., 2019) con muchas alternativas para su tratamiento farmacológico que se fueron desarrollando a lo largo de los años, el TDM continúa siendo una enfermedad que no se diagnostica ni se trata lo suficiente (Kraus et al., 2019; Borges et al., 2019). Aproximadamente la mitad de los pacientes con TDM no responden a la primera línea de tratamiento, y una proporción significativa de ellos no responden a las líneas posteriores de farmacoterapia (Di Bernardo et al., 2018; Pilon et al., 2019; Rush et al., 2016; Chen, 2019), incluidos los antidepresivos orales de todas las clases (Rush et al., 2016). Esta incapacidad de responder adecuadamente al menos a dos tratamientos antidepresivos con una dosis y una duración adecuadas se conoce, con frecuencia, como depresión resistente al tratamiento (DRT) (Conway et al., 2017; Gaynes et al., 2018; Pilon et al., 2019; Chen, 2019).

La DRT, la ausencia de respuesta al tratamiento en pacientes con TDM, ha demostrado tener un efecto sustancial en los pacientes, sus familias, sus comunidades y la sociedad (Gaynes et al., 2018). Además, los pacientes con DRT presentan un aumento de las tendencias suicidas y una menor calidad de vida relacionada con la salud en comparación con los pacientes con TDM sin DRT (Mrazek et al., 2014; Di Bernardo et al., 2018; Johnston et al. 2019).

La DRT se ve influenciada por diversos factores, como subtipos depresivos, comorbilidades psiquiátricas y enfermedades médicas coexistentes (Gaynes et al., 2018). Asimismo, el incumplimiento terapéutico, un menor funcionamiento y una peor calidad de

vida, menores recursos económicos y un apoyo social y familiar deficiente también contribuyen a la DRT (Di Bernardo et al., 2018). Por último, tanto para los médicos psiquiatras como para los de atención primaria, la TRD representa una presentación común pero desafiante del TDM (Gaynes et al., 2018). Por lo tanto, se considera una necesidad significativa insatisfecha en el contexto del manejo del TDM (Johnston et al., 2019).

La prevalencia y la carga de la DRT en América Latina (Latam) no se conocen del todo. Se requieren esfuerzos para comprender el impacto del TDM y la DRT en las tendencias suicidas y la calidad de vida en regiones fuera de los EUA y Europa. Teniendo esto en cuenta, el TRAL (Depresión resistente al tratamiento en América Latina) fue un estudio multinacional que se centró principalmente en estimar la prevalencia de la DRT entre los pacientes con TDM en los países de Latam (Soares et al., 2021). El estudio también recopiló datos sobre la utilización de recursos sanitarios relacionados con la depresión entre los pacientes con TDM y DRT. Se describieron las características clínicamente relevantes, entre ellas, las comorbilidades, los patrones de tratamiento, la intensidad de los síntomas y el nivel de discapacidad vinculado a esta afección. También se estableció una comparación entre los pacientes con DRT y sin DRT. El presente artículo recoge los resultados provisionales de la parte transversal de este estudio para Argentina.

Métodos

Diseño y población del estudio

Este estudio fue un estudio observacional, multicéntrico y multinacional que se llevó a cabo entre octubre de 2017 y diciembre de 2018 en centros psiquiátricos de referencia procedentes de los siguientes países de América Latina: Argentina, Brasil, Colombia y México. El estudio TRAL tuvo dos componentes: un componente transversal, para una caracterización completa de las dimensiones psiquiátricas, de discapacidad, de calidad de vida y del deterioro del trabajo, junto con la recopilación de antecedentes médicos y terapéuticos y la utilización de recursos sanitarios; y un segundo componente que implica una evaluación prospectiva de 1 año de la muestra de DRT para evaluar los resultados clínicos y de seguridad y los cambios en las dimensiones mencionadas anteriormente. El análisis informado por el presente hace referencia a la parte transversal de la muestra argentina, que se llevó a cabo en 5 centros de referencia privados (Instituto DAMIC, Fundación para el Estudio y Tratamiento de

las Enfermedades Mentales, Centro de investigación y Asistencia en Psiquiatría - C.I.A.P., Clínica Privada de Salud Mental "Santa Teresa de Ávila" y CESASIN).

Los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad se inscribieron de forma consecutiva en el estudio de acuerdo con sus visitas de rutina programadas. Fueron elegibles los adultos hombres o mujeres con diagnóstico de TDM según los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, 5ª edición, confirmado mediante la MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (*MINI International Neuropsychiatric Interview*, MINI), versión 7.02 (Sheehan et al., 1997). En el día de la visita, los pacientes debían estar experimentando un episodio de depresión nuevo o persistente, independientemente de si recibían tratamiento o no. Los diagnósticos de psicosis, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, demencia o dependencia grave de sustancias (según el criterio del médico) fueron criterios de exclusión. Se excluyó a los pacientes que no pudieron completar las evaluaciones del protocolo o que estaban participando en estudios experimentales.

Datos y evaluaciones

Durante la visita del estudio, la MINI se utilizó para realizar una entrevista psiquiátrica y para determinar el diagnóstico de TDM, trastorno del comportamiento suicida, aparición de tendencias suicidas y estrés post-traumático durante el último mes. El trastorno de comportamiento suicida es un diagnóstico propuesto por el DSM 5 atribuido a las personas que han realizado un intento de suicidio en los últimos dos años. Todos los pacientes fueron evaluados por un médico con respecto a la intensidad de su depresión por medio de la escala de calificación de la depresión de Montgomery-Åsberg (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS) (Montgomery, & Asberg, 1979), una escala de 10 puntos utilizada en ensayos y en la práctica clínica habitual, que muestra una buena discriminación entre los pacientes que responden y los que no responden a los antidepresivos. La gravedad de la depresión, incluida la tendencia suicida, se evaluó utilizando el cuestionario autoadministrado de salud del paciente (*Patient Health Questionnaire*, PHQ-9) que se utiliza frecuentemente para realizar diagnósticos, basados en criterios de trastornos depresivos y otros trastornos mentales en la atención primaria (Kroenke, 2001).

El diagnóstico de DRT se basó en los siguientes criterios: los pacientes debían ser objeto de un seguimiento adecuado y debían recibir tratamiento con ≥ 2 antidepresivos en el episodio actual, con ausencia de respuesta completa al tratamiento según la MADRS (Conway et al., 2017).

Además, en su encuesta de calidad de vida, los pacientes informaron: 5 dimensiones de EuroQol [EQ-5D-5L]) (Herdman et al., 2011), que son movilidad, cuidado personal, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión; un nivel de discapacidad (según la escala de discapacidad de Sheehan [Sheehan Disability Scale, SDS]) (Sheehan, & Sheehan, 2008) que abarcó tres dominios de deterioro funcional: trabajo/escuela, vida social y vida familiar, cada uno evaluado a través de una escala visual analógica de 10 puntos; y deterioro laboral (según el Cuestionario de productividad laboral y deterioro de las actividades [Work Productivity and Activity Impairment, WPAI]) (Reilly et al., 1993), que incluye el ausentismo (% de días), el presentismo (escala de Likert de 11 puntos), el deterioro general del trabajo (presentismo y ausentismo) y las dimensiones del deterioro de la actividad (% de días), todo lo cual hace referencia a los últimos 7 días.

El médico registró los datos sociodemográficos (edad, sexo, estado civil y años de educación formal) y las características clínicas (edad al momento del diagnóstico, duración de la enfermedad y comorbilidades), así como los tratamientos psiquiátricos actuales/pasados y la utilización de recursos sanitarios (atención ambulatoria y cantidad total de días, servicios de atención primaria, psicológica y psiquiátrica, y visitas al departamento de emergencias), en referencia al último año.

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

Análisis estadístico

El estudio en Argentina forma parte de un estudio multinacional a mayor escala realizado en cuatro países de Latinoamérica. La muestra general reclutada

en Argentina, entre diciembre de 2017 y diciembre de 2018, fue de 220 pacientes con TDM. El tamaño de la muestra del estudio TRAL se calculó para ser representativo de la región (América Latina). El tamaño de la muestra no consideró ni pretendía permitir el análisis inferencial para el subconjunto argentino de la muestra del estudio TRAL, pero se siguieron realizando comparaciones para aumentar el grado de evidencia. Por lo tanto, esta muestra no debe considerarse una muestra representativa de Argentina.

Las variables cuantitativas se resumieron como media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo; y las variables cualitativas se resumieron como frecuencia y porcentaje absolutos, valor general y por subgrupos de pacientes con DRT y sin DRT.

La prevalencia de la DRT entre los pacientes con TDM se resumió como frecuencia y porcentaje absolutos con un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). No se imputaron datos faltantes. La importancia estadística se fijó en el 5%. El análisis estadístico se realizó utilizando SAS® (versión 9.4, SAS Institute Inc, Cary).

Resultados

Muestras y prevalencia de DRT en Argentina

En total, se incluyeron 1475 pacientes con TDM en los cuatro países de Latinoamérica. En Argentina, se incluyó una muestra total de 220 pacientes con TDM, que corresponde al 14,9% de la muestra total del estudio TRAL. Aproximadamente el 89% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento para esta afección en Latam en el momento de la visita (97,7% en Argentina). La DRT se identificó en el 33,2% [IC del 95%: 27,0%; 39,4%] de los pacientes con TDM en Argentina (ver *Tabla 1*).

Tabla 1. Prevalencia de la depresión resistente al tratamiento (DRT) entre pacientes con TDM, en general y por tipo de entorno privado, en el subconjunto argentino de la muestra del estudio TRAL

Distribución de pacientes con TDM/DRT	N (%); [IC]
Muestra general, N	220
Pacientes con TDM en tratamiento al momento de la visita del estudio	215 (97,7%)
DRT entre pacientes con TDM	73 (33,2%)–[27,0%; 39,4%]
DRT entre pacientes con TDM tratados	73 (34,1%)–[27,8%; 40,5%]
DRT entre pacientes con TDM por tipo de entorno privado	
Centro clínico privado	15 (22,7%)–[12,6%; 32,8%]
Centro clínico psiquiátrico privado	58 (37,7%)–[30,0%; 45,3%]

Los datos se expresan como un número absoluto (porcentaje) y como intervalos de confianza del 95% TDM = trastorno depresivo mayor; DRT = depresión resistente al tratamiento.

Características sociodemográficas

La edad media de los pacientes con TDM fue de 52,2 ($\pm 16,1$) años, y la mayoría (68,6%) eran mujeres (ver Tabla 2). Casi la mitad (45,0%) de los pacientes estaban casados o en una unión consensuada, y el 30,3% eran solteros. Aproximadamente el 88,4% de los pacientes tenían más de diez años de educación formal. La media de edad fue mayor entre pacientes con DRT que entre pacientes sin DRT (54,9% frente al 50,8%), con una proporción similar de mujeres (diferencia <2%). La proporción de pacientes divorciados/separados combinados con los pacientes viudos (32,4% con DRT frente a 20,7% sin DRT) también fue mayor en el grupo de pacientes con DRT. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p > ,05$).

Características psiquiátricas y clínicas

En general, los pacientes con TDM tuvieron una media del puntaje de la MADRS del 18,1, y un 6,4% se clasificó como con depresión grave (MADRS ≥ 35) (véase la Tabla 3). Los pacientes con DRT obtuvieron puntajes significativamente más altos ($p < ,001$) en la MADRS ($25,5 \pm 7,4$) que los pacientes sin DRT ($14,5 \pm 10,6$). La proporción de pacientes con depresión grave, según la MADRS, fue significativamente mayor ($p < ,001$) entre los pacientes con DRT (13,7% frente al

2,7%), según la MADRS. Todos los pacientes con DRT presentaban síntomas depresivos.

La media del puntaje del PHQ-9 para los pacientes con TDM fue del 11,4%, y un 16,4% se clasificó como con depresión grave (puntaje del PHQ-9 entre 20 y 27). Los pacientes con DRT mostraron resultados significativamente más altos en el PHQ-9 ($15,7 \pm 5,3$) que los pacientes sin DRT ($9,2 \pm 7,1$). La proporción de pacientes con depresión grave, según el PHQ-9, fue significativamente mayor ($p < ,001$) entre los pacientes con DRT (26,0 % frente al 11,6 %).

Según la MINI, el 9,5% de la muestra general cumplió con los criterios de tendencias suicidas actuales (último mes), mientras que los intentos de suicidio durante toda la vida mostraron una proporción de alrededor del 8,2%. Todos los pacientes incluidos tienen un diagnóstico de TDM clínicamente validado, ya sea pasado o actual. Por lo tanto, no se requirió que los pacientes tuvieran un nuevo diagnóstico de TDM o episodio depresivo mayor al inicio del estudio. Esto justifica por qué algunos pacientes en el grupo sin TRD no tienen criterios actuales para el episodio depresivo mayor en Mini. Los pacientes con DRT tenían significativamente más probabilidades de presentar tendencias suicidas actuales (15,1% frente al 6,8%) o intentos de suicidio durante toda la vida (13,7% frente al 5,4%)

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes con TDM en general y por DRT (pacientes con DRT frente a pacientes sin DRT) en el subconjunto argentino de la muestra del estudio TRAL

	TDM (n = 220)	Sin DRT (n = 147)	Con DRT (n = 73)	p-value (sin DRT vs. DRT)
Edad (años), media \pm DE	52,2 \pm 16,1	50,8 \pm 17,0	54,9 \pm 13,8	TT: 0,067
Mujeres, n (%)	151 (68,6%)	100 (68,0%)	51 (69,9%)	CS: 0,734
Estado civil				
Soltero	64 (30,3%)	47 (33,6%)	17 (23,9%)	CS: 0,104
Casado/unión consensuada	95 (45,0%)	64 (45,7%)	31 (43,7%)	
Divorciado/separado	33 (15,6%)	16 (11,4%)	17 (23,9%)	
Viudo	19 (9,0%)	13 (9,3%)	6 (8,5%)	
Falta	9	7	2	
Años de educación formal				
0	0	0	0	FS: 0,378
1–4 años	1 (0,9%)	0	1 (2,4%)	
5–9 años	12 (10,7%)	6 (8,6%)	6 (14,3%)	
10–12 años	17 (15,2%)	10 (14,3%)	7 (16,7%)	
≥ 13 años	82 (73,2%)	54 (77,1%)	28 (66,7%)	
Falta	108	77	31	

A menos que se indique lo contrario, los datos se expresan como número y porcentaje.* diferencias estadísticamente significativas

TDM = trastorno depresivo mayor; DRT = depresión resistente al tratamiento; sin DRT = pacientes con TDM sin DRT; DE = desviación estándar. TT – T-student muestras independientes; CS – Chi-cuadrado; FS – Test exacto de Fisher; MW – Mann-Whitney

que los pacientes sin DRT ($p = ,05$ and $p = ,035$, respectivamente). En cuanto al trastorno de comportamiento suicida, una mayor proporción de pacientes con DRT estaba en remisión temprana en comparación con los pacientes sin DRT (4,1% frente al 1,4%).

Calidad de vida (EQ-5D-5L) y discapacidad (SDS)

La mayoría de los pacientes con TDM comunicaron que no tenían problemas para caminar (74,5%) ni para lavarse/vestirse (84,5%) (ver Tabla 4). Aproximadamente, el 21% informó estar gravemente deprimido o extremadamente deprimido o ansioso. Los pacientes con DRT presentaron una mediana de la puntuación de salud actual significativamente menor que los pacientes sin DRT ($p < ,001$). Una mayor proporción de pacientes con DRT informó problemas moderados o graves para caminar (13,7% frente al 7,5%) y problemas significativamente mayores ($p = ,001$) para lavarse/vestirse (17,8% frente al 3,4%). Asimismo, los resultados muestran que significativamente ($p < ,001$) más pacientes con DRT informaron problemas de moderados a graves para realizar sus actividades habituales (56,2% frente al 15,7%). El 42,5% de los pacientes con DRT describió un dolor moderado e intenso en comparación con el 27,2% de los pacientes sin DRT ($p = ,021$).

Aproximadamente el 27% de los pacientes con DRT informó estar gravemente deprimido o extremadamente deprimido o ansioso, una significativamente

mayor proporción ($p < ,001$) en comparación con los pacientes sin DRT (18,4%).

Según el WPAI, la mediana del porcentaje de deterioro laboral general debido a depresión fue del 40,0%, y el porcentaje de deterioro de la actividad fue del 50,0%. Los pacientes con DRT tuvieron una significativamente mayor mediana del porcentaje de deterioro laboral general debido a depresión (50,0% frente al 20,0% sin DRT, $p = ,009$), porcentaje medio de discapacidad mientras trabaja (50,0% vs. 20,0% non-TRD, $p = ,009$), y la mediana del porcentaje de deterioro de la actividad (DRT: 60,0% frente a sin DRT: 30,0%, $p = ,001$).

De acuerdo con la escala de discapacidad de Sheehan, el 31,2% y el 29,1% de los pacientes con TDM informaron que sus síntomas alteraron de forma notable/extrema la escuela/el trabajo y sus actividades sociales/de ocio, respectivamente. Los pacientes con DRT obtuvieron un puntaje significativamente mayor ($p < ,001$) en la SDS en comparación con los pacientes sin DRT (17,0% frente al 11%). Los resultados muestran que el 44,1% y el 49,3% de los pacientes con DRT informaron que sus síntomas alteraron de forma notable/extrema su escuela/el trabajo y sus actividades sociales/de ocio, respectivamente; un resultado significativamente más alto ($p = ,001$ and $p < ,001$, respectivamente) que el de los pacientes sin DRT (24,0% y 19,0%). Además, los pacientes con DRT puntuaron significativamente más

Tabla 3. Evaluación de la depresión y la ansiedad (MADRS, MINI y PHQ-9) entre participantes con TDM, desglosado por DRT, en el subconjunto argentino de la muestra del estudio TRAL

	TDM (n = 220)	Sin DRT (n = 147)	Con DRT (n = 73)	p-value (sin DRT vs. DRT)
Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)				
Puntuación media \pm DE	18,1 \pm 10,9	14,5 \pm 10,6	25,5 \pm 7,4	MW <0,001*
Puntuaciones de corte				
Ausencia de síntomas (0-6)	47 (21,4%)	47 (32,0%)	0 (0,0%)	CS <0,001*
Depresión leve (7-19)	67 (30,5%)	49 (33,3%)	18 (24,7%)	
Depresión moderada (20-34)	92 (41,8%)	47 (32,0%)	45 (61,6%)	
Depresión grave (35-60)	14 (6,4%)	4 (2,7%)	10 (13,7%)	
MINI entrevista neuropsiquiátrica internacional, v. 7.0.2 (MINI)				
Episodio depresivo mayor				
Cumple con los criterios				
Actualmente (2 semanas)	188 (85,5%)	115 (78,2%)	73 (100,0%)	CS <0,001*
En el pasado	69 (31,4%)	52 (35,4%)	17 (23,3%)	CS: 0,069
Recurrente	169 (76,8%)	106 (72,1%)	63 (86,3%)	CS: 0,019*
Tendencias suicidas				
Actualmente (último mes)	21 (9,5%)	10 (6,8%)	11 (15,1%)	CS: 0,050*

Tabla 3. Evaluación de la depresión y la ansiedad (MADRS, MINI y PHQ-9) entre participantes con TDM, desglosado por DRT, en el subconjunto argentino de la muestra del estudio TRAL (Continuación tabla 3 - página 34)

	TDM (n = 220)	Sin DRT (n = 147)	Con DRT (n = 73)	p-value (sin DRT vs. DRT)
Intentos de suicidio durante toda la vida	18 (8,2%)	8 (5,4%)	10 (13,7%)	
Bajo	21 (9,5%)	11 (7,5%)	10 (13,7%)	CS: 0.035*
Moderado	3 (1,4%)	0	3 (4,1%)	
Alto	7 (3,2%)	3 (2,0%)	4 (5,5%)	
Trastorno de comportamiento suicida				
Actual	1 (0,5%)	0	1 (1,4%)	FS: 0.332
En remisión temprana	5 (2,3%)	2 (1,4%)	3 (4,1%)	FS: 0.336
Trastorno de pánico				
Actualmente (último mes)	5 (2,3%)	5 (3,4%)	0	FS: 0.173
Durante toda la vida	10 (4,5%)	5 (3,4%)	5 (6,8%)	FS: 0.306
Agorafobia				
Actual	2 (0,9%)	2 (1,4%)	0	
Trastorno de ansiedad social (fobia social)				
Actualmente (último mes)	1 (0,5%)	0	1 (1,4%)	FS: 0.332
Trastorno obsesivo-compulsivo				
Actualmente (último mes)	5 (2,3%)	3 (2,0%)	2 (2,7%)	FS >0,999
Trastorno de estrés posttraumático (TEPT)				
Cumple con los criterios				
Actualmente (último mes)	1 (0,5%)	1 (0,7%)	0	FS >0,999
Trastorno por consumo de alcohol				
Cumple con los criterios				
Últimos 12 meses	1 (0,5%)	0	1 (1,4%)	FS: 0.332
Trastorno por consumo de sustancias (no alcohol)				
Cumple con los criterios				
Últimos 12 meses	1 (0,5%)	1 (0,7%)	0	FS >0.999
Trastorno de ansiedad generalizado				
Cumple con los criterios				
Actualmente (últimos 6 meses)	4 (1,8%)	3 (2,0%)	1 (1,4%)	FS >0.999
Cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ-9)–Argentina				
Puntuación media ± DE	11,34 ± 7,23	9,16 ± 7,07	15,74 ± 5,30	MW <0.001*
Puntuaciones de corte				
Ninguna (0–4)	53 (24,1%)	52 (35,4%)	1 (1,4%)	CS <0.001*
Leve (5–9)	43 (19,5%)	35 (23,8%)	8 (11,0%)	
Moderado (10–14)	45 (20,5%)	23 (15,6%)	22 (30,1%)	
Moderadamente grave (15–19)	43 (19,5%)	20 (13,6%)	23 (31,5%)	
Grave (20–27)	36 (16,4%)	17 (11,6%)	19 (26,0%)	

A menos que se indique lo contrario, los datos se expresan como número y porcentaje.* diferencias estadísticamente significativas.

TDM = trastorno depresivo mayor; DRT = depresión resistente al tratamiento; sin DRT = pacientes con TDM sin DRT; DE = desviación estándar. TT – T-student muestras independientes; CS – Chi-cuadrado; FS – Test exacto de Fisher; MW – Mann-Whitney

alto que los sin DRT en la interrupción de la vida familiar/responsabilidades del hogar ($p < ,001$), días escolares/laborales perdidos debido a la enfermedad ($p = ,002$) y número de días con el trabajo / escuela con productividad reducida ($p < ,001$).

Utilización de recursos sanitarios entre los pacientes con TDM

Casi el 35% de los pacientes con TDM acudió a la atención ambulatoria (sin DRT: 36,7%; con DRT: 30,1%), de los cuales el 78,9% recibió hasta 30 días de

atención durante el último año. Además, el porcentaje de pacientes con hasta 7 días de atención ambulatoria es bajo, con un 11,8% para la muestra del TDM (13% para los pacientes sin DRT frente al 9,1% para los pacientes con DRT). El número de días en atención ambulatoria fue significativamente mayor para los pacientes con DRT ($p = ,004$). La media de la cantidad de visitas de emergencia para los pacientes con TDM en el último año fue de $0,1 \pm 0,3$ (la cantidad es mayor entre los pacientes con DRT [$0,2 \pm 0,5$]). La media de la cantidad de consultas con psicólogos fue de 1,4, y

Tabla 4. Calidad de vida (EQ-5D-5L), productividad laboral y deterioro de las actividades (WPAI:D) y discapacidad (Escala de discapacidad de Sheehan, SDS) entre participantes con TDM, desglosado por DRT, en el subconjunto argentino de la muestra del estudio TRAL

	Todo TDM (n = 220)	Sin DRT (n = 147)	Con DRT (n = 73)	p-value (sin DRT vs. DRT)
Calidad de vida (EQ-5D-5L)				
Movilidad, n (%)				
No tengo problemas para caminar	164 (74,5%)	117 (79,6%)	47 (64,4%)	FS: 0,074
Tengo problemas leves para caminar	34 (15,5%)	18 (12,2%)	16 (21,9%)	
Tengo problemas moderados para caminar	18 (8,2%)	10 (6,8%)	8 (11,0%)	
Tengo problemas graves para caminar	3 (1,4%)	1 (0,7%)	2 (2,7%)	
No puedo caminar	1 (0,5%)	1 (0,7%)	0	
Cuidados personales, n (%)				
No tengo problemas para lavarme o vestirme	186 (84,5%)	133 (90,5%)	53 (72,6%)	FS: 0,001*
Tengo problemas leves para lavarme o vestirme	15 (6,8%)	8 (5,4%)	7 (9,6%)	
Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme	18 (8,2%)	5 (3,4%)	3 (17,8%)	
Tengo problemas graves para lavarme o vestirme	0	0	0	
No puedo lavarme ni vestirme	1 (0,5%)	1 (0,7%)	0	
Actividades habituales, n (%)				
No tengo problemas para realizar mis actividades habituales	82 (37,3%)	74 (50,3%)	8 (11,0%)	CS <0,001*
Tengo problemas leves para realizar mis actividades habituales	68 (30,9%)	46 (31,3%)	22 (30,1%)	
Tengo problemas moderados para realizar mis actividades habituales	48 (21,8%)	17 (11,6%)	31 (42,5%)	
Tengo problemas graves para realizar mis actividades habituales	16 (7,3%)	6 (4,1%)	10 (13,7%)	
No puedo realizar mis actividades habituales	6 (2,7%)	4 (2,7%)	2 (2,7%)	
Dolor/malestar, n (%)				
No tengo dolor ni malestar	79 (35,9%)	55 (37,4%)	24 (32,9%)	FS: 0,021*
Tengo dolor o malestar leve	68 (30,9%)	52 (35,4%)	16 (21,9%)	
Tengo dolor o malestar moderado	58 (26,4%)	34 (23,1%)	24 (32,9%)	
Tengo dolor o malestar grave	13 (5,9%)	6 (4,1%)	7 (9,6%)	
Tengo dolor o malestar extremo	2 (0,9%)	0	2 (2,7%)	

Tabla 4. Calidad de vida (EQ-5D-5L), productividad laboral y deterioro de las actividades (WPAI: D) y discapacidad (Escala de discapacidad de Sheehan, SDS) entre participantes con TDM, desglosado por DRT, en el subconjunto argentino de la muestra del estudio TRAL (Continuación tabla 4 - página 36)

	Todo TDM (n = 220)	Sin DRT (n = 147)	Con DRT (n = 73)	p-value (sin DRT vs. DRT)
Ansiedad/depresión, n (%)				
No me siento ansioso ni deprimido	38 (17,3%)	38 (25,9%)	0	CS <0,001*
Me siento ligeramente ansioso o deprimido	55 (25,0%)	40 (27,2%)	15 (20,5%)	
Me siento moderadamente ansioso o deprimido	80 (36,4%)	42 (28,6%)	38 (52,1%)	
Me siento muy ansioso o deprimido	33 (15,0%)	21 (14,3%)	12 (16,4%)	
Me siento extremadamente ansioso o deprimido	14 (6,4%)	6 (4,1%)	8 (11,0%)	
Estado de salud actual^{a)}				
Mediana (mín.-máx.)	65,0 (0,0–100)	70,0 (0,0–100)	50,0 (10–85)	MW <0,001*
Productividad laboral y deterioro de las actividades (WPAI: D): Últimos 7 días*				
Porcentaje de tiempo de trabajo perdido debido a la depresión (%)				
N	96	65	31	MW: 0,603
Media ± DE	24,5 ± 35,9	24,6 ± 37,5	24,3 ± 33,0	
Mediana	0,00	0,00	0,00	
Valores faltantes	10	6	4	
Porcentaje de deterioro al trabajar debido a la depresión (%)				
N	85	56	29	MW: 0,009*
Media ± DE	34,4 ± 31,8	28,4 ± 31,6	45,9 ± 29,2	
Mediana	30,0	20,0	50,0	
Valores faltantes	21	15	6	
Porcentaje de deterioro laboral general debido a la depresión (%)				
N	85	56	29	MW: 0,009*
Media ± DE	39,4 ± 34,6	32,5 ± 34,4	52,7 ± 31,5	
Mediana	40,00	20,00	50,00	
Valores faltantes	21	15	6	
Porcentaje de deterioro de las actividades debido a la depresión (%)				
N	219	147	72	MW <0,001*
Media ± DE	44,0 ± 30,9	34,5 ± 29,9	63,5 ± 22,8	
Mediana	50,00	30,00	60,00	
Valores faltantes	1	0	1	
Escala de discapacidad de Sheehan (SDS)				
Los síntomas han interrumpido su trabajo/escuela, n (%)				
Para nada	25 (11,4%)	23 (15,6%)	2 (2,7%)	CS: 0,001*
Levemente	37 (16,9%)	30 (20,4%)	7 (9,7%)	
Moderadamente	53 (24,3%)	29 (19,7%)	24 (33,3%)	
Notablemente	35 (16,0%)	17 (11,5%)	18 (25,0%)	
Extremadamente	17 (7,8%)	9 (6,1%)	8 (11,1%)	
Mediana (mín.-máx.)	5,0 (0,0–10,0)	4,0 (0,0–10,0)	6,0 (0,0–10,0)	

Tabla 4. Calidad de vida (EQ-5D-5L), productividad laboral y deterioro de las actividades (WPAI:D) y discapacidad (Escala de discapacidad de Sheehan, SDS) entre participantes con TDM, desglosado por DRT, en el subconjunto argentino de la muestra del estudio TRAL (Continuación tabla 4 - página 37)

	Todo TDM (n = 220)	Sin DRT (n = 147)	Con DRT (n = 73)	p-value (sin DRT vs. DRT)
Los síntomas han interrumpido sus actividades de vida social/ocio, n (%)				
Para nada	40 (18,2%)	38 (25,9%)	2 (2,7%)	CS <0,001*
Levemente	50 (22,7%)	43 (29,3%)	7 (9,6%)	
Moderadamente	66 (30,0%)	38 (25,9%)	28 (38,4%)	
Notablemente	50 (22,7%)	23 (15,6%)	27 (37,0%)	
Extremadamente	14 (6,4%)	5 (3,4%)	9 (12,3%)	
Mediana (mín.-máx.)	5,0 (0,0–10,0)	3,0 (0,0–10,0)	6,0 (0,0–10,0)	
Los síntomas han interrumpido su vida familiar/sus responsabilidades en el hogar, n (%)				
Para nada	53 (24,1%)	50 (34,0%)	3 (4,1%)	CS <0,001*
Levemente	51 (23,2%)	37 (25,2%)	14 (19,2%)	
Moderadamente	64 (29,1%)	37 (25,2%)	27 (37,0%)	
Notablemente	44 (20,0%)	20 (13,6%)	24 (32,9%)	
Extremadamente	8 (3,6%)	3 (2,0%)	5 (6,8%)	
Mediana (mín.-máx.)	4,0 (0,0–10,0)	3,0 (0,0–10,0)	6,0 (0,0–10,0)	
Puntuación global de la SDS				
Mediana (mín.-máx.)	14,0 (0,0–30,0)	11,0 (0,0–30,0)	17,0 (0,0–30,0)	MW <0,001*
Valores faltantes	53	39	14	
¿Cuántos días en los últimos 7 días tuvo que faltar a la escuela o al trabajo o no pudo llevar a cabo sus responsabilidades diarias normales debido a sus síntomas?				
Media ± DE	1,3 ± 2,1	0,9 ± 1,8	2,1 ± 2,5	MW: 0,002*
Valores faltantes	0	0	0	
¿Cuántos días en los últimos 7 días se sintió tan afectado por sus síntomas que, incluso a pesar de haber acudido a la escuela o al trabajo, o de haber tenido otras responsabilidades diarias, su productividad se redujo?				
Media ± DE	2,2 ± 2,3	1,7 ± 2,1	3,2 ± 2,3	MW <0,001*
Valores faltantes	0	0	0	

A menos que se indique lo contrario, los datos se expresan como número y porcentaje.* diferencias estadísticamente significativas.

a) El estado de salud en el día de la visita del estudio se evaluó mediante una escala analógica visual (con un rango de 0 = peor estado de salud a 100 = mejor estado de salud).

TDM = trastorno depresivo mayor; DRT = depresión resistente al tratamiento; sin TRT = paciente con TDM sin DRT; DE = desviación estándar. * Las diferencias en N entre las dimensiones del WPAI:D se explican mediante las preguntas filtro “¿Tiene un empleo actualmente?” y “En los últimos 7 días, ¿cuántas horas trabajó realmente?”. TT – T-student muestras independientes; CS – Chi-cuadrado; FS – Test exacto de Fisher; MW – Mann-Whitney

fue superior entre los pacientes con DRT que entre los pacientes sin DRT (3,82 frente a 0,60, respectivamente). La media de la cantidad de consultas de atención primaria también fue mayor para los pacientes con DRT (0,29 frente a 0,10 sin DRT) (ver Tabla 5). Por último, la cantidad de consultas psiquiátricas fue similar (sin DRT: 2,53 frente a DRT: 2,47).

Discusión

El presente trabajo comunica los datos epidemiológicos de pacientes con DRT en Argentina en el ámbito

del estudio TRAL. La prevalencia de la DRT encontrada en Argentina (33,2%) se ajusta a la prevalencia general del 29,1% que se identificó para todos los pacientes de Latam con TDM incluidos (Soares et al., 2021). Asimismo, la alta prevalencia de DRT que se observó en el estudio TRAL corrobora los hallazgos de grandes estudios internacionales, como STAR-D (Novick et al., 2005; Gaynes et al., 2009).

Se descubrió que las características demográficas de Latam, y específicamente de Argentina, eran coherentes con estudios anteriores. Varios estudios epi-

Tabla 5. Utilización de recursos sanitarios en el último año entre los pacientes con TDM, desglosado por DRT, en el subconjunto argentino de la muestra del estudio TRAL

	Todo TDM (n = 220)	Sin DRT (n = 147)	Con DRT (n = 73)	p-value (sin DRT vs. DRT)
Atención ambulatoria, n (%)				
No	144 (65,5%)	93 (63,3%)	51 (69,9%)	CS: 0,333
Sí	76 (34,5%)	54 (36,7%)	22 (30,1%)	
Cantidad de días (atención ambulatoria), n (%)				
7 días	9 (11,8%)	7 (13,0%)	2 (9,1%)	FS: 0,004*
30 días	60 (78,9%)	45 (83,3%)	15 (68,2%)	
60 días	1 (1,3%)	1 (1,9%)	0	
90 días	5 (6,6%)	0	5 (22,7%)	
Total	76	54	22	
Valores faltantes	0	0	0	
Cantidad de visitas al departamento de emergencias				
N	71	52	19	
Media ± DE	0,02 ± 0,3	0,02 ± 0,02	0,2 ± 0,5	MW: 0,113
Cantidad de consultas psiquiátricas				
N	72	53	19	
Media ± DE	2,51 ± 7,40	2,53 ± 8,27	2,47 ± 4,34	MW: 0,083
Cantidad de consultas con psicólogos				
N	69	52	17	
Media ± DE	1,39 ± 5,26	0,60 ± 1,99	3,82 ± 9,82	MW: 0,079
Cantidad de consultas con otros especialistas				
N	69	52	17	
Media ± DE	0,17 ± 1,21	0,02 ± 0,14	0,65 ± 2,42	MW: 0,086
Cantidad de consultas de atención primaria				
N	68	51	17	
Media ± DE	0,15 ± 0,65	0,10 ± 0,57	0,29 ± 0,85	MW: 0,245

* diferencias estadísticamente significativas.

TDM = trastorno depresivo mayor; DRT = depresión resistente al tratamiento; sin DRT = pacientes con TDM sin DRT; DE = desviación estándar. TT – T-student muestras independientes; CS – Chi-cuadrado; FS – Test exacto de Fisher; MW – Mann-Whitney

demográficos llegaron a la conclusión de que el sexo, la edad y el estado civil se asocian con la depresión. Las mujeres presentan un mayor riesgo de depresión que los hombres. Además, las personas separadas o divorciadas tienen tasas significativamente más altas de TDM que las personas casadas (Kessler, & Bromet, 2013). En el subconjunto de Argentina, la media de edad fue mayor entre los pacientes con DRT, y hubo una proporción de mujeres ligeramente mayor, pero no significativa. La DRT fue más prevalente entre las personas que estaban casadas o en una unión consensuada que entre las personas solteras o divorciadas.

Desde el punto de vista clínico, los síntomas depresivos graves fueron sistemáticamente más fre-

cuentes en pacientes con DRT que en pacientes sin DRT, independientemente de que se hayan evaluado con la MADRS, la MINI o el PHQ-9. En particular, la tendencia suicida fue marcada en la Argentina, y el grupo de DRT mostró una significativamente mayor proporción de tendencias suicidas que el grupo sin DRT. Estos resultados de tendencias suicidas para los pacientes con DRT coinciden con lo informado anteriormente en otros estudios que detectaron mayores problemas relacionados con la salud mental en pacientes con DRT, como conductas suicidas (Gaynes et al., 2018; Jaffe et al., 2019; Demyttenaere & Van Duppen, 2019). Además, la evidencia indica que una respuesta o incluso una reducción moderada de los

síntomas de DRT podría llegar a reducir de forma eficaz el riesgo de conducta suicida (Demyttenaere & Van Duppen, 2019). Por otro lado, se comunica que la esperanza de vida de los pacientes con TDM y DRT se reduce principalmente a través de la mortalidad no suicida (Demyttenaere & Van Duppen, 2019).

Hay un gran número de pruebas que respaldan la afirmación de que la DRT aumenta significativamente la carga de la enfermedad en varias dimensiones (Mrazek et al., 2014; Chow et al., 2019), desde económicas hasta psicosociales. En dos revisiones sistemáticas, la DRT se asoció a una menor salud mental, a un mal funcionamiento físico, a una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud y a un peor estado de salud (Mrazek et al., 2014; Johnston et al., 2019). En el presente estudio, los pacientes con DRT presentaron resultados significativamente desfavorables, en comparación con sin DRT: menor calidad de vida, una mayor discapacidad, una mayor pérdida de productividad laboral y un mayor uso de atención sanitaria. Los resultados de la SDS fueron diferentes entre los pacientes con DRT y sin DRT para todas las dimensiones en análisis (alteración sintomática del trabajo o la escuela; actividades sociales o de ocio; vida familiar o responsabilidades en el hogar; puntuación total; y días escolares o laborales perdidos o en los que fue imposible realizar tareas habituales debido a los síntomas). Las pérdidas de productividad relacionadas con el trabajo fueron mayores entre los pacientes con DRT que entre los pacientes sin DRT, según el puntaje del WPAL. Los resultados del uso de atención sanitaria demostraron que los pacientes con DRT informaron una mayor cantidad de consultas que los pacientes sin DRT, coherente con investigaciones anteriores sobre la carga económica de la enfermedad, pero no significativa

(Crown et al., 2002; Fujii et al., 2012; Amos et al., 2018; Jaffe et al., 2019; Johnston et al., 2019; Chow et al., 2019).

A pesar de los avances realizados, el TDM tiene una gran carga tanto en las personas como en la sociedad. A nivel mundial, estos pacientes no reciben el tratamiento suficiente o reciben un tratamiento que no cumple con las recomendaciones basadas en la evidencia (Kraus et al., 2019; Borges et al., 2019). La situación empeora en países en los que los pocos recursos disponibles se suelen destinar a profesionales de la salud mental altamente especializados que actúan en entornos de atención terciaria, mientras que los médicos de atención primaria carecen de forma-

ción y recursos para el tratamiento de enfermedades mentales (Borges et al., 2019). El sistema sanitario de Argentina es uno de los más fragmentados y segmentados de toda América. Se han implementado medidas para aumentar la disponibilidad de la respuesta de salud mental con una nueva ley promulgada en 2010. Sin embargo, los recursos humanos calificados no están lo suficientemente capacitados en la atención de enfermedades psiquiátricas, y la mayoría están concentrados en las capitales de cada provincia. Además, existe un desarrollo limitado de la salud mental en la atención primaria en Argentina, similar a lo observado en otros países. Los hospitales psiquiátricos siguen disponiendo de la mayor parte de los recursos humanos (World Health Organization, 2009).

Teniendo en cuenta el sistema de salud mental de Argentina mencionado anteriormente, deben tomarse medidas para mejorar el acceso y la atención de los trastornos mentales, incluido el TDM. Asimismo, el diagnóstico temprano y la identificación de los factores de resistencia podrían orientar la selección del tratamiento, cambiar el curso de la enfermedad y mejorar la atención del TDM para mitigar el riesgo de DRT. Los datos del estudio TRAL sugieren que, en Argentina, las personas con DRT tienen una carga desproporcionada de la DRT en comparación con aquellas con TDM que responden al tratamiento. La afección también es una causa importante de morbilidad.

Otro punto fuerte de este estudio es el uso de medidas estandarizadas para el diagnóstico del TDM y la DRT y de criterios acordados entre los países para la DRT. Esto indica mejores estimaciones epidemiológicas y simplifica la comparación entre países.

Los datos sobre la utilización de recursos sanitarios también son una característica positiva del TRAL, lo que permitirá que las personas a cargo de la toma de decisiones sanitarias tomen decisiones informadas y que las autoridades sanitarias locales realicen una asignación más deliberada de los recursos. Además, este estudio resalta las áreas de inversión, de conformidad con la legislación disponible en Argentina.

Limitaciones

El tamaño de la muestra para Argentina no tenía el poder de mostrar diferencias entre DRT y sin DRT. Además, la muestra se basa en pacientes previamente diagnosticados con TDM, lo que puede ser ligeramente menos representativo de la prevalencia de DRT. Por lo tanto, la generalización de los resultados debe hacerse con precaución, ya que la muestra no es representativa de Argentina.

Además, en Argentina, los centros de referencia seleccionados, en función de los recursos disponibles y las condiciones generales, eran instituciones privadas. Por lo tanto, las investigaciones adicionales en Argentina deben incluir entornos públicos y privados.

Por último, el nivel de detalle en cuanto a los costos sanitarios y los tratamientos previos debe revisarse en futuros protocolos, ya que hubo una cantidad considerable de valores faltantes en relación con las variables obtenidas.

Observaciones finales

El proyecto TRAL retrató la DRT y proporcionó datos epidemiológicos únicos en Latam (Soares et al., 2021). En Argentina, la muestra tenía un tamaño adecuado, lo que sugiere una buena precisión en las estimaciones de la prevalencia, el objetivo principal del estudio. A nivel mundial, el estudio TRAL proporcionó una descripción precisa de la realidad de cada país, y todos los centros en el estudio eran referencias regionales sobre el tratamiento de afecciones psiquiátricas. La parte prospectiva del estudio deber proporcionar más información relevante sobre la carga de la enfermedad y los resultados del tratamiento.

Contribuciones de los autores: todos los autores cumplen con los criterios de autoría del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), lo que aporta una contribución sustancial a la concepción y el diseño del trabajo, la adquisición y el análisis de los datos, la redacción o revisión del trabajo para contenido intelectual y la aprobación final de la versión a publicar. Los autores se comprometen a responsabilizarse de todos los aspectos del trabajo para garantizar que se investiguen y se resuelvan las preguntas relacionadas con la exactitud o la integridad de cualquier parte del trabajo.

Agradecimientos: *Clinical Trial & Consulting Services (CTI)* proporcionó apoyo de análisis estadístico al estudio TRAL financiado por Janssen LatAm.

Diego Morais de *Clinical Trial & Consulting Services (CTI)* proporcionó apoyo editorial y asistencia en la redacción médica de 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 relevantes y participaron en la escritura, la revisión y la aprobación de este manuscrito.

El estudio TRAL (*Depresión resistente al tratamiento en América Latina*) fue financiado por Janssen LatAm,

una subsidiaria de Janssen, Inc. CTI proporcionó apoyo editorial y asistencia en la redacción médica del estudio, financiado por Janssen LatAm, una subsidiaria de Janssen, Inc.

Conflicto de intereses: **Gerardo García Bonetto:** se ha desempeñado como investigador principal en numerosos estudios clínicos, en particular, tres estudios patrocinados por Janssen. Ha integrado, o integra hasta el presente, equipos de asesoramiento y es conferencista para distintas compañías farmacéuticas, incluida Janssen; **Christian Lupo:** ha sido investigador principal actual en estudios de investigación de Janssen Pharmaceutical e investigador principal de los laboratorios: Novartis, Eli Lilly, Lundbeck, Servier, Astra Zeneca, Bago, Wyeth, Pfizer, Otsuka, Takeda, Sunovion, Janssen Pharmaceutical. Además, participó como orador para los laboratorios: Eli Lilly, Servier, Lundbeck, Chobet y Janssen Pharmaceutical. **Manuel Vilapriño Duprat:** ha sido disertante, asesor y participante en simposios, cursos, talleres y congresos, invitado por Janssen, habiendo recibido, por tales funciones, los honorarios profesionales correspondientes. Disertante en la Jornada de Actualización sobre Trastornos del Animo, auspiciada por Laboratorios Gador, y realizada en Buenos Aires en el año 2019. Tal participación implicó honorarios profesionales por sus funciones. Disertante, con honorarios pautados previamente, en el simposio organizado por Laboratorios Lundbeck sobre Actualización en Depresión, en las jornadas realizadas en Tandil, Provincia de Buenos Aires, en el año 2019. La edición por parte de la Editorial Polemos del libro sobre “Depresión de Difícil Manejo”, realizado en colaboración con otros autores en el año 2017, fue auspiciada por Laboratorios Raffo; **Ricardo Marcelo Corral:** declara haber recibido apoyo para investigación y honorarios como disertante de Janssen Cilag Argentina; **Hernán Alesandria:** participó en estudios de investigación clínica patrocinados por Astra Zeneca, Glaxo Smith Kline, Janssen, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Servier y Shire; **Gabriela Kanavsky:** es empleada de Janssen Pharmaceutical; **Patricia Cabrera:** es empleada de Janssen Pharmaceutical.

Referencias bibliográficas

- Amos, T. B., Tandon, N., Lefebvre, P., Pilon, D., Kamstra, R. L., Pivneva, I., & Greenberg, P. E. (2018). Direct and Indirect Cost Burden and Change of Employment Status in Treatment-Resistant Depression: A Matched-Cohort Study Using a US Commercial Claims Database. *The Journal of clinical psychiatry*, 79(2), 17m11725. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11725>
- Borges, G., Aguilar-Gaxiola, S., Andrade, L., Benjet, C., Cia, A., Kessler, R. C., Orozco, R., Sampson, N., Stagnaro, J. C., Torres, Y., Viana, M. C., & Medina-Mora, M. E. (2019). Twelve-month mental health service use in

- six countries of the Americas: A regional report from the World Mental Health Surveys. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 29, e53. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000477>
- Conway, C. R., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2017). Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression: When Enough Is Enough. *JAMA psychiatry*, 74(1), 9–10. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2586>
- Crown, W. H., Finkelstein, S., Berndt, E. R., Ling, D., Poret, A. W., Rush, A. J., & Russell, J. M. (2002). The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(11), 963–971. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1102>
- Di Bernardo, A., Lin, X., Zhang, Q., Xiang, J., Lu, L., Chen P. (2019). Optimized Treatment Strategy for Depressive Disorder. *Advances in experimental medicine and biology*, 1180, 201–217. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0_11
- Chow, W., Doane, M. J., Sheehan, J., Alphas, L., & Le, H. (2019). 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*. [doi:10.4088/JCP.14m09298](https://doi.org/10.4088/JCP.14m09298)
- Demyttenaere, K., & Van Duppen, Z. (2019). The Impact of (the Concept of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 22(2), 85–92. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy052>
- Gaynes, B. N., Warden, D., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Fava, M., & Rush, A. J. (2009). What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 60(11), 1439–1445. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.11.1439>
- Gaynes, B. N., Asher, G., Gartlehner, G., Hoffman, V., Green, J., Bolland, J. LL., Weber, R. P., Randolph, C., Bann, C., Coker-Schwimmer, E., & Viswanathan, M. L. K. (2018). *Definition of Treatment-Resistant Depression in the Medicare Population. Technology Assessment Program - Technology Assessment; Project ID: PSYT0816*.; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526366/>
- Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., Bonnel, G., & Badia, X. (2011). Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 20(10), 1727–1736. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9903-x>
- Jaffe, D. H., Rive, B., & Denee, T. R. (2019). The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 19(1), 1–11. [doi:10.1186/s12888-019-2222-4](https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4)
- Jamieson, C., Benson, C., Lee, K., Bodén, R., Brandt, L., Brenner, P., Reutfors, J., & Li, G. (2018). Humanistic outcomes in treatment resistant depression: a secondary analysis of the STAR*D study. *BMC psychiatry*, 18(1), 352. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1920-7>
- Johnston, K. M., Powell, L. C., Anderson, I. M., Szabo, S., & Cline, S. (2019). The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *Journal of affective disorders*, 242, 195–210. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.045>
- Fujii, R. K., Goren, A., Annunziata, K., & Mould-Quevedo, J. (2012). Prevalence, Awareness, Treatment, and Burden of Major Depressive Disorder: Estimates from the National Health and Wellness Survey in Brazil. *Value in health regional issues*, 1(2), 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2012.09.011>
- Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate, C. A., Jr, & Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational psychiatry*, 9(1), 127. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*, 16(9), 606–613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- Lepine, B. A., Moreno, R. A., Campos, R. N., & Couttolenc, B.F. (2012). Treatment-resistant depression increases health costs and resource utilization. *Rev Bras Psiquiatr*, 34(4), 379–388. [doi:10.1016/j.rbp.2012.05.009](https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.05.009)
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 134, 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Mrazek, D. A., Hornberger, J. C., Altar, C. A., & Degtiar, I. (2014). A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996–2013. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 65(8), 977–987. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300059>
- National Institute of Mental Health (s/d). *Major Depression*. <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression> Último acceso: 6 de septiembre de 2021.
- Novick, J. S., Stewart, J. W., Wisniewski, S. R., Cook, I. A., Manev, R., Nierenberg, A. A., Rosenbaum, J. F., Shores-Wilson, K., Balasubramani, G. K., Biggs, M. M., Zisook, S., Rush, A. J., & STAR*D investigators (2005). Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder: preliminary findings from STAR*D. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(8), 1002–1011. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n080>
- Pilon, D., Sheehan, J. J., Szukis, H., Singer, D., Jacques, P., Lejeune, D., Lefebvre, P., & Greenberg, P. E. (2019). Medicaid spending burden among beneficiaries with treatment resistant depression. *Journal of comparative effectiveness research*, 8(6), 381–392. <https://doi.org/10.2217/ceer-2018-0140>
- Reilly, M. C., Zbrozek, A. S., & Dukes, E. M. (1993). The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmaco Economics*, 4(5), 353–365. <https://doi.org/10.2165/00019053-199304050-00006>
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Janavs, J., Weiller, E., Keskiner, A., Schinka, J., Knapp, E., Sheehan, M. F., & Dunbar, G. C. (1997). The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry*, 12(5), 232–241. [doi:10.1016/S0924-9338\(97\)83297-X](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)83297-X)
- Sheehan, K. H., & Sheehan, D. V. (2008). Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. *International clinical psychopharmacology*, 23(2), 70–83. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3282f2b4d6>
- Soares, B., Kanevsky, G., Teng, C. T., Pérez-Esparza, R., Garcia Bonetto, G., Lacerda, A. L. T., Saucedo Uribe, E., Córdoba, R., Christian Lupo, C., Medeiros Samora, A., & Cabrera, P. (2021). Prevalence and Impact of Treatment-Resistant Depression in Latin America: a Prospective, Observational Study *Psychiatric Quarterly*, 92, 1797–1815. <https://doi.org/10.1007/s11126-021-09930-x>
- Stagnaro, J.C., Cía, A., Vázquez, N., Vommaro, H., Nemirovsky, M., Serfaty, E., Sustas, S. E., Medina Mora, M. E., Benjet, C., Aguilar-Gaxiola, S., Kessler, R. (2018). Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 142(29), 275–299.
- World Health Organization. (2009). Instrumento de evaluación para los sistemas de salud mental -IESM-OMS versión 2.1 (Argentina). *World Health Organ*.:1–52.
- World Health Organisation (s/d). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates 2017*. [doi:10.1002/mas](https://doi.org/10.1002/mas). Último acceso: 6 de septiembre de 2021.