

Depresión resistente al tratamiento en Argentina: resultados de un análisis longitudinal del estudio TRAL

Treatment-Resistant Depression in Argentina: results from a longitudinal analysis of the TRAL Study

Christian Lupo¹, Gerardo García Bonetto², Ricardo Marcelo Corral³, Manuel Vilapriño Duprat⁴, Hernán Alessandria⁵, Gabriela Kanevsky⁶, Sergio Perocco⁷

Resumen

La literatura disponible en relación a la respuesta al tratamiento de los pacientes con Depresión Resistente al Tratamiento (TRD) y los resultados del informe del paciente (PRO) -como la calidad de vida o la discapacidad- es escasa en Argentina. A partir de la submuestra de Argentina del estudio de depresión resistente al tratamiento en América Latina (TRAL), cuyos resultados anteriores destacaron la carga de TRD en comparación con los pacientes sin DRT, así como datos epidemiológicos esenciales en la región, este documento informa sobre los resultados del estándar de atención (*Standard-of-Care*, SOC) durante un seguimiento de 1 año de pacientes con DRT. De una muestra de 220 pacientes con TDM de 5 centros de Argentina, 72 pacientes fueron diagnosticados con DRT. El criterio de exclusión excluyó a los pacientes con psicosis, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, demencia, dependencia química grave o que estaban participando en otro ensayo clínico. La MADRS, el PHQ-9 y los PRO (EQ-5D y SDS) se utilizaron como resultados. La edad media de los pacientes fue de 54,7 años y el 70,3 % de los pacientes eran mujeres. Alrededor del 61 % de los pacientes lograron una respuesta (reducción del ≥ 50 % en el puntaje total de MADRS), pero más del 33 % no logró una remisión (puntuación total MADRS ≤ 12). Casi el 67 % de los pacientes seguían sintiéndose ansiosos/deprimidos al final del estudio (EQ-5D), mientras que dicho trastorno afectó a los pacientes en diversas áreas: el 71 % en el trabajo/la escuela, el 69,7 % en la vida social/el tiempo libre y el 66,6 % en su vida familiar/las responsabilidades personales. La carga de la DRT es significativa en Argentina, y se debe hacer más esfuerzo en la implementación de protocolos de tratamiento con mejores resultados.

Palabras clave: Trastorno resistente al tratamiento - Respuesta al tratamiento - Tratamiento estándar - Resultados informados por el paciente - Argentina.

RECIBIDO 25/12/2022 - ACEPTADO 4/5/2023

¹Médica psiquiatra; Directora CIAP, Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina.

²Médico especialista en Psiquiatría, Instituto Médico DAMIC - Hospital Neuropsiquiátrico Provincia de Córdoba, Argentina.

³Médico especialista en Psiquiatría; Presidente Fundación Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales, Buenos Aires, Argentina.

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

⁵Médico especialista jerarquizado en Psiquiatría, Fundador y Presidente de GlobalPsy, integración de redes y conocimientos en salud mental, Referente Disciplinar de Residencias de Psiquiatría de la Provincia de Buenos Aires, Investigador Principal Clínica Privada de Salud Mental Santa Teresa de Ávila, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

⁶Janssen-Cilag Farmacéutica S.A. <https://orcid.org/0000-0001-7360-6941>

⁷Colaborador de Janssen Cilag Farmacéutica Ltda.

Autora correspondiente:

Gabriela Kanevsky

gkanevsk@its.jnj.com



Abstract

Literature concerning patients with Treatment-Resistant Depression (TRD) treatment response and patient report outcomes (PROs) -such as QoL or disability- in Argentina is scarce. In the scope of the Treatment-Resistant Depression in America Latina (TRAL) study which previous results highlighted the burden of TRD compared to non-TRD patients as well as essential epidemiological data in the region, this paper reports on the outcomes of Standard-of-Care (SOC) over a 1-year follow-up of TRD patients in the subsample for Argentina. From a sample of 220 MDD patients identified in 5 sites in Argentina, 72 patients were diagnosed with TRD. Exclusion criteria included patients with psychosis, schizophrenia, bipolar disorder, schizoaffective disorder, dementia, with severe chemical dependence or currently participating in another clinical trial. MADRS, PHQ-9 and PROs (EQ-5D and SDS) were used as outcomes. Patients' mean age was 54.7 years and 70.3% of the patients were female. Around 61% of the patients achieved a response (reduction of MADRS score $\geq 50\%$), but over 33% did not achieve a remission (MADRS total score ≤ 12). Almost 67% of the patients still felt anxious/depressed at the end of the study (EQ-5D), while disruption affected patients in diverse areas -71% in work/school, 69.7% in social life/leisure and 66.6% in their family life/personal responsibilities. The burden of TRD is significant in Argentina, and more effort should be put in the implementation of treatment protocols with better outcomes.

Keywords: Treatment Resistant Disorder - Treatment response - Standard of care - Patient reported outcomes - Argentina.

Introducción

El trastorno depresivo mayor constituye una afección de alta prevalencia y potencialmente mortal, que afecta a más de 300 millones en todo el mundo (Kraus et al., 2019; World Health Organisation, 2017). En Argentina, las últimas estimaciones publicadas sugieren una prevalencia de por vida del 8,7 %, el más alto entre los trastornos de salud mental (Stagnaro et al., 2018). El TDM representa una carga significativa para los pacientes, los cuidadores y el espectro social general, con un aumento de las tasas de mortalidad, un impacto en las actividades instrumentales de la vida diaria y un aumento significativo en los años vividos con discapacidad (Dibernardo et al., 2018; Jaffe et al., 2019; World Health Organisation, 2017).

Esta afección aumenta la cantidad de hospitalizaciones, particularmente las relacionadas con tendencias suicidas, que tienen un efecto perjudicial en el bienestar físico, emocional y social, en línea con los años totales generales vividos con discapacidad (*Years Lived with Disability*, YLD) que pueden ser directamente responsables de los trastornos depresivos (8,5 %) en Argentina (World Health Organisation, 2017).

Una proporción significativa de pacientes (hasta el 50 %) (Souery et al., 2007) no responden al tratamiento estándar (SOC), que incluye antidepresivos orales (*oral antidepressants*, OAD) y otras opciones farmacológicas (p. ej., antipsicóticos), así como opciones terapéuticas no farmacológicas (p. ej., psicoterapia, terapia electroconvulsiva) (Chen, 2019; Dibernardo et al., 2018; John Rush et al., 2006; Pilon et al., 2019).

Esta incapacidad de alcanzar una respuesta clínica al menos a dos tratamientos antidepresivos con una dosis y una duración adecuadas se conoce, con frecuencia, como depresión resistente al tratamiento (DRT). La DRT se suma a la carga existente de la enfermedad en los pacientes con TDM de una manera muy significativa, que afecta gravemente la calidad de vida (QoL), la discapacidad y las tendencias suicidas (Dibernardo et al., 2018; Johnston et al., 2019; Mrazek et al., 2014).

Los datos epidemiológicos sobre la DRT en América Latina fueron escasos hasta hace poco. El estudio de depresión resistente al tratamiento en América Latina (TRAL) estableció identificar la proporción de DRT en la región (fase 1). A partir de un valor de referencia de 29,1 % para toda la región, se descubrió que la prevalencia para Argentina era más alta, del 33,2 % (Soares et al., 2021). En línea con la respuesta clínica insuficiente basada en el SOC y la alta carga de la enfermedad, estas se presentan como las necesidades insatisfechas más importantes en la región y en Argentina (Corral et al., 2022; Soares et al., 2021).

La fase 2 del estudio de TRAL, un enfoque longitudinal, se diseñó para medir el impacto de la DRT mediante la evaluación de los resultados clínicos de los pacientes con DRT (es decir, la respuesta y la remisión, a través de escalas validadas clínicamente como la MADRS y el PHQ-9), así como la evolución de los resultados informados por el paciente (PRO), QoL y discapacidad durante un seguimiento de 1 año con tratamiento estándar. Este manuscrito informa sobre el subconjunto TRAL para Argentina.

Materiales y métodos

Diseño y población del estudio

TRAL fue un estudio multicéntrico, multinacional, observacional realizado en un entorno del mundo real (octubre de 2017 a diciembre de 2018) que incluyó centros psiquiátricos regionales de Argentina, Brasil, Colombia y México. El estudio TRAL se diseñó con dos fases distintas: La fase 1 (transversal) se centró en la epidemiología de la DRT en una muestra de pacientes con TDM y una caracterización de la enfermedad al inicio del estudio y un componente longitudinal de fase 2 del estudio. Se puede encontrar una descripción exhaustiva de la metodología de TRAL (a saber, la fase 1 del estudio) en publicaciones anteriores del proyecto (Corral et al., 2022; Soares et al., 2021). La fase 2 se enfocó en un seguimiento de 1 año de pacientes con DRT bajo tratamiento estándar, evaluando los resultados clínicos y de seguridad (a saber, en función de la depresión clínica y las ideas suicidas) y los cambios en varias dimensiones (p. ej., calidad de vida, discapacidad). El análisis informado por el presente hace referencia al análisis longitudinal de los resultados clínicos y los PRO después de 1 año de seguimiento de pacientes con DRT bajo tratamiento estándar 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 con diagnóstico clínico de DRT según los criterios del DSM-5 y confirmados por MINI, y de acuerdo con la definición de DRT del estudio, se incluyeron en la fase 2 del estudio.

Datos y evaluaciones

Todos los instrumentos de evaluación se desarrollaron utilizando instrumentos validados para la respuesta clínica. 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, se evaluó la gravedad de la depresión en la DRT con la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg (Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979), una escala de 10 puntos utilizada en ensayos y en la práctica clínica de rutina, que muestra una buena discriminación entre

los pacientes que respondieron y los que no respondieron a los antidepresivos, en particular para evaluar la respuesta al SOC durante un período de 1 año (consulte las publicaciones previas del TRAL para obtener más información) (Corral et al., 2022). Respuesta es definida como una reducción del $\geq 50\%$ en el puntaje total de MADRS, mientras que la remisión se define como una puntuación total MADRS ≤ 12 .

También se incluyó el cuestionario autoadministrado de salud del paciente (PHQ-9) para evaluar la gravedad de la depresión (Kroenke et al., 2001; Spitzer et al., 1999). Este es un cuestionario de 10 puntos que caracteriza la gravedad de los síntomas en una escala de 4 puntos (0 - Para nada, 1 - Varios días, 2 - Más de la mitad de los días, 4 - Casi todos los días) en relación con un plazo predefinido, en general, las últimas 2 semanas. El PHQ-9 puede calificarse como "Ninguno" (puntaje entre 0 y 4), "Leve" (puntaje entre 5 y 9), "Moderado" (puntaje entre 10 y 14), "Moderadamente grave" (puntaje entre 15 y 19) y "Grave" (puntaje entre 20 y 27).

La Escala de discapacidad de Sheehan (*Sheehan Disability Scale*, SDS) es un cuestionario de 3 puntos que corresponde a 3 escalas y tiene como objetivo evaluar el nivel de discapacidad funcional de una afección específica (Sheehan & Sheehan, 2008). Cada escala del cuestionario SDS se registró de acuerdo con los siguientes cortes: "Para nada", puntaje igual a 0, "Levemente", puntaje entre 1 y 3, "Moderadamente", puntaje entre 4 y 6, "Notablemente", puntaje entre 7 y 9 y "Extremadamente", puntaje igual a 10. El puntaje total de SDS se obtuvo sumando las 3 escalas/puntos que oscilan entre 0 (sin deterioro) y 30 (muy afectado). Un paciente que obtiene un puntaje de 5 o más en cualquiera de las escalas debe ser monitoreado de cerca, ya que implica un deterioro funcional significativo.

Se utilizó el cuestionario EQ-5D-5L para evaluar la calidad de vida (Herdman et al., 2011). Este cuestionario comprende 5 dimensiones relacionadas con el autoinforme de movilidad, cuidado personal, actividades habituales, dolor/molestias, ansiedad/depresión, así como una escala visual analógica de evaluación global de 100 puntos. El puntaje también se convirtió al puntaje EQ 5D-3L utilizando respuestas en los valores del índice EQ-5D-5L, en función de los valores establecidos en EE. UU. (van Hout et al., 2012).

Se recopilaron datos sociodemográficos (edad, sexo, estado civil y años de educación) y características clínicas al inicio (edad, duración de la depresión y comorbilidades) y un médico los evaluó, mientras que se recopilaron nuevamente las características clínicas 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 o la Junta de Revisión Institucional local.

Análisis estadístico

El estudio actual en Argentina es un subconjunto 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. De estos, a 72 pacientes se les diagnosticó DRT en función de los criterios mencionados anteriormente. Dado que el tamaño de la muestra de TRAL se calculó como representativo de la región (América Latina), no se diseñó para permitir el análisis inferencial para el subconjunto de Argentina de la muestra de TRAL. Por lo tanto, la muestra de Argentina no es representativa de la población en 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. Se realizaron comparaciones longitudinales de los resultados clínicos con una ecuación de estimación generalizada para un intervalo de confianza 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

Distribución de pacientes y características sociodemográficas

Se incluyó a un total de 221 pacientes con TDM de Argentina en el conjunto de datos de análisis para la fase 1. De estos, también se incluyeron 72 pacientes en la fase 2 con un diagnóstico clínico de DRT (Tabla 1). La mayoría de estos pacientes (91,7 %) completaron el protocolo del estudio según lo planificado y todos los que no lo completaron (n = 6, 8,3 %) se perdieron para el seguimiento.

La media de edad de los pacientes fue de 54,7 años, el 70,3 % de los pacientes eran mujeres, el 44,4 % estaban casados o en unión consensuada y el 66,7 % tenía al menos 13 años de educación formal (ver Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes y datos sociodemográficos en la visita 1 (inicio) en el subconjunto de Argentina

	Con DRT (n = 74)
Edad (años)	
N	74
Media	54,73
Mediana	56,50
Desviación estándar	13,74
Mínimo	19,00
Máximo	81,00
Sexo, n (%)	
Femenino	52 (70,3 %)
Masculino	22 (29,7 %)
Total	74
Estado civil, n (%)	
Soltero	17 (23,6 %)
Casado/unión consensuada	32 (44,4 %)
Divorciado/separado	17 (23,6 %)
Viudo	6 (8,3 %)
Total	72
Años de educación formal, n (%)	
0	0
1–4 años	1 (2,4 %)
5–9 años	6 (14,3 %)
10–12 años	7 (16,7 %)
≥13 años	28 (66,7 %)
Total	42
Conjunto de datos de análisis para la fase 2 por visita, n (%)	
Visita 1	72 (100,0 %)
Visita 2	71 (98,6 %)
Visita 3	68 (94,4 %)
Visita 4	67 (93,1 %)
Visita 5 (final del estudio)	66 (91,7 %)
Para los pacientes inscritos en la fase 2	
El paciente completó el estudio según lo planificado en el protocolo, n (%)	
No	6 (8,3 %)
Sí	66 (91,7 %)
Total	72
Si la respuesta es no, motivo del retiro prematuro, n (%)	
El sujeto retira su consentimiento	0
Sujeto perdido de vista en el seguimiento	6 (100,0 %)
El sujeto murió	0
Otro motivo	0
Total	6

Resultados clínicos de depresión y gravedad de la depresión en pacientes con DRT durante un seguimiento de 1 año con SOC en Argentina

Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) en pacientes con DRT durante un seguimiento de 1 año con SOC

Más del 13 % de los pacientes tenía depresión grave en la visita 1. Al final del estudio, la proporción de pacientes con depresión grave fue del 1,5 % y la depresión moderada aún afecta a casi el 13,6 % de los pacientes. No obstante, el 66,6 % de la muestra aún presentaba síntomas de depresión clínicamente relevantes en la visita final (1 año).

Casi el 61 % de los pacientes alcanzó una respuesta (reducción del ≥ 50 % en el puntaje total de MADRS) en la visita del final del estudio. Más del 4 % de la muestra de DRT mostró recidiva diagnosticada clínicamente en la visita del final del estudio después de 1 año de SOC, y casi el 33 % de los pacientes no alcanzó la remisión (ver Tabla 2).

El puntaje promedio de MADRS en la visita 1 fue de 25,4 (rango: 14 a 44), Tabla 2. El puntaje total de MADRS varió significativamente con el tiempo ($p < 0,0001$), con una variación mensual media de 1,211 puntos ($B = -0,951$).

Cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ-9) en pacientes con DRT durante un seguimiento de 1 año con SOC

El puntaje total medio del PHQ-9 en la visita 1 fue de 15,7 en los pacientes con DRT y el 56,8 % tuvo depresión moderadamente grave o grave (ver Tabla 3). Al final del estudio, el puntaje medio de los pacientes de la fase 2 (pacientes con DRT) fue de 6,6 puntos y 13,9 % de los pacientes tenía su depresión clasificada como moderadamente grave o grave. La reducción media del puntaje fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Calidad de vida (cuestionario EQ-5D-5L) y discapacidad (Escala de discapacidad de Sheehan - SDS) en pacientes con DRT durante un seguimiento de 1 año con SOC

Calidad de vida: cuestionario EQ-5D-5L

Los resultados de calidad de vida pueden verse en la Tabla 4. En la visita 1, el 64,9 % de los pacientes informó no tener problemas para caminar, el 73 % informó no tener problemas para lavarse o vestirse, el 10,8 % de los pacientes no reveló problemas para realizar sus actividades habituales, el 32,4 % de los pacientes informó no tener dolor ni molestias y el 0 % de los pacientes

no se sintieron ansiosos ni deprimidos. En general, los pacientes con DRT presentaron menos problemas en todos estos puntos al final del estudio en comparación con el inicio, pero la mayoría aún muestra síntomas de la enfermedad que afectan la QoL. Sin embargo, un 13,6 % de la muestra todavía presenta problemas de movilidad y de cuidado personal, mientras que el 43,9 % informa problemas para realizar sus actividades habituales, la misma proporción de personas que sienten dolor/molestia al final del estudio. Por último, el 66,7 % de la muestra se siente ansiosa/deprimida al final del estudio.

La clasificación media del estado de salud general de los pacientes con DRT fue de 51,5 puntos en la visita 1 y de 72,1 puntos en el final del estudio, lo que representa la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Escala de discapacidad de Sheehan (SDS)

La Tabla 5 muestra la evolución de los valores en SDS durante 1 año. En la visita 1, el 13,3 % de los pacientes con DRT informó que los síntomas perturbaban extremadamente su trabajo/escuela, el 12,2 % informó que los síntomas perturbaban extremadamente su vida social/actividades de ocio y para el 6,8 % de la muestra los síntomas alteraron extremadamente su vida familiar/responsabilidades en el hogar. Casi el 71 % de los pacientes informó alteraciones en su trabajo/escuela debido a la afección, el 69,7 % informó alteraciones en su vida social/ocio y el 66,6 % en su vida familiar y en sus responsabilidades en el hogar al final del estudio.

El puntaje medio total de SDS fue 18,18 (rango: 5 a 30). Los pacientes con DRT presentaron un puntaje medio de 18,2 puntos en la visita 1, 11,4 puntos en la visita 3 y 8,5 puntos al final del estudio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Discusión

Los resultados actuales representan un contexto desafiante para América Latina en relación con la DRT. Reitera que existe una necesidad clara insatisfecha en términos de las opciones de tratamiento disponibles al proporcionar a los pacientes con DRT una respuesta clínica significativa, es decir, respuesta sostenida o remisión continua (Bennabi et al., 2019; Voineskos et al., 2020).

Si bien algunos pacientes se benefician a partir del SOC actual, la discapacidad sigue siendo alta para una proporción significativa de pacientes al final de la visita del estudio, en línea con los resultados obtenidos en la muestra general para la región (Soares et al., 2021),

Tabla 2. Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) durante un seguimiento de 1 año del SOC en pacientes con DRT en Argentina

	Visita 1 (n = 74)	Visita 2 (n = 71)	Visita 3 (n = 68)	Visita 4 (n = 67)	Final del estudio* (n = 66)
Puntaje total^{a)}	74	71	68	67	66
N	25,43	17,89	15,04	12,67	10,71
Media	25,00	18,00	15,00	12,00	9,00
Desviación estándar	7,30	9,13	8,66	9,42	8,76
Mínimo	14,00	0,00	1,00	0,00	0,00
Máximo	44,00	44,00	36,00	48,00	36,00
Modelo GEE					
B (parámetro de regresión lineal)	-1,211				
IC del 95 %	[-1,412; -1,010]				
Valor de p	<0,0001				
Ausencia de síntomas (0-6)	0	9 (12,7 %)	13 (19,1 %)	18 (26,9 %)	22 (33,3 %)
Depresión leve (7-19)	18 (24,3 %)	34 (47,9 %)	37 (54,4 %)	38 (56,7 %)	34 (51,5 %)
Depresión moderada (20-34)	46 (62,2 %)	26 (36,6 %)	15 (22,1 %)	10 (14,9 %)	9 (13,6 %)
Sin síntomas/depresión leve/moderada (0-34)	64 (86,5 %)	69 (97,2 %)	65 (95,6 %)	66 (98,5 %)	65 (98,5 %)
Depresión grave (35-60)	10 (13,5 %)	2 (2,8 %)	3 (4,4 %)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)
Cambio en el puntaje total desde la visita 1 (%)					
N		71	68	67	66
Media		-27,88	-37,21	-45,9	-55,09
Desviación estándar		31,33	33,45	37,61	32,77
Mínimo		-100,00	-96,97	-100,00	-100,00
Máximo		30,77	33,33	42,86	42,86
Respuesta (reducción ≥50 % en el puntaje total), n (%)					
Sí		18 (25,4 %)	23 (33,8 %)	32 (47,8 %)	40 (60,6 %)
Total		71	68	67	66
Remisión (puntaje total de la MADRS ≤12), n (%)					
Sí		17 (23,9 %)	25 (36,8 %)	36 (53,7 %)	44 (66,7 %)
Total		71	68	67	66
Recidiva, n (%)					
Sí			4 (5,9 %)	4 (6,0 %)	3 (4,5 %)
Total			68	67	66

DRT: depresión resistente al tratamiento. GEE: generalized estimating equation (ecuación de estimación generalizada). IC del 95 %: Intervalo de confianza del 95 %. a) Rango: 0 a 60. Los valores más altos indican un nivel más alto de depresión. *Final del estudio: visita final, después de 1 año de seguimiento.

Tabla 3. Cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ-9) de pacientes con DRT durante un seguimiento de 1 año con SOC en Argentina

	Visita 1 (n = 74)	Visita 3 (n = 68)	Final del estudio (n = 66)	Análisis longitudinal Modelo GEE	
Puntaje total^{a)}					
N	74	67	65		
Media	15,69	8,96	6,55		
Mediana	15,00	8,00	6,00	B (parámetro de regresión lineal)	-0,751
Desviación estándar	5,28	5,98	6,31	IC del 95 %	[-0,899; -0,603]
Mínimo	4,00	0,00	0,00	Valor de p	<0,0001
Máximo	26,00	25,00	25,00		
Gravedad de la depresión, n (%)					
Ninguna (0–4)	1 (1,4 %)	20 (29,9 %)	30 (46,2%)		
Leve (5–9)	8 (10,8 %)	18 (26,9 %)	21 (32,3 %)		
Moderado (10–14)	23 (31,1 %)	19 (28,4 %)	5 (7,7 %)		
Moderadamente grave (15–19)	23 (31,1 %)	4 (6,0 %)	5 (7,7 %)		
Grave (20–27)	19 (25,7 %)	6 (9,0 %)	4 (6,2 %)		
Total	74	67	65		
Si marcó algún problema, ¿cuán difíciles fueron estos problemas para que usted hiciera su trabajo, se ocupara de las cosas en su casa o se llevara bien con otras personas?, n (%)					
Nada difícil	1 (1,4 %)	10 (15,2 %)	21 (32,3 %)		
Algo difícil	22 (29,7 %)	41 (62,1 %)	34 (52,3 %)		
Muy difícil	41 (55,4 %)	12 (18,2 %)	7 (10,8 %)		
Extremadamente difícil	10 (13,5 %)	3 (4,5 %)	3 (4,6 %)		
Total	74	66	65		

a) El puntaje total oscila entre 0 y 27 y los valores más altos indican una mayor gravedad de la depresión. TDM: trastorno depresivo mayor. DRT: depresión resistente al tratamiento. GEE: ecuación de estimación generalizada. IC del 95 %: Intervalo de confianza del 95 %.

que se relaciona con una funcionalidad reducida, al dificultar la vida independiente de los pacientes y colocar una carga mayor en los cuidadores y los servicios de atención médica. Las investigaciones previas habían identificado la misma tendencia (Dibernardo et al., 2018; Lynch et al., 2020).

La evolución de la calidad de vida durante 1 año de seguimiento fue significativa para una parte de la muestra, pero aún existe una enorme brecha para la mejora si se consideran los resultados para la población general. El impacto perjudicial en las actividades instrumentales de la vida diaria aún era notable al final del estudio y la recuperación funcional estaba lejos de los resultados deseados.

Casi el 14 % de la muestra en Argentina todavía informa (basada en el PHQ-9) depresión de moderada a grave y más del 50 % todavía muestra una gravedad de la depresión de leve a grave. En cuanto a los resul-

tados de la MADRS, la proporción de pacientes que logró una respuesta fue de más del 60 %, lo que significa que alrededor del 40 % de los pacientes con DRT en tratamiento especializado aún no pudo lograr una respuesta con SOC actual. Estos resultados resaltan la necesidad de otras opciones terapéuticas capaces de proporcionar mejores resultados clínicos.

El estudio TRAL proporcionó una descripción general esencial y una amplia representación del contexto epidemiológico de la DRT en la región, así como una caracterización sólida de los resultados clínicos y los resultados informados por el paciente durante 1 año de seguimiento con SOC. La identificación de las necesidades insatisfechas y las recomendaciones para las políticas públicas sobre el manejo de estos pacientes fueron el núcleo de los resultados estratégicos de TRAL, basándose en investigaciones previas sobre la región (Gaynes et al., 2009; Tamayo et al., 2011).

Tabla 4. Calidad de vida: cuestionario EQ-5D-5L durante un seguimiento de 1 año de pacientes con DRT

	Visita I (n = 74)	Final del estudio (n = 66)	Análisis longitudinal Modelo GEE
Movilidad, n (%)			
No tengo problemas para caminar	48 (64,9 %)	57 (86,4 %)	
Tengo problemas leves para caminar	16 (21,6 %)	5 (7,6 %)	
Tengo problemas moderados para caminar	8 (10,8 %)	4 (6,1 %)	
Tengo problemas graves para caminar	2 (2,7 %)	0	
No puedo caminar	0	0	
Total	74	66	
Cuidados personales, n (%)			
No tengo problemas para lavarme o vestirme	54 (73,0 %)	57 (86,4 %)	
Tengo problemas leves para lavarme o vestirme	7 (9,5 %)	5 (7,6 %)	
Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme	13 (17,6 %)	3 (4,5 %)	
Tengo problemas graves para lavarme o vestirme	0	1 (1,5 %)	
No puedo lavarme ni vestirme	0	0	
Total	74	66	
Actividades habituales, n (%)			
No tengo problemas para realizar mis actividades habituales	8 (10,8 %)	37 (56,1 %)	
Tengo problemas leves para realizar mis actividades habituales	22 (29,7 %)	20 (30,3 %)	
Tengo problemas moderados para realizar mis actividades habituales	32 (43,2 %)	7 (10,6 %)	
Tengo problemas graves para realizar mis actividades habituales	10 (13,5 %)	2 (3,0 %)	
No puedo realizar mis actividades habituales	2 (2,7 %)	0	
Total	74	66	
Dolor/malestar, n (%)			
No tengo dolor ni malestar	24 (32,4 %)	37 (56,1 %)	
Tengo dolor o malestar leve	17 (23,0 %)	19 (28,8 %)	
Tengo dolor o malestar moderado	24 (32,4 %)	6 (9,1 %)	
Tengo dolor o malestar grave	7 (9,5 %)	3 (4,5 %)	
Tengo dolor o malestar extremo	2 (2,7 %)	1 (1,5 %)	
Total	74	66	
Ansiedad/depresión, n (%)			
No me siento ansioso ni deprimido	0	22 (33,3 %)	
Me siento ligeramente ansioso o deprimido	15 (20,3 %)	32 (48,5 %)	
Me siento moderadamente ansioso o deprimido	39 (52,7 %)	6 (9,1 %)	
Me siento muy ansioso o deprimido	12 (16,2 %)	5 (7,6 %)	
Me siento extremadamente ansioso o deprimido	8 (10,8 %)	1 (1,5 %)	
Total	74	66	
Salud en la actualidad^{a)}			
N	74	66	
Media	51,45	72,12	

Tabla 4. Calidad de vida: cuestionario EQ-5D-5L durante un seguimiento de 1 año de pacientes con DRT

(Continuación tabla 4 - página 40)

	Visita 1 (n = 74)	Final del estudio (n = 66)	Análisis longitudinal Modelo GEE	
Mediana	50,00	75,50	B (parámetro de regresión lineal)	1,704
Desviación estándar	16,35	15,73	IC del 95 %	[1,282; 2,125]
Mínimo	10,00	25,00	Valor de p	<0,0001
Máximo	85,00	95,00		
Puntaje EQ-5D-3L^{b)}				
N	74	66		
Media	0,69	0,83		
Mediana	0,73	0,84	B (parámetro de regresión lineal)	0,012
Desviación estándar	0,15	0,16	IC del 95 %	[0,008; 0,016]
Mínimo	0,18	0,20	Valor de p	<0,0001
Máximo	0,88	1,00		
Puntaje registrado como variable categórica, n (%)				
Peor estado de salud (puntaje <0,403)	4 (5,4 %)	1 (1,5 %)		
Mejor estado de salud (puntaje ≥0,403)	70 (94,6 %)	65 (98,5 %)		
Total	74	66		

DRT: depresión resistente al tratamiento. GEE: ecuación de estimación generalizada. IC del 95 %: Intervalo de confianza del 95 %.

Tabla 5. Escala de discapacidad de Sheehan (SDS)

	Visita 1 (n = 74)	Visita 3 (n = 68)	Final del estudio (n = 66)	Análisis longitudinal Modelo GEE
Los síntomas han interrumpido su trabajo/escuela, n (%)				
Para nada	3 (5,0 %)	7 (14,6 %)	14 (29,2 %)	
Leve	7 (11,7 %)	20 (41,7 %)	22 (45,8 %)	
Moderadamente	24 (40,0 %)	13 (27,1 %)	5 (10,4 %)	
Extremadamente	18 (30,0 %)	3 (6,3 %)	2 (4,2 %)	
Total	60	48	48	
N	60	48	48	
Media	5,98	3,83	2,67	
Mediana	6,00	3,00	2,00	
Desviación estándar	2,73	2,97	2,91	
Mínimo	0,00	0,00	0,00	
Máximo	10,00	10,00	10,00	
Los síntomas han interrumpido sus actividades de vida social/ocio, n (%)				
Para nada	2 (2,7 %)	7 (10,6 %)	20 (30,3 %)	
Leve	8 (10,8 %)	23 (34,8 %)	26 (39,4 %)	
Moderadamente	28 (37,8 %)	22 (33,3 %)	11 (16,7 %)	
Extremadamente	9 (12,2 %)	1 (1,5 %)	2 (3,0 %)	
Total	74	66	66	

Tabla 5. Escala de discapacidad de Sheehan (SDS) (Continuación tabla 5 - página 41)

	Visita 1 (n = 74)	Visita 3 (n = 68)	Final del estudio (n = 66)	Análisis longitudinal Modelo GEE	
N	74	66	66		
Media	6,41	3,97	2,77		
Mediana	6,00	4,00	2,00		
Desviación estándar	2,45	2,72	2,84		
Mínimo	0,00	0,00	0,00		
Máximo	10,00	10,00	10,00		
Los síntomas han interrumpido su vida familiar/sus responsabilidades en el hogar, n (%)					
Para nada	3 (4,1 %)	11 (16,9 %)	22 (33,3 %)		
Leve	14 (18,9 %)	29 (44,6 %)	25 (37,9 %)		
Moderadamente	28 (37,8 %)	16 (24,6 %)	11 (16,7 %)		
Notablemente	24 (32,4 %)	8 (12,3 %)	6 (9,1 %)		
Extremadamente	5 (6,8 %)	1 (1,5 %)	2 (3,0 %)		
Total	74	65	66		
N	74	65	66		
Media	5,68	3,35	2,56		
Mediana	6,00	3,00	2,00		
Desviación estándar	2,57	2,62	2,76		
Mínimo	0,00	0,00	0,00		
Máximo	10,00	10,00	10,00		
Puntaje total					
N	60	48	48		
Media	18,18	11,38	8,46		
Mediana	17,00	9,50	7,00	B (parámetro de regresión lineal)	-0,779
Desviación estándar	6,83	7,76	8,05	IC del 95 %	[-0,981; -0,577]
Mínimo	5,00	0,00	0,00	Valor de p	<0,0001
Máximo	30,00	27,00	28,00		
¿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?					
N	74	66	66		
Media	2,04	0,83	0,47		
Mediana	0,50	0,00	0,00		
Desviación estándar	2,45	1,68	1,22		
Mínimo	0,00	0,00	0,00		
Máximo	7,00	7,00	7,00		
¿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?					
N	74	66	66		
Media	3,19	2,06	1,42		
Mediana	3,00	2,00	0,00		
Desviación estándar	2,32	2,04	1,87		
Mínimo	0,00	0,00	0,00		
Máximo	7,00	7,00	7,00		

DRT: depresión resistente al tratamiento. GEE: ecuación de estimación generalizada. IC del 95 %: Intervalo de confianza del 95 %.

La solidez de estos hallazgos se corrobora por la naturaleza sólida de la metodología y el diseño. El uso de PHQ-9 y MADRS en este estudio constituye un aspecto positivo del diseño de TRAL, ya que la evaluación concomitante proporciona una mejor representación de la gravedad de la depresión con el transcurso del tiempo y los resultados clínicos.

Limitaciones

No se proyectó el tamaño de la muestra para proporcionar potencia estadística para el análisis inferencial en el subconjunto para Argentina. Por lo tanto, e incluso teniendo en cuenta que la muestra de pacientes con DRT en Argentina es de tamaño interesante, si se considera la naturaleza observacional del estudio y el diseño longitudinal, la interpretación de las comparaciones longitudinales debe hacerse con cuidado.

La muestra en Argentina se recolectó únicamente en centros privados, lo que también debe considerarse cuando se pretende comparar los datos actuales con otros países de la región y de otras regiones. Sin embargo, esta es una declaración de la carga de la enfermedad que aún se identifica durante un año de SOC.

Mensajes clave

Estos datos proporcionan una perspectiva clínica de gran necesidad sobre el SOC actual en Argentina, y deben ser analizados cuidadosamente por todas las partes interesadas en el país, es decir, aquellos que tienen que decidir sobre la asignación de recursos y definir las políticas de salud pública.

Se han realizado esfuerzos significativos en Argentina en los últimos años para aumentar la disponibilidad de recursos médicos y reducir la fragmentación y segmentación identificadas del sistema de salud nacional del país. Esto también abarca la necesidad de capacitar a más especialistas, lo que aumenta el acceso a consultas especializadas, una preocupación común para los pacientes, y de aumentar la oferta de atención primaria en el contexto de salud mental, así como de combatir el estigma de la salud mental en el país. Lo más importante es que el desarrollo de una mejor disponibilidad de recursos en la atención primaria puede mejorar el diagnóstico temprano, una característica clave para mejorar los resultados y abordar esta necesidad insatisfecha.

Los resultados actuales demuestran la carga significativa de la enfermedad, en la calidad de vida, la discapacidad, el trabajo y los resultados relacionados con la salud, que también debe destacarse a la comunidad médica en su totalidad, así como el potencial de causarse daño a sí mismo en la DRT. Por último,

los resultados obtenidos con las terapias nuevas deben incorporarse a las opciones terapéuticas disponibles en Argentina. Ya que las terapias disponibles actualmente, a saber, los antidepresivos orales, no logran alcanzar los resultados deseados, el aumento de la gama de soluciones disponibles para los médicos puede mejorar significativamente los resultados clínicos y abordar esta necesidad insatisfecha tan urgente.

Conclusiones

El proyecto TRAL retrató el tratamiento de la DRT en Argentina y proporcionó datos epidemiológicos únicos para el país. En Argentina, el tamaño de la muestra fue adecuado, lo que sugiere una buena precisión en las estimaciones de prevalencia, el objetivo principal del estudio, pero en cuanto al análisis longitudinal, se deben realizar investigaciones futuras para garantizar que el análisis inferencial pueda realizarse e interpretarse de manera más sólida. En todo el mundo, TRAL pretende proporcionar una visión precisa de la realidad en cada país, y todos los centros del estudio son centros de referencia regionales en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. El estudio comprendió múltiples dimensiones de caracterización que apuntan a la pesada carga de la enfermedad y las necesidades insatisfechas en las opciones de tratamiento. Este seguimiento de 1 año de los pacientes con DRT bajo SOC destaca que la carga de la enfermedad aún es significativa en Argentina, y que la sintomatología depresiva persiste significativamente en esta muestra en la visita de final del estudio. Las terapias nuevas pueden proporcionar resultados clínicos interesantes y PRO, lo que garantiza que el estándar de vida general para estos pacientes en Argentina mejore drásticamente.

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.*

Diogo 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: CL: Investigador principal actual en estudios de investigación de Janssen Pharmaceutical. Investigador principal de los laboratorios: Novartis, Eli Lilly, Lundbeck, Servier, AstraZeneca, Bago, Wyeth, Pfizer, Otsuka, Takeda, Sunovion, Janssen Pharmaceutical. Participó como orador para los laboratorios: Eli Lilly, Servier, Lundbeck, Chobet y Janssen Pharmaceutical. GGB: 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. RMC: Declara haber recibido apoyo para investigación y honorarios como disertante de Janssen Cilag Argentina. MVD: 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. HA: HA participó en estudios de investigación clínica patrocinados por Astra Zeneca, GlaxoSmithKline, Janssen, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Servier y Shire. GK: Es empleada de Janssen-Cilag Farmacéutica S.A. SP: Cuando se escribió el artículo, Sergio Perocco era colaborador de Janssen Cilag Farmacéutica Ltda.

Referencias bibliográficas

- Bennabi, D., Charpeaud, T., Yroni, A., Genty, J. B., Destouches, S., Lancrenon, S., Alaïli, N., Bellivier, F., Bougerol, T., Camus, V., Dorey, J. M., Doumy, O., Haesebaert, F., Holtzmann, J., Lançon, C., Lefebvre, M., Moliere, F., Nieto, I., Rabu, C., ... Haffen, E. (2019). Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the Fondation FondaMental. *BMC Psychiatry*, 19(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x>
- 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
- 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>
- Corral, R., Alessandria, H., Agudelo Baena, L. M., Ferro, E., Duque, X., Quarantini, L., Caldieraro, M. A., Cabrera, P., & Kanevsky, G. (2022). Suicidality and Quality of Life in Treatment-Resistant Depression Patients in Latin America: Secondary Interim Analysis of the TRAL Study. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.812938>
- Dibernardo, A., Lin, X., Zhang, Q., Xiang, J., Lu, L., 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), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1920-7>
- 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*, 60(11), 1439–1445. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.11.1439>
- 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*, 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. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4>
- John Rush, A., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., George Niederehe, M., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Maurizio Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry*, 16311(November), 1905–1917.
- 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(June), 195–210. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.045>
- Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate, C. A., & Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (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>
- Lynch, F., Dickerson, J., O’Keeffe-Rosetti, Maureen; Sengupta, S., Chow, W., & Pesa, Jaqueline. (2020). Incremental Healthcare Costs for Persons With Treatment resistant Depression in Managed Care Organizations. *The American Journal of Managed Care*, 1–3.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjpp.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*, 65(8), 977–987. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300059>

- 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), 381–391. <https://doi.org/10.2217/ceer-2018-0140>
- 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., Bonetto, G. G., Lacerda, A. L. T., Uribe, E. S., Córdoba, R., Lupo, C., Samora, A. M., & Cabrera, P. (2021). Prevalence and Impact of Treatment-Resistant Depression in Latin America: a Prospective, Observational Study. *Psychiatric Quarterly*. <https://doi.org/10.1007/s11126-021-09930-x>
- Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Serretti, A., Zohar, J., & Mendlewicz, J. (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: Results from a European multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(7), 1062–1070. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0713>
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. W. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. *Journal of the American Medical Association*, 282(18), 1737–1744. <https://doi.org/10.1001/jama.282.18.1737>
- 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). [Epidemiological study of mental health in the general population of Argentina]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXIX(142), 275–299.
- Tamayo, J. M., Rosales-Barrera, J. I., Villaseñor-Bayardo, S. J., & Rojas-Malpica, C. (2011). Consenso latinoamericano basado en la evidencia sobre el diagnóstico y manejo de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud Mental*, 34(3), 267–273.
- van Hout, B., Janssen, M. F., Feng, Y.-S., Kohlmann, T., Busschbach, J., Golicki, D., Lloyd, A., Scalone, L., Kind, P., & Pickard, A. S. (2012). Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health*, 15(5), 708–715. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.02.008>
- Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 221–234. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>
- World Health Organisation. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. In *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*. <https://doi.org/10.1002/mas>