



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

La Anhedonia en la Depresión

Tesis Doctoral presentada por:

Marta Esperanza Presa García

Directores:

Dr. Luis Miguel Callol Sánchez

Dra. Amelia García Luque

Alcalá de Henares, 7 de junio de 2021

Agradecimientos

Comienzo por agradecer en primer lugar, a mi Tutor el Prof. Santiago Coca quien me animó desde que le conozco a hacer la tesis.

A los directores de mi tesis, Prof. Callol y Dra. García Luque por su extraordinaria dedicación y entrega, gracias a su admirable sabiduría he aprendido mucho de la sistemática de la investigación en este trabajo.

Gracias al equipo de supervisión que han formado, he tenido la oportunidad de corregir y alcanzar con éxito el final de esta tesis. En este grupo, quiero nombrar de forma muy especial a la Dra. Asunción Abril que de existir, le daría el título de “co-directora honorífica”. Ha sido la llama inicial de esta “antorcha”, animándome y estimulándome a comenzar este estudio sobre la anhedonia. Me ha acompañado e impulsado con gran entusiasmo y dedicación de forma altruista, durante todo el trayecto. Sin ella, no hubiera sido posible esta tesis.

Quiero agradecer a mis padres por su gran generosidad en el apoyo a mis estudios, la mejor herencia recibida. A mi padre, que falleció durante el desarrollo de esta tesis y quién me enseñó a luchar para alcanzar mis sueños, siempre me decía: “no hay nada imposible para el hombre trabajador”. A mi madre, por su comprensión y la cesión de su tiempo para que yo me dedicara de forma intensiva a este estudio. A mi hermano, por su proximidad y ánimo a continuar en la lucha a pesar de las dificultades. A mis sobrinas que son la alegría de mis ojos.

Es importante nombrar y agradecer a todos los miembros de mi Servicio de Psiquiatría del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, que han sufrido mi “ausencia” en la recta final de concluir esta tesis. Y finalmente, a todos los pacientes que aceptaron ser incluidos en mi trabajo de investigación, con los que he aprendido mucho sobre la anhedonia.

Gracias a todos aquellos médicos y científicos, que publicaron sus conocimientos en revistas de cuyo trabajo me he beneficiado y me ha permitido enfocar el proyecto y la discusión.

Agradecimientos

Deseo expresar mi gratitud a la Universidad de Alcalá que me acoge y proporciona el contexto para la evaluación de mi trabajo y permite un marco adecuado para su presentación y defensa de la misma.

Quiero dejar mi gratitud sincera a mi círculo íntimo de amistades que me dan el afecto y confort necesario para ser feliz.

Hago mención muy especial a Regina Muzquiz que murió dejándome el legado de una muy buena amistad. A Pilar Rico, por su compañía y apoyo moral en el trayecto y desarrollo de mi tesis.

Abreviaturas

- ACIPS: Escala de Anticipación y Consumación Interpersonal del Placer
- ADHD: Desarrollo Cognitivo del Cerebro en Adolescentes
- ALE: Activation Likelihood Estimation (Estimación de la probabilidad de la activación)
- APA: American Psychiatric Association (Asociación Americana de Psiquiatría)
- B: Basal
- BAS: Behavioral Approach System (Sistema de aproximación conductual)
- BH4: Tetrahidrobiopterina
- BIS: Behavioural Inhibition System (Sistema de inhibición conductual)
- CNS: Central Nervous System (Sistema Nervioso Central)
- CPAS: Chapman Physical Anhedonia Scale (Escala de anhedonia física de Chapman)
- CSAS: Chapman Social Anhedonia Scale (Escala Social de Anhedonia de Chapman)
- DA: Dopamina
- DAT: Transportador de Dopamina
- DARS: Spanish adaptation of the Dimensional Anhedonia (Escala de Calificación Dimensional de la Anhedonia)
- DS: Desviación Estándar
- EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale (Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo)
- F: Final
- FDA: Food Drug Administration (Agencia Americana de Alimentos y Medicamentos)
- FCPS: Fawcett-Clark Pleasure Scale (Escala de Placer de Fawcett-Clark)
- FMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging (Resonancia Magnética funcional)
- GAL: Galanina (Neuropéptido)
- 5HT: 5Hidroxitriptamina
- IDS-SR: Inventario de Sintomatología Depresiva- Autoinforme
- IDO: Indoleamina 2,3-Dioxigenasa

ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina
JAMA: Journal of the American Medical Association
MAP-SR: Baremo de Identificación de la Motivación y el Placer
MEI: Inventario sobre la Motivación y la Energía
MDD: Major Depression Disease (Trastorno Depresivo Mayor)
MID: Monetary Incentive Delay
MMPI: Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota
NAc: Núcleo Accumbens
NET: Network
NIMH: National Institute of Mental Health (Instituto Nacional de Salud Mental)
PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (Escala del síndrome positivo y negativo)
PEPS: Positive Emotions Programme Scale (Escala del programa de emociones positivas)
RC: Remediation Cognitive (Remediación cognitiva)
PHQ: Patient health questionner
RDoC: Research Domain Criteria
RL: Regresión Logística
rTMS: Estimulación Magnética Transcraneal
SANS: Scale for Assessment of Negative Symptoms (Escala de Medición de Síntomas Negativos)
SAPS: Scale for Assessment for Positive Symptoms (Escala de Medición de Síntomas Positivos)
SHAPS: Snaith Hamilton Pleasure Scale (Escala de Placer de Snaith-Hamilton)
SLIPS: Escala de Pérdida de Interés Específico
TAU: Treatment As Usual (Tratamiento habitual)
TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
TDM: Trastorno Depresivo Mayor
TEPS: Temporal Experience of Pleasure Scale
VMAT2: Vesícula Transportadora de Monoamina 2
VTA: Ventral Tegmental Área

Resumen

La anhedonia es la ausencia o capacidad reducida para experimentar placer. Es un síntoma mayor de la depresión y un síntoma negativo de la esquizofrenia, según las clasificaciones actuales.

Se presenta un estudio descriptivo prospectivo (diciembre 2018 a julio de 2020) con un seguimiento de 6 meses desarrollado en Consultas Externas de Psiquiatría de un Hospital General. Para cuantificar la anhedonia se emplea la escala SHAPS y para el seguimiento de la clínica depresiva el cuestionario CET-DE. Se aplican también otras escalas como la escala CGI-gravedad (impresión subjetiva gravedad por parte del psiquiatra) y la EVA modificada (impresión subjetiva del paciente de su estado de gravedad).

De 60 pacientes reclutados, 48 completaron el protocolo de estudio (2 visitas), siendo 60% mujeres con una media de edad de 48 años. En **visita basal** el porcentaje de anhedónicos fue del 67%. Un total de 48% de los pacientes son considerados graves por parte del profesional sanitario, siendo 2,57 veces más frecuente clasificarse como grave entre los hombres y 2,83 veces más frecuente entre pacientes anhedónicos. La presencia de anhedonia se relacionó con mayor puntuación en la escala CET-DE. Tras intervención psiquiatra, en **visita final** el porcentaje de anhedónicos fue del 29% y se clasificaron como graves por parte del profesional sanitario un 25% de los pacientes. La persistencia de anhedonia en visita final fue un factor de mala evolución clínica. A través de técnicas de regresión logística se muestra que la presencia de anhedonia en visita final está condicionada por la existencia de este síntoma en visita basal, así como por falta de respuesta a la intervención psiquiatra.

La anhedonia es el componente que caracteriza los síntomas residuales de la depresión, siendo un factor de mal pronóstico.

Palabras Claves: Anhedonia, Depresión.

Abstract

Anhedonia is the absence or reduced ability to experience pleasure. It is a major symptom of depression and a negative symptom of schizophrenia, according to current classifications.

We present a prospective descriptive study (December 2018 to July 2020) with a 6-month follow-up developed in Psychiatry Outpatient Clinics of a General Hospital. The SHAPS scale was used to quantify anhedonia and the CET-DE questionnaire was used to monitor clinical depression. Other scales such as the CGI-gravity scale (subjective impression of severity by the psychiatrist) and the modified VAS (patient's subjective impression of his or her state of severity) were also applied.

Of 60 patients recruited, 48 completed the study protocol (2 visits), being 60% women with a mean age of 48 years. At the baseline visit, the percentage of anhedonics was 67%. A total of 48% of the patients were considered severe by the health professional, being 2.57 times more frequent to be classified as severe among men and 2.83 times more frequent among anhedonic patients. The presence of anhedonia was related to a higher score on the CET-DE scale. After psychiatric intervention, at the final visit the percentage of anhedonics was 29% and 25% of the patients were classified as severe by the health professional. The persistence of anhedonia at the final visit was a factor of poor clinical evolution. Logistic regression techniques show that the presence of anhedonia at the final visit is conditioned by the existence of this symptom at the baseline visit, as well as by the lack of response to psychiatric intervention.

Anhedonia is the component that characterizes the residual symptoms of depression, being a poor prognostic factor.

KEY WORDS: Anhedonia, Depression.

ÍNDICE

<i>Agradecimientos</i>	3
<i>Abreviaturas</i>	5
<i>Resumen</i>	7
<i>Abstract</i>	8
ÍNDICE	11
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. DEFINICIÓN Y TIPOS DE ANHEDONIA	17
1.2. ABORDAJE HISTÓRICO DEL CONCEPTO ANHEDONIA	22
1.2.1. <i>La anhedonia en el mundo clásico</i>	23
1.2.2. <i>Anhedonia en el siglo XIX</i>	23
1.2.3. <i>Anhedonia en el siglo XX hasta la actualidad</i>	24
1.3. INTERÉS DE LA ANHEDONIA EN CUADROS DEPRESIVOS	28
1.4. NEUROBIOLOGÍA DE LA ANHEDONIA.....	30
1.4.1. <i>El sistema de recompensa</i>	30
1.4.2. <i>Neurocircuitos</i>	33
1.4.3. <i>Neuroquímica</i>	38
1.4.4. <i>Neuroimagen</i>	40
1.4.5. <i>Teoría inflamatoria</i>	42
1.5. PSICOMETRÍA DE LA ANHEDONIA	44
1.6. ANHEDONIA Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS.....	48
1.6.1. <i>Anhedonia y abuso de sustancias</i>	49
1.6.2. <i>Anhedonia y Esquizofrenia</i>	50
1.6.3. <i>Anhedonia y depresión</i>	53
1.7. TRATAMIENTO DE LA ANHEDONIA	54
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	60
3. OBJETIVOS	63
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	63
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	63
4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	67

4. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO	67
4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:	67
4.2.1. <i>Criterios de inclusión</i>	67
4.2.2. <i>Criterios de exclusión</i>	67
4.3. MATERIAL.....	68
4.3.1. <i>Formulario heteroaplicado básico</i>	68
4.3.2. <i>CET-DE</i>	68
4.3.3. <i>SHAPS</i>	69
4.3.4. <i>CGI</i>	70
4.3.4. <i>EVA Modificada</i>	71
4.4. MÉTODOS.....	72
4.4.1. <i>Desarrollo de las visitas</i>	72
4.4.2. <i>Variables de estudio</i>	73
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	78
4.5.1. <i>Estadística descriptiva</i>	78
4.5.2. <i>Estadística inferencial</i>	78
4.6. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	79
5. RESULTADOS	83
5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA TOTAL.....	83
5.1.1. <i>Casos Perdidos</i>	83
5.1.2. <i>Muestra de Estudio</i>	89
5.2. DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LA VISITA BASAL	93
5.2.1. <i>Intervención Psiquiátrica</i>	93
5.2.2. <i>Escala CGI</i>	95
5.2.3. <i>Escala EVA Modificada</i>	95
5.2.4. <i>Relación entre CGI y EVA Modificada</i>	96
5.2.5. <i>Cuestionario CET-DE</i>	96
5.2.6. <i>Cuestionario SHAPS</i>	97
5.3. DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LA VISITA FINAL	101
5.3.1. <i>Actitud terapéutica</i>	101
5.3.2. <i>Escala CGI</i>	103
5.3.3. <i>Escala EVA Modificada</i>	104
5.3.4. <i>Relación entre CGI y EVA Modificada en visita final</i>	104
5.3.5. <i>Cuestionario CET-DE</i>	105

5.3.6. Cuestionario SHAPS	106
5.4. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA ENTREVISTA BASAL Y FINAL	111
5.4.1. Variables clínicas cuantitativas.	111
5.4.2. Variables clínicas cualitativas.....	114
5.5. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	116
5.5.1. Análisis bivariado entre variables independientes y presencia de anhedonia en visita final.	116
5.5.2. Construcción del modelo	118
6. DISCUSIÓN	123
6.1. ASPECTOS METODOLÓGICOS. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.	124
6.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	126
6.3. ANHEDONIA EN RELACIÓN CON LOS DEMÁS SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN	127
6.4. PERCEPCIÓN SUBJETIVA DEL PACIENTE VS PERCEPCION DEL PROFESIONAL Y SU RELACION CON ANHEDONIA.....	132
6.5. ANHEDONIA RESIDUAL COMO INDICATIVO PRONÓSTICO.....	134
6.6. ESPECTATIVAS FUTURAS	137
7. CONCLUSIONES	141
8. ANEXOS.....	145
8.1. ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD).....	145
8.2. ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO: HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE FIRMA	151
8.3. ANEXO 3. CUESTIONARIO CET-DE	154
8.4. ANEXO 4. ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL (CGI).....	158
8.5. ANEXO 5. ESCALA SHAPS	159
8.6. ANEXO 6. ESCALA EVA MODIFICADA.....	160
9. BIBLIOGRAFÍA.....	163

INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y TIPOS DE ANHEDONIA

La anhedonia es la ausencia o capacidad reducida para experimentar placer. Específicamente, según el Manual de Diagnóstico y Estadística, DSM-V¹, es un síntoma mayor de la depresión y un síntoma negativo de la esquizofrenia. Es la clave para el diagnóstico de Depresión Melancólica.

La evaluación de este concepto ha recibido una atención irregular que, tal vez, se deba a la inconsistente conceptualización histórica de la anhedonia.

Desde que Ribot² en 1896, introduce el término de anhedonia, el contenido teórico ha experimentado importantes aportaciones y modificaciones, tanto en su definición como en los distintos tipos de anhedonia.

Tradicionalmente, la anhedonia se ha definido como una "pérdida de placer" (Ribot, 1896)², definición que se focaliza únicamente en el disfrute en base a la recompensa.

Y, en este sentido, se observa que, en una de las escalas más utilizada para la evaluación de la depresión dentro de la comunidad científica, tanto para la investigación como en la clínica psiquiátrica (escala para la depresión de Hamilton), el único elemento que explora la anhedonia lo representa un sólo ítem, que hace referencia a la ausencia o disminución del deseo, el esfuerzo y la consecución de placer. Es decir, la anhedonia como la pérdida de interés o la pérdida del tiempo que queremos dedicar a una actividad para experimentar placer (Hamilton, 1960)³.

Ho y Somers⁴ en Filadelfia (Estados Unidos), en 2013 realizaron una revisión de 41 estudios de casos publicados sobre anhedonia. Encontraron que el 45% de los trabajos no tenía definido dicho concepto. En los estudios que sí la definieron (55%) fue más común hacerlo como la incapacidad o la reducida capacidad para experimentar placer. Aunque los términos "incapacidad" y "capacidad reducida" son similares, no son lo mismo.

La *incapacidad* de experimentar placer sugiere que una persona con anhedonia no lo experimenta en absoluto^{5,6,7,8} de modo categórico. Sin embargo, la *capacidad disminuida*, sugiere que las personas con anhedonia pueden experimentar cierto grado de placer^{9,10,11} dándole un carácter cuantitativo o dimensional.

En esta misma línea, se encuentran otros estudios ya en 2011 como los de Gradir y cols.¹² y Steer¹³, que incorporaron la definición de anhedonia como “la capacidad disminuida o ausencia de experimentar placer”.

El concepto de recompensa, íntimamente relacionado con la anhedonia, se ha desarrollado ampliamente. Kring y Barch (2014)¹⁴ describen un sistema de recompensa como la asociación compleja “estímulo-recompensa”, que los lleva al estudio de una serie de pasos y conceptos: anticipación, motivación, esfuerzo, respuesta placentera (hedónica) e integración.

La creciente evidencia neurocientífica, defiende ciertos aspectos en el proceso de recompensa que pueden ocasionar un aumento y una rápida pérdida del placer o que, incluso, pueden actuar de forma completamente autónoma e independiente respecto al placer en sí.

Rizvi, Pizzagalli, Sproule y Kennedy¹⁵ evaluaron la anhedonia en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) a través de una actividad de recompensa en la que vieron dibujos animados, puntuándose en función de si les gustaba o no. Los pacientes con TDM experimentaron niveles similares de placer, pero se relacionaron con niveles más bajos de recompensa, baja motivación e interés por el esfuerzo.

De acuerdo con Berrios y Olivares¹⁶, existen varios tipos de anhedonia según las diferentes categorías de placer y, por tanto, de anhedonia: “física versus social” y “anticipatoria versus consumatoria”.

La **anhedonia física**, se refiere a una disminución de la capacidad de experimentar placer en actividades físicas como comer, beber, acariciar, practicar sexo, etc. Así, un individuo con anhedonia física puede no divertirse comiendo tanto como lo hacía con anterioridad^{17,18}. En contraste, la **anhedonia social** se refiere a una

pérdida de la habilidad de experimentar placer interaccionando con los demás, como hablar con amigos y familia¹⁹. Un individuo con **anhedonia social** disfruta menos estando con gente, prefiere estar solo, aunque antes lo hubiera disfrutado^{20,21}.

Ritsner y colaboradores²² distinguen la anhedonia según la cronología del placer, de modo que puede ser **anticipatoria**, porque no existe gratificación antes de que ocurra la actividad, o **consumatoria**, cuando la pérdida de la gratificación tiene lugar en el momento de la realización de la actividad.

Romer Thomsen²³ ha diferenciado entre anhedonia **motivacional** (incapacidad de motivarse o ilusionarse por hacer algo) y **consumatoria** (incapacidad por disfrutar con lo que está haciendo) y ha introducido el término de anhedonia **decisional** para enfatizar en la influencia de la anhedonia como algo sintomático de la toma de decisiones. Hay personas que no se motivan en la fase previa a hacer algo, pero una vez que están en ello, si les satisface. Es la diferencia con la anhedonia consumatoria. Por el contrario, Der Avakian y Markou²⁴, en el año 2012, aseguraron que es un error relacionar la anhedonia con los déficits motivacionales y con la toma de decisiones.

Ho y Somers⁴ concluyen que, la anhedonia definida como la capacidad disminuida de experimentar placer, implica la comparación con similares experiencias que fueron percibidas como placenteras en el pasado^{25,26,27}.

Por todo ello, hay distintos tipos de anhedonia dado que existen distintos tipos de placeres y, siempre que sea posible, se debe valorar qué tipo de anhedonia padece el paciente.

A lo largo de esta última década se ha desterrado la idea de concepto único como incapacidad para sentir placer. Autores como Romer Thomsen²³ (2015), estudian la anhedonia como un trastorno heterogéneo entre otras patologías psiquiátricas relevantes. En esta línea, se encuentran los estudios de Bedwell²⁸ y cols., en 2014, que señalan que la anhedonia es transdiagnóstica y puede darse en pacientes con o sin historial psiquiátrico.

La mayoría de las investigaciones sobre la anhedonia han sido realizadas en pacientes con esquizofrenia y depresión, enfermedades que pueden tener un componente genético asociado, por lo que varios autores han considerado que la anhedonia se podría transmitir genéticamente.

Existe desacuerdo en este punto y en el del papel que desempeña la anhedonia en la esquizofrenia. Algunos autores como Chapman y cols.²⁹ (1976), consideran que la anhedonia no está presente en muchos de estos pacientes, mientras que otros estudios aportados por Blanchard³⁰ y Cohen (2006), sugieren que la anhedonia es una de las claves de esta enfermedad y que afecta especialmente en los síntomas negativos.

Romer Thomsen²³ plantea que la anhedonia es uno de los síntomas más reconocidos en la depresión y que adquiere un valor importante también en la esquizofrenia. Es importante señalar las diferencias que existen entre ambos trastornos, pese a que compartan muchos aspectos en común. Este autor, valora que la anhedonia en la depresión, puede considerarse un estado transitorio, mientras que en la esquizofrenia es característico por ser un estado indisociable o, al menos, mucho más duradero. Considera también que la anhedonia juega un papel importante en otros trastornos como la adicción a las drogas o la enfermedad de Parkinson.

Es por lo que Romer Thomsen²³ cree que es necesario **redefinir** el concepto de anhedonia, ya que se manifiesta de forma diferente en función de cada trastorno, dependiendo de qué partes del sistema que intervienen en el proceso de experimentar placer están más afectadas.

Dependiendo de los déficits de componentes que se den para sentir placer, puede llevar a diferentes expresiones (o subtipos) de anhedonia, abriendo así nuevas vías de medición de la misma, así como de su diagnóstico y de su tratamiento. De esta manera, el placer se entiende como una recompensa que buscan los seres humanos para asegurar su supervivencia y perpetuar la especie²³. Las interacciones sociales son recompensas fundamentales para el ser humano, más allá del sexo y la comida. Así mismo, se tiene la capacidad de disfrutar con sistemas de recompensa

más complejos, como el arte o las actividades intelectuales, teniendo en común todos ellos la relación con el placer.

Basándonos en el marco de estudio de Berridge y Robinson³¹, podríamos definir la anhedonia como un impedimento potencial, tanto en el **deseo**, como en el **gusto** y en el **aprendizaje por la recompensa**, lo que puede llevar a diferentes tipos de anhedonia, dependiendo de qué partes de las que intervienen en el placer, están más o menos involucradas.

La anhedonia puede, por tanto, ser estudiada como el impedimento en la capacidad para experimentar, perseguir y aprender de la recompensa. Lo que lleva a la redefinición de la anhedonia y a la discusión de cómo se manifiesta en los trastornos psiquiátricos.

Cada vez es más evidente que en el momento actual resulta difícil concebir la anhedonia como un proceso unitario, que solo se manifiesta en la incapacidad para sentir placer²³.

Se trata, por tanto, de considerar en la anhedonia la presencia de un desequilibrio de los complejos procesos psicológicos involucrados en el placer.

Los impedimentos en cada uno de los subcomponentes de la recompensa pueden llevar a diferentes síntomas de la anhedonia que, a su vez, están asociados con desequilibrios entre el gusto, el deseo y el proceso de aprendizaje en el cerebro.

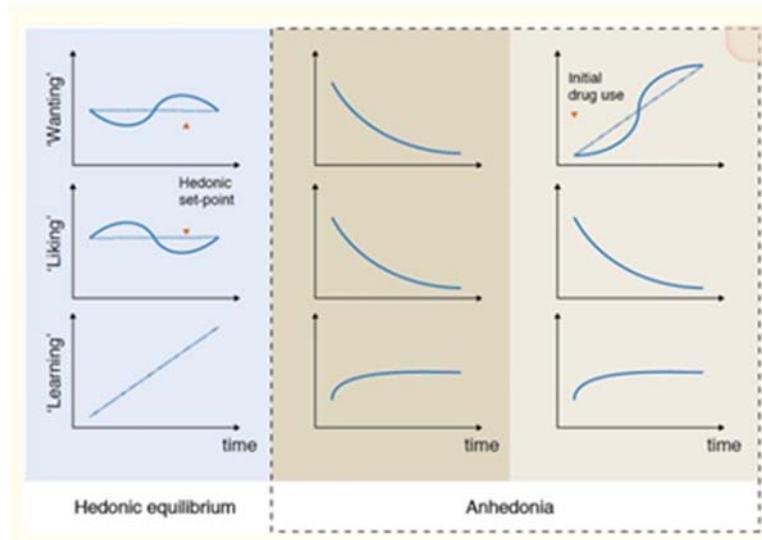


Figura 1. Anhedonia. Ejemplos de desequilibrio en el sistema de recompensa del placer en el cerebro. Tomado de Romer Thomsen y cols.2015²³.

En el cerebro en condiciones normales, los procesos de deseo, gusto y aprendizaje se equilibran a lo largo del tiempo (columna 1: equilibrio hedónico). Los déficits en algunos o todos los componentes de la recompensa pueden dar lugar a diversas expresiones, o subtipos de anhedonia, que se asocian a diferentes desequilibrios del sistema del placer. Por ejemplo, los pacientes deprimidos a menudo informan de una capacidad reducida para perseguir, experimentar y aprender de las experiencias placenteras (columna 2). Este tipo de desequilibrio, que se caracteriza por una disminución progresiva de algunos (o todos) los componentes de la recompensa, es notablemente diferente del desequilibrio que caracteriza a los trastornos adictivos, en los que el "deseo" de tomar, por ejemplo, drogas, aumenta con el tiempo independientemente del "gusto" por las drogas (columna 3). Estas ilustraciones son simplificaciones de las numerosas formas en que puede expresarse la anhedonia.

1.2. ABORDAJE HISTÓRICO DEL CONCEPTO ANHEDONIA

En 2021 sigue siendo fundamental hacer referencia al magnífico artículo que publica Olivares¹⁶ en 1995, en el contexto de un amplio trabajo con el profesor Berrios¹⁶, recorre la evolución histórica de la anhedonia. Guiados por él y por la imprescindible selección de textos que propone, el contexto histórico de la anhedonia se hace asequible.

El término anhedonia es creado por Ribot² en 1896, siendo éste un hito que marca un antes y un después en el ámbito psiquiátrico.

Ribot considera que el placer y el dolor no son las caras opuestas de la misma moneda. Para él son fenómenos de la misma naturaleza que difieren en la intensidad de estimulación de los mismos centros nerviosos. Por ello, consideró que el placer y el dolor debían ser considerados como una sensación con claras manifestaciones en

el organismo. Decidió nombrar a la insensibilización para el placer “anhedonia”, y a la insensibilidad para el dolor, “anestesia”. Este momento es único y permite contar con un neologismo, un nuevo término que va a condicionar la evolución de la nosología psiquiátrica³².

1.2.1. La anhedonia en el mundo clásico

Antes de la creación del término anhedonia, podemos encontrar referencias a ese estado anhedónico, evidentemente descrito en relación con el placer y sus teorías.

En lo que respecta al término placer, la primera formalización se encuentra en la definición intelectualista de Platón³³. El placer y el dolor eran considerados por la escuela platónica como los dos polos opuestos entre los que estaban la mayor parte de las emociones. El placer era considerado un estado y no un rasgo; el rasgo correspondiente sería lo que hoy traduciríamos por «felicidad».

Para Aristóteles³⁴, el placer se puede caracterizar según su calidad y su duración, constituyendo “una actividad del estado natural y no un proceso perceptible”.

1.2.2. Anhedonia en el siglo XIX

Hasta el siglo XIX el placer era considerado una experiencia positiva definible por sí misma. En este siglo, la mayoría de los autores se decantan por definiciones polares o negativas, como Schopenhauer, que lo define como “ausencia de dolor”.

En 1838, Esquirol³⁵ acuña el término lipemanía (melancolía depresiva) una especie de «insensibilidad física» que describe como que las sensaciones parecen haber abandonado todos los órganos, permaneciendo el cuerpo impasible a todo estímulo.

En el tratado de psiquiatría de Griesinger, de 1867³⁶, encontramos una carta que un paciente melancólico remite a Esquirol, en la que expresa *«Rodeado de todo lo que puede hacer la vida feliz y agradable, me falta la facultad de disfrutar y de sentir: ambas se han convertido en imposibilidades físicas. Cubro a mis hijos de besos, pero hay algo entre sus labios y los míos; y este algo horrible es lo que se interpone entre los placeres de la vida y yo. Las funciones y actos de la vida ordinaria todavía me pertenecen, pero les falta algo: la sensación que les es propia y el placer que les sigue. Cada uno de mis sentidos, cada parte de mi propio yo, es como si estuviera separado de mí y ya nunca más pudiesen proporcionarme ninguna sensación...»*. El paciente nos está mostrando ese síntoma para el que aún no había palabra.

Kendler³⁷ en 2017, escribe un artículo que estudia la naturaleza del concepto clínico de depresión y lo diferencia con melancolía en el periodo crítico de 1880 a 1900. En el siglo XIX se estudiaron ampliamente los trastornos del humor y, la melancolía evolucionó de ser considerado un síndrome con una relación intermitente con la tristeza, a un síndrome ampliamente reconocido y similar al concepto de depresión.

1.2.3. Anhedonia en el siglo XX hasta la actualidad

Desde que Ribot en 1897 acuña el término anhedonia hasta la década de los 60 del siglo XX, apenas se utiliza dicho término en los diferentes textos de psiquiatría del mundo occidental. Aunque no se usara dicho término, sí se hacía referencia a esa “falta de placer”.

Bleuler (1911) y Kraepelin (1913) entendieron este concepto como una faceta del deterioro emocional del esquizofrénico. Ambos hablan de una indiferencia. Kraepelin³⁸ escribe: *“la singular indiferencia de estos pacientes hacia sus relaciones anteriores, la extinción del afecto hacia familiares y amigos, de satisfacción en su trabajo y vocación, en el ocio y en los placeres, es casi siempre el primer y más importante síntoma del desencadenamiento de la enfermedad (demencia precoz). Así, un paciente me decía que se sentía infantil y sin ningún interés; otro que nada le producía placer, que estaba triste y a la vez no lo estaba”*.

Kraepelin incluye en el concepto general de indiferencia a la pérdida de capacidad de placer y a la pérdida de interés o a la aniquilación de toda actividad emocional. Bleuler³⁹ comparte esta opinión describiendo una indiferencia a todo en la vida.

Jaspers en 1959⁴⁰, como los anteriores autores, no utiliza en sus trabajos el término anhedonia pero, al distinguir entre sentimientos y emociones, posiciona el placer como un **sentimiento**, no como una sensación. La pérdida de placer es para Jaspers la incapacidad de sentir, posicionado la anhedonia en un entorno conceptual que persiste hasta nuestros días.

Jaspers describe que los pacientes *“se quejan de no poder amar a sus familiares, sienten indiferencia por todo, la comida no les gratifica y toda la alegría les ha abandonado”*. Es lo que llama *“sentimiento de haber perdido el sentimiento”*. Este estado lo describe en psicópatas, depresivos y en los estados iniciales de todos los procesos psiquiátricos.

Freud⁴¹ asoció, la pérdida de la capacidad para disfrutar con la represión neurótica, proponiendo un abordaje dimensional, ya que las diferencias en esa represión que aparecen en los individuos son cuantitativas y no cualitativas.

Meyerson en 1920⁴² es el único autor que antes de los años 60 utiliza y reintroduce el término anhedonia. Lo define como la *“incapacidad para mantener el interés de un modo placentero en cualquier cosa”*.

Es muy importante la aportación de Meyerson, siendo el primer autor en señalar que la anhedonia puede conducir a la psicosis⁴³ y también describe el *“Síndrome anhedónico”* como parte de las neurosis y estados depresivos⁴⁴. Dicho síndrome lo describe inicialmente por la disminución del apetito por la comida, la bebida y el fracaso en obtener satisfacción en los mismos. En segundo lugar, aparece una disminución en la motivación o en el deseo por cualquier actividad y su satisfacción correspondiente. En tercer lugar, desaparece el apetito o el deseo de descansar y recuperarse. El sentimiento de cansancio puede ser suplantado por una ausencia final del sentimiento de fatiga. En cuarto lugar, desaparece el deseo sexual.

Finalmente, los deseos y satisfacciones sociales, específicas del ser humano, se desorganizan, se convierten en deficientes, o incluso desaparecen totalmente.

Meyerson⁴⁵ diferencia entre anhedónicos constitucionales y sujetos con estados anhedónicos adquiridos. Este término constitucional no necesariamente significa que sea hereditario, sino que la constitución puede ser conformada por factores del entorno que operen en estadios precoces de la vida.

Rado^{46, 47, 48} desarrolló durante los años setenta la hipótesis de una predisposición heredada para la esquizofrenia que, interaccionando con el ambiente, produciría la esquizotipia. Llamó a dicha predisposición *anhedonia* y la definió como el «bloqueo de la capacidad de recompensa ante estímulos habitualmente reforzantes». Denominó al placer la «enzima esencial», la falta de la cual daña el funcionamiento sexual, reduce la auto-confianza, disminuye el interés social y sabotea emociones como el amor, la alegría, el orgullo y el afecto.

Siguiendo a Rado, incapaz de experimentar placer, el esquizofrénico es percibido como aplanado y apático. Es más, su incapacidad para conseguir placer le priva del deseo de realizar las actividades que son recompensadas por la sociedad, llevándole al aislamiento o a la realización de conductas anómalas.

La psicopatología del siglo XX atribuyó importancia al concepto de anhedonia, dándole un papel capital en el diagnóstico de la depresión y la melancolía. En 1993 Snaith⁴⁹ en su trabajo *“Anhedonia: A neglected symptom of psychopathology”* refiere cómo, a finales del siglo XX, el interés por la anhedonia había ido disminuyendo, hasta utilizarse escasamente el término, en parte debido a su asociación con el estado de ánimo para explicar los trastornos depresivos. De esta manera, y como síntoma de la pérdida de interés por la anhedonia, la investigación sobre este síntoma de la depresión acabó siendo ignorado por buena parte de la comunidad científica.

A pesar de esta situación, en la segunda mitad del siglo XX, hay tres autores que destacan por la utilización del término anhedonia: Rado, al que nos hemos referido anteriormente, Meeh⁵⁰ y sus trabajos sobre la anhedonia en la esquizofrenia

en la década de los 60, y Klein⁵¹ en la de los 70, con sus trabajos sobre anhedonia y los trastornos depresivos.

Meehl⁵² estudió la anhedonia como un defecto de personalidad que predispone a la enfermedad mental. Klein⁵³, por su parte, consideró que la anhedonia es un síntoma de depresión y una de las formas más evidentes de predicción y respuesta del organismo a los fármacos antidepresivos tricíclicos.

Si nos fijamos directamente en lo publicado por ellos, Meehl^{54,55, 56} prefiere hablar de capacidad hedónica más que de anhedonia. Los individuos con una baja capacidad hedónica estarían predispuestos a padecer esquizofrenia o depresión.

Klein acuñó el término *depresión endogenomórfica* y describió como patognomónico en dicho cuadro «un fracaso marcado, no reactivo, y generalizado de la capacidad para experimentar placer o para responder eficazmente a la anticipación del placer»⁵¹. Posteriormente, lo redefine como «la falta severa, temporal y fásica de satisfacción presente o anticipatoria, asociada con la convicción de que uno no puede comportarse adecuadamente»⁵³.

A finales de los años 80 y principios de los 90, se estableció un importante avance en el estudio de la anhedonia al proponer una división de la recompensa en subcomponentes: deseo, gusto y aprendizaje³¹.

Por último, en estos primeros 20 años del actual siglo XXI, el concepto de anhedonia se ha abierto camino tanto en el ámbito de las ciencias básicas, que veremos más adelante, como en el desarrollo de las teorías de la recompensa, que se refleja en los trabajos de Rizvi y cols¹⁵.

Desde otra perspectiva en 2005 Berrios⁵⁷ y Oivares^{58,59} estudian la anhedonia desde el marco de un modelo de formación del síntoma. Para estos autores “la incapacidad para disfrutar o anhedonia es la resultante de un proceso final que no remite necesariamente a una única vía, en la que, basándose en la teoría de la formación del síntoma de G.E. Berrios, la anhedonia en los pacientes deprimidos y en los pacientes esquizofrénicos seguirían vías distintas⁶⁰.”

Finalmente, podemos considerar un hecho simbólico que el término anhedonia no se introduzca como MeSH en las bases de datos bibliográficas hasta 2012, con todo lo que esto implica.

1.3. INTERÉS DE LA ANHEDONIA EN CUADROS DEPRESIVOS

La atención hacia la anhedonia como fenómeno clínico relacionado con los trastornos depresivos y la melancolía, ha fluctuado a lo largo de los años.

En la bibliografía hay varios autores que relacionan directamente anhedonia y depresión antes de que en 1896 Ribot² creara el neologismo “Anhedonia”; así por ejemplo, Bucknill y Tuke²⁶ en 1874 apuntan que en la depresión “la persona pierde sus ganas de vivir, se siente deprimido y desigual frente a los deberes de la vida”.

Por su parte, Clouston⁶¹, en 1868, establece que los primeros síntomas de depresión son “la pérdida de sensación de bienestar, la nula conciencia del disfrute y la ausencia de sentimientos”.

En una revisión hecha por Snaith⁴⁹, considera que los dos autores más destacados del siglo XX que relacionan la depresión con la anhedonia son Freud y Kraepelin.

Freud⁶² señalaba que los principales síntomas de la fase depresiva se manifestaban en el individuo por medio de la desesperanza, la ansiedad, la pérdida de interés y la auto culpabilidad. En su libro “Duelo y Melancolía” (1917), consideraba que la ausencia de placer está íntimamente relacionada con la pérdida de interés, el abatimiento, la incapacidad para amar, la ausencia de hábitos y, por último, la pérdida de autoestima. Conforme fue avanzando el tiempo, el término depresión fue ganando importancia a nivel científico en detrimento del de “anhedonia”.

A pesar del interés mostrado por la anhedonia, un autor tan influyente en la época como Kraepelin, considera que lo fundamental de la depresión es que sea “endógena”, “autónoma”, “psicótica”, “neurótica” o “reactiva”. Desde este momento, el término anhedonia va cayendo en el olvido progresivamente.

Algunos textos publicados en la década de los 80 del siglo XX mencionan tangencialmente la anhedonia como la pérdida de interés. No obstante, la falta de atención por el papel que juega la anhedonia en la depresión, se refleja en la casi nula investigación sobre el tema en esta época.

En este sentido, en 1981, Nelson y Charney⁶³ realizan una revisión sistemática de 13 estudios publicados entre 1959 y 1977 en los que analizan un patrón de los síntomas de la depresión tanto “endógena” como “exógena”. Ningún estudio incluyó el término de “anhedonia”, y solo siete de ellos incluyeron una referencia al concepto de “pérdida de interés”⁴⁹.

Juan Roff Carballo⁶⁴, médico y ensayista español, padre de la medicina psicosomática, en su discurso de ingreso a la Real Academia Nacional de Medicina, en 1992, señala que únicamente un 20% de los enfermos diagnosticados de depresión tienen anhedonia, y que estos pacientes son más graves y más resistentes a la medicación que el 80 por 100 restantes. Además, los depresivos no anhedónicos mejoran con el tratamiento, sea farmacológico o psicoterapéutico. En cambio, los anhedónicos continúan siéndolo aún después del tratamiento.

En cuanto a los estudios clínicos sobre la anhedonia en la depresión^{65,66,67}, la mayoría de los autores apoyan en parte la tesis de Klein. En pocas palabras, concluyen que los sujetos depresivos que puntúan alto en las escalas de anhedonia son más jóvenes, están más deprimidos y son menos neuróticos que los que obtienen puntuaciones bajas. Sólo Klein afirma que las depresiones anhedónicas responden mejor a los tratamientos antidepresivos.

Para Der-Avakian y Markou²⁴, el síntoma patológico de anhedonia se presenta en varias condiciones físicas y psíquicas, e implica desregulación de un número de neurotransmisores en el cerebro. Cuando otros síntomas mentales o físicos están presentes, la anhedonia puede estar conceptualizada como un síntoma patológico de una enfermedad, como es el caso de la depresión o esquizofrenia.

Autores como Compton⁶⁸, De Cock⁶⁹ y Hitsman⁷⁰, discuten si la anhedonia puede ir acompañada o no de sentimientos de tristeza en los cuadros depresivos.

Recientemente, Rizvi, Lambert y Kennedy⁷¹ (2018) señalan que la depresión se caracteriza por la hipofunción del sistema de recompensa. El procesamiento de este sistema supondría una ayuda al diagnóstico, así como el apoyo para un mejor tratamiento de los trastornos anímicos.

La anhedonia acompaña a diferentes trastornos, como la depresión mayor, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, el déficit de atención, la hiperactividad y el abuso de sustancias. Sin embargo, los estudios que se han realizado hasta el momento no apoyan que la anhedonia sea diferente en la depresión mayor y las fases depresivas de los trastornos bipolares.

No obstante, cada vez hay más evidencia de que la anhedonia pueda ser un elemento predictivo de peor respuesta farmacológica, fundamentalmente para los antidepresivos serotoninérgicos.

Por último, habría que considerar que, no sólo la anhedonia constituye un síntoma en los cuadros depresivos, sino que, la anhedonia como rasgo de personalidad y como factor de vulnerabilidad para desarrollar patología depresiva, está igualmente descrita por Klein⁵³, Meehl⁵⁵, Loas³² y, recientemente por Rizvi⁷¹, quien también plantea que en pacientes jóvenes la anhedonia pueda ser un rasgo de personalidad, que los hace vulnerables a la aparición de otros trastornos psiquiátricos.

1.4. NEUROBIOLOGÍA DE LA ANHEDONIA

1.4.1. El sistema de recompensa

Wang, Rizvi y cols.⁷² refieren que la anhedonia evidencia un **déficit en el sistema de recompensa**. Consideran que la anhedonia no se debe tratar como una simple disminución significativa del placer, sin tener en cuenta las diversas facetas del proceso de recompensa que pueden dar lugar a la anhedonia (figura 2).

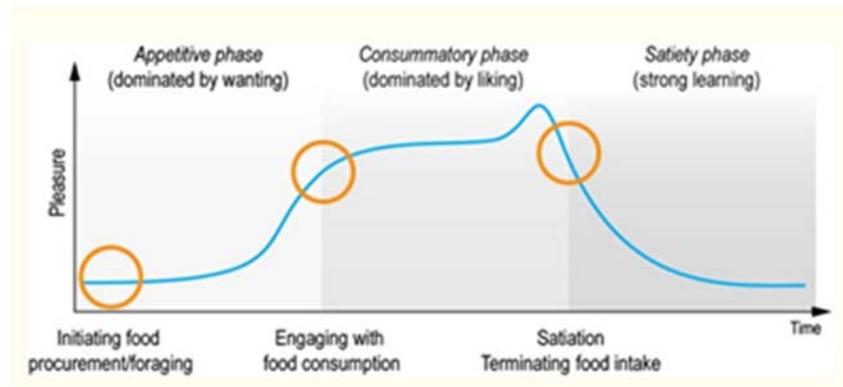


Figura 2. Ciclo del placer. Tomado de Romer Thomsen K y cols.2015²³.

Dentro de este ciclo, las recompensas actúan a través de las motivaciones para iniciar, mantener y cambiar de estado. Clásicamente se ha propuesto que el procesamiento cíclico de las recompensas está asociado a las fases de apetito, consumo y saciedad (Sherrington, 1906; Craig, 1918). La investigación ha demostrado que este procesamiento se apoya en múltiples redes y procesos cerebrales, lo que implica fundamentalmente el deseo (procesamiento motivacional del incentivo) el gusto (reacciones centrales al impacto hedónico), y el aprendizaje (asociaciones instrumentales y cognitivas) (Berridge y Kringelbach⁸¹, 2013). Estos componentes aumentan y disminuyen durante el ciclo del placer. Sin embargo, es importante destacar que el procesamiento del deseo tiende a dominar la fase del apetito, mientras que el procesamiento del gusto domina la fase consumatoria. En cambio, el aprendizaje puede producirse a lo largo de todo el ciclo. Así la anhedonia, puede ser conceptualizada como déficits específicos dentro de este ciclo de placer.

Un modelo de estudio modificado de los científicos Kring y Barch¹⁴ destaca que los procesos de recompensa comienzan otorgando valor a los estímulos, lo cual se conoce como la asociación de la recompensa. Una vez se ha hecho esta asociación, aparece el interés por la recompensa y la capacidad de anticipación y esfuerzo por conseguirlo. En definitiva, la sensación del placer consumado.

Parece necesario aportar información de experiencias de recompensa pasadas para conocer futuros comportamientos y mantener una asociación correcta de la relación entre estímulo y respuesta.

Queda, por tanto, claro que en la práctica el síntoma clínico de la anhedonia se ha centrado normalmente en el placer consumado. Sin embargo, cualquier déficit en alguna de las facetas de la experiencia de recompensa podría, potencialmente, dar lugar a la anhedonia.

La anhedonia es una entidad poliédrica en la que intervienen el gusto, el placer y el aprendizaje y no sólo, como se pensaba hasta ahora, la parte subjetiva del

gusto. Se ha ido averiguando que el **gusto** interviene menos de lo que se creía, mientras que el **deseo** y el **aprendizaje** lo hacen más, tal como ocurre en la falta de voluntad por conseguir una recompensa y aprender sobre un castigo²³.

Basándonos en los datos anteriores, resulta difícil concebir la anhedonia como un proceso unitario que solo se manifiesta en la incapacidad para sentir placer.

Los datos apuntan más bien a la idea de que la anhedonia ha de definirse como un reflejo heterogéneo del procesamiento del placer entre pacientes y sus trastornos. Se trata, por tanto, de un desequilibrio de los complejos procesos psicológicos involucrados en el placer.

Los impedimentos en cada uno de los subcomponentes de la recompensa pueden llevar a diferentes síntomas de la anhedonia que, a su vez, están asociados con desequilibrios entre el gusto, el deseo y el proceso de aprendizaje en el cerebro. Por tanto, Romer Thomsen²³ advierte que son necesarios estudios del comportamiento y psicológicos para complementar los sistemas de autoevaluación.

Por el contrario, Der Avakian y Markou²⁴, en el año 2012, aseguraron que es un error relacionar la anhedonia con los déficits motivacionales y con la toma de decisiones.

Treadway y Zald⁷³ en 2011 y, Salamone y cols.⁷⁴ en 2015, hacen referencia a la relación de la recompensa y el comportamiento. En el plano clínico la anhedonia suele diagnosticarse basándose en la incapacidad del sujeto para experimentar placer al realizar actividades disfrutables. Sin embargo, estos autores afirman que el diagnóstico está muy sesgado y no tiene en cuenta otros muchos factores relevantes, puesto que la anticipación de la recompensa y la toma de decisión basada en el procesamiento de la recompensa, también incluyen los comportamientos anhedónicos.

Por todo ello, es importante señalar que la anhedonia es multifactorial, más compleja de lo que se creía en un primer momento, y que va mucho más allá de una pérdida de la capacidad para experimentar placer, pues se puede llegar a confundir

con déficits en otros de los procesos de recompensa, tales como la evaluación, la motivación y la toma de decisiones.

1.4.2. Neurocircuitos

Rizvi y cols.¹⁵ en 2017 refieren que la anhedonia puede surgir de **deficiencias en varias facetas en el proceso de recompensa**, incluido el deseo por conseguir dicha recompensa, la anticipación ante la recompensa, el esfuerzo por lograrla, así como aspectos cognitivos del aprendizaje y la asociación entre estímulo y recompensa. La evidencia sugiere que hay áreas neuroanatómicas en las que puede ser clave esa carencia.

Autores como, Dichter y cols.⁷⁵, Der-Avakian y Makou²⁴, Treadway y cols.⁷⁶ y, Chau y cols.⁷⁷ han realizado estudios acerca del neurocircuito en el procesamiento de la recompensa y, han subrayado el área ventral tegmental (VTA), el estriatum ventral con preponderancia del núcleo accumbens (NAc), corteza prefrontal y orbitofrontal y la amígdala, como áreas clave del cerebro involucradas en el procesamiento de la recompensa. (Ver figura 3)

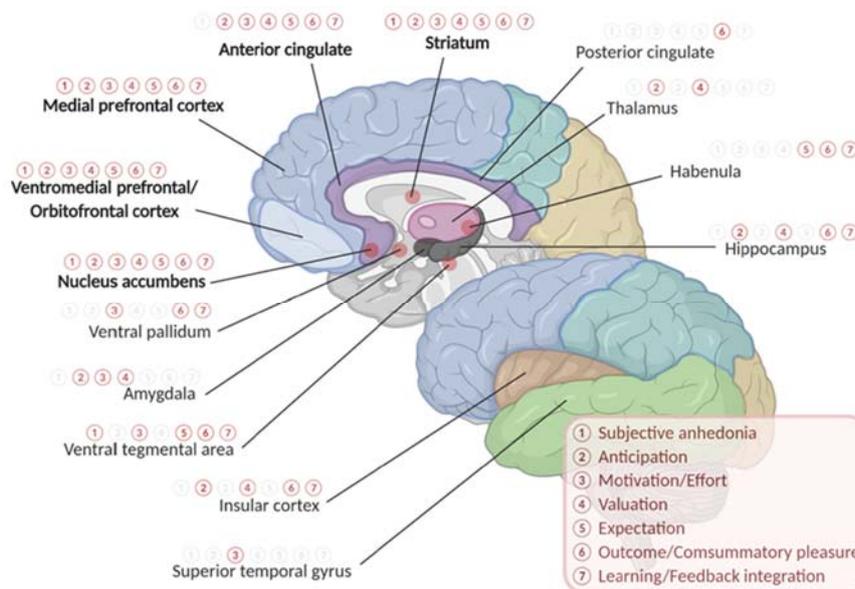


Figura 3. Neurocircuito implicado en el proceso de recompensa (Tomado de Wang y cols.⁷² 2021)

En cualquier caso, es difícil desarrollar un modelo concreto de la disfunción del circuito de recompensa debido a la naturaleza múltiple de la misma y a la heterogeneidad de los trastornos anímicos. No solo eso, sino que también influye la complejidad del grado de variación de una persona a otra de los comportamientos frente a la recompensa.

La evaluación y el análisis en los estudios citados, de la anticipación ante una recompensa en pacientes con trastorno depresivo mayor, han dado lugar a hallazgos neurobiológicos un tanto conflictivos.

Veamos algunos de los trabajos de los últimos años. Hay estudios que concluyen que se produce una disminución de la actividad estriatal que se estabiliza con tratamientos antidepresivos, mientras otros no han hallado diferencias en la actividad estriatal.

Es interesante señalar que hay una gran cantidad de estudios relacionados con la hiperactivación en el proceso de recompensa en pacientes con depresión en comparación con el número de estudios que investigan la anticipación, especialmente en las zonas frontales y límbicas del cerebro. Una respuesta leve en la zona ventral y estriatal en pacientes con TDM puede explicarse debido a una reducción de la reactividad en las conexiones de la dopamina estriatal.

La expectación de la recompensa está asociada con una predicción inexacta de ella y está relacionada con el núcleo dopaminérgico y con su actividad. Rotkirch⁷⁸ descubrió que los pacientes sin medicar tenían niveles similares de activación en el estriatum y en la ínsula anterior cuando realiza tareas de recompensa.

Rizvi y cols.¹⁵, han comprobado que los adolescentes de entre 13 y 19 años con trastorno bipolar, presentan una disminución de la actividad de las zonas frontales, incluyendo la corteza prefrontal dorsolateral durante la anticipación de la recompensa. Los hijos de padres con trastorno bipolar y TDM suelen tener afectado el circuito de recompensa. Por su parte, los pacientes sanos demostraron que el paso del tiempo provocaba una disminución de la actividad en zonas frontales relacionadas con el control cognitivo.

Parece claro que evaluar el comportamiento y la recompensa en relación con su procesamiento es una tarea realmente compleja. La teoría que actualmente cobra más peso en pacientes con bipolaridad, es que haya una hiperactivación del sistema de recompensa en la fase maniaca, mientras que los pacientes con depresión presentan niveles de activación bajos⁷¹.

El déficit en el procesamiento de la recompensa parece manifestarse en pacientes con alto riesgo de padecer bipolaridad y TDM. Las regiones más afectadas son el estriatum ventral y la corteza orbitofrontal, lo cual puede estar relacionado con déficits en la valoración de la recompensa.

En otro artículo de 2015 Romer Thomsen²³, profesora Asociada del Departamento de Psicología y Ciencias de la Conducta, del Centro de Investigación de alcohol y Drogas en Dinamarca, estudia y hace una revisión sobre la capacidad deteriorada de perseguir (deseo), experimentar (gusto) y aprender sobre la recompensa. Visualiza la heterogeneidad del concepto de anhedonia contrarrestando a lo que se conocía en su origen como una única fase de placer. Sugiere que el gusto por el placer está intacto en la depresión y esquizofrenia, aunque señala, que puede deberse a aspectos metodológicos y que los componentes del deseo y aprendizaje están alterados en estos pacientes.

Kringelbach⁷⁹ (2003) pone de manifiesto que la **experiencia consciente** del gusto es lo que normal e intuitivamente relacionamos con el placer. Múltiples regiones cerebrales intervienen en este proceso, incluyendo regiones corticales como la zona orbitofrontal, la corteza insular y zonas subcorticales como el núcleo accumbens, el pallidum ventral y la amígdala entre otras.

Kringelbac⁸⁰ (2005) y Berridge⁸¹ (2009), afirman que la corteza orbitofrontal media-anterior juega un papel crucial en trasladar la sensación de gusto a la subcorteza, creando sensación y reacciones conscientes del placer.

Sólo una de las zonas importantes del **pallidum ventral posterior** parece ser necesaria para agradar, lo que es lo mismo que para gustar (Cromwell y Berridge, 1993)⁸².

La experiencia subjetiva del placer de la recompensa se ha relacionado igualmente con la actividad en la corteza cingulada anterior rostral (Kable y Glimcher⁸³, 2007; Petrovic y cols.⁸⁴, 2008). Este proceso se ve parcialmente interrumpido con tratamientos con naloxona.

Zhan y cols.⁸⁵ (2016), realizan un metaanálisis que utiliza la estimación de probabilidad de activación (ALE) para examinar las bases neuronales de tres ramas de la anhedonia: la **consumada**, la **anticipada** y el **procesamiento emocional**. Los resultados obtenidos de la ALE revelaron que la anhedonia consumada estaba asociada con bajos niveles de activación en el estriatum y el Palladium ventral, mientras que la anhedonia anticipada estaba más asociada con substratos en la zona frontal-estriatal excepto el estriatum ventral, que incluye el dorsal anterior cingulado, el gyrus frontal y el medial frontal.

Resumiendo, la *anhedonia consumada* se asocia con una bajada de la activación en zonas del ganglio ventral basal, mientras que la *anticipatoria* se asocia con las conexiones de la zona frontal estriatal (exceptuando el ventral estriatum). Estos resultados sugieren que la anhedonia está caracterizada por alteraciones en el proceso de recompensa, y depende en gran medida del circuito cerebral frontal-estriatal.

Las áreas cerebrales que provocan reacciones que se relacionan con el deseo son más amplias que las relacionadas con el gusto. También se ha llegado a la conclusión, de que tanto el gusto como el deseo, no están interconectados en el cerebro, pese a que siempre nos guste aquello que deseamos pero, sin embargo, no siempre deseamos todo lo que nos gusta.

El estudio de Romer Thomsen²³ (2015) ha hecho hincapié en la necesidad de involucrar a las funciones de la neuroanatomía en la búsqueda y consecución del placer con el fin de redefinir la anhedonia como la falta de capacidad para experimentar, perseguir y aprender sobre el placer.

Hay autores como Beck y cols.⁸⁶, (2010) y Sescousse y cols.⁸⁷, (2013) que diferencian y estudian el mecanismo neurobiológico de la anhedonia como

recompensa primaria versus recompensa secundaria. Experimentar placer puede nacer de estímulos instintivos, tales como la comida o el sexo, y de otros no instintivos, tales como la fotografía o la lectura. Se podría argumentar que la comida y el sexo representan recompensas "primarias", mientras que la fotografía o el dinero son recompensas "secundarias".

Esta distinción de "tipo de recompensa" puede complicar la investigación de la anhedonia de dos maneras: primero, porque la respuesta neurobiológica a una recompensa primaria puede superponerse con la recompensa secundaria, pero puede del mismo modo ser completamente independiente.

En un amplio análisis⁸⁷ que comprende 87 estudios para determinar las áreas del cerebro que se superponen y se activan en respuesta a recompensas monetarias, eróticas y de alimentos, hubo algunas diferencias en la activación de la red cerebral que incluye la corteza prefrontal, el ventral estriatum, la amígdala, el tálamo mediodorsal. En particular, las recompensas primarias (la comida y el sexo) activaban la ínsula anterior y la amígdala, mientras que la recompensa secundaria (dinero) activó la corteza orbitofrontal.

Por otro lado, Bartra y cols.⁸⁸ (2013), en un metaanálisis que comprendía 206 estudios, llegaron a la conclusión de que tanto la recompensa primaria como la secundaria activaron las mismas partes del cerebro, incluyendo el estriatum y la corteza prefrontal. Por ello, aseguraron que hay que ser cautos a la hora de admitir que hay diferencias notables en la actividad funcional. Aunque el análisis aporta evidencias significativas de relación entre anhedonia y neurobiología, sólo distingue los **substratos neurobiológicos de la motivación para conseguir recompensas y de la respuesta hedónica a esas recompensas.**

Por todo lo anterior, se evidencia una clara implicación del sustrato neurobiológico al que aún queda mucho camino por recorrer, a la luz de la disparidad y complejidad de los resultados. El gran factor de confusión es no contar con una definición estable y precisa del término anhedonia.

1.4.3. Neuroquímica

El mecanismo neurobiológico de la anhedonia es poco conocido. A pesar de décadas de investigación buscando el rol de la dopamina (DA) en el síntoma de la anhedonia, han surgido varias publicaciones contradictorias al respecto.

Wise⁸⁹ en 1978, desarrolla una nueva hipótesis en la que sugiere que los neurolépticos bloquean el impacto hedónico de los refuerzos positivos antes de que bloqueen las capacidades motoras del animal. En otras palabras, el funcionamiento de algún sustrato dopaminérgico no identificado y sus conexiones eferentes son necesarias para las experiencias subjetivas y motivacional del placer que acompaña a los refuerzos positivos. Esta visión de la anhedonia como una respuesta deficiente a estímulos reforzantes es compartida por Crow⁹⁰, Carnoy⁹¹ y Mackay⁹², como una explicación a algunos aspectos de la esquizofrenia. Los síntomas negativos, y particularmente la anhedonia, podrían estar asociados con la actividad dopaminérgica.

Roy Wise⁹³ en 1980, presentó la hipótesis sobre la deficiencia de DA como altamente influyente en la aparición de anhedonia, y argumentó que mediaba la existencia de placer en respuesta a estímulos gratificantes. En esta línea, Willner⁹⁴,^{95,96} en 1983, también postuló que la anhedonia se podría explicar por una reducción en la transmisión de la DA.

Otros estudios en 1986 por Gawin y Cleber⁹⁷ llevan a cabo estudios en animales habituados al consumo de cocaína, a los que se les suprime bruscamente la ingesta de dicha sustancia. Se ha observado en la clínica que, en personas que consumen cocaína habitualmente, la supresión brusca produce un cuadro de depresión severa que se acompaña de irritabilidad, ansiedad, anergia y anhedonia. Varios estudios realizados por Gawin⁹⁸, Koob⁹⁹ Cooper y Goeders¹⁰⁰ y, Markou¹⁰¹ (todos ellos entre 1988 y 1992) sugieren nuevamente el atenuamiento de la transmisión dopaminérgica en esta anhedonia post-cocaína. Un artículo de Markou y Kobe¹⁰² refuerza esta hipótesis al observar que la administración de bromocriptina (un agonista dopaminérgico), revierte el cuadro de forma dosis-dependiente.

Más recientemente, Treadway y Zald¹⁰³ en una revisión en 2011, refieren que la DA está involucrada en los aspectos motivacionales de recompensa y sugieren que, para una definición precisa de anhedonia, hay que diferenciar entre los déficits de placer y los déficits motivacionales de recompensa.

En 2015 Romer Thomsen²³ señala que, cada vez más, los procesos motivacionales están relacionados con la anhedonia. Refiere que esta parte del ciclo del placer es un factor importante para que el paciente se sienta bien. La parte del deseo parece generarse en el sistema mesolímbico del cerebro, en particular aquéllos que están relacionados con la DA. Ésta juega un papel importante en el proceso de “querer algo”, habiendo una interdependencia entre un aumento de la DA y los opioides, los cuales incrementan el deseo de recompensa. Por otra lado, las experiencias conscientes del deseo se desarrollan en las regiones corticales, incluyendo la corteza insular y la zona orbitofrontal-cingulada (Ver figura 4)

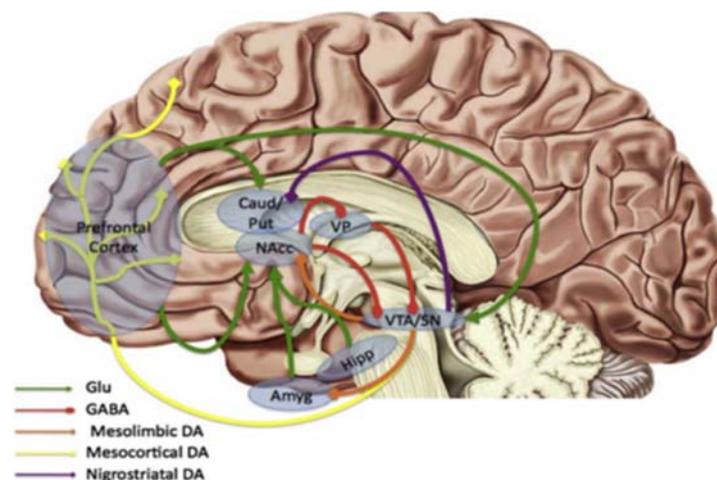


Figura 4. Modelo de proceso de recompensa (Tomado de M. T. Treadway y D. H. Zalda. 2011¹⁰²)

Hay otras teorías contrarias a la hipótesis dopaminérgica como por ejemplo, Berridge¹⁰⁴ (2003) y Salamone¹⁰⁵ (2007) que no consideran a la DA como principal neurotransmisor relacionado con el placer.

Rizvi y cols.⁷¹ defienden que la DA es el principal neurotransmisor en relación con la recompensa pero hay también evidencia de que no es el único y que hay otros

involucrados en el proceso de recompensa: desde opioides y glutamato hasta la serotonina o el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Un artículo reciente (2019) publicado en el *Journal of Psychopharmacology* por Millon¹⁰⁶ y cols., estudia el papel que juegan los neuropéptidos, como galanina (GAL) y otros receptores en el tratamiento de los trastornos anímicos.

Otros autores como Genders y cols.¹⁰⁷, en 2018 y, Kormos y Gaszner¹⁰⁸ en 2013, refieren que la GAL es un neuropéptido que está ampliamente extendido por las neuronas y el sistema nervioso central y se relaciona con la aparición de la depresión y comportamientos relacionados con la ansiedad. No solo la GAL, sino también los fragmentos N-Terminales similares a la GAL (1-15) están activos en el Sistema Nervioso Central pudiendo estar implicados. En cualquier caso, el papel de la GAL (1-15) es la expresión de un fenotipo que representaría un síntoma clave de la depresión, como la recompensa y el comportamiento anhedónico.

Bressan y Crippa¹⁰⁹ en 2005, Gold y cols.¹¹⁰ en 2018, Nestler y Carlezon¹¹¹ en 2006 y, Russo y Nestler¹¹² en 2013, obtuvieron resultados que indican que la GAL (1-15) provoca una anhedonia severa en ratas, debido aparentemente, a la influencia del sistema mesolímbico dopaminérgico, el cual es crítico para el sistema de recompensa y de anhedonia. La motivación trata de una función cerebral basada en este sistema dopaminérgico, que está fuertemente ligado con trastornos neuropsiquiátricos, incluida la depresión. Estos resultados pueden ayudar a entender mejor la complejidad de problemas tales como la falta de motivación e interés (anhedonia) en trastornos depresivos, y puede sentar la base del desarrollo de un nuevo sistema terapéutico que, para tratar la depresión y las enfermedades relacionadas con la recompensa, se fundamente en la GAL (1-15).

1.4.4. Neuroimagen

A lo largo de estos años de estudio de la anhedonia se ha perseguido investigar las anomalías neuronales relacionadas con esta patología. Así, se ha tratado de aclarar el circuito neural subyacente a la anhedonia y, al hacerlo,

proporcionar un marco para dilucidar cómo y por qué la anhedonia interfiere en la salud mental a lo largo de la vida.

Las nuevas técnicas de imagen, en particular la magnetoencefalografía (MEG), que ofrece una combinación de alta resolución temporal y espacial, representan herramientas para estudiar los procesos emocionales y de recompensa que apoyan y ayudan a las medidas conductuales de deseo, gusto y aprendizaje.

En este ámbito destaca el equipo del Instituto de Salud Mental de EEUU de la Universidad de Northwestern en Bethesda (Maryland) liderado por Narun Pornpattananangkul¹¹³ en 2019, que publica dos artículos que por su interés se comentan a continuación. Este autor utiliza varios métodos complementarios para evaluar dimensiones distintas de la anhedonia, incluyendo neuroimagen multimodal, electrofisiología, experimentos conductuales y cognitivos, muestreo de experiencia y clínica, que estudian los circuitos neuronales asociados con los dominios centrales de la anhedonia anticipatoria, consumatoria y aprendizaje.

En el primero de ellos¹¹², se estudia el Desarrollo Cognitivo del Cerebro en Adolescentes (ADHD) para obtener información sobre los fundamentos neurológicos de la anhedonia. Detallan la valoración de anhedonia en 2878 niños entre los 9 a 10 años, en los que se realiza una resonancia magnética funcional (fMRI). Ésta se lleva a cabo mientras los niños descansaban y completaban las tareas que evaluaban la anticipación de recompensa y la memoria de trabajo. Este importante tamaño muestral proporciona la posibilidad de comparar subgrupos: niños con anhedonia, niños con bajo estado de ánimo, con ansiedad y con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), entre otros.

Al examinar la fMRI, se observaron diferencias en la forma en que el cerebro integra la recompensa. El análisis de la conectividad cerebral en reposo reveló diferencias significativas en los niños con anhedonia, en comparación con los niños sin anhedonia. Muchas de estas diferencias se relacionaron con la conectividad entre la red cíngulo-opercular, relacionada con la excitación, y el área del estriado ventral, relacionada con la recompensa. Esto pone de manifiesto que los niños con anhedonia

tienen alterada la integración de la excitación y la recompensa frente a los niños sin anhedonia.

El segundo artículo de este equipo de Pornpattananangkul¹¹⁴, encontraron que los niños con anhedonia mostraron hipoactivación en las regiones cerebrales involucradas en la recompensa y en las de excitación, durante la tarea de anticipación de la recompensa. Sin embargo, esto no ocurría en los niños con bajo ánimo, ansiedad, o TDAH.

1.4.5. Teoría inflamatoria

Otra visión neurobiológica muy diferente de la anhedonia, es la que investigan Swarfage y cols.¹¹⁵, sobre la relación de la inflamación con enfermedades psiquiátricas.

Hay una relación de los trastornos afectivos y el proceso inflamatorio, como señalan Maletic y Raison¹¹⁶ en 2011, que apoyan la teoría de que la inflamación puede, potencialmente, ser un factor, un síntoma, de enfermedades relacionadas con el estado de ánimo, aunque reconocen que las enfermedades cerebrales más comunes e importantes no suelen tener una causa única y específica.

Dantzer y cols.¹¹⁷, en 2008 estudian la relación entre inflamación del Sistema Nervioso Central y “comportamientos alterados/enfermos” en roedores. Todos esos estudios han llegado a la conclusión de que la inflamación del sistema y la activación microglial son necesarias para que evolucione a trastornos como la depresión. Brydon y cols.¹¹⁸ en 2008; Harrison y cols.¹¹⁹ en 2009 y Hannestad y cols.¹²⁰ en 2012, trasladan los hallazgos en roedores, a humanos y primates donde se ha visto que la inducción pro inflamatoria lleva a la activación microglial y a enfermedades relacionadas con el comportamiento.

Moreau y cols.¹²¹ en 2008, y Salazar y cols.¹²² en 2012, hallan en sus estudios con roedores el comportamiento anhedónico en respuesta a estímulos inflamatorios.

Se ha comprobado en diversos estudios con animales que la inducción de Indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en actividades inflamatorias, está íntimamente

relacionada con la anhedonia consumada. Igualmente, algunos estudios han llegado a conectar actividad IDO y anhedonia.

Gabby y cols.¹²³ en 2012, realizan un estudio con adolescentes, donde observan que el nivel de quinurenina y triptófano (un índice de la actividad IDO) estaba relacionado con ciertos niveles de anhedonia, tanto clínica como subjetiva, particularmente en pacientes con TDM sin medicación.

Li y cols.¹²⁴ en 2003, señalan que la inflamación puede igualmente afectar a la síntesis y la función de las catecolaminas, de la DA y la norepinefrina, que a su vez puede afectar a múltiples aspectos de la anhedonia, así como a los circuitos neuronales que modifican la motivación y la recompensa y el procesamiento de la toma de decisiones.

Russo y Nestler¹¹² en 2013, aportan una importante cantidad de resultados que sugieren que la recompensa del circuito cerebral se ve afectada por los trastornos del estado de ánimo. El grado de anhedonia viene condicionado en gran parte por bajos niveles de actividad en el striatum ventral, incluyendo el NAc. Coordinar las relaciones de estas actividades cerebrales es una tarea compleja que involucra a las neuronas GABAérgicas, glutamatérgicas, colinérgicas, serotoninérgicas y norepinefrinérgicas.

Por tanto, los procesos inflamatorios interrumpen el metabolismo de los neurotransmisores y podrían afectar a funciones esenciales de las estructuras nodales relacionadas con la respuesta de la recompensa, la anticipación, el procesamiento, la motivación y la toma de decisiones.

Por último, en un artículo reciente de El Sayed¹²⁵ en 2020, señala la presencia de anhedonia y fatiga en los pacientes que han padecido una enfermedad con alto componente inflamatorio, como es el COVID19 en el periodo inmediato posterior al momento de la recuperación.

1.5. PSICOMETRÍA DE LA ANHEDONIA

En 2016 Sakina Rizvi¹⁵, profesora del Departamento de psiquiatría de la Universidad de Toronto, publica un trabajo de gran relevancia, *Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls*, en el que se realiza un profundo análisis sobre la evaluación de la anhedonia en el momento actual.

Para cuantificar y medir la anhedonia se utilizan escalas o baremos de síntomas, y estudios del comportamiento.

Mientras que las escalas aportan evidencias directas sobre la experiencia de los pacientes, los estudios basados en el comportamiento permiten separar los componentes del proceso de recompensa e identificar los fundamentos neurobiológicos asociados a esos comportamientos anormales.

Rizvi¹⁵ clasifica en dos grupos las escalas que miden la anhedonia, las que configuran una primera generación de instrumentos, y una segunda generación de escalas que permiten estudiar los diferentes componentes de la anhedonia.

Con respecto al primer grupo, las cuatro principales medidas de investigación clínica en relación a la anhedonia son, la “*Escala de Fawcett-Clark de Capacidad del Placer (FCPS)*” (Fawcett y cols.⁶⁵, 1983), la “*Escala de la Anhedonia Física Revisada por Chapman*”¹²⁶ (CPAS), y la “*Escala de Anhedonia Social de Chapman (CSAS)*” (Chapman y cols.¹²⁶, 1976) “*La escala de Snaith-Hamilton Pleasure*” (SHAPS) (Snaith y cols.¹²⁷, 1995).

Estas cuatro escalas poseen unos robustos resultados psicométricos que las hacen muy fiables y, aunque tienen contenido diferentes, de una forma u otra abordan aspectos de la recompensa primaria y secundaria.

La escala de Fawcett-Clark (FCPS) mide el placer consumado en el instante del estudio. Consta de 36 ítems; las respuestas se promedian en un rango de 1 a 5, donde a más puntuación, más capacidad para experimentar placer. Los resultados de diferentes estudios determinan que la FCPS es una escasa medida de anhedonia en los trastornos depresivos⁶⁶.

La Escala de Anhedonia Social de Chapman (CSAS) consta de 61 ítems en formato verdadero o falso. **La Escala de la Anhedonia Física Revisada por Chapman (CPAS)** consta de 40 ítems, también en formato verdadero o falso. Ambas evalúan algunos aspectos de la anhedonia tales como la motivación, el esfuerzo o el placer consumado, y se centra en la anhedonia como rasgo.

La Escala Snaith-Hamilton (SHAPS) mide la capacidad de sentir placer (Placer consumado) en los últimos días. Consta de 14 ítems y la suma de las respuestas está en un rango de 0 a 14, en la que, la puntuación más alta indica más capacidad para experimentar placer. Está específicamente validada en población depresiva y evita el posible sesgo cultural. Dadas sus características podría ser considerada como el *Gold Standar*.

Para Rizvi¹⁵, las escalas de segunda generación serían aquellas que no solo estudian el placer consumado, como las de primera generación, sino aquéllas en las que es posible estudiar diferentes aspectos de la función de recompensa. En este apartado es donde la autora incluye su escala (DARS), mientras que nosotros incluimos la propuesta por Olivares y Berrios (SAAS)¹²⁸.

A continuación se hace referencia brevemente a las características fundamentales de las escalas de segunda generación.

1.- La escala de autoevaluación de la anhedonia (SAAS) de Olivares y cols.¹²⁷ de 2005. Consta de 27 ítems que puntúan la intensidad y la frecuencia en los síntomas de anhedonia, así como aquellos cambios percibidos por el paciente. Discrimina entre los ítems relacionados con el placer físico, intelectual o social.

2.- La escala de experiencia temporal de placer (TEPS) de Gard y cols.¹²⁹ de 2006. Tiene 18 elementos y dos baremos que diferencian claramente entre placer previo y placer consumado. Los 18 elementos hacen referencia a la anhedonia física. Posteriormente, Gard y cols.¹³⁰ en 2007 y Tso y cols.¹³¹ en 2014, la ampliaron para evaluar la anhedonia en esquizofrenia y trastorno bipolar entre los pacientes psiquiátricos.

3.- Llerena y cols.¹³² en 2013, desarrollaron el baremo de identificación de la Motivación y el Placer (MAP-SR) para tratar de identificar síntomas negativos en la esquizofrenia. El MAP-SR incluye 15 preguntas sobre estos temas: placer social, placer recreativo o laboral, sentimientos y motivaciones sobre relaciones cercanas y afectuosas y, por último, motivación y esfuerzo para interesarse por actividades. Las preguntas se responden en una escala de 4 puntos en la que una puntuación alta indica bajos niveles de anhedonia.

4.- La escala de pérdida de interés específico (SLIPS) se diseñó por Winer y cols.¹³³ en 2014, para medir principalmente niveles de desinterés a través del paso del tiempo (en periodos de dos semanas). Cada uno de los 23 elementos cuenta con una escala de 3 puntos. A mayor puntuación, mayores niveles de anhedonia.

5.- La escala de anticipación y consumación interpersonal del placer (ACIPS) diseñado por Gooding y cols.¹³⁴ en 2014, para lograr llegar a aquellos grupos poblacionales a los que baremos como el CSAS no llegaba, como pueden ser en los adolescentes, así como la distinción entre placer previo y placer consumado. Es un baremo de autoevaluación de 7 elementos, que busca medir los niveles de anhedonia relacionados con las interacciones sociales del individuo. El enfoque en la anhedonia social, nace de informes que aseguran que altos niveles de anhedonia pueden derivar en factores de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia.

6.- La Escala de Calificación Dimensional de la Anhedonia (DARS) de Rizvi y cols.¹³⁵ en 2015, es un cuestionario compuesto por 17 elementos diseñado para evaluar la anhedonia en TDM. Para conseguirlo, los individuos aportan experiencias propias de recompensa relacionadas con sus hobbies, sus planes sociales, sus gustos por la comida y la bebida y otras experiencias personales. Es uno de los más empleados, junto con la SHAPS.

La segunda forma de evaluar la anhedonia es el **estudio del comportamiento**. Para ello, los investigadores deben desarrollar tareas que permitan cuantificar, de una forma objetiva, el procesamiento del sistema de recompensa por parte del individuo. Por lo tanto, se diseñan tareas sobre la anticipación, la respuesta a estímulos positivos, la predicción del error, las expectativas o la motivación.

El placer consumado puede evaluarse y medirse a través de la mayoría de los métodos diseñados por distintos autores¹⁵.

Los métodos que utilizan estrategias de apuesta o aquéllos que retrasan el incentivo monetario, son útiles para evaluar aspectos relacionados con la recompensa. Para evaluar la eficacia de una recompensa, han sido utilizadas igualmente respuestas a un estímulo positivo, por ejemplo, un sabor dulce. Para ello, desarrollan un método que evalúa los efectos de los comentarios positivos o negativos en las recompensas. A los usuarios se les presentan dos estímulos, como pueden ser fotografías o dibujos y tienen que elegir uno, el cual será recompensado con una alta probabilidad de recompensa, y el descartado, con una baja probabilidad. Los pacientes con TDM muestran hipersensibilidad a los comentarios negativos.

La evidencia señala que existe una desregulación generalizada en la depresión, que afecta principalmente a la respuesta de los estímulos tanto positivos como negativos.

Estos autores (Rizvi y cols.¹⁵) concluyen que los métodos encargados de medir la anhedonia están relacionados con el **aprendizaje de recompensa** como oposición a experimentar deseo, anticipación, motivación, esfuerzo y placer. El sistema de incentivar mediante el dinero, así como el de las apuestas, pueden ser utilizados para analizar la anticipación y el placer consumado.

No todos estos métodos han sido validados de forma unánime por la comunidad científica. El uso de dinero como incentivo limita la equiparación de los métodos humanos y los animales. Advierten, que hay bastantes aspectos de la anhedonia y la recompensa que no pueden ser medidos con un único método.

Los individuos con TDM y anhedonia responden de forma diferente a los controles de recompensa, un hallazgo que debe ser evaluado tanto en estudios con humanos como en modelos animales.

De momento, las escalas sobre anhedonia no tienen correlación con los estudios sobre el comportamiento (métodos de recompensa) pues, muchas veces, sólo se centran en marcadores tales como, el placer consumado o los aspectos circunscritos a la anhedonia (lo físico vs lo social).

Los autores que han investigado sobre estos diferentes baremos afirman que aún queda mucho por avanzar, tanto en métodos testados en animales como en humanos, para poder sacar resultados concluyentes. La evaluación de la anhedonia en pacientes deprimidos es un proceso complejo, en tanto en cuanto engloba aspectos de la personalidad, pero también del aprendizaje y del comportamiento. Las investigaciones futuras deben enfocarse en modelos de anhedonia en pacientes con depresión, mejorar los métodos y el desarrollo de las actividades a analizar, así como diferenciar claramente entre recompensas primarias y secundarias. Aún no se ha desarrollado una metodología común entre todos los estudios.

Se puede concluir que, mientras la anhedonia se ha evaluado en ensayos preclínicos y clínicos durante décadas, la evaluación del comportamiento humano es algo relativamente reciente. En cualquier caso, los ensayos y los métodos existentes para investigar la anhedonia son esperanzadores para la investigación en TDM.

1.6. ANHEDONIA Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

La definición de la anhedonia ha evolucionado con el paso de los años. Investigaciones recientes han hecho que se redefina y se reconceptualice el término. Entender cómo se manifiesta entre los diferentes trastornos puede ayudar a estudiar la sintomatología y el desarrollo de nuevas terapias.

1.6.1. Anhedonia y abuso de sustancias

La anhedonia juega un papel importante en la psicopatología de los trastornos por uso de sustancias, puesto que es un síntoma que se puede encontrar con frecuencia en el contexto de un abuso crónico activo y en la abstinencia. Destoop y cols.¹³⁶ y Armour y cols.¹³⁷, han sugerido que podría tener, además, relevancia en las recaídas.

En la literatura de estudios clínicos de la última década se analiza esta relación desde distintas perspectivas. Cook y cols.¹³⁸, en 2010 estudiaron la relación entre la anhedonia y el tiempo de recaída en fumadores con historia personal de trastorno depresivo mayor. Se observó que los sujetos con niveles más elevados de anhedonia recaían antes en el consumo de tabaco que los que presentaban niveles más bajos, lo que sugiere que la anhedonia podría identificar a pacientes con más riesgo de recaída.

Martinotti y cols.¹³⁹ en 2011, estudiaron la eficacia de la L-Acetil-Carnitina como tratamiento específico de la anhedonia y otros síntomas melancólicos en pacientes alcohólicos desintoxicados. El resultado fue la mejoría de la anhedonia y los síntomas melancólicos y, con ello, del tiempo de abstinencia.

El objetivo del estudio de Wardle y cols.¹⁴⁰ en 2017, era investigar si la anhedonia estaba relacionada con la efectividad del “Manejo de Contingencias”, terapia de refuerzo positivo utilizada en el tratamiento de abuso de sustancias. En este caso, en la adicción a la cocaína, se observó que los pacientes con mayor nivel de anhedonia autoinformada respondían peor al tratamiento y recaían más.

El estudio de Cook y cols.¹⁴¹ en 2017, forma parte de un ensayo clínico en el que se administró a pacientes fumadores diferentes tratamientos para dejar el tabaco (bupropion, terapia de reemplazo de nicotina y placebo). Se evaluó la anhedonia y se observó que ésta fue mayor en los fumadores con un grado alto de dependencia en comparación con los que eran menos dependientes. Concluyeron que la anhedonia es una manifestación relevante del síndrome de abstinencia, puesto que se asoció de forma significativa con el grado de dependencia, se

relacionó estrechamente con otros síntomas de abstinencia y se logró su mejoría con la administración de agonistas nicotínicos.

El estudio de Powers y cols.¹⁴² en 2017, tenía como finalidad descubrir si había diferencias de género en el efecto de la anhedonia sobre el abandono del tabaco. A diferencia de otros estudios, se observa que, independientemente del sexo, los pacientes que eran anhedónicos al comienzo del estudio tenían más posibilidades de ser abstinentes. Los autores proponen que el efecto antidepresivo de los parches de nicotina podría tener un impacto beneficioso mayor en los pacientes más anhedónicos.

Lubman y cols.¹⁴³ estudiaron a pacientes adictos a opioides que se encontraban en tratamiento farmacológico sustitutivo, con el objetivo de encontrar relaciones entre la anhedonia y el ritmo de consumo, la abstinencia y las recaídas. Los pacientes que consumían más cantidad que la media, tenían aumentado el nivel de anhedonia un mes después. Por el contrario, aquéllos que consumían por debajo de la media redujeron el nivel de anhedonia. Este hecho sugiere que la anhedonia empeora con un mayor consumo de opioides y mejora con la abstinencia, lo cual es consistente con la hipótesis de que las alteraciones en el procesamiento de la recompensa producidas por las sustancias adictivas, tienen repercusión sobre la anhedonia. Sin embargo, este estudio no pudo demostrar que la anhedonia condujese a un mayor consumo de opioides.

1.6.2. Anhedonia y Esquizofrenia

La anhedonia según la American Psychiatric Association-APA, es un síntoma negativo de la esquizofrenia¹.

Rado⁴⁷, desarrolló la hipótesis de que la anhedonia suponía una “predisposición heredada a sufrir esquizofrenia”. A los pacientes con esquizofrenia, la incapacidad para conseguir placer les priva del deseo de realizar las actividades que son recompensadas por la sociedad, llevándole al aislamiento y aplanamiento afectivo.

Hay diferentes escalas que permiten estudiar los síntomas negativos de la esquizofrenia, entre los que se encuentra la anhedonia. La escala más conocida pero no la única es la de Andreasen¹⁴⁴. Uno de los cinco factores que ésta utiliza es la anhedonia social, que se pone de manifiesto en el grado de interés por las actividades recreativas y por la actividad sexual. Asimismo, valora la capacidad de sentir intimidad y cercanía por los demás y la capacidad de relacionarse con amigos y otras personas.

Entre los estudios clínicos de la última década, podemos destacar los siguientes:

- Liemburg y cols.¹⁴⁵, en 2011 observan que los síntomas de la esquizofrenia predicen el pronóstico clínico, y para demostrarlo, evaluaron la eficacia de distintos antipsicóticos como la risperidona y el aripiprazol utilizando la escala PANSS. Se concluyó que estos fármacos mejoran significativamente los síntomas positivos, no siendo tan clara la eficacia en los síntomas negativos, entre los que se encuentran la anhedonia. No obstante, el aripiprazol parece mejorar de manera significativa la anhedonia y el bienestar subjetivo en comparación con la risperidona.
- Prikryl y cols.¹⁴⁶ en 2013, consideran que un abordaje incorrecto de los síntomas negativos de la esquizofrenia podría estar relacionado con una mayor resistencia al tratamiento global de la enfermedad. En su trabajo hallaron que la Estimulación Magnética Transcraneal (rTMS), disminuye significativamente la puntuación media de anhedonia y del resto de síntomas negativos en la escala SANS.
- Edwards y cols.¹⁴⁷ en 2015, utilizaron en su estudio las escalas PANSS, TEPS y SANS, observando que la media de los síntomas negativos presentó una puntuación elevada dentro del grupo de pacientes con esquizofrenia. Este hecho provoca una disminución en la respuesta a estímulos positivos, así como, en la capacidad de experimentar placer anticipatorio. Concluyen la

importancia del desarrollo de dianas terapéuticas frente a estos síntomas negativos, permitiendo mejorar las condiciones basales de la enfermedad.

- Gabriel y cols.¹⁴⁸ basaron su estudio en la búsqueda de tratamientos para los primeros episodios psicóticos. Dado que muchos de estos pacientes no responden correctamente al tratamiento neuroléptico, proponen la identificación y mejora de aspectos predictores de respuesta, entre los que se encuentran la anhedonia y la dificultad en las relaciones interpersonales. Se observó que, si se mejoraban estos síntomas, medidos mediante la escala PANSS, se podía conseguir un incremento en la adherencia al tratamiento, así como una reducción en la gravedad de los síntomas.
- El estudio de Favrod y cols.¹⁴⁹, persiguen mejorar las experiencias emocionales positivas en pacientes con esquizofrenia. Para ello, comparan los resultados de dos intervenciones psicológicas: el Tratamiento Habitual (TAU) y un Programa de Emociones Positivas (PEPS). Se encontró que la asociación de ambos tratamientos es eficaz para reducir la anhedonia en estos pacientes.
- Ventura y cols.¹⁵⁰ en 2019, compara la terapia de Remediación Cognitiva (RC) con el entrenamiento de conductas saludables, utilizando como medida la SANS. Se obtuvo como resultado que la RC mejoraba los síntomas negativos, especialmente la anhedonia y el funcionamiento social en los estadios iniciales de la enfermedad. Estos resultados, sugieren que estas terapias podrían ser de gran importancia para disminuir el riesgo de cronicidad y mejorar la adherencia al tratamiento.

1.6.3. Anhedonia y depresión

Según se encuentra establecido en el DSM-V, la anhedonia es un criterio diagnóstico para el Trastorno Depresivo Mayor (TDM).

Hasta este punto, se ha abordado ampliamente en este trabajo la relación de la anhedonia y depresión. A continuación, se exponen algunos de los estudios clínicos experimentales acerca de ambos términos.

El estudio de Zanardo y cols.¹⁵¹ en 2020, compara el mayor riesgo de padecer depresión y anhedonia postparto en embarazadas sometidas a cuarentena tras haber estado expuestas a Covid-19. Utilizó la Escala de Depresión Posnatal de Edimburgo (EPDS) en el segundo día postparto. Se obtuvo que este grupo de embarazadas presentaban mayor puntuación en depresión y anhedonia que el grupo control.

En 2020 Hallford y cols.¹⁵² evaluaron la respuesta hedónica en pacientes con trastorno depresivo mayor mediante estímulos positivos, utilizando como medida la TEPS anticipatoria-consumatoria. Se obtuvo como resultado que los pacientes deprimidos presentaban menos placer anticipatorio y consumatorio y, en particular, manifestaban niveles más bajos para el placer anticipatorio.

En 2019 Janzen y cols.¹⁵³ estudian intervenciones que aborden síntomas relacionados con la recompensa en pacientes con TDM. La respuesta de recompensa se relaciona con la anhedonia, ya que existe un déficit frente a un estímulo positivo o placentero. Este artículo sugiere que la intervención basada en la música mejora los síntomas anhedónicos en pacientes deprimidos, utilizando para ello la escala SHAPS, lo que lleva a considerar esta técnica una estrategia complementaria en el manejo de la depresión.

Van Eeden y cols.¹⁵⁴ en 2019, realizaron un estudio de seguimiento en pacientes depresivos durante nueve años, con el fin de evaluar los síntomas relacionados con el estado de ánimo y la anhedonia. Utilizaron como medida la IDS-SR, constatando que los síntomas centrales del estado de ánimo depresivo y la anhedonia presentaban una mejor evolución, mientras que los síntomas

psicosomáticos se asociaron con una evolución desfavorable. Concluyeron que el refuerzo positivo de los síntomas depresivos permite un mejor manejo psicofarmacológico.

En 2019 Auerbach, Pagliaccio y Pizzagalli¹⁵⁵, escriben un editorial en la Revista de la Asociación Médica Estadounidense (Journal of the American Medical Association, JAMA) que señala que la anhedonia está presente en una amplia gama de trastornos mentales y de comportamiento suicidas en los adolescentes, aspecto considerado ya con anterioridad^{156,157}.

1.10. 1.7. TRATAMIENTO DE LA ANHEDONIA

Con el fin de mejorar la respuesta terapéutica antidepresiva, se ha evaluado el papel que juega la anhedonia en la depresión.

La anhedonia se sigue considerando un trastorno psiquiátrico múltiple que afecta desde el estado de ánimo, a la adicción y a otros trastornos psiquiátricos. El diagnóstico de la depresión y sus síntomas, como la anhedonia o el trastorno anímico, serán en 2030, una de las principales causas de discapacidad⁵⁷. Por todo ello, se considera de gran importancia encontrar un tratamiento para combatir las consecuencias de esta patología.

Desafortunadamente, pese al conocimiento de que la anhedonia juega un papel trascendental en la gran mayoría de los trastornos psiquiátricos, no existe un gran entendimiento de la neurobiología que subyace, por lo que los tratamientos son limitados e insatisfactorios. Mientras hay numerosos estudios neurobiológicos que tratan de arrojar luz sobre la depresión y la esquizofrenia, son muchos menos los que ponen el foco sobre la importancia de la anhedonia. Esto se ha subsanado relativamente durante los últimos años, con un importante incremento del interés por conocer la anhedonia.

Como ya dice J. Rof Carballo⁶⁴ en su discurso de “*Anhedonia y Alexitimia*”, las depresiones con anhedonia responden peor al tratamiento clásico, tanto médico como psicoterapéutico, que las depresiones sin anhedonia.

Para Klein¹⁵⁸, las depresiones «anhedónicas», por decirlo de algún modo, tendrían una respuesta más favorable a los tricíclicos y estarían asociadas a algún trastorno funcional específico en el sistema nervioso central. En dichos pacientes la anhedonia mejoraría antes que los otros síntomas depresivos con el tratamiento.

De la asociación de niveles altos de DA con el aumento de la voluntad y la recompensa, descritos por Romer Thomsen²³, se desarrollaron medicamentos con efecto dopaminérgico para mejorar la recompensa y por tanto la anhedonia en la depresión. De ahí la utilización de farmacoterapias activas de DA.

Estudios preclínicos han sugerido que el bupropion puede ser un tratamiento para los síntomas de anhedonia motivacional. Bruijnzeel y Markou¹⁵⁹ en 2003 observan en las ratas tratadas con bupropion que muestran una mayor disposición a trabajar para obtener una recompensa de alimentos durante una tarea de proporción progresiva.

En términos de tratamientos farmacológicos, Stahl y cols.¹⁶⁰ en 2004, en un artículo sobre *“neurofarmacología del bupropion”* estudia las propiedades psicoestimulantes agonistas de DA y Norepinefrina (NE) de este fármaco, que es aprobado por la FDA como inhibidor selectivo de la recaptación de DA y NE. Sin embargo, su perfil farmacológico es más complejo y sus efectos en el procesamiento de recompensas en animales y humanos pueden depender de una variedad de mecanismos, algunos de los cuales todavía no se conocen. Está bien establecido que el bupropion no tiene actividad serotoninérgica al no tener efecto directo en la función 5HT.

Todos estos hallazgos sugieren que la capacidad directa del bupropion para aumentar los niveles sinápticos de DA a través del bloqueo de DAT puede dar cuenta de algunos de sus efectos antidepresivos. Rau¹⁶¹ en 2005, ha demostrado que el bupropion aumenta la actividad de la proteína Transportadora de la Monoamina 2 de la Vesícula Intracelular (VMAT2), que puede incrementar la DA extracelular al aumentar la DA disponible en los espacios presinápticos. El bupropion también puede ejercer una influencia sobre la función de DA a través de su acción como un inhibidor

del Transportador de Norepinefrina o Noradrenalina (NET), que es el principal transportador de DA en las regiones pre-frontales.

Además, el bupropion disminuye la actividad de los receptores de la acetilcolina nicotínica, lo que indica el papel que juegan los efectos del bupropion en TDM.

Thome y Foley ¹⁶² en 2015, realizan una revisión en la que plantean la agomelatina como un agente contra la anhedonia y la abulia, partiendo de la hipótesis de que alteraciones en el sistema motivacional dopaminérgico están involucradas en la etiopatogénesis de ambos fenómenos clínicos.

Basándose en estudios realizados por autores como Millán y cols.¹⁶³ en 2003, aportan que la agomelatina tiene propiedades indirectamente dopaminérgicas, al mejorar la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica antagonizando los receptores 5TH2B Y 5TH2C en la región frontocortical. (Figura 5)

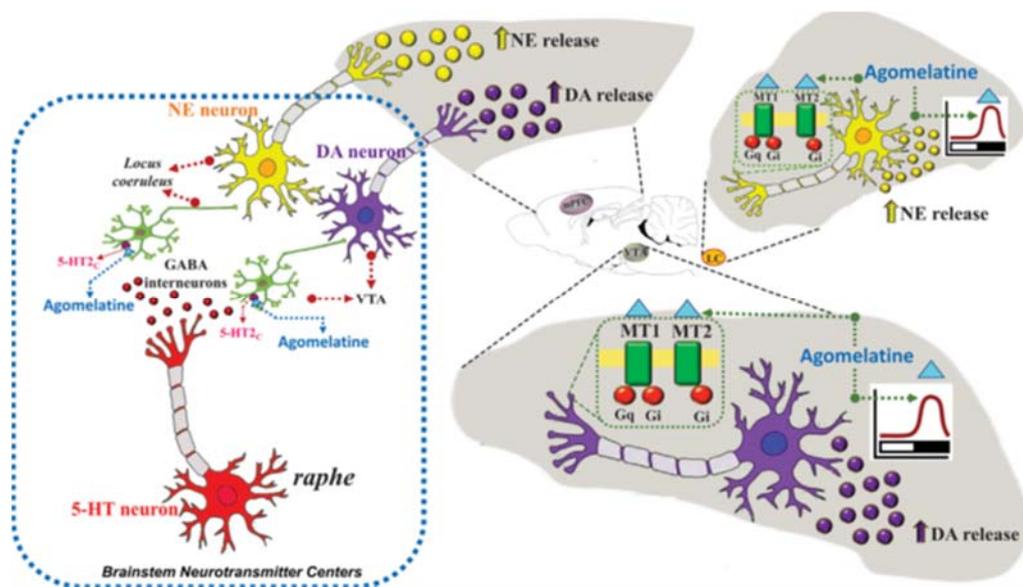


Figura 5. Hipótesis del mecanismo de acción de la Agomelatina (Tomado de G R Villas Boas y cols.¹⁶⁴ 2019)

Por otro lado, Kennedy¹⁶⁵ en 2009 considera que, un antidepresivo como la agomelatina, puede ser un candidato muy interesante para el tratamiento de la anhedonia, por sus efectos dopaminérgicos indirectos resultantes de sus

propiedades melatoninérgicas (antagonista del receptor de melatonina M1/M2) y antiserotoninérgicas parciales (antagonista parcial del receptor de serotonina 5-HT2C).

Martinotti y cols.¹⁶⁶ en 2012, considera la anhedonia como un síntoma independiente dentro de los síntomas depresivos en el TDM y, compara la acción de la agomelatina y venlafaxina sobre ésta. La evaluación se realizó mediante SHAPS. Como resultado ambos grupos presentaron una reducción significativa de la anhedonia, siendo valorada como un factor pronóstico negativo de la depresión y una diana terapéutica.

Otra línea importante a tener en cuenta para el tratamiento de la anhedonia, es la existencia de estudios que relacionan el proceso inflamatorio como mecanismo etiopatogénico de la misma.

En un artículo de la revista "Neuroscience and biobehavioral" Swardfager y cols.¹¹⁵, realizan una revisión de artículos que estudian la implicación del proceso inflamatorio en muchos trastornos psiquiátricos como la anhedonia y así como en sus implicaciones terapéuticas. Autores como Fawcett y cols.¹⁶⁷ en 1990, McMakin y cols.¹⁶⁸ en 2012 y, Uher y cols.¹⁶⁹ en 2012, estudian el mecanismo de acción, tratamiento y pronóstico, y la relación que tiene su mal pronóstico con el suicidio. Fawcett señala que los antidepresivos convencionales son muchas veces contraproducentes y pueden generar e incluso amplificar el embotamiento emocional y agravar la percepción de la recompensa. La relación entre la anhedonia y la inflamación es un gran ejemplo de la utilidad potencial de unir patologías dimensionales, substratos neurobiológicos y mecanismos basados en aproximaciones racionales al tratamiento.

En cuanto a la utilización de terapias antiinflamatorias, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) han sido utilizados en tratamientos de alteraciones y enfermedades psiquiátricas. La mayoría de estudios han llegado a la conclusión de que su efectividad es muy baja. (Figura 6)

Soczynska y cols.¹⁷⁰ en 2012, han hecho estudios con animales y los resultados han sido satisfactorios, aunque no consiguieron reducir la inflamación del cerebro. Este autor, apoya que antibióticos como la minociclina y la doxiciclina han resultado efectivos en estos casos por sus efectos antiinflamatorios.

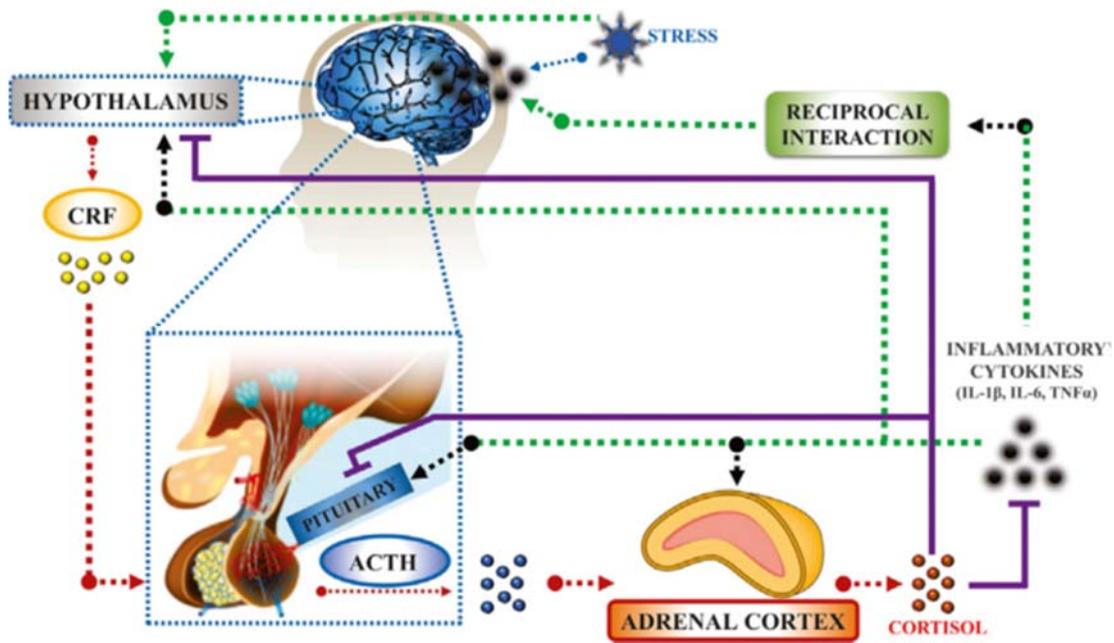


Figura 6. Citoquinas proinflamatorias y el eje hipotálamo (Tomado de G R Villas Boas y cols¹⁶³. 2019)

Todos los estudios anteriores no tienen resultados muy satisfactorios. El fracaso de tratamiento se atribuye tanto al tratamiento farmacológico como a que, la mayoría de los enfoques psicoterapéuticos de primera línea, no abordan suficientemente los déficits que caracterizan a la anhedonia.

Autores como Berridge¹⁷¹ en 2013; Treadway y Zald¹⁷² en 2011, refieren que la mayoría de los tratamientos antidepresivos actúan sobre los circuitos serotoninérgicos y noradrenérgicos, pero no necesariamente mejoran los niveles de la transmisión de la DA que juega un papel fundamental en el proceso de recompensa y en la motivación.

Ballard y cols.¹⁷³ en 2017, en su artículo considera que los pacientes con ideación suicida de base, tienen más antecedentes de síntomas depresivos y anhedónicos que aquéllos que no presentan esta tendencia. El estudio se basa en

la evaluación de tratamientos, como la ketamina, que permiten reducir la ideación suicida. Los resultados implican una disminución de la anhedonia medida a través de la SHAPS y una reducción de la ideación suicida medida por la Escala de Ideación Suicida. Señalan que la anhedonia medida por SHAPS, puede estar relacionada con pensamientos suicidas independientemente de la gravedad de la clínica depresiva tanto antes como después del inicio terapéutico.

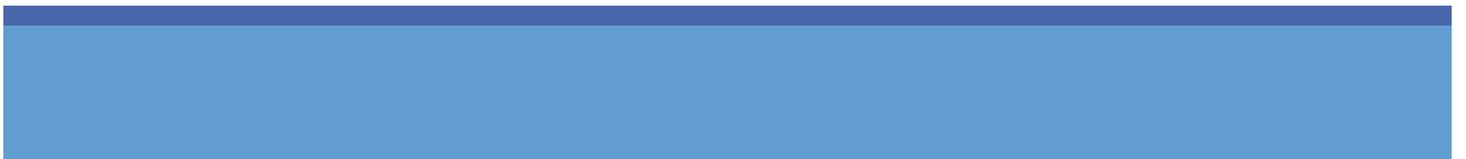
Lally y cols.¹⁷⁴ en 2014, consideran que el tratamiento antidepresivo no es útil para el manejo de los síntomas depresivos y la anhedonia, considerando ésta como un **síntoma independiente**. Su estudio se basa en evaluar la eficacia del tratamiento con ketamina a pacientes depresivos bipolares. Como resultado se obtiene, una reducción de la anhedonia medida con la SHAPS, tras el tratamiento.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La finalidad de este estudio se centra en el conocimiento clínico de que un tercio de los pacientes con un trastorno depresivo no remiten totalmente tras el tratamiento, persistiendo una sintomatología residual.

A la luz de lo expuesto en la introducción, es muy posible que la anhedonia esté implicada en la mala respuesta al tratamiento, siendo un componente que caracterice los síntomas residuales de la depresión y configure un factor de mal pronóstico.

OBJETIVOS



3. OBJETIVOS

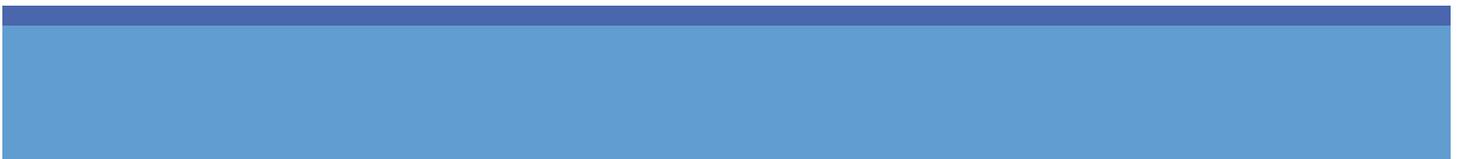
3.1. OBJETIVO GENERAL

Cuantificar la importancia y el peso de la anhedonia en la depresión tras su diagnóstico y tratamiento.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Valorar la importancia de la anhedonia en relación a los demás síntomas de la depresión.
- 2.- Cuantificar la anhedonia residual como indicativo del pronóstico.
- 3.- Estudiar la concordancia entre la percepción subjetiva del paciente de su propio estado, la valoración del profesional, y su relación con la anhedonia residual.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS



4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

4. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo prospectivo, que se desarrolló entre diciembre de 2018 a Julio de 2020.

Se reclutaron los casos mediante un muestreo no probabilístico de conveniencia, entre el 1 de diciembre de 2018 y el 31 de diciembre de 2019, terminando el seguimiento el 1 de julio de 2020.

4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

4.2.1. Criterios de inclusión

- 1) Pacientes que cumplen los criterios de diagnóstico de depresión DSM 5 *
- 2) Edad mayor o igual a 18 años.
- 3) Primera consulta al Servicio de Psiquiatría en las Consultas Externas del HCD Gómez Ulla.

4.2.2. Criterios de exclusión

- 1) No firmar el Consentimiento informado.
- 2) Otros diagnósticos psiquiátricos
- 3) Padecer amaurosis

* **DSM5:** Para el diagnóstico del trastorno depresivo se han aplicado los criterios recogidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM5®)1, en su 5ª edición. En ella, se establecen con claridad los criterios diagnósticos de los diferentes trastornos depresivos incluidos en la Sección II, según el cual hay dos síntomas principales de depresión, estado de ánimo deprimido y anhedonia. Por lo menos, uno de los dos debe estar presente para hacer un diagnóstico de Episodio Depresivo Mayor.

4.3. MATERIAL

4.3.1. Formulario heteroaplicado básico.

Se recogen los datos sociodemográficos y anamnesis del paciente. Se trata de una entrevista semiestructurada, diseñada *ad hoc*, con un total de 23 ítems. (Anexo I).

4.3.2. CET-DE

Cuestionario Estructural Tetradimensional para el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de la depresión CET-DE (Alonso-Fernández ,1986¹⁷⁵). Es un cuestionario heteroaplicado de 63 ítems dividido en cuatro dimensiones que exploran psicopatológicamente el cuadro depresivo; permite describir perfiles semiológicos y consta de un valor global denominado Dimension Total (DTotal).

Cada ítem puede ser puntuado de 0 a 4 , donde 0 es ausencia del síntoma, 1 es síntoma ligero o esporádico, 2 es síntoma medio o poco frecuente, 3 es síntoma intenso y frecuente y 4 es síntoma muy intenso y muy frecuente.

La dimensiones son:

- 1) *Dimensión I (DI)* que explora el Humor Depresivo.
- 2) *Dimensión II (DII)* que explora el sector de los síntomas depresivos característicos de la inhibición psicomotriz y que el autor denomina "Anergia".
- 3) *Dimensión III (DIII)* que explora la discomunicación depresiva y por último,
- 4) *Dimensión IV (DIV)* que explora la rotura de los ritmos circadianos o ritmopatía.

Los resultados que se evalúan en las tablas se cuantifican de la siguiente manera:

- La DI es la suma de los ítems del CET-DE del 1 al 21.
- La DI ponderada es el resultado de multiplicar la suma total de la DI por 0,66 para adecuar el peso del resto de las dimensiones.

- La DII es la suma de los ítems del CET-DE del 22 al 35.
- La DIII es la suma de los ítems del CET-DE del 36 al 49.
- La DIV es la suma de los ítems del CET-DE del 50 al 53.

La puntuación máxima de cada dimensión es de 56 y la mínima de 0.

La *DTotal* es el resultado de sumar las 4 dimensiones (DI Ponderada + DII + DIII + DIV). La puntuación máxima que puede alcanzar es 224 y la mínima 0. Por último, al restar a la D TOTAL basal la D TOTAL final, obtenemos una nueva variable que es la Diferencia entre la visita basal y la final. Indica la mejoría del paciente, ya que recoge el cambio que se ha producido entre la visita basal y la visita final, a más se aleja el número de 0, mayor será la mejoría.

4.3.3. SHAPS

La escala de placer Snaith-Hamilton (SHAPS) fue diseñada en 1995 por Snaith y Hamilton y traducida y validada al español en 2013 (Fresán y cols.¹⁷⁶, 2013)

La SHAPS es un instrumento de 14 ítems, autoadministrado, que se utiliza para medir la capacidad hedónica. Cada ítem tiene cuatro categorías de respuesta:

- -A.-totalmente en desacuerdo,
- -B-.en desacuerdo
- -C.- de acuerdo
- -D.-totalmente en de acuerdo.

Las opciones A y B reciben una puntuación de 1 y las C y D una puntuación de 0. La SHAPS es la suma de las puntuaciones de los 14 ítems, de modo que la puntuación total varía de 0 a 14.

Se considera que existe anhedonia a una puntuación de la SHAPS superior a 2¹⁷⁶. A mayor puntuación total de SHAPS más elevado es el estado actual de anhedonia.

4.3.4. CGI

La **Clinical Global Impression (CGI)** fue diseñada por W. Guy¹⁷⁷ en 1976 para evaluar a pacientes con trastornos mentales. Se trata de una escala heteroaplicada que consta de dos subescalas, una que evalúa la gravedad y otra la mejoría del cuadro patológico.

- SUBESCALA DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD (CGI Gravedad): Consta de 8 valores que van desde 0 a 7:
 - 0: Paciente no evaluado.
 - 1: Normal, no enfermo.
 - 2: Dudosamente enfermo.
 - 3: Levemente enfermo.
 - 4: Moderadamente enfermo.
 - 5: Marcadamente enfermo.
 - 6: Gravemente enfermo.
 - 7: entre los pacientes más extremadamente enfermos.

- SUBESCALA DE MEJORÍA GLOBAL DE LA ENFERMEDAD (CGI MEJORÍA). Consta de 8 valores:
 - 0: Paciente no evaluado.
 - 1: Mucho mejor.
 - 2: Moderadamente Mejor.
 - 3: Levemente mejor.
 - 4: Sin Cambios.
 - 5: Levemente peor.
 - 6: Moderadamente peor.
 - 7: Mucho peor.

4.3.4. EVA Modificada

La Escala Analógica visual (EVA), es una escala visual analógica autoaplicada ampliamente utilizada para la valoración del dolor físico (Vicente Herrero 2018¹⁷⁸). Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad.

En este trabajo se decidió adaptarla para la evaluación subjetiva del paciente depresivo (EVA Modificada). El paciente debía responder a la pregunta “¿Cómo de deprimido se encuentra ahora?”, señalando a continuación la posible respuesta en la cara A de un escalímetro de plástico.

Esta escala muestra una sucesión de expresiones faciales dibujadas en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas del estado. En el izquierdo se ubica sentirse “sano o no deprimido” y en el derecho la mayor intensidad del estado de ánimo más deprimido. Dichas expresiones faciales correlacionan con una escala numérica que va del 0 al 10 y que son visibles en la cara B del escalímetro. El valor 0 coincide con la expresión facial extrema de “sano (no deprimido)” y el 10 coincide con la expresión facial extrema “estado de ánimo más deprimido” (figura 7 y 8)



Figura 7. EVA Modificada, Cara A del escalímetro. Vista del paciente



Figura 8. EVA Modificada. Cara B del escalímetro. Vista del evaluador

4.4. MÉTODOS

4.4.1. Desarrollo de las visitas

A lo largo de los 18 meses que duró el estudio se reclutaron los pacientes y se hizo el seguimiento clínico.

Todos los pacientes fueron evaluados por la doctoranda, realizando el diagnóstico clínico siguiendo los criterios para trastornos depresivos del DSM5.

Se protocolizan dos visitas, la visita basal, que recoge el momento de la primera entrevista y la visita final que se realiza a los seis meses de la visita basal.

A) **Visita basal:** una vez evaluado el paciente, se invita al paciente a participar en el estudio y se entrega la hoja de información y el consentimiento informado para su aceptación y firma del mismo. Una vez realizada la entrevista clínica semiestructurada, se aplicaron las escalas y cuestionarios en el siguiente orden:

1. Se aplicó el CET-DE (heteroaplicado).
2. El CGI,
3. A continuación, se entrega la SHAPS y una vez relleno se comenta con el paciente las posibles dificultades en la comprensión del texto.
4. Por último, se muestra la Escala Visual Analógica (EVA-Modificada) adaptada pidiendo al paciente que responda a la pregunta: “¿Cómo de

deprimido se encuentra ahora?” señalando aquella imagen con la que se sienta más identificado.

5. Una vez realizados, se valora la gravedad de la enfermedad (CGI-SI).

B) **Visita final:** A los seis meses de la visita basal se vuelven a aplicar los mismos cuestionarios y escalas que en la visita basal, en el mismo orden. En el caso de la CGI en esta visita se valora la mejoría de la enfermedad percibida por el psiquiatra.

4.4.2. Variables de estudio

SOCIODEMOGRÁFICAS

V1: SEXO

1. Hombre
2. Mujer

V2: EDAD (cuantitativa en años)

V3: ESTADO CIVIL*

1. Soltero
2. En pareja o casado
3. Separado y/o divorciado
4. Viudo

*Para la RL esta variable se recodifica en una nueva variable con dos valores:

- 1 En pareja -casado
- 2: Separado, divorciado, soltero, viudo

V4: PAIS DE ORIGEN

1. Comunitario
2. Extracomunitario

V5: CONVIVENCIA*

1. Con amigos
2. Con hijos
3. Con padres
4. Con cónyuge o pareja
5. Comunidad religiosa
6. Pareja e hijos
7. Solo

*Para la RL esta variable se recodifica en una nueva variable con dos valores:

- 1 En pareja: 4+6
- 2: Sin pareja 1+2+3+5+7

V6: NIVEL DE ESTUDIOS*

1. EGB - Primaria
2. BUP-ESO
3. COU – Bachiller
4. Enseñanza Superior
5. Formación Profesional
6. Grado medio

*Para la RL esta variable se recodifica en una nueva variable con dos valores:

- 1 Estudios superiores: 4+6;
- 2 No superiores: 1+2+3+5

V7: SITUACIÓN LABORAL*

1. Activo
2. Baja laboral
3. En paro
4. Estudiante
5. Jubilado
6. SL

*Para la RL esta variable se recodifica en una nueva variable con dos valores:

- 1: (1+4+6)
- 2: (2+3+5)

CLÍNICAS:

V8: CONSUMO DE TÓXICOS*

1. Exconsumidor
2. No
3. Sí

*Para la RL esta variable se recodifica en una nueva variable con dos valores:

1. Sí: 1+3
2. No: 2

V9: TIPO DE TÓXICO

1. No
2. Tabaco
3. Cannabis

V10: PROCEDENCIA*

1. Atención Primaria
2. Urgencias
3. Especializada

*Para la RL esta variable se recodifica en una nueva variable con dos valores:

1. Atención Primaria : 1+2
2. Especializada: 3

V11: DIAGNÓSTICO PREVIO*

1. Ninguno
2. TCA
3. T. Adaptativo 309
4. T. Depresivo no especificado
5. T. Ansioso Depresivo

*Para la RL esta variable se recodifica en una nueva variable con dos valores:

1. No diagnóstico: 1
2. Sí diagnóstico: 2+3+4+5

V12: TRATAMIENTO PREVIO*

1. Ninguno
2. Antidepresivos
3. Benzodiazepinas

*Para la RL esta variable se recodifica en una nueva variable con dos valores:

1. No tratamiento previo;
2. Sí tratamiento previo: 2+3

VISITA BASAL

V13: DIAGNÓSTICO EN VISITA BASAL*

1. T. Adaptativo 309.0
2. T. Depresivo Mayor 296.2
3. T. Distímico
4. Trastorno Depresivo no especificado (311)

*Para la RL esta variable se recodifica en una nueva variable con dos valores

- 1: 1+4
- 2: 2+3

TRATAMIENTO EN VISITA BASAL:

V14: ANTIDEPRESIVOS

1. NO
2. Agomelatina + trazodona +bupropion
3. Duales
4. ISRS

V15: SEGUNDO ANTIDEPRESIVOS

1. No
2. Sí

V16: BENZODIAZEPINAS

1. No
2. De vida media corta
3. De vida media larga

V17: SEGUNDA BENZODIAZEPINA

1. No
2. Sí

V18: ESTABILIZADOPRES DEL ÁNIMO

1. NO
2. SI

V19: NEUROLÉPTICOS

1. No
2. Sí

V20: PSICOTERAPIA

1. No
2. Sí

V21 CAMBIO DE TRATAMIENTO

1. No
2. Sí

V22: CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

1. No
2. Sí

VARIABLES DE CUESTIONARIOS

A) CET-DE Las siguientes variables son cuantitativas

V23: DI: Suma de los ítems del CET-DE del 1 al 21.

V24: DI ponderada: $DI \times 0,66$

V25: DII: Suma de los ítems del CET-DE del 22 al 35.

V26: DIII: Suma de los ítems del CET-DE del 36 al 49.

V27: DIV: Suma de los ítems del CET-DE del 50 al 53.

V28: D Total: $DI_{ponderada} + DII + DIII + DIV$

V29: D Total (B-F)*: resta de la Basal Total menos la Final Total

(D Total Basal-D Total Final)

*Para la RL esta variable se recodifica en una nueva variable con dos valores

- 1: cuando el valor de $D_{Total} B-F$ es $<$ de la mediana muestral.
- 2: cuando el valor de $D_{Total} B-F$ es \geq a la mediana muestral

B) SHAPS

V30. SHAPS: cuantitativa sumatorio de los 14 ítems q compone la escala.

V31. SHAPS: esta variable también se estudia categorizada:

1. Anhedonia: SHAPS >2
2. No Anhedonia: SHAPS ≤ 2

C) EVA MODIFICADA

V32. EVA Modificada variable cuantitativa

D) CGI

V33. CGI gravedad

1. Normal no enfermo
2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

V34. Se recodifican la V33 en una nueva variable con tres valores:

- 0: No enfermo (equivale al valor 1 de la escala)
- 1: Leve/moderado (equivale a los valores 2,3,4 de la escala)
- 2: Grave (equivale a los valores 5,6,7 de la escala)

V35: CGI mejoría

- 1: Mucho mejor
- 2: Moderadamente mejor
- 3: Levemente mejor
- 4: Sin cambios
- 5: Levemente peor
- 6: Moderadamente peor
- 7: Mucho peor

V36. Se recodifica la V35 en una nueva variable dicotómica:

- 0: Mejoría (equivale a los valores 1,2,3 de la escala)
- 1: No mejoría (equivale a los valores 4,5,6,7 de la escala)

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.5.1. Estadística descriptiva

Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se emplearon la media aritmética y la desviación estándar si las variables seguían una distribución normal (test Shapiro-Wilk). En caso de no tratarse de una distribución paramétrica se utilizó la mediana y el rango intercuartílico en su descripción. Se usaron como representación gráfica los diagramas de barras e histogramas en función de que la variable cuantitativa fuera o no discreta.

Para la descripción de variables categóricas se emplearon las frecuencias absolutas y relativas porcentuales, y como representaciones gráficas los diagramas de barras o de sectores.

4.5.2. Estadística inferencial

Para determinar la asociación entre una variable categórica y una cuantitativa (distribución paramétrica) se utilizaron o el test t de Student para muestras independientes o el test de ANOVA, en función de que la variable categórica tuviera 2 o más categorías. La medida del efecto se valoró mediante la diferencia de las medias, con el intervalo de confianza (IC) al 95%. Si la variable dependiente no se distribuía de forma normal se empleó el test de la U de Mann Whitney, y como medida de efecto se calculó la diferencia de medianas.

Para conocer la asociación entre dos o más variables categóricas, se utilizaron tablas de contingencia y el test Ji cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher (cuando no se cumplían requisitos para usar el test Ji cuadrado de Pearson), mostrando como medida de asociación las odds ratio (OR) con el IC 95%.

Para conocer cómo influyen distintas variables en la variable “anhedonia en la visita final” se realizó una regresión logística multivariante con el procedimiento “INTRODUCIR”, incluyendo en el modelo las variables que mostraron significación estadística de $0,05 < p < 0,25$ (por la posibilidad de ser variables confusoras o

modificadoras de efecto, y poder así obtener el valor de la asociación de esa variable ajustada a otras).

Para el resto de las pruebas estadísticas citadas con anterioridad, el nivel de significación fue $p < 0,05$.

La aplicación estadística utilizada fue el paquete SPSS STADISTICS® versión 25.

4.6. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” en 2015 así como, una enmienda a éste en 2018. Cumpliendo por tanto con toda la legislación vigente al respecto (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de Diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

La línea de investigación fue aprobada por el Instituto Mixto de Investigación Biosanitaria de la Defensa (IMIDEF) CON EL NUMERO PI001_14 (anhedonia) lo cual permitió el desarrollo de un trabajo piloto previo a esta tesis.

RESULTADOS



5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA TOTAL

Se reclutaron un total de 60 pacientes de los cuales 58 cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión. Los dos pacientes excluidos lo fueron por minoría de edad.

La visita final fue completada por 48 pacientes.

Diez pacientes, por tanto, no completaron el estudio por diferentes motivos: dos pacientes fallecieron por causas no psiquiátricas, cuatro no acudieron a la segunda cita y no respondieron a las llamadas de teléfono ni a las cartas para concertar nueva cita y otros cuatro acudieron a la cita, pero expresaron su deseo de no colaborar y abandonaron el estudio.

A continuación, se va a describir este pequeño grupo de casos perdidos, para luego abordar la descripción de la muestra que sí completó el estudio y que a partir de ahora la denominaremos como “Muestra de estudio”.

5.1.1. Casos Perdidos

Del total de la muestra de casos perdidos (n=10), el 60% (n=6) fueron mujeres y el 40% (n=4) hombres con una edad media de 51 años para los hombres y 48 para las mujeres. De todos ellos viven en pareja 4 y 6 viven solos (4 solteros y 2 separados). El 60% están en activo. De los 10 casos perdidos sólo 3 habían realizado estudios superiores (Tabla 1)

Tabla 1. Visita Basal. Casos Perdidos: Características sociodemográficas

Variable		
Edad (años): X(DE)	Hombre	51 (21)
	Mujer	48,5 (21)
Sexo: n(%)	Hombre	4 (40)
	Mujer	6 (60)
Estado civil: n(%)	Soltero	4 (40)
	Casado/Pareja	4 (40)
	Separado/Divorciado	2 (20)
	Viudo	0 (0)
Nivel de estudios: n(%)	EGB	2 (20)
	BUP-COU	3 (30)
	Grado Medio /FP	2 (20)
	Educación Superior	3 (30)
Situación laboral: n(%)	Activo	6 (60)
	Baja	1 (10)
	Jubilado	1 (10)
	Desempleado	1 (10)
	Sus labores	1 (10)

El 60% (n=6) de los casos perdidos procedieron de atención primaria y el 40% (n=4) restante de otras especialidades del hospital y servicio de urgencias. (Figura 9)



Figura 9 Visita Basal. Casos Perdidos.: procedencia de la muestra

Como antecedentes personales de estos pacientes destaca que el 70% llegaban sin tratamiento previo y un 60% sin diagnóstico previo. En cuanto al consumo de tóxicos el 50% consumía algún tóxico, siendo el 30% tabaco. (Tabla 2)

Tabla 2. Visita Basal. Casos perdidos: Antecedentes personales

Variable		n (%)
Diagnóstico previo	Ninguno	6 (60)
	Trastorno Adaptativo (309.0)	1 (10)
	Trastorno Depresivo no especificado (311)	2 (20)
	Trastorno Distímico (300.4)	1 (10)
Tratamiento previo	Ninguno	7 (70)
	Desvenlafaxina + Lorazepan	1 (10)
	Duloxetina+Lorazepan+Lormetazepan+Bromazepan	1 (10)
	Lorazepan	1 (10)
Consumo de tóxicos	Sí	3 (30)
	No	5 (50)
	Ex consumo	2 (20)
Tóxicos	No	5 (50)
	Cannabis	1 (10)
	Cocaína	1 (10)
	Tabaco	3 (30)

El diagnóstico más frecuente fue el de trastorno depresivo no especificado y, de forma mayoritaria fueron tratados con ISRS o antidepresivos duales, todos ellos precisaron de una benzodiazepina y el 30% precisó de un estabilizador del ánimo. A la mitad se les indicó un abordaje psicoterapéutico (Tabla 3).

Resultados

Tabla 3. Visita basal. Casos perdidos: diagnóstico y tratamiento en la visita basal.

Variables		n (%)
Diagnóstico	Trastorno Adaptativo (309.0)	3 (30)
	Trastorno Depresivo mayor (296.2)	1 (10)
	Trastorno Depresivo no especificado (311)	6 (60)
Antidepresivos	Ago/Traz/Mirt*	5 (50)
	DUAL*	2 (20)
	ISRS*	6 (60)
Ansiolíticos	BZ* vida larga	5 (50)
	BZ vida corta	6 (60)
Estabilizadores del ánimo	Lamotrigina	1 (10)
	Pregabalina	1 (10)
	Topiramato	1 (10)
Psicoterapia	Sí	5 (50)

**Ago/traz/mirt: agomelatina/trazodona/mirtazapina. DUAL: antidepresivos de acción dual. ISRS inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. BZ: benzodiacepina.*

La CGI, que evalúa la Impresión Clínica Global de Gravedad de la enfermedad muestra que la mayoría de los casos graves son varones 75% (3) mientras que, dentro del grupo de las mujeres, el 50% impresionan de gravedad.

El CET-DE puntuó una media de 132,76 (27,00) con una estructura de mayor a menor de DII-DI-DIII-DIV.

Las puntuaciones de todas las dimensiones eran más altas para los hombres. La mayor diferencia por sexos se ve en la DIV (Ritmopatía) que en los hombres es de 13 puntos más y la dimensión con menos diferencia es en la DII (anergia).

La muestra presentó una EVA Modificada de 6,55(1,74), siendo para los hombres de 7,5 (1,91) y para las mujeres de 5,91 (1,42). La SHAPS fue de 8,10(27,00), no existiendo diferencias entre sexos (tabla4).

Por último, cuando clasificamos la muestra según presente anhedonia o no (es decir, puntuaciones en la SHAPS \geq 2 para los anhedónicos) se observa que el 83% (5) de las mujeres son anhedónicas frente al 25% (1) de los hombres.

La puntuación en el CET DET es en todas las dimensiones, más alta en varones que en mujeres. La mayor diferencia por sexos se ve en la ritmopatía (DIV) con una diferencia de 13 puntos. Y la menor diferencia está en la anergia (DII). No se observan diferencias significativas por sexo los 10 casos perdidos. (Tabla 4)

Tabla 4. Visita basal. Casos perdidos. Variables clínicas por sexo

VARIABLES CLÍNICAS POR SEXO			
	Hombre	Mujer	Total
	X (DS)	X (DS)	X (DS)
DI	54,5 (8,58)	47,67(12,39)	50,40 (11,06)
DI Ponderada	35,97 (5,66)	31,46 (8,17)	33,26 (7,30)
DII	38 (6,21)	36,83 (8,20)	37,3 (7,12)
DIII	37,75 (4,85)	27 (10,06)	31,30 (9,74)
DIV	38,05 (5,3)	25,83 (11,40)	30,90 (11,16)
D Total	150,22 (15,76)	121,12 (28,65)	132,76 (27,00)
EVA Modificada	7,5 (1,91)	5,91 (1,42)	6,55 (1,74)
SHAPS	8,25 (4,19)	8 (5,51)	8,10 (27,00)

DI: Dimensión I, Humor Depresivo; DI Ponderada: Dimensión I x0,66; DII: Dimensión II, Anergia; DIII: Dimensión III, Discomunicación; DIV: Ritmopatía; D total: suma de las 4 dimensiones; EVA Modificada: Escala Visual Analógica; SHAPS: Escala de Placer de Snaith-Hamilton.

Dentro del estudio clínico cualitativo de los casos perdidos, en la Impresión Clínica Global de Gravedad (CGI) de la enfermedad, se observa que la mayoría de los casos graves son varones 75% y 25% leves. Dentro del grupo de las mujeres el 50% impresionan de gravedad.

A pesar del pequeño tamaño muestral, aparecen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con anhedonia y los que no lo tienen, tanto en la D total como en la DII (anergia), siendo ambas más altas en los pacientes con anhedonia. (Tabla 5)

Resultados

Tabla 5. Visita basal. Casos perdidos. SHAPS y Variables clínicas.

	SHAPS		
	NO ANHEDONIA	ANHEDONIA	
	X (DS)	X (DS)	p
DI Ponderada	25,00 (4,66)	35,31 (6,43)	0,072
DII	28,00 (7,07)	39,63 (5,20)	0,028
DIII	20,50 (17,67)	34,00 (5,97)	0,076
DIV	25,50 (13,43)	32,25 (11,3)	0,47
D Total	99,08 (42,85)	141,18 (17,76)	0,045
EVA Modificada	6,50 (0,70)	6,56 (1,91)	0,96

DI: Dimensión I, Humor Depresivo; DI Ponderada: Dimensión I x0,66; DII: Dimensión II, Anergia; DIII: Dimensión III, Discomunicación; DIV: Ritmopatía; D total: suma de las 4 dimensiones; EVA Modificada: Escala Visual Analógica.

Por último, si estudiamos los valores de la SHAPS relacionado por sexos, también aparecen diferencias significativas. Hay más mujeres (83,3%) con anhedonia: 5 frente a 1 que no lo tiene. En el grupo de hombres 75% (3) tienen anhedonia frente al 25%(1) que no lo tienen

En resumen, el grupo de casos perdidos están constituidos por una muestra donde el 60% son mujeres, con edad media de 48 años y el 60% provienen de atención primaria. El 60% vienen sin diagnóstico previo y el 70% sin tratamiento previo. El 80% venían tratados con ISRS y DUALES. Presentan elevadas puntuaciones en el CET-DE (132,76), EVA modificada (6.5) y SHASPS (8.1). Presentan una estructura dimensional en el CT-DE de mayor a menor de DII-DI-DIII-DIV. No hay diferencias estadísticamente significativas en la puntuación dimensional del CET-DE en razón del sexo y si por anhedonia. Los anhedónicos de esta muestra puntúan más alto en la DII y la D Total. Las mujeres son más anhedónicas que los hombres.

5.1.2. Muestra de Estudio

A continuación, se van a presentar los resultados de la muestra (n=48) que completaron la visita basal y la visita final.

El 71% (n=34) son mujeres con una media de edad de 49 años y el 29% (n=14) hombres con una edad media de 44 años (Figura 10).



Figura 10. Visita Basal. Muestra de estudio: Sexo y edad media

En cuanto a las características sociodemográficas (tabla 6), el 92% (n=44) proceden de la Unión Europea y sólo el 8% (n=4) son extracomunitarios.

En cuanto al estado civil, el 54% (n=26) están casados o tienen pareja, el 29% son solteros (n=14).

El 57% (n=27) conviven en pareja y, de ellos, el 29% (n=14) convive con pareja e hijos, (27%). En cuanto a la situación laboral, el 42% (20) están en activo y el 21% (n=10) está jubilado. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar las distintas variables relacionadas con anterioridad y la variable sexo.

Resultados

Tabla 6. Visita basal. Muestra Global: variables sociodemográficas diferenciado por sexo

		Hombre	Mujer	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
País de origen	EU	13 (93)	31 (91)	44 (92)
	No EU	1 (7)	3 (9)	4 (82)
Estado civil	Soltero	5 (36)	9 (27)	14 (292)
	Casado/pareja	9 (57)	18 (53)	26 (54)
	Separado/divorciado	1 (7)	5 (15)	6 (12)
	Viudo	0 (0)	2 (6)	2 (4)
Convivencia	Con amigos	0 (0)	2 (6)	2 (4)
	Con hijos	0 (0)	3 (9)	3 (6,)
	Con padres	6 (43)	5 (15)	11 (23)
	Conyugue/pareja	3 (21)	10 (29)	13 (27)
	Otros (c. religiosa)	0 (0)	1 (3)	1 (2)
	Pareja e hijos	5 (36)	9 (27)	14 (29)
	Solo	0 (0)	4 (12)	4 (8)
Nivel de estudios	EGB	3 (21)	10 (29)	13 (27)
	BUP-ESO	2 (14)	6 (18)	8 (17)
	COU-Bachiller	3 (21)	5 (15)	8 (17)
	Grado Medio/FP	2 (14)	4 (12)	6 (13)
	Educación Superior	4 (29)	9 (27)	13 (27)
Situación laboral	Activo	6 (43)	14 (41)	20 (42)
	Estudiante	2 (14)	3 (9)	5 (10)
	Baja	2 (14)	1 (3)	3 (6)
	Prejubilado	1 (87)	0 (0)	1 (2)
	Jubilado	2 (14)	8 (24)	10 (21)
	Desempleado	1 (7)	5 (15)	6 (13)
	Sus labores	0 (0)	3 (9)	3 (6)

La procedencia de la muestra estudio, la mayoría (65%) vienen de Atención Primaria, el 31% de Especialidades y el 4% de Urgencias (Figura 11).



Figura 11. Visita Basal. Muestra global: Procedencia

En cuanto a los antecedentes de la Muestra de estudio (Tabla 7), el 71% (n=34) no tenían diagnóstico previo. De los que venían con diagnóstico previo, la mayoría presentaban un Trastorno Depresivo no especificado, el resto eran Trastorno Adaptativo y Trastorno Distímico. El 71% de las mujeres venían sin diagnóstico previo.

EL 67% de la muestra de estudio, no traían tratamiento previo. Del grupo de hombres, la mitad no tenía tratamiento y en el grupo de mujeres el 74 % no tenían tratamiento previo.

Resultados

Tabla 7. Visita Basal, muestra de estudio: Antecedentes por sexo

		Sexo		
		Hombre	Mujer	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Diagnóstico previo	Ninguno	10 (41)	24 (71)	34 (71)
	Trastorno Adaptativo (309.0)	2 (14)	2 (6)	4 (8)
	Trastorno Depresivo no especificado (311)	2 (14)	7 (21)	9 (19)
	Trastorno Distímico (300.4)	0 (0)	1 (3)	1 (2)
Tratamiento previo	Ninguno	7 (50)	25 (74)	32 (67)
	BZ*	4 (29)	3 (9)	7 (15)
	Antidepresivos	3 (21)	6 (18)	9 (19)
Consumo de Tóxicos	No	9 (64)	24 (71)	33 (69)
	Cannabis	1 (7)	1 (3)	2 (4)
	Tabaco	4 (29)	9 (27)	13 (27)

*BZ: Benzodiazepinas

En resumen, la **muestra de estudio**, que completó el protocolo establecido de visita basal y visita final, el 71% eran mujeres de una edad media de 48 años, casadas o en pareja. El 65% (n=31) procedían derivadas de atención primaria y, el 71% del total acudían sin diagnóstico ni tratamiento previo. Esta muestra es proporcional a la de los casos perdidos. No existiendo diferencias estadísticamente significativas.

5.2. DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LA VISITA BASAL

Una vez descritas las características sociodemográficas y generales de la muestra de estudio, vamos a presentar los resultados de las variables clínicas de la visita basal.

5.2.1. Intervención Psiquiátrica

En el 52% (n=25) de la muestra total se diagnosticó Trastorno depresivo no especificado, siendo la proporción de hombres (50%) muy parecido al de mujeres (53%).

El segundo diagnóstico más frecuente es el Trastorno adaptativo y es relativamente más alto en hombres 43% que mujeres 35%. Sin embargo, el Trastorno Distímico es más frecuente en mujeres 12% y no se da en ningún hombre de la muestra de estudio.

Todos los hombres recibieron tratamiento farmacológico y solo una mujer no lo recibió. El 71% (n=34) de la muestra de estudio, recibieron ISRS y se dio más a mujeres (74%) que a hombres (64%). Se administraron los antidepresivos duales (segundos en frecuencia), al 29% de hombres y al 15% de mujeres.

Sólo el 15% (n=7), recibieron un segundo antidepresivo asociado al primero.

Al 77 % (n=37) de la muestra de estudio se les pautó ansiolíticos, siendo más frecuentes los de vida media corta. Y, solo un 4% (n=2) recibió un segundo ansiolítico asociado al primero.

El 79% no recibió estabilizadores del ánimo y el 98% no recibió neurolépticos, solo un caso precisó un neuroléptico que fue la quetiapina en la visita basal.

El número de pacientes que recibieron psicoterapia (56%) es semejante a los que no la recibieron (44%) y muy equiparado entre hombres (57%) y mujeres (56%) (Tabla 8).

Resultados

Tabla 8. Muestra de estudio. Visita basal. Diagnóstico y tratamiento

		Hombre	Mujer	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Diagnóstico	Trastorno Adaptativo (309.0)	6 (42,9)	12 (35)	18 (37)
	Trastorno Depresivo no especificado (311)	7 (50,0)	18 (53)	25 (52)
	Trastorno Distímico (300.4)	0 (0)	4 (12)	4 (8)
	Trastorno Depresivo Mayor (296.2)	1 (7,1)	0 (0)	1 (2)
Tratamiento	Si	14 (100)	33 (97)	47 (98)
	No	0 (0)	1 (3)	1 (2)
Antidepresivos	No	0 (0)	1 (3)	1 (2,1)
	Ago/Bup/Traz/Mirt*	5 (36)	6 (18)	11 (53)
	DUAL*	4 (29)	5 (15)	9 (19)
	ISRS*	9 (64)	25 (74)	34 (71)
Ansiolíticos	No	3 (21)	8 (24)	11 (23)
	BZ *vida larga	4 (29)	8 (24)	12 (25)
	BZ vida corta	8 (57)	19 (56)	26 (63)
Estabilizadores del ánimo	No	13 (93)	25 (74)	38 (79)
	Lamotrigina	0 (0)	1 (3)	1 (2)
	Pregabalina	0 (0)	2 (6)	2 (84)
	Topiramato	1 (7)	6 (18)	7 (15)
Neurolépticos	No	14 (100)	33 (97)	47 (98)
	Quetiapina	0 (0)	1 (3)	1 (2)
Psicoterapia	No	6 (43)	15 (44)	21 (44)
	Sí	8 (57)	19 (56)	27 (56)

*Ago/Bup/Traz/Mirt: Agomelatina/Bupropion/Trazodona/Mirtazapina; DUAL: antidepresivos de acción dual; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; BZ: benzodiazepinas

5.2.2. Escala CGI

Al aplicar la CGI-gravedad en la visita basal, todos los pacientes fueron evaluados y, todos ellos fueron puntuados por encima de 2 (enfermos de más o menos gravedad).

Luego se puede concluir que en la visita basal, todos los pacientes fueron clasificados como enfermos por el profesional.

El 48% de la muestra de estudio (n=23) tenían una valoración en la CGI grave.

En cuanto a su distribución por sexo, un 64% de los hombres son valorados como graves, frente al 41% de las mujeres. Es 2,57 veces más frecuente (OR=2,57) encontrarse hombres graves que mujeres graves con un IC 95% de 0,71 a 9,33, sin embargo, no hay diferencias significativas (p=0,15) (Tabla 9).

Tabla 9. Muestra de estudio. Visita Basal. Impresión Clínica Global (CGI) de la gravedad de la enfermedad diferenciada por sexo

		Hombre	Mujer	Total	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
CGI GRAVEDAD	Leve/Moderado	5 (36)	20 (59)	25 (52)	0,145
	Grave	9 (64)	14 (41)	23 (48)	0,255
	Total	14 (100)	34 (100)	48 (100)	0,144

5.2.3. Escala EVA Modificada

La muestra de estudio, en la visita basal, presenta una valoración en la escala EVA de 5,5 de media con un rango de 1 a 10. De manera relativa, se ven con peor ánimo las mujeres que presentaban una media de 5,70 (0,37 con un IC 95% de 4,95 a 6,46). Mientras los hombres presentan una media de 5,00 (0,39 con un IC 95% de 4,14 a 5,85). No se observó diferencias estadísticamente significativas en función del sexo.

5.2.4. Relación entre CGI y EVA Modificada

Los pacientes con una CGI gravedad Leve-moderado presentaban un valor en la EVA modificada de 4,8 mientras que, los pacientes con una CGI grave, la EVA modificada era más alta (6,19). En nuestra muestra los pacientes valorados como graves por el psiquiatra puntuaban de media 1,33 puntos más en la EVA Modificada que los calificados como leves-moderados por el psiquiatra. Siendo esto estadísticamente significativo. (Tabla 10).

Tabla 10. Muestra de estudio. Visita basal. Relación entre CGI y EVA modificada

		EVA MODIFICADA		
		n	X (DS)	p
CGI GRAVEDAD	Leve/Moderado	25	4,86 (1,31)	0,019
	Grave	23	6,19 (2,38)	

5.2.5. Cuestionario CET-DE

La muestra de estudio presentó una D Total basal de 103,94(34,56). Las características dimensionales, de mayor a menor puntuación fueron: DI-DIV-DII-DIII

En el cuestionario CET-DE, se observa mayor puntuación en todas las dimensiones en los hombres que en las mujeres, siendo mayor la diferencia entre hombres y mujeres en DII (anergia). Sin embargo, no se han observado diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 11).

Tabla 11. Muestra de estudio. Visita Basal. CET-DE diferenciado por sexo

Sexo			
	Hombre	Mujer	Total
	X (DS)	X (DS)	X (DS)
DI	43,29(15,93)	42,26 (14,38)	42,56 (14,69)
DI Ponderada	28,56 (10,52)	27,89 (9,49)	28,09 (9,69)
DII	32,86 (9,71)	26,38 (12,13)	23,23 (10,07v
DIII	24,71 (8,09)	22,62 (10,83)	16,35 (13,72)
DIV	27,79 (7,85)	22,94 (10,59)	24,35 (10,03)
D Total	113,92 (30,15)	99,83 (35,83)	103,94 (34,56)

DI: Dimensión I, Humor Depresivo, DI Ponderada: Dimensión I x 0,66 DII: Dimensión II, Anergia. DIII: Dimensión III, Discomunicación. DIV: Ritmopatía. D Total, suma de las 4 dimensiones. p>0,05

5.2.6. Cuestionario SHAPS

El valor medio de la SHAPS para toda la muestra de estudio fue de 4,75(3,73). En la escala SHAPS se ha obtenido una media de 4,5 para los hombres con un IC 95% de 3,04 a 5,96 mientras que, para las mujeres ha sido de 4,85 con un IC 95% de 3,40 a 6,30. Se observa una ligera mayor tendencia a presentar anhedonia en mujeres que en hombres, no presentado diferencias estadísticamente significativas. (Figura 12).



Figura 12. Muestra de estudio. Visita Basal: Antecedentes por sexo. p>0,05

En la muestra de estudio en la visita basal, aquellos pacientes que puntuaban más de 2 en la SHAPS y que, por tanto, los hemos definido como pacientes con anhedonia, eran el 67% (n=32) frente al 33% (n=16) que no tienen anhedonia.

Resultados

Los pacientes anhedónicos en la visita basal no presentaron ninguna diferencia estadísticamente significativa frente a los pacientes no anhedónicos, en ninguna de las variables sociodemográficas.

La puntuación del CET-DE en todas sus dimensiones fue más alta para los anhedónicos que los no anhedónicos. Siendo las diferencias estadísticamente significativas en todas las dimensiones excepto para la DIV que rondaba la significación (Tabla12).

Tabla 12. Muestra de estudio. Visita Basal: CET-DE con Anhedonia

	Anhedonia	No Anhedonia	p
	X (DS)	X (DS)	
DI	45,53 (13,65)	36,63 (15,3)	0,047
DI Ponderada	30,05 (9,01)	24,17 (10,1)	0,047
DII	32,28 (10,32)	20,25 (10,49)	0,000
DIII	26,19 (9,0)	17,31 (9,72)	0,003
DIV	26,19 (9,72)	20,69 (9,95)	0,073
D Total	114,7 (30,14)	82,42 (33,53)	0,003

DI: Dimensión I, Humor Depresivo, DI Ponderada: Dimensión I x 0,66 DII: Dimensión II, Anergia. DIII: Dimensión III, Discomunicación. DIV: Ritmopatía. D Total, suma de las 4 dimensiones.

En la subescala CGI-gravedad (tabla 13), sufren enfermedad grave el 56% (n=18) del grupo de anhedónicos frente al 31% (n=5) de los no anhedónicos, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas (p=0,11).

En la muestra de estudio en la visita basal, fue 2,83 veces más frecuente que la enfermedad fuera percibida por el psiquiatra como grave en el grupo de los anhedónicos (OR =2,83 IC 95% de 0,80-10,049).

Tabla 13. Muestra de estudio. Visita basal. SHAPS y CGI gravedad

		SHAPS	
		Anhedonia	No Anhedonia
		n (%)	n (%)
CGI GRAVEDAD	Leve/Moderado	14 (56)	11 (44)
	Grave	18 (78)	5 (22)
Total		32 (67)	16 (33)

El grupo de anhedónicos (n=32) presenta una media de 5,51 en la escala del EVA (valoración del ánimo por el propio paciente) que es una cifra prácticamente igual que la media (5,46) del grupo de no anhedónicos (n=16); no existiendo diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, observamos que en el grupo de anhedónicos hay mayor dispersión que en los no anhedónicos (a pesar de que este grupo es de un tamaño muestral pequeño). (Tabla 14).

Tabla 14. Muestra de estudio. Visita basal. Eva modificada y SHAPS

		EVA MODIFICADA	
		n	X (DS)
SHAPS	No Anhedonia	16	5,46 (1,35)
	Anhedonia	32	5,51 (2,27)

En resumen, en la **visita basal**:

1. El 52,1% fue diagnosticado de Trastorno Depresivo no especificado (311.0). Al 97,9% se le pautó tratamiento, de los que el 70,8% recibió ISRS, el 63% BZ de vida corta, el 79,2% precisó estabilizadores del ánimo y el 52% recibió psicoterapia.
2. En la CGI-gravedad, el 48% son graves siendo 2,57 veces más frecuente encontrarnos hombres graves que mujeres graves.
3. A mayor gravedad en CGI-gravedad, mayor es el resultado del EVA-Modificada ($p < 0,05$).
4. La media de la EVA-Modificada fue 5,5, no presentando diferencias estadísticamente significativas en razón del sexo.
5. La D total basal media fue de 103,94 (34,96. Las características dimensionales de mayor a menor puntuación fueron: DI-DIV-DII-DIII. No hubo diferencias estadísticamente significativas por sexo.
6. El 66,7% fueron anhedónicos. La media en la SHAPS fue de 4,75 La SHAPS .no presenta diferencias significativas entre hombres y mujeres, aunque se observa cierta tendencia a que las mujeres son más anhedónicas.
7. La existencia de anhedonia se relaciona con la mayor puntuación en todas las dimensiones de CET-DE, $p < 0,05$.
8. Los anhedónicos presentan una estructura dimensional de mayor a menor: DII-DI-DIII-DIV y, DI-DIV-DII-DIII en los no anhedónicos.
9. La percepción de la enfermedad por el psiquiatra es 2,83 veces más frecuente como grave en el grupo de los anhedónicos (OR =2,83 IC 95% de 0,80-10,049) ($p > 0,05$).
10. No hay diferencias significativas en la CGI gravedad ni EVA Modificada entre anhedónicos y no anhedónicos.

5.3. DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LA VISITA FINAL

A continuación, se presentan los resultados de la muestra de estudio en su vista final que se realizó a los seis meses de la vista basal.

5.3.1. Actitud terapéutica

Es importante tener en cuenta, que esta visita segunda y final del estudio de investigación no coincide con la segunda y consecutivas visitas de la práctica clínica habitual que es diferente en función de las necesidades del paciente.

A continuación, se describe la actitud terapéutica de la visita final del estudio.

Se evalúa el cambio de tratamiento, así como la adherencia al mismo.

En la tabla 15 se observa que en el periodo de seis meses se ha cambiado el tratamiento en un 69% (n=33) frente a un 31% (n=15) al que no se le cambia.

El 38 % (n=18) no cambian de antidepresivo. El grupo farmacológico más frecuente pautado fue el de los ISRS y sólo un 6% recibió un segundo antidepresivo.

El 40% tuvieron BZ de vida media corta y sólo el 8% recibieron un segundo ansiolítico.

El 17% (n=8) tuvieron prescritos estabilizadores del ánimo.

Un 4% (n=2) comienzan con neurolépticos (quetiapina y aripripazol) después de la primera visita.

Realizaban psicoterapia un 31% (15).

El 75% hicieron un correcto cumplimiento del tratamiento.

En todas estas variables no hubo diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.

Tabla 15. Muestra de estudio. Visita final. Actitud terapéutica

		Hombres	Mujeres	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Cambio en el tratamiento Visita final	Sí	11 (79)	22 (65)	33 (69)
	No	3 (21)	12 (35)	15 (31)
Antidepresivos	No	6 (43)	12 (35)	18 (38)
	Ago/Bup/Traz	1 (7)	3 (21)	4 (8)
	DUAL	1 (7)	4 (12)	5 (10)
	ISRS	5 (36)	7 (21)	12 (25)
Ansiolíticos	No	9 (64)	19 (56)	28 (58)
	BZ vida larga	2 (14)	0 (0)	2 (4)
	BZ vida corta	3 (21)	16 (47)	19 (40)
Estabilizadores del ánimo	No	13 (93)	27 (79)	40 (83)
	Lamotrigina	0 (0)	1 (3)	1 (2)
	Pregabalina	1 (7)	2 (6)	3 (6)
	Topiramato	0 (0)	4 (12)	4 (8)
Neurolépticos	No	13 (93)	33 (97)	46 (96)
	Quetiapina	0 (0)	1 (3)	1 (2)
	Aripiprazol	1 (7)	0 (0)	1 (2)
Psicoterapia	No	10 (71)	23 (68)	33 (69)
	Sí	1 (7)	3 (9)	4 (8)
	Continua	3 (21)	8 (23)	11 (23)
Cumplimiento del tratamiento	Sí	9 (64)	27 (79)	36 (75)
	No	5 (36)	7 (21)	12 (25)

Ago/Bup/Traz/: Agomelatina/Bupropion/Trazodona. DUAL: antidepresivos de acción dual. ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. BZ: Benzodiacepinas

5.3.2. Escala CGI

En la subescala CGI gravedad en la visita final se obtiene que: el 19 % de los casos son evaluados como no enfermos por el psiquiatra y, el 25% son evaluados como graves, frente al 58 % que son evaluados como leves- moderados. (Tabla 16). No existiendo diferencias significativas en razón del sexo.

Tabla 16. Muestra de estudio. Visita final, CGI gravedad y sexo

		SEXO		
		Hombre	Mujer	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
CGI GRAVEDAD	No enfermo	2 (14)	7 (21)	8 (19)
	Leve/Moderado	9 (64)	18 (53)	27 (58)
	Grave	3 (21)	9 (27)	12 (25)
Total		14 (100)	34 (100)	48 (100)

En la subescala CGI mejoría el 73% de la muestra son valorados por el psiquiatra como mejoría en la visita final (Tabla 17). No existen diferencias estadísticamente significativas en razón del sexo

Tabla 17. Muestra de estudio. Visita final, CGI mejoría y sexo

		SEXO		
		Hombre	Mujer	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
CGI MEJORÍA	Mejoría	10 (71)	25 (74)	35 (73)
	No Mejoría	4 (29)	9 (26)	13 (27)
Total		14 (100)	34 (100)	48 (100)

5.3.3. Escala EVA Modificada

La muestra presentó un valor en EVA modificada de 4,25 no existiendo diferencias estadísticamente significativas en razón del sexo (Tabla 18).

Tabla 18. Muestra de estudio. Visita final, EVA modificada y sexo

	SEXO		
	Hombre	Mujer	Total
EVA MODIFICADA	X (DS)	X (DS)	X (DS)
	4,14 (1,46)	4,29 (3,21)	4,25 (2,8)

5.3.4. Relación entre CGI y EVA Modificada en visita final

Según la tabla 19, la media de la EVA modificada es 4,25 puntos, siendo de 6,50 en los pacientes graves y de 3,85 en los leves-moderados. A mayor impresión de gravedad de la enfermedad por parte del psiquiatra, mayor es el EVA modificada. Se comparó la media del EVA modificada en función de las distintas categorías de la CGI gravedad a través del estadístico ANOVA, obteniendo diferencias estadísticamente significativas.

Posteriormente, a través de un análisis *post hoc*, se compararon los grupos de dos en dos, mediante el test de ANOVA, obteniendo que existían diferencias significativas del grupo de pacientes clasificados como graves versus no enfermos ($p=0,002$) y graves versus leve-moderado ($p=0,010$). Pero no existen diferencias significativas entre los grupo de no enfermos versus leves moderados ($p=0,437$).

Tabla 19. Muestra de estudio. Visita final. Valor de la EVA Modificada según CGI gravedad

	EVA MODIFICADA		
		n (%)	X (DS)
CGI GRAVEDAD	No enfermo	9 (19)	2,44 (3,00)
	Leve/Moderado	27 (56)	3,85 (2,21)
	Grave	12 (25)	6,50 (2,61)
Total		48 (100)	4,25 (2,80)

Con respecto a la CGI mejoría, aquellos que no mejoran tiene una EVA modificada más alta (6,76) frente los que mejoran (3,31) existiendo una diferencia de medias de más de 3 puntos, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$) (Tabla 20).

Tabla 20. Muestra de estudio, Visita final, Valor de la EVA modificada según CGI mejoría

EVA MODIFICADA				
		n (%)	X (DS)	p
CGI MEJORÍA	Mejoría	35 (73)	3,31 (2,43)	0,001
	No Mejoría	13 (273)	6,76 (2,12)	
TOTAL		48 (100)	4,25 (2,80)	

5.3.5. Cuestionario CET-DE

La muestra de estudio puntúa de media 73,28(51,78) en la D total final. Las características dimensionales, de mayor a menor puntuación son: DII -DI-DIV-DIII (Tabla 21).

Tabla 21. Muestra de estudio. Visita final. CET-DE Final SHAPS final, EVA modificada final por sexo

	Hombre	Mujer	Total
	X (DS)	X (DS)	X (DS)
DI F	27,43 (18,66)	29,82 (20,59)	29,13 (19,88)
DI F Ponderada	18,10 (12,31)	19,68 (13,59)	19,22 (13,12)
DII F	20,86 (15,50)	19,12 (13,49)	19,63 (13,96)
DIII F	20,50 (15,31)	14,65 (12,87)	16,35 (13,72)
DIV F	19,79 (13,94)	17,38 (13,52)	18,08 (13,54)
D Total F	79,24 (55,47)	70,83 (50,85)	73,28 (51,78)
SHAPS	2,21 (3,49)	2,17 (2,58)	2,18 (2,84)
EVA Modificada	4,14 (1,46)	4,29 (3,25)	4,25 (2,80)

DI F: Dimensión I en visita final, Humor Depresivo, DI F Ponderada: Dimensión I x 0,66 DII F: Dimensión II en visita final, Anergia. DIII F: Dimensión III en visita final, Discomunicación. DIV F: Ritmopatía en visita fina. D total F: suma de las 4 dimensiones, en visita final. SHAPS: Escala de Placer de Snaith-Hamilton. EVA Modificada: Escala Visual Analógica.

Todas las dimensiones son más altas en hombres que en mujeres, salvo la DI, que es más alta en mujeres. No hay diferencias estadísticamente significativas.

5.3.6. Cuestionario SHAPS

De los 48 pacientes de la muestra de estudio, 14 (29,16%) presentaron una SHAPS mayor de 2 en la visita final, por lo que se consideraron anhedónicos.

La mediana de la escala SHAPS en la visita final fue de 1, puntuando por encima de 3 en el 25% de la muestra.

Al diferenciarlo por sexo, un tercio tanto de los hombres y de mujeres son anhedónicos en la visita final. No existen diferencias estadísticamente significativas (Figura 13).



Figura 13. Muestra de estudio. Visita final: SHAPS diferenciada por sexo

La presencia de anhedonia en la visita final (puntuaciones superiores a 2 en SHAPS) está relacionada con mayor puntuación en todas las dimensiones de CET-DE y del EVA modificado frente a la no anhedonia, siendo estadísticamente significativo, salvo la DI. (Tabla 22).

Tabla 22. Muestra de estudio. Visita Final: CET-DE y EVA vs SHAPS final (SHAPS $F > 2$ Anhedonia y ≤ 2 no anhedonia)

SHAPS FINAL			
CET-DE Y EVA MODIFICADA	Anhedonia	No Anhedonia	
	X (DS)	X (DS)	p
DI	36,5 (20,88)	26,09 (18,94)	0,100
DI Ponderada	24,09 (13,78)	17,21 (12,5)	0,100
DII	26,21 (12,9)	20,25 (10,49)	0,034
DIII	23,5 (14,62)	13,41 (12,39)	0,019
DIV	24,00 (13,42)	15,65 (13,01)	0,051
D Total	97,8 (52,08)	62,18 (48,89)	0,034
EVA Modificada	5,57 (2,68)	3,71 (2,7)	0,035

DI: Dimensión I, Humor Depresivo, DI Ponderada: Dimensión I x 0,66 DII: Dimensión II, Anergia. DIII: Dimensión III, Discomunicación. DIV: Ritmopatía. D total: suma de las 4 dimensiones. EVA Modificada: Escala Visual Analógica.

En la figura 14 se describe de forma gráfica la estructura dimensional del CET-DE siendo la estructura dimensional para los pacientes anhedónicos DII-DI-DIV-DIII, al igual que para los no anhedónicos.

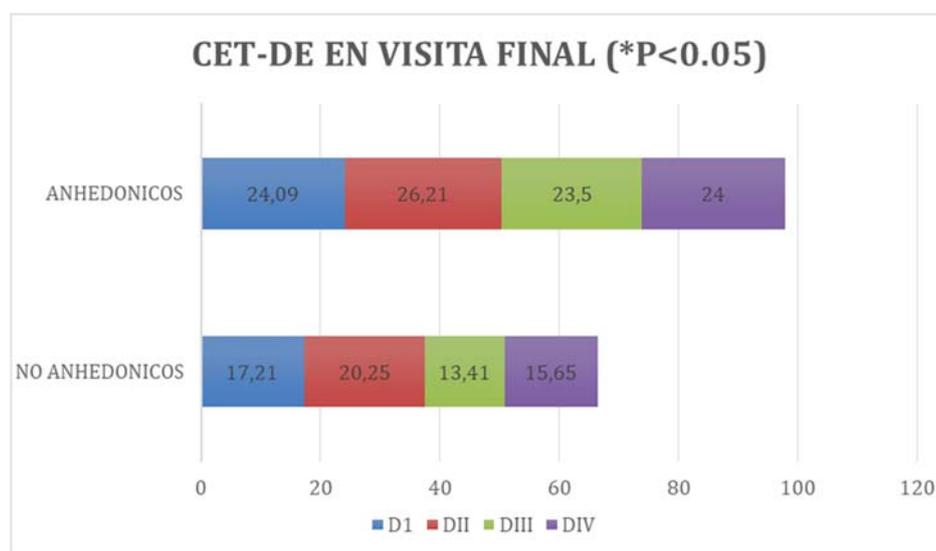


Figura 14. Muestra de estudio Visita final. Valor del CET-DE en SHAPS final. SHAPS >2 : Anhedonicos ; SHAPS ≤ 2 : No anhedónicos.

Resultados

En la tabla 23, podemos observar cómo en la impresión de gravedad por parte del psiquiatra, es mucho más frecuente encontrar pacientes graves en el grupo de los pacientes anhedónicos (36%) frente al de no anhedónicos (21%) aunque no es estadísticamente significativa.

Tabla 23. Muestra de estudio visita final CGI Gravedad y SHAPS Final

		SHAPS Final		
		Anhedonia	No Anhedonia	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
CGI GRAVEDAD	No Enfermo	1 (7)	8 (23)	9 (19)
	Leve/Moderado	8 (57,)	19 (56)	27 (56)
	Grave	5 (36)	7 (21)	12 (25)
Total		14 (100)	34 (100)	48 (100)

Con respecto a la CGI mejoría, en la muestra de estudio se observa mayor mejoría (77%) en los no anhedónicos que en los anhedónicos (23%). Es 2,89 veces más frecuente que el psiquiatra perciba mejoría en el paciente que no tiene anhedonia en visita final. No se observan diferencias estadísticamente significativas (Tabla 24).

Tabla 24. Muestra de estudio Visita Final: CGI mejoría y SHAPS Final

		SHAPS FINAL		
		Anhedonia	No Anhedonia	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
CGI MEJORÍA	Sí Mejora	8 (23)	27 (77)	35 (100)
	No Mejora	6 (46)	7 (54)	13 (100)

$p > 0,05$; OR: 2,89. IC 95%:[0,753-11,113]

La media de la EVA modificada para la muestra de estudio es de 4,25 puntos. Aunque no hay diferencias significativas por sexo, sí aparecen diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de anhedónicos vs no

anhedónicos, con una diferencia de medias de 1,86 pudiendo alcanzar la diferencia hasta 3,56 (Tabla 25).

Tabla 25. Muestra de estudio. Visita Final: relación de SHAPS FINAL con la escala EVA Modificada

		SHAPS FINAL				
		n	X (DS)	Dif. Medias	IC 95%	p
EVA MODIFICADA	No Anhedonia	34	3,71 (2,70)	1,86	[-3,56 - 0,14]	0,035
	Anhedonia	14	5,57 (2,68)			

En resumen, en la visita final:

1. Se cambió de tratamiento al 68% de los casos, el 31% tuvieron psicoterapia y el 75 % siguió correctamente el tratamiento.
2. Un 25 % impresionan de gravedad. La media del EVA es de 4,25 y la mediana del SHAPS de 1.No existiendo diferencias estadísticamente significativas en razón del sexo.
3. A mayor impresión de gravedad de la enfermedad por parte del psiquiatra, mayor es la EVA modificada.
4. Con respecto a la CGI mejoría, aquellos que no mejoran tienen una EVA modificada más alta, con diferencias estadísticamente significativas.
5. La muestra de estudio puntúa de media 73,28 en D total final.
6. Las características dimensionales, de mayor a menor puntuación son: DII-DI-DIV-DIII no existiendo diferencias estadísticamente significativas por sexo, aunque hay una tendencia a que los hombres puntúen más alto salvo, en DI
7. El 30% son anhedónicos. Sin diferencia estadísticamente significativas por sexos.
8. El grupo anhedónicos puntúan más alto en todas dimensiones, EVA modificada y en la impresión de gravedad por parte del psiquiatra, siendo estadísticamente significativo.

9. *La estructura dimensional es igual entre pacientes anhedónicos y no anhedónicos, siendo: DII-DI-DIV-DIII.*
10. *Es 2,89 veces más frecuente presentar mejoría (percibida por el médico) si el paciente no tiene anhedonia.*

5.4. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA ENTREVISTA BASAL Y FINAL

En el siguiente apartado se expone la comparativa de las distintas variables clínicas estudiadas entre la visita basal y final del estudio.

5.4.1. Variables clínicas cuantitativas.

Se comparan las variables CET-DE (D total, DI Ponderada, DII, DIII, DIV), SHAPS y EVA Modificada entre visita final y basal. Todas las dimensiones del CET-DE puntúan más alto en la visita basal y más bajo en la visita final, habiendo una diferencia de 8,86 puntos en la DI Ponderada y DII. La diferencia en la DIII y DIV es de aproximadamente 6 puntos, existiendo diferencias estadísticamente significativas en todas las dimensiones. Lo mismo se observa en los valores de la SHAPS y la EVA Modificada, lo cual implica la existencia de una mejoría global de los pacientes (Tabla 26).

Tabla 26. Muestra de estudio. Comparativo visita basal vs visita final

Variables Clínicas	X (DS)	Diferencia de medias	IC 95%	p
DI B	42,56 (14,61)	13,43	7,93 a 18,94	0,001
DI F	29,13 (19,88)			
DI B Ponderada	28,09 (9,69)	8,86	5,23 a 12,50	0,001
DI F Ponderada	19,22 (13,12)			
DII B	28,27 (11,76)	8,64	4,55 a 12,73	0,001
DII F	19,63 (13,72)			
DIII B	23,23 (10,07)	6,87	3,16 a 10,58	0,001
DIII F	16,35 (13,72)			
DIV B	24,35 (10,03)	6,27	3,05 a 9,48	0,001
DIV F	18,08 (13,54)			
D Total B	103,94 (34,56)	30,66	17,66 a 43,65	0,001
D Total F	73,28 (51,78)			
SHAPS B	4,75 (3,73)	2,56	1,29 a 3,82	0,001
SHAPS F	2,18 (2,84)			
EVA Modificada B	5,50 (2,00)	1,25	0,42 a 2,07	0,04
EVA Modificada F	4,25 (2,80)			

D: Dimensión; B: basal. F: final

Si estudiamos la muestra en función de la presencia de anhedonia al final, se observa cómo el subgrupo de los no anhedónicos disminuye sus puntuaciones de forma estadísticamente significativa, tanto en la estructura dimensional como en la EVA modificada y en el valor de la SHAPS entre la visita basal y la visita final (Tabla 27). En el subgrupo anhedónico, la disminución de las puntuaciones no es estadísticamente significativa (Tabla 28).

Tabla 27. Subgrupo de no anhedónicos en visita final (n= 34). Diferencias variables cuantitativas entre visita final y basal.

NO ANHEDÓNICOS EN VISITA FINAL				
	X (DS)	Diferencia de medias (DS)	IC 95%	p
DI B	42,09 (15,10)	16 (20,39)	8,88 a 23,11	0,001
DI F	26,09 (18,94)			
DI B Ponderada	27,77 (9,97)	10,56 (13,46)	5,86 a 15,25	0,001
DI F Ponderada	17,21 (12,50)			
DII B	27,09 (12,39)	10,17 (15,27)	4,84 a 15,50	0,001
DII F	16,91 (13,64)			
DIII B	22,97 (10,85)	9,55 (13,23)	4,94 a 14,17	0,001
DIII F	13,41 (12,39)			
DIV B	23,47 (9,52)	7,82 (11,56)	3,79 a 11,85	0,001
DIV F	15,65 (13,01)			
D Total B	101,30 (35,12)	38,11 (48,03)	21,35 a 54,88	0,001
D Total F	63,18 (48,89)			
SHAPS B	4,29 (3,86)	3,58 (4,00)	2,18 a 4,98	0,001
SHAPS F	0,70 (0,75)			
EVA Modificada B	7,42 (12,08)	3,72 (12,16)	-0,52 a 7,96	0,084
EVA Modificada F	3,71 (2,70)			

D: Dimensión; B: basal. F: final

Tabla 28. Subgrupo anhedónicos en visita final (n= 14). Diferencias variables cuantitativas entre visita final y basal.

ANHEDÓNICOS EN VISITA FINAL				
	X (DS)	Diferencia de medias (DS)	IC 95%	p
DI B	43,71 (14,10)	7,21 (13,62)	-0,65 a 15,08	0,69
DI F	36,50 (20,88)			
DI B Ponderada	28,85 (9,30)	4,76 (8,99)	-0,43 a 9,95	0,69
DI F Ponderada	24,09 (13,73)			
DII B	31,14 (9,87)	4,92 (10,20)	-0,96 a 10,82	0,94
DII F	26,21 (12,90)			
DIII B	23,86 (8,17)	0,35 (8,93)	-4,80 a 5,51	0,88
DIII F	23,50 (14,62)			
DIV B	26,50 (11,27)	2,50 (9,10)	-2,75 a 7,57	0,32
DIV F	24,00 (13,42)			
D Total B	110,35 (33,56)	12,54 (29,71)	-4,61 a 29,70	0,13
D Total F	97,80 (52,08)			
SHAPS B	5,86 (3,25)	0,07 (4,28)	-2,40 a 2,54	0,95
SHAPS F	5,78 (2,83)			
EVA Modificada B	5,64 (2,30)	0,07 (3,05)	-1,68 a 1,83	0,93
EVA Modificada F	5,57 (2,68)			

D: Dimensión; B: basal. F: final

5.4.2. Variables clínicas cualitativas.

En la tabla 29 se muestra la evolución de la CGI (impresión de gravedad de la enfermedad según el psiquiatra) desde la visita basal a la final.

Tabla 29. Muestra de estudio. Comparativa CGI Gravedad basal y final.

		CGI GRAVEDAD FINAL			
		No Enfermo	Leve/ Moderado	Grave	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CGI GRAVEDAD BASAL	Leve/ Moderado	5 (20)	17 (68)	3 (12)	25 (100)
	Grave	4 (17)	10 (44)	9 (39)	23 (100)
	Total	9 (19)	27 (56)	12 (25)	48 (100)

De todos los pacientes que impresionaron de graves en la visita basal, un 39% siguen igual en la visita final, mejorando un 61%. No se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.088$).

En la tabla 30 se muestra la comparativa de anhedonia (SHAPS) de la visita basal a la visita final.

Tabla 30. Muestra de estudio. Comparativo visita basal y final para SHAPS

		SHAPS FINAL		
		No anhedonia	Anhedonia	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
SHAPS BASAL	No Anhedonia	15 (44)	1 (7)	16 (33)
	Anhedonia	19 (56)	13 (93)	32 (67)
	Total	34 (100)	14 (100)	48 (100)

De los anhedónicos en la visita final, el 93% lo eran en la visita inicial. Por tanto, es 10 veces más frecuente ser anhedónico en la visita final si lo era en la visita basal. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0.014$).

Por otro lado, en nuestra muestra cuando en la visita basal no hubo anhedonia sigue sin presentarse anhedonia en la visita final a excepción de un caso.

En resumen, tras la intervención psiquiátrica hubo una mejoría de todas las dimensiones del cuestionario para la depresión (CET-DE), en la impresión subjetiva por parte del psiquiatra (CGI) y del paciente (EVA-Modificada), habiendo diferencias estadísticamente significativas en todas ellas.

Los pacientes anhedónicos en visita final no mejoran de forma significativa.

La D I es la dimensión que más descendió en la visita final entre los pacientes con y sin anhedonia . La dimensión que menos se modificó fue la D IV en los pacientes sin anhedonia y la DIII en los anhedónicos.

Merece mención resaltar que es 10, 26 veces más frecuente ser anhedónico en visita final si es anhedónico en visita basal.

5.5. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

En los apartados anteriores se ha estudiado el comportamiento de la muestra en distintas escalas clínicas y se ha diferenciado en función del sexo y de la existencia o no de anhedonia.

Se observa cómo, la anhedonia se ha presentado como un elemento diferenciador de la muestra, siendo siempre los anhedónicos en visita final los pacientes más graves. Por lo cual, se decide analizar qué variables influyen en ser anhedónico en visita final.

5.5.1. Análisis bivariado entre variables independientes y presencia de anhedonia en visita final.

Nos planteamos estimar la influencia de cada una de las variables independientes estudiadas, ajustadas al resto en ser anhedónico en visita final.

Para ello en primer lugar, se construye una tabla que muestra el análisis bivariado, su medida de asociación y la significación estadística para posteriormente decidir qué variables incluir en la regresión logística (Tabla 31). Para ello se categorizaron las variables.

Se siguieron los siguientes criterios para la selección de las variables a introducir en los distintos modelos.

Se excluyen:

- En primer lugar, por una $p > 0,25$ las siguientes variables: sexo, nivel de estudios, estado civil, diagnóstico previo, tratamiento previo, diagnóstico DSM5, cumplimiento de tratamiento y CGI gravedad F.
- En segundo lugar, por un intervalo de confianza poco preciso, consumo de tóxicos, uso de antidepresivos y cambio de tratamiento.
- En tercer lugar, aquellas variables que por ser herramientas terapéuticas su "gold standard" son los diseños analíticos. Por ello, se descarta tipo de tratamiento basal y psicoterapia.

- Finalmente, por otros motivos como es el caso de la variable convivencia en origen con seis categorías, al categorizarla en dos únicos valores, se ha perdido información sobre ella. Siendo un grupo muy heterogéneo para explicar o no la anhedonia en la visita final. Igualmente, se elimina la CGI mejoría final puesto que pretendemos buscar un modelo que explique ser anhedónico en visita final a través de variable de visita inicial.

Tabla 31. Variables categorizadas para el análisis de la RL

VARIABLES INDEPENDIENTES	p	OR	IC 95%
Sexo	0,954	1,042	0,26 a 4,11
Nivel de estudios	0,367	0,556	0,15 a 2,00
Estado civil	0,36	1,800	0,49 a 6,49
Convivencia	0,045	0,619	0,17 a 2,17
Consumo de Tóxicos	0,078	3,250	0,87 a 12,08
Procedencia	0,175	2,400	0,66 a 8,64
Diagnóstico previo	0,522	1,543	0,40 a 5,85
Tratamiento previo	0,653	0,733	0,18 a 2,84
Diagnostico DSM5	0,630	0,570	0,05 a 5,67
Tipo de tratamiento Basal	0,186	0,410	0,10 a 1,53
Uso de 2 antidepresivos	0,090	4,133	0,78 a 21,69
Psicoterapia	0,070	0,300	0,08 a 1,11
CGI Gravedad Basal	0,085	0,316	0,08 a 1,20
Anhedonia Basal	0,014	10,263	1,20 a 87,55
Cambio de tratamiento	0,043	9,100	1,06 a 77,77
Cumplimiento del tratamiento	0,70	1,300	0,29 a 5,83
CGI Gravedad Final	0,27	2,140	0,54 a 8,46
CGI Mejoría Final	0,12	0,340	0,09 a 1,32
D Total Basal-Final	0,057	0,280	0,073 a 1,07

Por todo lo anterior, se han seleccionado las siguientes variables:

- Procedencia
- CGI gravedad basal
- Anhedonia basal
- Dimensión total basal-final

5.5.2. Construcción del modelo

Las variables independientes a incluir en una regresión logística dependen del número disponible de eventos en la muestra de estudio, en este caso ser paciente anhedónico en visita final.

Puesto que sólo disponemos de 14 pacientes anhedónicos en visita final, el modelo no debería de incluir más de dos variables.

Los modelos que se exponen en este trabajo no son con fines predictivos sino explicativos, es decir, pretenden calcular el peso que tiene una variable ajustada al resto en ser anhedónico en visita final.

Se realizan varios modelos que pasamos a describir a continuación

Primer modelo: “CGI gravedad basal” y “anhedonia basal”

Al incluir las variables CGI basal y anhedonia basal nos encontramos que el modelo es capaz de clasificar pacientes no anhedónicos en un 85%, y en un 64 % a los anhedónicos.

Estas dos variables explican el 36 % de la variabilidad de ser anhedónico en visita final, por tanto, existe un porcentaje importante u otros factores de influencia que no depende de las variables analizadas.

La ecuación de la regresión logística se ve reflejada en la tabla 32.

Tabla 32. CGI gravedad basal y anhedonia basal

	B	E.T.	WALD	p	Exp (B)	IC 95% a Exp (B)
CGI gravedad B	1,885	0,783	5,786	0,16	6,583	1,418 a 30,571
Anhedonia B	-2,991	1,163	6,613	0,1	0,5	0,005 a 0,491
Constante	-1,275	0,565	5,097	0,24	0,278	

Observamos en la tabla 32 cómo fue 6,58 veces más frecuente ser anhedónico en la visita final si la impresión del psiquiatra era de enfermedad grave en la visita

basal (ajustado a ser anhedónico en visita basal). Pero sin existir diferencias estadísticamente significativas.

Segundo modelo: “procedencia” y “anhedonia basal”

A continuación, se expone el modelo obtenido al introducir las variables anhedonia basal y la procedencia (atención primaria-especializada).

Este modelo clasifica el 88% de los no anhedónicos y el 50% de los anhedónicos. La variabilidad explicada por el modelo fue del 26%.

La ecuación de la RL queda reflejada en la tabla 33.

Se observa que es 11,84 veces más frecuente ser anhedónico en visita final si lo era en visita basal. Existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 33. Procedencia y anhedonia basal

	B	E.T.	WALD	p	Exp (B)	IC 95% a Exp (B)
Anhedonia B	2,472	1,12	4,872	0,027	11,84	1,319 a 106,365
Procedencia	1,095	0,725	1,284	0,131	2,99	0,722 a 12,375
Constante	-.4.342	1,564	7,71	0,005	0,013	

Tercer modelo: “Dimensión total B-F” y “anhedonia basal”.

“Dimensión total B-F”: Cambio en la puntuación de la dimensión total entre ambas visitas.

A continuación, se estudió como influían dos variables clínicas, en primer lugar, ser anhedónico en visita basal y por otro lado, el cambio de la puntuación obtenida al comparar la dimensión total en la visita basal y final (que denota la respuesta a la intervención psiquiátrica).

Se obtiene que el modelo es capaz de clasificar pacientes no anhedónicos (88,2%) y también pacientes anhedónicos (64%) con un porcentaje global de 81%.

Resultados

El modelo explica el 39% de la variabilidad.

La ecuación de la regresión logística se ve reflejada en la tabla 34.

	B	E.T.	WALD	p	Exp (B)	IC 95% a Exp (B)
Anhedonia B	3,193	1,187	7,237	0,007	24,358	2,379 a 249,4
D Total B-F	2,169	0,813	7,115	0,008	8,749	1,778 a 43,062
Constante	-.6,700	1,893	12,525	0,000	0,001	

D Total B-F: Dimensión total basal menos Dimensión total final

Se observa que es 24,3 veces más frecuente ser anhedónico en visita final si el paciente era anhedónico en visita basal, ajustado al grado de mejoría en la variable clínica de depresión entre ambas visitas. Existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Del mismo modo, se observa cómo es 8,7 veces más frecuente ser anhedónico en visita final si el paciente presentaba un menor cambio en la diferencia entre la dimensión total final/basal ajustada a la variable anhedonia basal. Siendo la diferencia estadísticamente significativa.

En resumen, los modelos expuestos incluyen sólo dos variables debido al número de anhedónicos en visita final (n=14). A pesar de ello, el tercer modelo explica casi el 40% de la variabilidad de ser anhedónico en visita final, que denota la importancia de estas dos variables.

Las dos variables introducidas en el tercer modelo fueron anhedonia en visita basal y el cambio en la dimensión total entre visita basal y final.

La medida de efecto de cada una de estas variables (ajustada la una a la otra) fueron: Anhedonia Basal → OR: 24,35 (IC 95%: 2,4 a 249,4).

Dimensión Total Basal-Final → OR: 8,75 (IC 95%: 1,78 a 43,06).

DISCUSIÓN



6. DISCUSIÓN

Se considera necesario una reflexión previa al desarrollo de la discusión.

Si nos quedásemos con los resultados de las dimensiones CET-DE en visita basal y final como muestra la figura 15, los interpretaríamos como de buena evolución y mejoría en todas las dimensiones de este cuestionario. Además, se observa tanto en visita basal como la final el mismo esquema clínico: DII>DI>DIV>DIII. Todos los pacientes se muestran sobretodo anérgicos, en segundo lugar con mayor humor depresivo, seguido de alteración del ciclo circadiano y, por último está afectada la incomunicación.

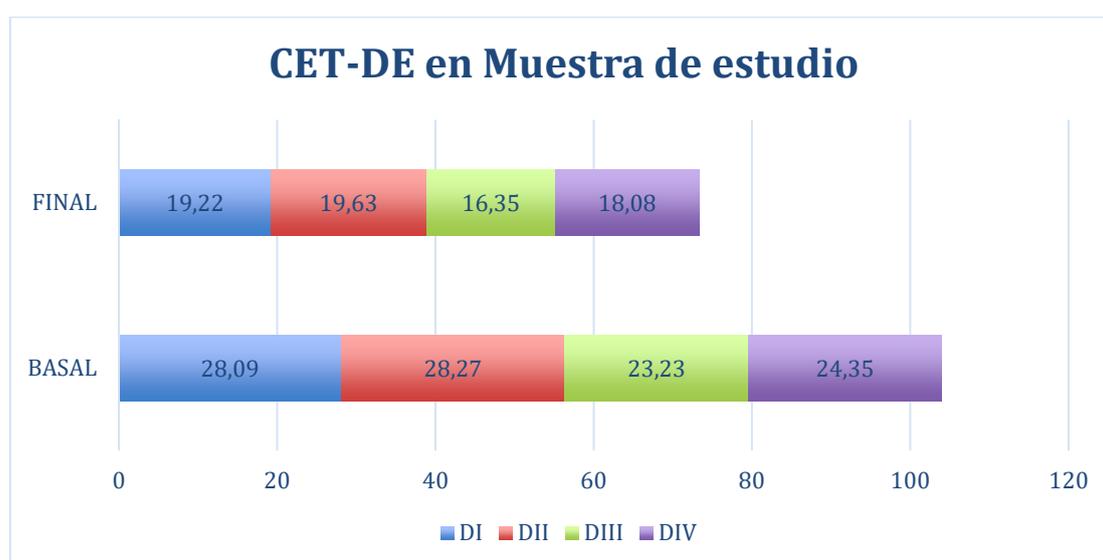


Figura 15. Muestra de estudio CETDE EN VISITA BASAL Y FINAL $p < 0,05$

Sin embargo, sabemos por los resultados obtenidos del estudio, que estos síntomas enmascaran de alguna manera el rasgo de anhedonia que tanta importancia tiene para valorar la patología final y el pronóstico de la enfermedad.

Ya en 1992, Roff Carballo⁶⁴ señalaba que, a primera vista, parece que anhedonia quiere decir lo mismo que depresión. Decía que únicamente un 20% de los enfermos diagnosticados de depresión tenían anhedonia, cifra que queda infravalorada frente a nuestro estudio, en el que aparece un total del 66% de

anhedónicos en la visita basal y un 29% de anhedónicos en la visita final, siendo estos pacientes, al igual que dice Carballo, más graves y más resistentes a la medicación.

Esta reflexión nos permite adentrarnos en cada uno de los apartados de la discusión.

6.1 ASPECTOS METODOLÓGICOS. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.

En todo trabajo de investigación es importante hacer un análisis sobre las fortalezas y limitaciones del mismo.

En este caso se trata de un estudio descriptivo, que servirá de base para la realización de futuros estudios analíticos. El carácter prospectivo del estudio es una fortaleza de esta tesis doctoral.

Supone una limitación no haber alcanzado el tamaño muestral ideal pero, aun así, los resultados han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, lo que enriquece su valor.

Hay que considerar que todos los datos fueron recogidos por la doctoranda exclusivamente, lo cual asegura homogeneidad de criterios y evita sesgos derivados de la recogida de información por diferentes personas, teniendo en cuenta que la información psicopatológica es muy vulnerable al número de receptores de información.

Este trabajo es uno de los pocos que aúna los conceptos psicopatológicos teóricos con la realidad de la práctica clínica habitual en un hospital de tercer nivel. Solo se ha encontrado un trabajo parecido a éste realizado en 2004 por Buckner¹⁷⁹, siendo el primer estudio que examinó exhaustivamente los diferentes patrones de los síntomas depresivos en ausencia o presencia de anhedonia, pero sin utilizar el “*gold standard*” (SHAPS).

A nuestro estudio le hace diferente y único valorar la presencia de anhedonia al inicio y al final del mismo, y es el único encontrado que ha utilizado el cuestionario CET-DE para evaluar los síntomas depresivos.

Igualmente se diferencia de otros en que, a través de una regresión logística, se han buscado variables clínicas que expliquen el estado de ser anhedónico tras seis meses de evolución de la enfermedad a partir de la visita basal. La mayoría de las revisiones estudiadas, como se puede ver en la revisión sistemática de Cao¹⁸⁰, solo alcanzan por debajo de los tres meses de seguimiento.

En la literatura recogida se han encontrado escasos trabajos que valoren la anhedonia en la depresión con escalas de alta potencia descriptivas del ámbito psicopatológico. Nos encontramos con un término novedoso que comienza a ser relevante a partir de 2012, cuando se introduce el término **anhedonia** en el MeSH de las bases de datos bibliográficas. Esto hace que los investigadores hayan tenido que acentuar el rigor metodológico, no habiéndose utilizado instrumentos suficientes hasta el momento actual.

Otra fortaleza, es el uso de escalas validadas muy descriptivas y pormenorizadas, lo cual permite un análisis exhaustivo de la psicopatología con un valor predictivo muy elevado, que abarca el concepto amplio de anhedonia por el que abogan muchos autores. Con Romer Thomsen²³ y Nancy Ho⁴, compartimos la opinión de que es muy difícil concebir la anhedonia como un proceso unitario que solo se manifieste en la incapacidad para sentir placer.

Estudios realizados en la década de los 90 por Olivares⁵⁸ y Snaith⁴⁹, entre otros, apuntaban que era necesario encontrar consenso y una definición exacta de anhedonia que no diera lugar a confusión en el mundo de la psiquiatría. Solo así sería posible encontrar una relación psicopatológica de la anhedonia. Sin embargo, en poco tiempo se afirmó que el concepto de anhedonia era más amplio y heterogéneo, pasando a aceptar la posibilidad de diferentes tipos de anhedonia como refieren Romer Thomsen²³ y De Fruyt¹⁸¹. Todo ello hace más necesario el uso de instrumentos validados cuando se estudia este término de incapacidad hedónica.

En el presente estudio se ha optado por usar el “*gold standard*”, que es la SHAPS como señalan Rizvi y cols.¹⁵ Esta escala se acompaña del cuestionario CET-DE, muy descriptivo psicopatológicamente junto otras escalas: CGI y EVA Modificada.

6.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

De los 60 pacientes que se reclutaron, 48 completaron las dos visitas y, con arreglo a lo esperado, el 20% de la muestra (n=10) fueron casos perdidos.

Se trata de una población muy homogénea en edad y características sociodemográficas. Hay más mujeres que hombres, dato que coincide con la prevalencia de la depresión en España, donde es dos veces más frecuente en las mujeres¹⁸².

Se ha desarrollado un muestreo no probabilístico consecutivo sin diferencias significativas de las variables sociodemográficas en relación a la población general, lo cual permite suponer que los resultados obtenidos se podrían extrapolar a la población general.

Es conocido que en los trastornos depresivos son muy frecuentes los abandonos del tratamiento y seguimiento, coincidiendo éstos en su mayoría con los de mayor gravedad. Los casos perdidos no se diferencian de la muestra estudio en cuanto a los datos sociodemográficos ni antecedentes. Sin embargo, puntúan más alto en el cuestionario CET-DE y en todas las escalas, lo que pone de relevancia la mayor gravedad de los mismos. (Figuras 16 y 17).

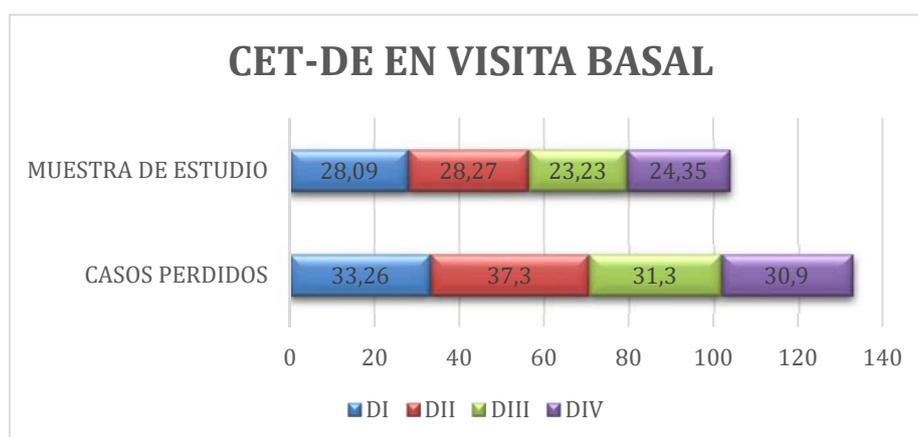


Figura 16. CET-DE en Visita Basal: en Muestra de Estudio y de Casos Perdidos: obsérvese la mayor gravedad de los casos perdidos.

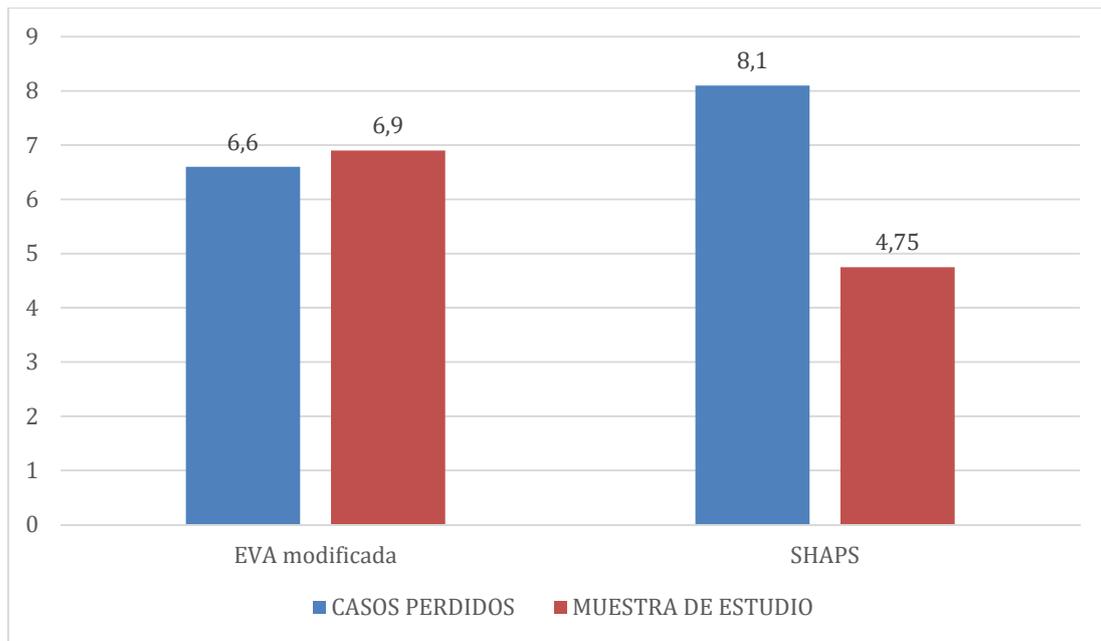


Figura 17. Comparativa de EVA Modificada y SHAPS en Casos Perdidos y Muestra de Estudio

Por ultimo señalar que el 70% de los pacientes recogidos en la muestra acuden sin diagnóstico ni tratamiento previo, lo cual da más pureza al estudio.

6.3 ANHEDONIA EN RELACIÓN CON LOS DEMÁS SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN

Desde el DSM-III (APA 1980), la anhedonia, es un requisito necesario para el diagnóstico de Depresión Mayor, siendo los trabajos de Klein⁵³ los que han influido en la categorización de estos trastornos afectivos. Posteriormente, en el DSM-III-R pierde cierta preponderancia, aunque sigue siendo un importante requisito diagnóstico. En la actualidad, la anhedonia vuelve a considerarse uno de los criterios mayores para el diagnóstico de Depresión Mayor, tanto en el DSM5 como en la CIE10.

Llama la atención que, siendo en muchas circunstancias la anhedonia un síntoma y requisito necesario en el diagnóstico de la depresión, su valoración se reduzca a una sola pregunta en los diversos cuestionarios autoaplicados de evaluación de la depresión (HAMILTON, MONTGOMERY- ASBERG, BECK, PHQ, ZUNG, RASKIN, GOLDBERG, BECH-RAFAELSEN, CET-DE). En relación a esto, Olivares⁵⁸ afirma que los cuestionarios de los que se dispone para medir la anhedonia en la depresión no son útiles para propósitos diagnósticos. Se puede decir que estas escalas de depresión valoran escasamente la anhedonia que puede ser subestimada. Estamos

de acuerdo con Koen Demyttenaere y cols.¹⁸³, cuando dicen que la anhedonia ocupa muy poco espacio en todos los cuestionarios que evalúan la depresión, y esto puede ser explicado porque todos ellos fueron publicados mucho antes de introducir el DSM-III (1980). En nuestro trabajo se utiliza el cuestionario CET-DE y, aunque a través de 63 preguntas explora en profundidad el cuadro depresivo, solo introduce una pregunta sobre la anhedonia: “*¿nota falta de placer o alegría?*”, que la ubica en la dimensión I (humor depresivo), mientras que en nuestros resultados la anhedonia está más relacionada con la dimensión II (anergia) y menos con la dimensión I (humor depresivo¹⁸⁴).

Por ello, coincidiendo con la opinión de Rizvi y cols⁷¹, pensamos que la anhedonia debe estudiarse más en profundidad mediante escalas específicas como la SHAPS. Ésta es la que se ha incluido en el estudio para poder explorar la anhedonia a través de las 14 preguntas que dedican a valorar la cantidad de placer que experimenta el paciente en diferentes actividades del día a día.

Martin Trostheim¹⁸⁵ en 2020, en un metaanálisis de 168 estudios que recogen 16500 participantes, observa la importancia de la anhedonia en el grupo de sintomatología depresiva comparada con otros grupos de dolor crónico-Parkinson, y con otro grupo de voluntarios sanos (figura 18). *Este autor, señala que el grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor no siente placer en una media de 6 de los 14 ítems de la escala SHAPS, mientras que el grupo de enfermedad neurológica, presenta una media de menos de 3 ítems, y el grupo sano sólo siente discapacidad para el placer en 1 ítem.*

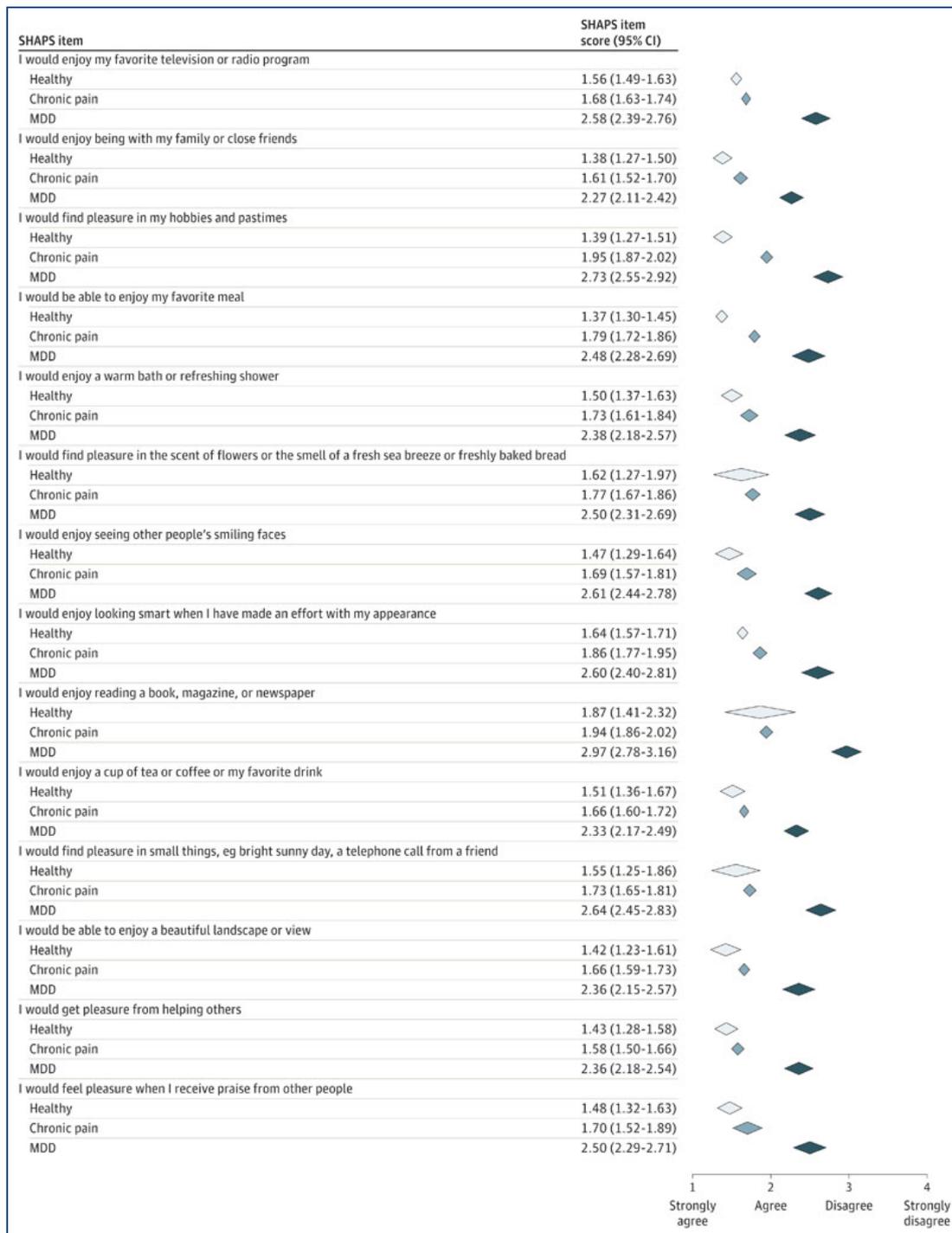


Figura 18. Exploratory Item-Level Meta-analysis (tomada de Martin Trostheim¹⁸⁵)

Queda de manifiesto en la figura 18, la importancia que tiene la anhedonia en la depresión. Los pacientes depresivos puntúan más alto en anhedonia frente a los otros pacientes neurológicos y a los voluntarios sanos. Igualmente, se evidencia que cuando el cuadro depresivo cede, remite la anhedonia. Este dato coincide con lo

obtenido por nosotros de que **los pacientes que mejoran completamente al final no tienen anhedonia.**

Pelizza y Ferrari¹⁸⁶ no encuentran diferencias estadísticamente significativas de la sintomatología depresiva en relación con variables como sexo, estado civil, edad, ocupación, nivel de estudios y tipo-dosis de medicación. Sin embargo, *sí detectan niveles más altos de clínica depresiva cuando la anhedonia está presente*, con significación estadística. Nosotros igualmente, hemos encontrado que las dimensiones del CET-DE no variaban en función del sexo u otras variables estudiadas pero al tener en cuenta si hay o no anhedonia, sí aparecen características clínicas diferentes, tanto en la visita basal como en la final, e igualmente en los casos perdidos. **La anhedonia está relacionada con puntuaciones más altas en el CET-DE (Tabla 22) en todas las dimensiones, y fundamentalmente en la DII o anergia, siendo ésta la más afectada.**

Como se observa en la figura 19, **en el inicio (visita basal)** el esquema clínico de los **pacientes con anhedonia** es **DII>DI>DIII=DIV** mientras que en los **pacientes sin anhedonia** es **DI>DIV>DII>DIII**. Esto quiere decir que las características clínicas de los pacientes son diferentes según sean anedónicos o no en la visita basal:

- ***Los anhedónicos son más anérgicos o inhibidos, se comunican peor y la clínica es intensa, pero los biorritmos están más conservados.-***
- ***En los no anhedónicos, la clínica es menos intensa y presentan más tristeza (humor depresivo), estando menos afectada la sociabilidad.***

El utilizar el cuestionario CET-DE y comparar las diferentes dimensiones es lo que más diferencia este estudio de otros. Además, los resultados de este cuestionario se han relacionado con la SHAPS no solo al inicio, sino también al final del estudio. Tras realizar búsquedas bibliográficas, no se ha encontrado ninguna referencia al respecto.

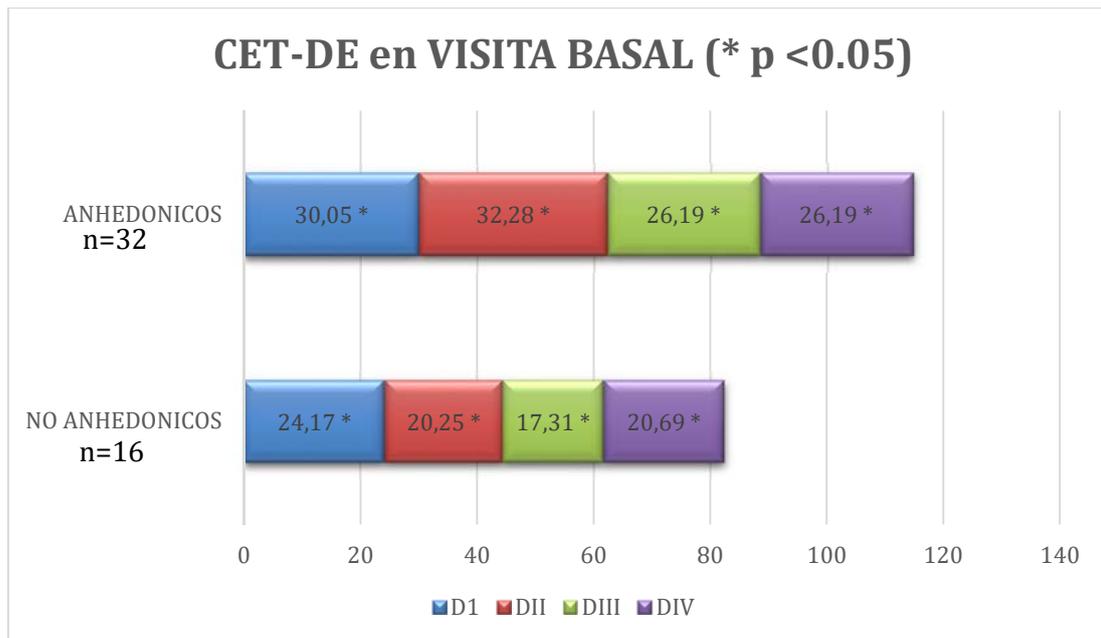


Figura 19. Muestra de estudio. CET-DE en Visita Basal

Cuando evaluamos la anhedonia en la visita final, la estructura es la misma para los pacientes anhedónicos y no anhedonicos **DII>DI>DIV>DIII** con una sola diferencia, que la intensidad de los síntomas es mayor en los pacientes con anhedonia (figura 20).

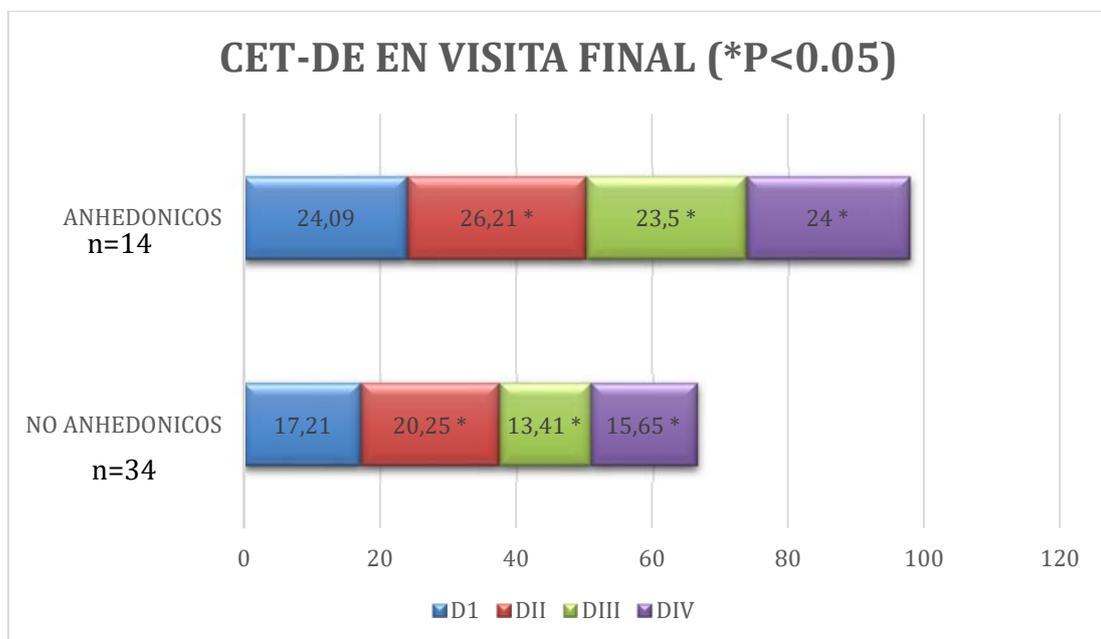


Figura 20. Muestra de estudio. CET-DE en visita final.

Los anhedónicos al final del estudio tienen la misma estructura clínica que al principio (son anérgicos y tristes) y casi con la misma intensidad, a diferencia del grupo de no anhedónicos, que mejora tras la intervención del psiquiatra.

Este hecho concuerda con autores como Cao¹⁸⁰, De Fruyt¹⁸¹, Trostheim¹⁸⁵, Di Giannantonio¹⁸⁷ y Ducasse¹⁸⁸, que afirman que los anhedónicos no mejoran o son de difícil tratamiento. De la misma manera en nuestro estudio, éstos son los que persisten con clínica más depresiva. Aquí se abre la discusión de si la gravedad de la enfermedad depresiva y su evolución, dependen o no de la existencia de anhedonia. **En nuestro caso está claramente relacionado.**

6.4 PERCEPCIÓN SUBJETIVA DEL PACIENTE VS PERCEPCION DEL PROFESIONAL Y SU RELACION CON ANHEDONIA

Zimmerman¹⁸⁹ refiere que el médico generalista, al evaluar el malestar que experimenta el paciente, es capaz de cuantificar la gravedad del mismo, aunque a veces lo que es relevante para el paciente no coincide con lo que es relevante para el médico. En la evaluación psiquiátrica ocurre el mismo fenómeno. En nuestro estudio cuando el paciente se siente mal, el clínico también lo identifica como grave. Tanto en la visita basal como la visita final, la EVA Modificada, que mide el sufrimiento del paciente, y la CGI están relacionadas. Es decir, **si el paciente subjetivamente se encuentra mal, la percepción de gravedad del psiquiatra también es alta.**

Ahora bien, cuando identificamos la anhedonia a través de la SHAPS la situación cambia. En el momento del diagnóstico (**visita basal**) no existe diferencias estadísticamente significativas ente la CGI- gravedad y EVA Modificada entre anhedónicos y no anhedónicos lo que se traduce en que, en el caso de la EVA Modificada, el paciente anhedónico subjetivamente se siente igual de mal que el paciente no anhedónico, aunque los anhedónicos puntúan más alto en el CET-DE. **Esto es debido a que el conjunto de todos los síntomas depresivos están enmascarando el síntoma de anhedonia.**

Otro factor a considerar en la explicación de por qué, al inicio, los pacientes anhedónicos no se sienten peor que los no anhedónicos, es la existencia de una

estructura previa caracterial como refieren algunos autores. Así, Meehl¹⁹⁰ indica que la anhedonia debe considerarse un rasgo permanente constitucional que “*se transmite genéticamente*”, que precede y causa una depresión endógena. Loas¹⁹¹ propone igualmente que la anhedonia se debe a una *predisposición genética* que supone una “vulnerabilidad al modelo de depresión”, en el que, unida a un tipo de personalidad con dificultad en las relaciones sociales, facilita la Depresión Mayor. En esta misma línea están Akiskal y Weise¹⁹², en el sentido de que se podría tratar de un rasgo de personalidad que predispone a la depresión.

En el caso de la CGI, el profesional tiende a no clasificar dentro de los más graves a los pacientes anhedónicos que, recordamos, puntúan más alto en el CET-DE. El psiquiatra da más peso a toda la semiología depresiva al ser estos síntomas más evidentes, lo que **hace necesario una búsqueda proactiva de la anhedonia**. Por ello, estando totalmente de acuerdo con Martinotti¹⁹³ y Rizvi¹³⁵, se utiliza en este estudio la escala SHAPS de forma sistemática.

Cuando la anhedonia aparece en la **visita final**, los pacientes anhedónicos se sienten (EVA Modificada) claramente peor que los no anhedónicos, al contrario de lo que ocurría en la visita basal, donde la florida clínica depresiva ocultaba la anhedonia. **Ahora esta anhedonia sí se relaciona con un mayor sufrimiento de los pacientes.**

Mediante la **impresión clínica global (CGI) en la visita final**, no es posible de identificar la gravedad de estos pacientes a pesar de que los anhedónicos son más graves según el CET-DE y la CGI gravedad es más alta. Estamos ante el mismo fenómeno de mayor permisividad del clínico frente a este síntoma, fenómeno también descrito por Demyttenaere¹⁸³.

Por tanto, a esta población de anhedónicos que se siente peor (EVA Modificada) en la visita final, el psiquiatra difícilmente la identifica como grave, lo que puede ser debido a que éste de más importancia a la mejoría de la clínica depresiva que al síntoma residual, que queda oculto inicialmente. De nuevo, los elementos anhedónicos que afectan al paciente están subestimados por el profesional. La mejoría que visualizamos no permite poner de relieve la importancia

de la anhedonia, a no ser que se explore este síntoma de forma amplia y consciente. Esto reafirma la necesidad de que este síntoma cardinal diagnóstico, no pueda limitarse a una sola frase de “*si usted siente placer*”, sino que se debería llegar a explorarlo de manera sistemática más ampliamente.

Cuando la anhedonia está presente en la visita final se evidencia que estos pacientes no han mejorado con el tratamiento farmacológico o psicológico tal y como está recogido en la literatura, y puesto de manifiesto en el metaanálisis de Trostheim¹⁸⁵.

En nuestro estudio hemos observado que **los anhedónicos en visita final** ya lo eran en la visita basal. Akiskal y Weise ¹⁹² consideran que es «*un estado crónico de anhedonia, tan crónico que podría ser considerado un tipo de personalidad*», o bien podría tratarse de una anhedonia residual que sería la esencia de la distimia.

6.5. ANHEDONIA RESIDUAL COMO INDICATIVO PRONÓSTICO

De los 48 pacientes que completan la visita basal y final, 14 (29%) presentan anhedonia al final del estudio.

Al observar la evolución de los pacientes anhedónicos y no anhedónicos se constata que los pacientes no anhedónicos disminuyen la puntuación en todas las dimensiones CET-DE de forma significativa. Sin embargo, no ocurre en el grupo de anhedónicos, donde las dimensiones CET-DE mejoran muy discretamente, no descartándose que estas diferencias sean debidas al azar. (Figura 21).

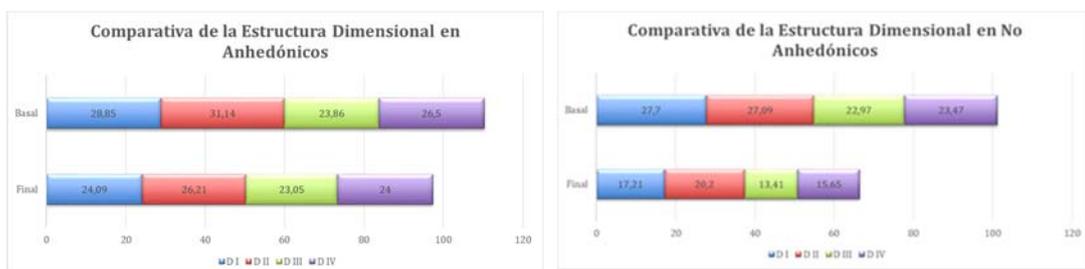


Figura 21. Comparativa del Cuestionario CET-DE en pacientes no anhedónicos y anhedónicos en la visita basal y final

En esta línea Geschwind¹⁹⁴ señala que cambios tempranos en la escala de Hamilton en emociones positivas (energía, satisfacción, fuerza, alegría etc.) sería un buen predictor de respuesta al tratamiento farmacológico y por tanto, un indicador de buen pronóstico. Este grupo que responde positivamente corresponde en nuestro estudio al subgrupo de pacientes no anhedónicos.

Como ya señalan Buckner¹⁷⁹ (2008), Ho y Summers⁴ (2013), la anhedonia es resistente al tratamiento farmacológico de primera línea.

La asociación de la presencia de anhedonia y mala evolución de los síntomas apoya la presencia de mal pronóstico para los pacientes que presentan anhedonia después del tratamiento en el tiempo estimado.

Para Klein¹⁵⁸ el rasgo anhedónico era clave en los trastornos depresivos. Así, las depresiones «anhedónicas», por decirlo de algún modo, tendrían una respuesta más favorable a los tricíclicos.

Nosotros, del mismo modo, observamos que el grupo de pacientes depresivos anhedónicos en la visita final (14 pacientes) no han respondido al tratamiento tras la intervención psiquiátrica. Esto supone que el 44% de los pacientes con depresión “anhedónica” en visita inicial, lo eran en la final. **El grupo de pacientes que se mantienen anhedónicos desde el principio configuran un grupo singular.**

Dado que hay anhedonias que permanecen como tales, surge la pregunta de si estamos ante diferentes tipos de anhedonia, como ya señalaron algunos autores como Olivares y Berrios¹⁶ que diferenciaron entre “*anhedonia física versus social y, anticipatoria versus consumatoria*”. Posteriormente en 2015, Romer Thomsen²³ señala que, la anhedonia es más que un síntoma unitario de incapacidad de experimentar placer, sino que se trata de un síntoma más complejo en el que estarían involucrados procesos psicológicos y del comportamiento, como el gusto, aprendizaje y deseo. Nosotros también apoyamos esta hipótesis, al pensar que hay diferentes tipos de anhedonia que responden de forma diferente al tratamiento.

De todo lo anterior, **se podría considerar que la anhedonia es algo más que solo un síntoma y, plantear si podría tratarse, en ocasiones, de un síndrome**, tal y como proponen Bonanni y cols.¹⁹⁵, que dicen que la anhedonia puede considerarse como un estado (síndrome) o un rasgo (síntoma).

En los resultados de este trabajo, se ha obtenido que la presencia de anhedonia confiere mayor gravedad a la enfermedad así como más resistencia al tratamiento convencional, por lo que **nos cuestionamos si el mal pronóstico de ese grupo de pacientes con depresión que no responden al tratamiento, se explica por la existencia de anhedonia residual.**

Otro factor de riesgo de esa anhedonia residual o anhedonia mantenida en el tiempo, es el estudiado por los autores Bonanni y cols.¹⁹⁵ que en 2019, escriben un artículo en el que se preguntan si *“puede ser considerada la anhedonia un factor de riesgo del suicidio”*. Concluyen que se encuentra una relación positiva entre anhedonia y suicidio para pacientes con trastornos afectivos. Consideran que, si la anhedonia persiste como un **estado** dentro del trastorno psiquiátrico depresivo, puede considerarse un riesgo de suicidio. Si se presenta como un **síntoma** asociado a la depresión no se considera riesgo de suicidio o es de muy bajo riesgo.

Otros autores como Ducasse y cols.¹⁸⁸ 2017, realizan un estudio de la existencia de anhedonia en un grupo de pacientes con ideas autolíticas frente a otro grupo sin ideas autolíticas, y concluyen que el nivel de anhedonia es alto para aquellos que presentan ideas de suicidio independientemente de la existencia de Trastorno Depresivo (diferencia de media de 0,57 $p < 0,001$ 95% IC 0,37 a 0,79). Sin embargo, en la revisión sistemática de Bonanni y cols.¹⁹⁵, concluyen que la asociación de la anhedonia y el riesgo de suicidio son altas en pacientes con depresión.

Por otro lado, Winer y cols.¹⁹⁶, en 2019 han demostrado que la ketamina ha mejorado los síntomas depresivos incluyendo la anhedonia y las ideas de suicidio tras pocas horas de administración.

Esto abre una puerta a la investigación sobre la importancia del riesgo suicida y su relación con la anhedonia como síntoma residual. Por ello es necesario explorar

la anhedonia en todos los pacientes depresivos tanto al inicio del diagnóstico como en su evolución para detectarla y poder prevenir este riesgo.

Una de las causas de la presencia de anhedonia residual es la falta de respuesta al tratamiento. De esta manera algunos autores como Wang, Leri y Rizvi⁷² refieren que la existencia de anhedonia en la Depresión Mayor es un síntoma inadecuadamente tratado con antidepresivos convencionales. Y, de nuevo como Rizvi, Lambert y Kennedy⁷¹ (2018), hacen referencia a que la presencia de síntomas residuales se puede explicar tras no ser tratada adecuadamente la anhedonia.

Por todo ello, se plantea que la anhedonia cuando persiste en el tiempo o se hace residual, podría dejar de ser sólo un síntoma para convertirse en un síndrome.

6.6. ESPECTATIVAS FUTURAS

Tras estudiar la anhedonia en profundidad, hemos podido observar que **la palabra anhedonia abarca más que un solo síntoma dentro del trastorno depresivo.**

Está claro que tiene mucho más peso tal y como mencionan De Fruyt y cols.¹⁸¹ en un artículo de revisión sobre la anhedonia en la depresión, en el que afirman que se trata de un concepto más complejo sin límites claros, lo que confirma que es un concepto que se encuentra en continua evolución. **Sería tarea de un comité de expertos abordar la anhedonia como un síndrome más complejo y no como una entidad única.**

Este trabajo pone de relieve que la psicopatología sigue siendo, en psiquiatría, una herramienta fundamental para el estudio de las enfermedades mentales, como es la depresión.

Si se hiciera una búsqueda de la anhedonia en los pacientes al inicio de la enfermedad depresiva, se podría encontrar un estado anhedónico del paciente que no se objetiva a simple vista en el reconocimiento habitual, en el que la anhedonia se explora como un síntoma más.

Por ello y a partir de ahora, se tiene que **plantear en nuestra práctica clínica diaria la importancia de explorar la anhedonia con la SHAPS** considerándose ésta, en el momento actual, la escala “*gold standard*”^{15,179}.

Sin embargo, vista la complejidad de la anhedonia, nos planteamos si a corto plazo la SHAPS puede quedarse insuficiente para valorar en profundidad la anhedonia.

A todo lo anterior, Rizvi¹⁵ añade en 2017 que como la SHAPS se centra en valorar el placer consumado, cuestiona la necesidad de desarrollar de cara al futuro un baremo que tenga igualmente en cuenta el deseo, la motivación, el esfuerzo y el placer en la anhedonia.

En los últimos cinco años la anhedonia está adquiriendo protagonismo y desarrollando un amplio campo de investigación. Por tanto, a partir de este estudio se podrían abordar diferentes ámbitos como las depresiones refractarias, la anhedonia en los pacientes con ideas o intentos autolíticos, y el tratamiento con fármacos de última generación como la esketamina¹⁷³

Está claro que desde que Ribot² en 1896 acuña el neologismo de anhedonia para definir “la falta de placer”, muchos autores citados a lo largo de este estudio, han contemplado una evolución del concepto de anhedonia. Por tanto, adquirimos el compromiso de sumarnos a ellos y aportar nuestras conclusiones a la comunidad científica.

Por último, queremos destacar la vital importancia de conocer si nuestros enfermos depresivos tienen o no anhedonia.

La anhedonia como reto en el siglo XXI, afecta no solo a los clínicos (que deben evaluarla en sus pacientes depresivos tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento), sino también a los investigadores que deberán rediseñar los instrumentos actualmente en uso.

CONCLUSIONES

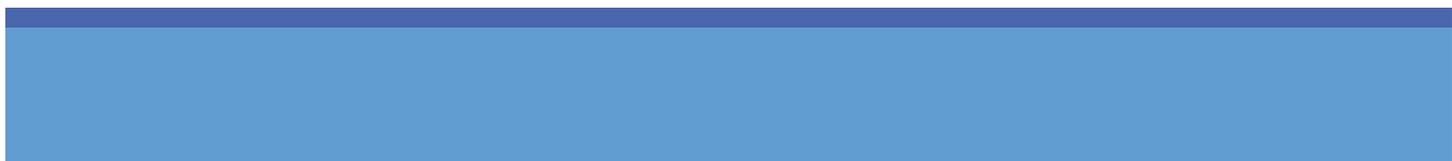


7. CONCLUSIONES

- 1.- La anhedonia es un síntoma de gran relevancia clínica en los trastornos afectivos, que condiciona su evolución, respuesta terapéutica y pronóstico.
- 2.- La anhedonia se consolida como un concepto complejo que requiere instrumentos específicos para su estudio.
- 3.- La semiología depresiva, cualitativa y cuantitativamente, es diferente en los pacientes con anhedonia.
- 4.- Los pacientes depresivos que presentan anhedonia son más graves, independientemente del momento de su evaluación.
- 5.- La anhedonia está más relacionada con la dimensión II (anergia) y menos con la dimensión I (Humor depresivo).
- 6.- Es mucho más frecuente ser anhedónico en visita final si la anhedonia está presente en la visita inicial, independientemente de la existencia de mejoría clínica (según CET-DE).
- 7.- La ausencia de mejoría clínica se asocia con mucha frecuencia a la persistencia de anhedonia residual.
- 8.- Los pacientes depresivos con anhedonia responden peor a la intervención psiquiátrica convencional.
- 9.- La anhedonia es el componente que caracteriza los síntomas residuales de la depresión, siendo un factor de mal pronóstico.
- 10.- La anhedonia residual puede estar relacionada con elementos estructurales de la personalidad.
- 11.- En el momento del diagnóstico, la presencia de sintomatología depresiva intensa enmascara con frecuencia la anhedonia, no siendo ésta percibida por el paciente ni observada por la impresión diagnóstica del clínico.

12.- Tras la intervención terapéutica, el psiquiatra visualiza la mejoría clínica del paciente depresivo, subestimando la presencia de anhedonia.

ANEXOS



8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

<p>DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DEL PARTICIPANTE:</p> <p>PACIENTE CÓDIGO:</p> <p>FECHA</p> <p>FIRMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO: SI / NO</p>
<p><u>VISITA 1.- (primer día)</u></p> <p>FECHA DE NACIMIENTO ____/____/____</p> <p>Sexo:</p> <p><input type="checkbox"/> Hombre</p> <p><input type="checkbox"/> Mujer</p> <p>Estado civil:</p> <p><input type="checkbox"/> Soltero</p> <p><input type="checkbox"/> Casado</p> <p><input type="checkbox"/> En pareja</p> <p><input type="checkbox"/> Separado, divorciado</p> <p><input type="checkbox"/> Viudo</p> <p><input type="checkbox"/> Otros. Especificar</p> <p>País de Origen</p> <p>Convivencia (enumerar con quien convive):</p> <p><input type="checkbox"/> Solo</p> <p><input type="checkbox"/> Con cónyuge o pareja</p> <p><input type="checkbox"/> Con pareja e hijos</p> <p><input type="checkbox"/> Con pareja e hijos y uno o ambos padres</p> <p><input type="checkbox"/> Con sus padres</p> <p><input type="checkbox"/> Con hijos</p> <p><input type="checkbox"/> Amigos</p> <p><input type="checkbox"/> Instituciones/Pensiones/Residencias</p> <p><input type="checkbox"/> Otros. Especificar</p>

Nivel de estudios alcanzado:

1. EGB o Primaria
2. BUP o ESO
3. COU o Bachiller
4. Formación Profesional de Grado Medio
5. Educación Superior (Licenciado o Grado)
6. Sin estudios
7. Otros. Especificar

Situación laboral:

- En activo
- De baja laboral
- Jubilado
- Desempleado
- Prejubilado/Reserva
- Otros. Especificar

Antecedentes Personales:

- Enfermedades Previas. Especificar
- Enfermedades Actuales. Especificar

Antecedentes Psiquiátricos

- Enfermedades Psiquiátricas Previas
- Enfermedad Psiquiátrica Actual. Fecha de inicio de los primeros síntomas.

Consumo de tóxicos:

1. SI
2. NO
3. Ex-consumidor.. DE QUÉ

SI:

- a. TABACO (cantidad por día)
- b. ALCOHOL (cantidad por día)
- c. DROGAS:
 - CANNABIS (cantidad por semana)
 - COCAÍNA (cantidad por semana)
 - OPIOIDES (cantidad por semana)
 - Otros:

Procedencia:

1. Atención Primaria
2. Consultas del Hospital. Especificar.
3. Otras

Diagnóstico previo a la llegada:

- 1.- Ninguno
- 2.- Trastorno Depresivo Mayor Recidivante (296.3x)
- 3.- Trastorno Distímico (300.4)
- 4.- Trastorno Depresivo no especificado (311)
- 5.- Trastorno Adaptativo con estado de ánimo depresivo (309.0)
- 6.- Trastorno Depresivo Mayor (296.2x)
- 7.- Otras. Especificar

Tratamiento a la llegada**1.- Ninguno****2.- Antidepresivos:**

a) Inhibidos selectivos de la recaptación de serotonina

- Cítalopram
- Escitalopram
- Fluoxetina
- Fluvoxamina
- Sertralina
- Paroxetina
- Bupropión

b) Inhibidor de la recaptación de serotonina+noradrenalina

- Venlafaxina
- Desvenlafaxina
- Duloxetina

c) Agomelatina

d) Vortioxetina

e) Antidepresivos tricíclicos

- Amitriptilina
- Clomipramina
- Doxepina
- Imipramina
- Nortriptilina

f) Antidepresivos heterocíclicos:

- Mianserina
- Mirtazapina
- Trazodone

g) IMAO:

- Moclobemida
- Tranilcipromida
- Fenelzina
- Nialamida

h) Otros. Especificar

3.- Ansiolíticos:

- Acción Corta:

- Alprazolam
- Lorazepam
- Lormetazepam
- Midazolam

- Acción Larga:

- Bromazepam
- Clonazepam
- ClorazepatoDipotásico
- Diazepam
- Flurazepam
- Ketazolam

- Otros. Especificar

4.- Estabilizadores del humor

- Topiramato
- Pregabalina
- Lamotrigina
- Gabapentina
- Litio
- Valproico
- Carbamacepina
- Otros. Especificar

5.-Neurolépticos:

<ul style="list-style-type: none"> - Aripripazol - Risperidona - Quetiapina - Olanzapina - Otros. Especificar
<p>Diagnóstico tras la primera visita:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Trastorno Depresivo Mayor (296.2x) 2.-Trastorno Depresivo Mayor Recidivante (296.3x) 3.- Trastorno Distímico (300.4) 4.- Trastorno Depresivo no especificado (311) 5.- Trastorno Adaptativo con estado de ánimo depresivo (309.0) 6.- Ninguno 7.- Otro <p>Tratamiento en la Primera visita:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Mantenimiento de tratamiento previo 2.- Cambio de dosis y mismo fármaco 3.- Cambio de fármaco: especificar fármaco y dosis 4.- Inicio de tratamiento: especificar fármaco y dosis <p>Psicoterapia sí o no</p>
<p>ESCALAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuestionario Estructural Tetradimensional para el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de la depresión. CET-DE (Alonso Fernández). Heteroaplicado. • Escala de Placer Snaith-Hamilton para Anhedonia. SHAPS Autoaplicado. (poner valor numérico) • Escala de Impresión Clínica Global. Hetroaplicado. (poner valor numérico) • Impresión Clínica subjetiva. Escala Analógica visual (EVA), adaptada a estados depresivos. “¿Cómo de deprimido está? Señálelo”. Autoaplicado. (poner valor numérico)
<p><u>VISITA FINAL. (mes seis)</u></p>

Fecha

ESCALAS

- **Cuestionario Estructural Tetradsimensional para el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de la depresión. CET-DE** (Alonso Fernández). Heteroaplicado.

- **Escala de Placer Snaith-Hamilton para Anhedonia. SHAPS** Autoaplicado.

(poner valor numérico)

- **Escala de Impresión Clínica Global. Hetroaplicado.**

(poner valor numérico)

- **Impresión Clínica subjetiva. Escala Analógica visual (EVA)**, adaptada a estados depresivos. “¿Cómo de deprimido está? Señálelo”. Autoaplicado

(poner valor numérico)

Tratamiento

1.- Mantenimiento de tratamiento previo

2.- Cambio de dosis y mismo fármaco

3.- Cambio de fármaco: especificar fármaco y dosis

- Si hay CAMBIO de fármaco:

1.- POR RECCIONES ADVERSAS. Especificar RAM:

- Fecha inicio RAM
- Fecha fin RAM
- Fecha de fin de tratamiento
- Efecto retirada
- Causa alternativa

2.- POR NO MEJORÍA DE LA CLINICA

8.2. ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO: HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE FIRMA

HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE

Estudio: **“Estudio de anhedonia en pacientes con depresión”**

Investigador:

El Servicio de Psiquiatría del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” le solicita que participe en un estudio de investigación.

Se quieren estudiar los síntomas que presentan la personas con depresión, que se encuentran en seguimiento en las Consultas Externas de este Hospital.

Se le pasarán cuatro escalas, para valorar y cuantificar los síntomas de la esfera afectiva que presentan las personas que padecen depresión. Tardará unos 15 minutos.

Se realizaran en la primera consulta, y se le volverá a requerir la realización de estos mismos a los 6 meses.

Si usted decide participar en este estudio, deberá leer detenidamente y firmar de forma voluntaria el consentimiento informado. Su decisión de participar o no, no le comprometerá a usted ni a sus cuidados médicos posteriores, es decir la supervisión es idéntica participe Usted o no en el estudio. Aún, en el caso que decidiera participar, usted es libre de retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin deterioro de su asistencia clínica posterior.

Su participación en el estudio no le proporcionará un beneficio directo. Sin embargo, los resultados del estudio podrían ayudar a un mejor conocimiento de la enfermedad.

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), los investigadores del estudio, como responsables del fichero (titularidad, Servicio de Psiquiatría H.C.D.), informan de las siguientes consideraciones:

- Los datos de carácter personal que le solicitamos quedarán incorporados a un fichero cuya finalidad será poder identificar a los participantes en el caso de que en el futuro se precisase un seguimiento. Representantes del Comité Ético del hospital y de las autoridades sanitarias españolas podrían tener acceso a sus registros médicos con el fin de controlar la realización del estudio.
- Queda igualmente informado de la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, de sus datos personales, dirigiéndose
- Tanto en los informes del estudio, como en la publicación en revistas biomédicas, en la presentación en Congresos o Reuniones Científicas de los resultados de esta investigación, se mantendrá una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes (LOPD 15/99).
- Si durante el estudio tuviese alguna duda o surgiese algún problema, podría consultar con la Dra. Marta Presa en las Consultas Externas nº3 (Servicio de Psiquiatría, Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla").

Le agradecemos su colaboración en el estudio.

Contacto en caso de dudas/incidencias:

. Teléfono de Consultas Externas: 91 422 21 26.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PARTICIPANTE

Estudio: **“Estudio de anhedonia en pacientes con depresión”**

Yo, (Nombre y Apellidos).....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el/la Dr./Dra.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - cuando quiera.
 - sin tener que dar explicaciones.
 - sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Madrid, a de de 202....

Firma del participante

Firma del Médico

Contacto en caso de dudas/incidencias:

Teléfono de Consultas Externas: 91 422 21 26.

DIMENSION I (HUMOR DEPRESIVO)	Puntuación
1. ¿Nota pesimismo o sensación de amargura?
2. ¿Se siente triste?
3. ¿Nota falta de placer o de alegría?
4. ¿Tiene sentimientos de inquietud, ansiedad, miedo o temor?
5. ¿Tiene muchas ganas de llorar o llora fácilmente?
6. ¿Siente sufrimiento por vivir o le pesa la vida?
7. ¿Se siente enfermo del cuerpo o está pendiente de cómo va su cuerpo?
8. ¿Siente todo el cuerpo pesado, rígido, con ardores o con cualquier otra clase de sensaciones difusas molestas o extrañas?
¿Sufre algún dolor, opresión, ardor, hormigueo u otra sensación molesta localizada?:	
9. En la cabeza, la nuca, el cuello o la cara;
10. En el pecho o la espalda;
11. En el vientre, las nalgas, los genitales o el ano;
12. En los miembros superiores (los brazos) o los miembros inferiores (las piernas)
13. ¿Se nota incapaz para solucionar los problemas habituales de su vida?
14. ¿Se preocupa por cualquier contrariedad o se toma las cosas muy a pecho?
15. ¿Piensa más de lo habitual en problemas económicos o se cree arruinado?
16. ¿Tiene la preocupación de haber hecho algo malo o se siente indigno?
17. ¿Se cree responsable o culpable de sus trastornos actuales?
18. ¿Se siente menos que los demás o inferior a ellos?
19. ¿Cree que lo que le ocurre no tiene arreglo?
20. ¿Cree que no vale la pena vivir o tiene deseos de morir?
21. ¿Ha pensado en quitarse la vida o lo ha intentado? (*)
Suma de las puntuaciones	<input type="text"/>
DIMENSION II (ANERGIA)	
22. ¿Se siente aburrido, desganado o desinteresado por todo?
23. ¿Tiene dificultad para retener las cosas o no puede recordar?
24. ¿Le cuesta pensar o tener ideas?
25. ¿Tiene la sensación de no tener sentimientos?
26. ¿Le cuesta tomar decisiones?
27. ¿Ha disminuido su actividad habitual en los trabajos o en las distracciones?
28. ¿Se pasa en la cama más tiempo de lo habitual?
29. ¿Siente que la cabeza por dentro está como paralizada o vacía?
30. ¿Tiene sequedad de boca?
31. ¿Hace mal las digestiones o tiene náuseas o vómitos?
32. ¿Tiene estreñimiento o diarrea?
33. ¿Se siente agotado o se cansa enseguida?
34. ¿Se encuentra sin deseos o interés para la actividad sexual?
35. ¿Le da vueltas a las cosas o tiene ideas de las que no se puede desligar?
Suma de las puntuaciones	<input type="text"/>
(*) La presencia de una tentativa en el lapso de tiempo abarcado por el cuestionario, se evalúa con 4 puntos.	

DIMENSION III (DISCOMUNICACION)	
36. ¿Tiene algún trastorno de vista o de oído, ajeno a su posible defecto habitual?
37. ¿Ha dejado de alegrarse con las experiencias agradables o con la compañía de los seres queridos?
38. ¿Se aflige por cualquier cosa o está más sensible que antes?
39. ¿Han dejado de afectarle las cosas importantes?
40. ¿Habla menos con su familia o con sus amistades?
41. ¿Se siente solo, aislado o alejado de los demás?...
42. ¿Se siente incomprendido, enfadado o molesto con otras personas?
43. ¿Se siente receloso o desconfiado?
44. ¿Nota algo extraño o cambiado en el ambiente o en el aspecto de las personas?
45. ¿Lee menos los periódicos, ve menos la televisión o escucha menos la radio?
46. ¿Habla preferentemente con los demás de sus trastornos o de su enfermedad?
47. ¿Está menos cariñoso o expresivo, que habitualmente?
48. ¿Le resulta más difícil que antes entender las conversaciones o la televisión?
49. ¿Ha dejado de arreglarse o de vestirse como habitualmente?
Suma de las puntuaciones	<input type="text"/>
DIMENSION IV (RITMOPATIA)	
50. ¿Tarda mucho en quedarse dormido?
51. ¿Se despierta con frecuencia durante la noche o tiene pesadillas durante el sueño?
52. ¿Se despierta antes de lo habitual y ya no puede dormirse?
53. ¿Al despertar se encuentra muy cansado o su momento peor del día es el de despertar?
54. ¿Duerme, en conjunto, más que antes?
55. ¿Se encuentra peor por las mañanas?
56. ¿Está más activo por la noche que por el día?
57. ¿Nota variaciones en su modo de sentirse o en su conducta a lo largo del día?
58. ¿Tiene momentos durante el día en los que se queda medio dormido o traspuesto con una especie de ensueños?
59. ¿Ha perdido apetito o peso?
60. ¿Tiene momentos con sensación de hambre muy fuerte?
61. ¿Se le hacen los días muy largos o tiene la sensación de que el tiempo va muy lento?
62. ¿Piensa más en las cosas del pasado que en las del presente?
63. ¿Ha dejado de tener planes para el futuro?
Suma de las puntuaciones	<input type="text"/>
Pregunta suplementaria para mujeres (ritmopatía):	
¿Tiene trastornos menstruales o empeoran sus molestias actuales durante los días premenstruales o menstruales? (subrayar lo que sea positivo).	

INSTRUCCIONES PARA EL ENTREVISTADOR

Resulta imprescindible repasar la lectura de estas observaciones antes de iniciar la entrevista.

Normas para la presentación del entrevistador:

Se procurará efectuar una toma de contacto cordial con el enfermo en un ambiente adecuado (silencioso y sin interrupciones), durante unos minutos.

Se aprovechará este tiempo para identificarse ante el paciente y exponerle en términos sencillos y claros el objeto de la entrevista, planteándola como una revisión de su estado. A continuación se dará entrada al entrevistado haciéndole una pregunta amplia: «¿Qué es lo que le viene ocurriendo a Vd. en los últimos tiempos?».

Normas para cumplimentar el Cuestionario:

Iniciar esta tarea con la observación siguiente:

«Ahora, para concretar, le voy a realizar una serie de preguntas, y así conoceremos mejor lo que le pasa».

A continuación se comenzará a leer uno a uno los items del cuestionario.

En la lectura se seguirá el orden en el que figuran los items en el cuestionario, manteniendo al alcance de la vista el correspondiente perfil semántico.

En el caso de que el entrevistado tenga dificultades para entender el contenido del item, se ampliará esta exposición con la lectura de algunas expresiones del perfil semántico, hasta obtener una comprensión suficiente.

Se puntuará cada item en razón de la frecuencia e intensidad con arreglo a la Tabla de los «criterios de evaluación».

ESTIMACION FINAL DE LA VALIDEZ DE LA ENTREVISTA A CARGO DEL ENTREVISTADOR

¿Ha colaborado el enfermo de un modo suficiente durante la entrevista?:

Validez de la entrevista

0: Falta de voluntad de colaboración o tendencia a disimular u ocultar los síntomas.

1: Falta de atención a las preguntas o tendencia a simular o exagerar los síntomas.

2: Nivel de colaboración habitual.

8.4. ANEXO 4. ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL (CGI)

Gravedad de la enfermedad (CGI-SI)

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

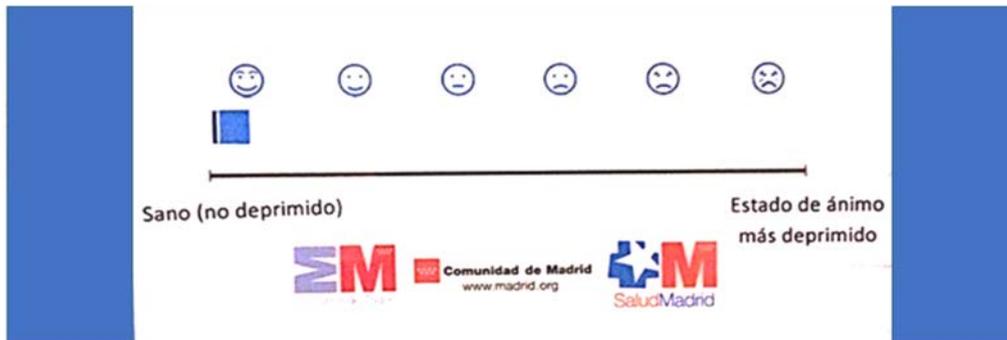
0. No evaluado
1. Normal, no enfermo
2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

Mejoría global (CGI-GI)

Comparado con el estado inicial, ¿cómo se encuentra el paciente en estos momentos? (Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento)

0. No evaluado
1. Mucho mejor
2. Moderadamente mejor
3. Levemente mejor
4. Sin cambios
5. Levemente peor
6. Moderadamente peor
7. Mucho peor

8.6. ANEXO 6. ESCALA EVA MODIFICADA



8.5. ANEXO 5. ESCALA SHAPS

Traducción al español y validación de la Escala de Placer Snaith-Hamilton para Anhedonia (SHAPS)

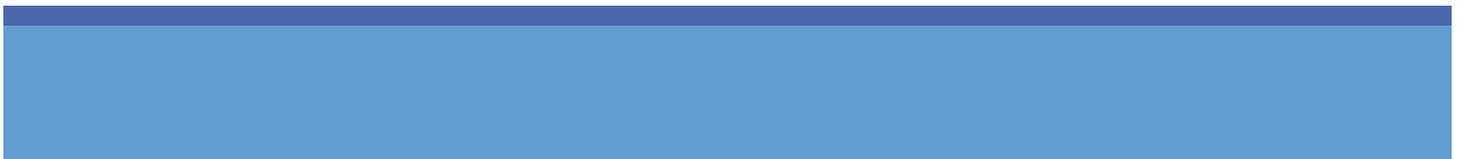
Instrucciones: Este cuestionario está diseñado para evaluar qué tanto ha podido usted experimentar agrado o sensaciones placenteras durante los últimos días.
Es importante que lea completas las oraciones y marque con una "X" la respuesta que mejor lo describa.
La información obtenida servirá para poder conocer mejor su sentir y brindarle el tratamiento más adecuado.

		Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	Disfruto de mi programa favorito de radio o televisión				
2	Disfruto estar con mi familia o amigos				
3	Disfruto mis pasatiempos				
4	Disfruto de mi comida favorita				
5	Disfruto de un baño caliente o refrescante				
6	Me causa placer percibir el aroma de las flores, de la brisa o del pan recién hecho				
7	Disfruto ver a otras personas sonreír				
8	Disfruto el verme bien cuando trato de cuidar mi apariencia				
9	Disfruto leer un libro, una revista o el periódico				
10	Me resulta muy agradable el tomar una taza de café, de té o de mi bebida favorita				
11	Me produce placer el fijarme en pequeños detalles como un día soleado o una llamada telefónica de un amigo				
12	Disfruto un paisaje o una vista hermosa				
13	Disfruto el poder ayudar a otros				
14	Disfruto cuando otras personas me halagan				

Nombre de paciente:.....

Fecha:/...../.....

BIBLIOGRAFÍA



9. BIBLIOGRAFÍA

¹ DSM V Asociación Americana de Psiquiatría, Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5®), 5ª edición. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014.

² Ribot Th. La psychologie des sentiments. Felix Alcan editor. Paris 1925.

³ Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, neurosurgery & psychiatry*.1960; 140:421-4.

⁴ Ho N, Sommers M. Anhedonia, A Concept Analysis. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2013; 27:121–9.

⁵ Calabro RS, Italiano D, Militi D, Bramanti P. Levetiracetam-associated loss of libido and anhedonia. *Epilepsy & Behavior*. 2012; 24(2):283–4.

⁶ Cohen AS, Callaway DA, Najolia GM, Larsen JT, Strauss GP. On “risk”and reward: Investigating state anhedonia in psychometrically defined schizotypy and schizophrenia. *JAbn Psychology*. 2012;121(2):407–15.

⁷ Cohen AS, Couture SM, Blanchard JJ. Neuropsychological functioning and social anhedonia: Three-year follow-up data from a longitudinal community high risk study. *J Psychiatric Res*. 2012;46(7):898–904.

⁸ Komulainen T, Keranen AM, Rasinaho E, Hakko H, Savolainen MJ, Kujari ML,et al. Quitting a weight loss program is associated with anhedonia:Preliminary findings of the Lifestyle Intervention Treatment Evaluation Study in northern Finland. *Int J Circumpolar Health*. 2011;70(1):72–8.

⁹ Lee JS, Park HJ, Chun JW, Seok JH, Park IH, Park B, et al. Neuroanatomical correlates of trait anhedonia in patients with schizophrenia: A voxel- based morphometric study. *Neuroscience Letters*. 2011;489(2):110–4.

- ¹⁰ Light SN, Heller AS, Johnstone T, Kolden GG, Peterson MJ, Kalin NH, et al. Reduced right ventrolateral prefrontal cortex activity while inhibiting positive affect is associated with improvement in hedonic capacity after 8 weeks of antidepressant treatment in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;70(10):962–8.
- ¹¹ Martin EA, Becker TM, Cicero DC, Docherty AR, Kerns JG. Differential associations between schizotypy facets and emotion traits. *Psychiatry Res*. 2011;187(1–2):94–9.
- ¹² Gradin VB, Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Stickle C, Milders M, et al. Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain*. 2011;134(6):1751–64.
- ¹³ Steer RA. Self-reported inability to cry as a symptom of anhedonic depression in outpatients with a major depressive disorder. *Psychological Reports*. 2011;108(3):874–882.
- ¹⁴ Kring AM, Barch DM. 2014; The motivation and pleasure dimension of negative symptoms; neural substrates and behavioral outputs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(5):725-36.
- ¹⁵ Rizvi SJ, Pizzagalli DA, Sproule BA, Kennedy S. Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;21-35.
- ¹⁶ Berrios GE, Olivares JM. The anhedonias: A conceptual history. *Hist Psychiatry*. 1995; 6(24 Pt 4): 453–70.
- ¹⁷ Rodrigo MJ, Leon I, Quinones I, Lage A, Byrne S, Bobes MA. Brain and personality bases of insensitivity to infant cues in neglectful mothers: An event-related potential study. *Dev Psychopathol*. 2011; 23(1):163–76.
- ¹⁸ Soliman A, O'Driscoll GA, Pruessner J, Joobar R, Ditto B, Streicker E, et al. Limbic response to psychosocial stress in schizotypy: A functional magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res*. 2011; 131(1–3):184–91.
- ¹⁹ Blanchard JJ, Collins LM, Aghevli M, Leung WW, Cohen AS. Social anhedonia and schizotypy in a community sample: The Maryland longitudinal study of schizotypy. *Schizophr Bull*. 2011;37(3):587–602.

- ²⁰ Becerril K, Barch D. Influence of emotional processing on working memory in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011; 37(5):1027–38.
- ²¹ Strauss GP, Herbener ES. Patterns of emotional experience in schizophrenia: Differences in emotional response to visual stimuli are associated with clinical presentation and functional outcome. *Schizophr Res.* 2011;128 (1–3):117–23.
- ²² Ritsner MS, Arbitman M, Lisker A. Anhedonia is an important factor of health-related quality-of-life deficit in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199(11):845–53.
- ²³ Romer Thomsen K, Whybrow PC, Kringelbach ML. Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Front Behav Neurosci.* 2015; 11(9):49
- ²⁴ Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in Neurosciences.* 2012;35(1):68–77.
- ²⁴ Compton MT, Frank E. Mental health concerns among Canadian physicians: Results from the 2007–2008 Canadian Physician Health Study. *Comprehensive Psychiatry.* 2011;52(5), 542–47.
- ²⁵ Agrawal A, Nelson EC, Littlefield AK, Bucholz KK, Degenhardt L, Henders AK, et al. Cannabinoid receptor genotype moderation of the effects of childhood physical abuse on anhedonia and depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(7):732–40.
- ²⁶ Rubin DH. Joy returns last: Anhedonia and treatment resistance in depressed adolescents. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry.* 2012;51(4):353–5.
- ²⁷ Shomaker LB, Tanofsky-Kraff M, Zocca JM, Field SE, Drinkard B, Yanovski JA. Depressive symptoms and cardiorespiratory fitness in obese adolescents. *J Adolescent Health.* 2012;50(1):87–92.
- ²⁸ Bedwell JS, Gooding DC, Chan CC, Trachik BJ. Anhedonia in the age of RDoC. *Schizophr. Res.* 2014;160:226–7.
- ²⁹ Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol.* 1976; 85: 374–82.

- ³⁰ Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull.* 2006; 32: 238–45.
- ³¹ Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: ‘liking’, ‘wanting’ and learning. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009;9:65–73.
- ³² Loas G, Pierson A. L’Anhedonie en Psychiatrie:Revue. *Ann Medico-Psychologiques.* 1989;147(7):705-17.
- ³³ Platón. *La República.* Alianza Editorial. Madrid. 2012.
- ³⁴ Aristóteles. *Ética a Nicómaco.* Orbis Editores. Barcelona.1984.
- ³⁵ Esquirol, JE. *Des Maladies Mentales.* Ediciones Frénésie. Colección: “Insania: les introuvables de la psychiatrie. 1838” . Paris. 1989.
- ³⁶ Griesinger W. *Mental pathology and therapeutics.* (Classic Reprint) Editorial. Forgotten Books. Londres. 2015.
- ³⁷ Kendler K. The genealogy of major depression: symptoms and signs of anhedonia from 1880 to 1900. *Mol Psychiatry.* 2017;22:159-53.
- ³⁸ Kraepelin E. *Demencia praecox y parafrenia.* Editorial Polemos. Buenos Aires. 1956.
- ³⁹ Bleuler E. *Demencia precoz o el grupo de las esquizofrenias* Editorial Polemos. Buenos Aires.1960.
- ⁴⁰ Jaspers K. *Psicopatología General.* S.L. Fondo de Cultura Económica de España. México.2014.
- ⁴¹ Freud S. *Introducción al Psicoanálisis.* Alianza Editorial. Madrid. 2011.
- ⁴² Myerson A. *The nervous house wife.* Ed. Createspace Independent Publishing Platform.2015.
- ⁴³ Myerson A. The constitutional anhedonic personality. *Am J Psychiatry.* 1946;102:774-9.
- ⁴⁴ Myerson A. Anhedonia. *Am J Psychiatry.*1923;2:87-103.
- ⁴⁵ Myerson A. Constitutional anhedonia and the social neurosis. *J Nerv Ment Dis.*1944;99:309-312.

- ⁴⁶ Rado S, Daniels G. Changing Concepts for Psychoanalytic Medicine. Nueva York, Grune Stratton, 1956, vol. 2.
- ⁴⁷ Rado S. Theory and Therapy: The theory of schizotypal organization and its application to the treatment of descompensated schizotypal behaviour en Scher SC, Davis HR (eds.), The outpatient treatment of schizophrenia, Nueva York, Grune and Stratton, 1960.
- ⁴⁸ Rado S. Psychoanalysis of behaviour: collected papers. Nueva York, Grune and Strat- ton, 1962, 2 vols.
- ⁴⁹ Snaith RP. Anhedonia: A neglected symptom of psychopathology. Psychological Med. 1993; 23(4):957-66.
- ⁵⁰ Meehl PE. Schizotaxia, schizotypia, schizophrenia. American Psychologist. 1962;17: 827-38.
- ⁵¹ Klein DF. Endogenomorphic depression. A conceptual and terminological revision. Arch Gen Psychiatry. 1974;31:447-54.
- ⁵² Meehl, PE. Primary and secondary hypohedonia. Journal of Abnormal Psychology- 2001;110(1):188–193. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.110.1.188>
- ⁵³ Klein, DF Diagnosis and Drug Treatment o Psychiatric Disorder: Adults and Children. Baltimore, Williams & Wi1kins, 1980.
- ⁵⁴ APA. Meehl, P. E. (1974-1975). Genes and the unchangeable core. Voices: the Art & Science of Psychotherapy, 10(4), 25–35 PsycINFO Database Record.
- ⁵⁵ Meehl PE. Anger, anhedonia and the borderline syndrome. Am J Psychoanalysis. 1975;35:157-61.
- ⁵⁶ Meehl PE. Hedonic capacity ten years later: some clasifications, en Clark DC, Fawcett J (eds.), Anhedonia and affect deficit states, Nueva York, PMA, 1987.
- ⁵⁷ Berrios JM, Markova IS, Olivares JM. Síntomas Mentales: Hacia Una Nueva Meta- Teoría. Psiquiatría Biológica,1995. 2(2): 51-62.

- ⁵⁸ Olivares JM. Psicopatología de los estados de ánimo: Anhedonia. *Informaciones Psiquiátricas*. 2007. Disponible en: http://www.informacionespsiquiatricas.com/anteriores/info_2007/03_189_06.htm
- ⁵⁹ Olivares JM, Berrios GE. The anhedonias: Clinical and neurobiological aspects, *Int J Psychiatry Clin Pract* 1998;2(3):157-71.
- ⁶⁰ Olivares JM . Análisis conceptual y desarrollo de un modelo y un instrumento de medida de la anhedonia. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo. 2003.
- ⁶¹ Clouston TS. *Clinical Lectures on Mental Diseases* Churchill editores. 3ª edición Londres.1892. Disponible en: <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=umn.31951000927089x&view=1up&seq=8>
- ⁶² Freud S. Duelo y melancolía. En Sigmund Freud. *Obras Completas Tomo 14*. Amorrortu editores. Buenos Aires 1993.
- ⁶³ Nelson JC, Charney DS. The symptoms of major depressive illness. *Am J Psychiatry*.1981;138: 1-13.
- ⁶⁴ Rof Carballo J. Anhedonia y alexithymia. *An R Acad Nac Med (Madrid)*. 1992;109(1):149-61; PMID: 1334382.
- ⁶⁵ Fawcett J, Clark DC, Scheftner WA, Hedeker D. Differences Between anhedonic and Normally Hedonic depressive States. *Am J Psychiatry*. 1983; 140(8):1027-30.
- ⁶⁶ Fawcett J, Clark DC, Scheftner WA, Gibbons RD. Assessing anhedonia in psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1983; 40:79–84.
- ⁶⁷ Clark DC, Fawcett J. Anhedonia, hypohedonia an pleasure capacity in major depressive disorders, en Clark DC; Fawcett J (eds.), *Anhedonia and affect deficit states*, Nueva York, PMA.1987: 51-63.
- ⁶⁸ Compton MT, Frank E. Mental health concerns among Canadian physicians: Results from the 2007–2008 Canadian Physician Health Study. *Comprehensive Psychiatry*. 2011;52(5), 542–47.

- ⁶⁹ De Cock ES, Emons WH, Nefs G, Pop VJ, Pouwer F. Dimensionality and scale properties of the Edinburgh Depression Scale (EDS) in patients with type 2 diabetes mellitus: the Dia DDzob study. *BMC Psychiatry*. 2011; 11:141.
- ⁷⁰ Hitsman B, Buka SL, Veluz-Wilkins AK, Mohr D, Niaura R, Gilman SE. Accuracy of a brief screening scale for lifetime major depression in cigarette smokers. *Psychology Addic Behaviors*. 2011;25(3):559–64.
- ⁷¹ Rizvi SJ, Lambert C, Kennedy S. Presentation and Neurobiology of Anhedonia in Mood Disorders: Commonalities and Distinctions. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(2):13
- ⁷² Wang S, Leri F, Rizvi SJ. Anhedonia as a central factor in depression: Neural mechanisms revealed from preclinical to clinical evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 23(110):110289. PMID 33631251.
- ⁷³ Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2011;35:537–55.
- ⁷⁴ Salamone JD, Pardo M, Yohn SE, Lopez-Cruz L, San Miguel N, Correa M. Mesolimbic dopamine and the regulation of motivated behavior. *Curr. Top. Behav. Neurosci*. 2016;27:231-57.
- ⁷⁵ Dichter GS, Kozink RV, McClernon FJ, Smoski MJ. Remitted major depression is characterized by reward network hyperactivation during reward anticipation and hypoactivation during reward outcomes. *J Affect Disord*. 2012; 136(3):1126–34.
- ⁷⁶ Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35(3):537–55.
- ⁷⁷ Chau DT, Roth RM, Green AI. The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2004;6(5):391–9.
- ⁷⁸ Rothkirch M, Tonn J, Köhler S, Sterzer P. Neural mechanisms of reinforcement learning in unmedicated patients with major depressive disorder. *Brain*. 2017; 140(4):1147–57.

- ⁷⁹ Kringelbach ML, Rolls ET. Neural correlates of rapid reversal learning in a simple model of human social interaction. *Neuroimage*. 2003;20:1371–83.
- ⁸⁰ Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005; 6:691–702.
- ⁸¹ Kringelbach ML, Berridge KC. Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends Cogn. Sci*. 2009; 13:479–87.
- ⁸² Cromwell HC, Berridge KC. Where does damage lead to enhanced food aversion: the ventral pallidum/substantia innominata or lateral hypothalamus?. *Brain Res*. 1993;624:1–10.
- ⁸³ Kable JW, Glimcher PW. The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat. Neurosci*. 2007;10:1625–33.
- ⁸⁴ Petrovic P, Pleger B, Seymour B, Kloppel S, De Martino B, Critchley H, et al. Blocking central opiate function modulates hedonic impact and anterior cingulate response to rewards and losses. *J. Neurosci*. 2008; 28:10509–116.
- ⁸⁵ Zhang B, Lin P, Shi H, Öngür D, Auerbach RP, Wang X, et al. Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(3):920-39.
- ⁸⁶ Beck SM, Locke HS, Savine AC, Jimura K, Braver TS. Primary and secondary rewards differentially modulate neural activity dynamics during working memory. *PLoS One*. 2010;5(2). Doi: 10.1371/journal.pone.0009251.
- ⁸⁷ Sescousse G, Caldú X, Segura B, Dreher JC. Processing of primary and secondary rewards: a quantitative meta-analysis and review of human functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37:681–96.
- ⁸⁸ Bartra O, McGuire JT, Kable JW. The valuation system: a coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *Neuroimage*. 2013 Aug 1;76:412-27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.063. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23507394; PMCID: PMC3756836.

- ⁸⁹ Wise RA, Spindler J, De Wit H, Gerber GJ. Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: Pimozide blocks reward quality of food. *Science*. 1978;201: 262-4.
- ⁹⁰ Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process. *Br Med Journal*. 1980;280: 66-8.
- ⁹¹ Carnoy P, Soubrie P, Puech AJ, Simon P. Performance deficit induced by low doses of dopamine agonists in rats. Toward a model for approaching the neurobiology of negative schizophrenic symptomatology?. *Biol Psychiatry*. 1986;21(1):11-22.
- ⁹² Mackay AV. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry*. 1980;137:379-83.
- ⁹³ Wise RA. The dopamine synapse and the notion of 'pleasure centers' in the brain. *Trends Neurosci*. 1980;3:91-5.
- ⁹⁴ Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. I. Empirical studies. *Brain Res*. 1983; 287:211-24.
- ⁹⁵ Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. II. Theoretical approaches. *Brain Res*. 1983;287:225-36.
- ⁹⁶ Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. III. The effects of antidepressant treatments. *Brain Res*. 1983;287:237-46.
- ⁹⁷ Gawin FH, Kleber HD. Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:107-13.
- ⁹⁸ Gawin FH. Chronic Neuropharmacology of Cocaine: Progress in Pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry*. 1988;49,(2 Supl.): 11-6.
- ⁹⁹ Koob GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1992;654:171-91.
- ¹⁰⁰ Koob GF, Goeders NE. Neuroanatomical Substrates Of Drug Selfadministration, en Liebman JM, Cooper SJ (eds.), *The Neuropharmacological Basis of Reward*, Nueva York, Oxford University, 1989: 214-723.

- ¹⁰¹ Markou A, Koob GF. Postcocaine anhedonia: an animal model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 1991;4(1):17-26.
- ¹⁰² Markou A, Koob GF. Bromocriptine reverses the elevation in intracranial selfstimulation thresholds observed in a rat model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 1992;7(3):213-24.
- ¹⁰³ Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35:537–55.
- ¹⁰⁴ Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci*. 2003;26:507–13.
- ¹⁰⁵ Salamone JD, Correa M, Farrar A, Mingote SM. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 191:461–82.
- ¹⁰⁶ Millón C, Flores-Burgess A, Gago B, Alen F, Orio L, García-Duran L, et al. Role of the galanin N-terminal fragment (1-15) in anhedonia; involvement of the dopaminergic mesolimbic system. *J Psychopharmacology*. 2019;33(6):737-4.
- ¹⁰⁷ Genders SG, Scheller KJ, Djouma E. Neuropeptide modulation of addiction: Focus on galanin. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;110:133-48.
- ¹⁰⁸ Kormos V, Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: From animals to humans. *Neuropeptides*. 2013; 47: 401–19.
- ¹⁰⁹ Bressan RA, Crippa JA. The role of dopamine in reward and pleasure behaviour—review of data from preclinical research. *Acta Psychiatr Scand*. 2005; 111(Suppl 427):14–21.
- ¹¹⁰ Gold MS, Blum K, Febo M. Molecular role of dopamine in anhedonia linked to reward deficiency syndrome (RDS) and anti-reward systems. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2018;10:309–25.
- ¹¹¹ Nestler EJ, Carlezon WA. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1151–59.
- ¹¹² Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14:609–25.

¹¹³ Pornpattananangkul N, Leibenluft E, Pine DS, Stringaris A. Association Between Childhood Anhedonia and Alterations in Large-scale Resting-State Networks and Task-Evoked Activation. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76(6):624-33.

¹¹⁴ Pornpattananangkul N, Leibenluft E, Pine DS, Stringaris A. Mapping anhedonia in youth: Large-scale resting-state network, task-evoked activation and phenotypic demarcation. *JAMA Psychiatry*. 2019.

¹¹⁵ Swardfager W, Rosenblat JD, Benlamri M, McIntyre RS. Mapping inflammation onto mood: Inflammatory mediators of anhedonia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;64:148-66.

¹¹⁶ Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front. Psychiatry*. 2014;5:98.

¹¹⁷ Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci*. 2008;9:46–56.

¹¹⁸ Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol. Psychiatry*. 2008;63:1022–9.

¹¹⁹ Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Critchley HD. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol. Psychiatry*. 2009;66:407–14.

¹²⁰ Hannestad J, Gallezot JD, Schafbauer T, Lim K, Kloczynski T, Morris ED, Carson RE, et al. Endotoxin-induced systemic inflammation activates microglia: positron emission tomography in non human primates. *Neuroimage*. 2012; 63:232–9.

¹²¹ Moreau M, Andre C, O'Connor JC, Dumic SA, Woods JA, Kelley K, et al. Inoculation of *Bacillus Calmette-Guerin* to mice induces an acute episode of sickness behavior followed by chronic depressive-like behavior. *Brain Behav Immun*. 2008;22:1087–95.

- ¹²² Salazar A, Gonzalez-Rivera BL, Redus L, Parrott JM, O’connor JC. Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates anhedonia and anxiety-like behaviors caused by peripheral lipopolysaccharide immune challenge. *Horm. Behav.* 2012; 62,:202–9.
- ¹²³ Gabbay, Ely BA, Babb J, Liebes L. The possible role of the kynurenine pathway in anhedonia in adolescents. *J. Neural Transm.* 2012;119:253–60.
- ¹²⁴ Li W, Knowlton D, Woodward WR, Habecker BA. Regulation of noradrenergic function by inflammatory cytokines and depolarization. *J. Neurochem.* 2003;86:774–83.
- ¹²⁵ El Sayed S, Shokry D, Goma SM, Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. 2020 DOI: 10.1002/npr2.12154
- ¹²⁶ Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for Physical and Social Anhedonia. *J Abnorm Psychol.* 1976;85(4):374-82.
- ¹²⁷ Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry.* 1995;167:99–103.
- ¹²⁸ Olivares JM, Berrios GE, Bousono M. The self-assessment anhedonia scale. *Neurol Psychiatr Brain Res.* 2005;12:121–34.
- ¹²⁹ Gard DE, Gard MG, Kring AM, John OP. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: a scale development study. *J Res Personal.* 2006;40:1086-102.
- ¹³⁰ Gard DE, Kring AM, Gard MG, Horan WP, Green MF. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res.* 2007; 93:253–60.
- ¹³¹ Tso IF, Grove TB, Taylor SF. Differential hedonic experience and behavioral activation in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014; 219:470–6.
- ¹³² Llerena K, Park SG, McCarthy JM, Couture SM, Bennett ME, Blanchard JJ. The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms. *Compr Psychiatry.* 2013; 54:568–74.

- ¹³³ Winer ES, Veilleux JC, Ginger EJ. Development and validation of the Specific Loss of Interest and Pleasure Scale (SLIPS). *J Affect Disord*. 2014;152–154:193–201.
- ¹³⁴ Gooding DC, Pflum MJ. Further validation of the ACIPS as a measure of social hedonic response. *Psychiatry Res*. 2014; 215:771–7.
- ¹³⁵ Rizvi SJ, Quilty LC, Sproule BA, Cyriac A, Michael Bagby R, Kennedy SH. Development and validation of the Dimensional Anhedonia Rating Scale (DARS) in a community sample and individuals with major depression. *Psychiatry Res*. 2015; 229:109–19.
- ¹³⁶ Destoop M, Morrens M, Coppens V, Dom G. Addiction, Anhedonia, and Comorbid Mood Disorder. A Narrative Review. *Front Psychiatry*. 2019; <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00311>
- ¹³⁷ Armour C, Múllerová J, Elhai J. A systematic literature review of PTSD's latent structure in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Clin Psychol Rev*. 2016;44: 60–74.
- ¹³⁸ Cook J, Spring B, Mc Chaugue D, Doran N. Effects of anhedonia on days to relapse among smokers with a history of depression: a brief report. *Nicotine Tob Res*. 2010; 12(9): 978–82.
- ¹³⁹ Martinotti G, Andreoli S, Reina D, Di Nicola M, Ortolani I, Tedeschi D, et al. Acetyl-L-Carnitine in the treatment of anhedonia, melancholic and negative symptoms in alcohol dependent subjects. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2011;35(4):953–8.
- ¹⁴⁰ Wardle M, Vincent J, Suchting R, Green C, Lane S, Schmitz J. Anhedonia Is Associated with Poorer Outcomes in Contingency Management for Cocaine Use Disorder. *J Sub Abuse Treat*. 2017;72:32–39.
- ¹⁴¹ Cook JW, Lanza ST, Chu W, Baker TB, Piper ME. Anhedonia: Its Dynamic Relations With Craving, Negative Affect, and Treatment During a Quit Smoking Attempt. *Nicotine Tob Res*. 2017;19(6):703–9.

¹⁴² Powers JM, Carroll AJ, Veluz-Wilkins AK, Blazekovic SB, Gariti P, Leone FT, et al. Is the Effect of Anhedonia on Smoking Cessation Greater for Women Versus Men?. *Nicotine Tob Res.* 2017;19(1): 119–23.

¹⁴³ Lubman D, Garfield J, Gwini S, Cheetham A, Cotton S, Yücel M, et al. Dynamic associations between opioid use and anhedonia: A longitudinal study in opioid dependence. *J Psychopharmacol.* 2018; 32(9): 957–64.

¹⁴⁴ Andreasen NC. Negative symptoms of schizophrenia: definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39(7):784-8.

¹⁴⁵ Liemburg E, Aleman A, Bous J, Hollander K, Knegtering H. An open randomized pilot trial on the differential effects of aripiprazole versus risperidone on anhedonia and subjective well-being. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44(3):109–13.

¹⁴⁶ Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, Kasperek T, Venclikova S, Vrzalova M, et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind trial. *Schizophr Res.* 2013;149(1-3):167–73.

¹⁴⁷ Edwards C, Cella M, Tarrier N, Wykes T. Predicting the future in schizophrenia: The discrepancy between anticipatory and consummatory pleasure. *Psychiatry Res.* 2015;229(1-2):462–9.

¹⁴⁸ Gabriel D, Jakubovski E, Taylor J, Artukoglu B, Bloch M. Predictors of treatment response and drop out in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study. *Psychiatry Res.* 2017;255:248–55.

¹⁴⁹ Favrod J, Nguyen A, Chaix J, Pellet J, Frobert L, Fankhauser C, et al. Improving Pleasure and Motivation in Schizophrenia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Psychother Psychosom.* 2019; 88:84–95.

¹⁵⁰ Ventura J, Subotnik K, Gretchen-Doorly D, Casaus L, Boucher M, Helleman G, et al. Cognitive Remediation Can Improve Negative Symptoms and Social Functioning in First-Episode Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial. *Schizophr Res.* 2019; 203: 24–31.

- ¹⁵¹ Zanardo V, Manghina V, Giliberti L, Vettore M, Severino L, Straface G. Psychological impact of COVID-19 quarantine measures in northeastern Italy on mothers in the immediate postpartum period. *Inter J Gynaecol Obstet.* 2020; 150(2):184-8.
- ¹⁵² Hallford D, Barry T, Austin DW, Raes F, Takano K, Klein B. Impairments in episodic future thinking for positive events and anticipatory pleasure in major depression. *J Affect Disord.* 2020;260:536–43.
- ¹⁵³ Janzen T, Al Shirawi M, Rotzinger S, Kennedy S, Bartel L. A pilot study investigating the effect of music-based intervention on depression and anhedonia. *Front Psychol.* 2019;10:1038.
- ¹⁵⁴ Van Eeden W, Van Hemert A, Carlier I, Penninx B, Giltay E, et al. Severity, course trajectory, and within-person variability of individual symptoms in patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139:194–205.
- ¹⁵⁵ Auerbach R, Pagliaccio D, Pizzagalli D. Toward an Improved Understanding of Anhedonia. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(6):571-73.
- ¹⁵⁶ Auerbach RP, Millner AJ, Stewart JG, Esposito EC. Identifying differences between depressed adolescent suicide ideators and attempters. *J Affect Disord.* 2015; 186:127-33.
- ¹⁵⁷ Gabbay V, Ely BA, Li Q, Bangaru SD, Panzer AM, Alonso CM, et al. Striatum-based circuitry of adolescent depression and anhedonia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013; 52(6): 628-41.
- ¹⁵⁸ Klein DF. Depression and anhedonia. En Clark DC, Fawcett J. editores. *Anhedonia and affect deficit states.* Publishing Corp. Nueva York, PMA, 1987; pp:51-63.
- ¹⁵⁹ Bruijnzeel AW, Markou A. Characterization of the effects of bupropion on the reinforcing properties of nicotine and food in rats. *Synapse.*2003;50:20–8.

- ¹⁶⁰ Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *J Clin Psychiatry*. 2004;6:159–66.
- ¹⁶¹ Rau KS, Birdsall E, Hanson JE, Johnson-Davis KL, Carroll FI, Wilkins DG, et al. Bupropion increases striatal vesicular monoamine transport. *Neuropharmacology*. 2005;49:820–30.
- ¹⁶² Thome J, Foley P. Agomelatine: an agent against anhedonia and abulia?. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122(Suppl 1):S3-7.
- ¹⁶³ Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 306:954–64.
- ¹⁶⁴ Villas Boas GR, Boerngen de Lacerda R, Paes MM, Gubert P, Almeida WLDC, Rescia VC, de Carvalho PMG, de Carvalho AAV, Oesterreich SA. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *Eur J Pharmacol*. 2019 May 15;851:99-121. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.02.024. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30776369.
- ¹⁶⁵ Kennedy SH. Agomelatine: efficacy at each phase of antidepressant treatment. *CNS Drugs*. 2009; 23(Suppl 2):41–7.
- ¹⁶⁶ Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola M, et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: A pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32(4):487-91.
- ¹⁶⁷ Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, Clark DC, Young M, Hedeker D., et al. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am. J. Psychiatry*. 1990;147:189–94.

- ¹⁶⁸ Mckin DL, Olino TM, Port, G, Dietz LJ, Emslie G, Clarke G, et al. Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51:404–11.
- ¹⁶⁹ Uher R, Perlis R., Henigsberg N, Zobel A, Rietschel M, Mors O, et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med*. 2012;42: 967–80.
- ¹⁷⁰ Soczynska JK, Mansur RB, Brietzke E, Swardfager W, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, et al. Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment. *Behav. Brain Res*. 2012; 235:302–17.
- ¹⁷¹ Berridge KC, Kringelbach ML. Neuroscience of affect: brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:294–303.
- ¹⁷² Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosc Biobehav Rev*. 2011;35(3):537–55.
- ¹⁷³ Ballard E, Wills K, Lally N, Richards E, Luckenbaugh D, Walls T, et al. Anhedonia as a Clinical Correlate of Suicidal Thoughts in Clinical Ketamine Trials. *J Affect Disord* 2017; 218: 195-200.
- ¹⁷⁴ Lally N, Nugent A, Luckenbaugh D, Ameli R, Roiser J, Zarate CA. Anti- anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. *Transl Psychiatry*. 2014;4:469-78.
- 175 Alonso- Fernández F. CET-DE Cuestionario Estructural Tetradimensional para la Depresión. Manual. Ed.TEA Ediciones S.A, Madrid.1986.
- ¹⁷⁶ Fresán A, Berlanga C. Traducción al español y validación de la escala de Placer Snaith-Hamilton para anhedonia (Shaps). *Actas esp. Psiquiatr*. 2013; 41(4): 227-31.
- 177 Guy W. Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual. Rockville eds., National Institute Mental Health. 1976.

178 Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá M, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor* 2018; 25(4): 228-36.

¹⁷⁹ Buckner JD, Joiner TE Jr, Pettit JW, Lewinsohn PM, Schmidt NB. Implications of the DSM's emphasis on sadness and anhedonia in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2008;159(1-2):25-30.

¹⁸⁰ Cao B, Zhu J, Zuckerman H, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z. et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;92(8):109-11.

¹⁸¹ De Fruyt J., Sabbe B., Demyttenaere K., Anhedonia in Depressive Disorder: A Narrative Review. *Psychopathology* 2020;53:274–281

¹⁸² Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud. España 2017. Disponible en <https://www.msbs.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>

¹⁸³ Demyttenaere K, Donneau AF, Albert A, Anseau M, Constant E, Heeringen KV. What is important in being cured from depression? Discordance between physicians and patients. *J Affect Disorders.* 2015;174:390–96.

¹⁸⁴ Abril García A. Dimensión Afectiva del Síndrome Depresivo (Humor Depresivo). Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 1988.

¹⁸⁵ Trøstheim M, Eikemo M, Meir R, Hansen I, Paul E, Kroll S, et al. Assessment of Anhedonia in Adults With and Without Mental Illness: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2013233. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13233.

¹⁸⁶ Pelizza L, Ferrari A. Anhedonia in schizophrenia and major depression: state or trait?. *Ann Gen Psychiatry.* 2009;8:22 .

- ¹⁸⁷ Di Giannantonio M, Montemitro C, Sepede G, Brunetti M, Baroni G, Corbo M, et al. Agomelatine Effectiveness, Tolerability, and Impact on Anhedonia in Major Depression: A Pooled Analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(3):288-90.
- ¹⁸⁸ Ducasse D, Loas G, Dassa D, Gramaglia C, Zeppego P, Guillaume S, et al. Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018;35(5):382-92
- ¹⁸⁹ Zimmermann M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Attiullah N, Boerescu D. How Should Remission From Depression Be Defined? The Depressed Patient's Perspective. *Am J Psychiatry*. 2006;163:148–50.
- ¹⁹⁰ Meehl P. Hedonic capacity ten years later: some clarifications. New York, USA. PMA Publishing; 1987.
- ¹⁹¹ Loas G. Vulnerability to depression: a model centred to anhedonia. *J Affect Disord* 1996;41(1):39-53.
- ¹⁹² Akiskal H, Weise R. The clinical spectrum of so-called "minor depressions". *Am J Psychiatry*. 1992; 46:9-22.
- ¹⁹³ Martinotti G, Cloninger CR, Janiri L. Temperament and character inventory dimensions and anhedonia in detoxified substance-dependent subjects. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008;34(2):177-83.
- ¹⁹⁴ Geschwind N, Nicolson NA, Peeters F, Os JV, Barge-Schaapveld D, Marieke Wichers M. Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy. *Europ Neuropsychopharmacol*. 2011;21:241-47.
- ¹⁹⁵ Bonanni L, Gualtieri F, Lester D, Falcone G, Nardella A, Fiorillo A, et al. Can Anhedonia Be Considered a Suicide Risk Factor? A Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):458. doi: 10.3390/medicina55080458.
- ¹⁹⁶ Winer ES, Jordan DG, Collins AC. Conceptualizing anhedonias and implications for depression treatments. *Psychol Res Behav Manag*. 2019;13;12:325-35.

