

Anhedonia como fenómeno transdiagnóstico: aproximaciones neurobiológicas, clínicas y terapéuticas

Anhedonia as a Transdiagnostic Phenomenon: Neurobiological, Clinical, and Therapeutic Approaches

Paula Mirabel Révora¹, Mario Levin², Fernando Torrente³, Pedro Damián Gargoloff⁴, María Florencia Iveli⁵

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1017>

Resumen

La anhedonia, tradicionalmente definida como la incapacidad de experimentar placer, fue introducida en 1897 por el filósofo y psicólogo francés Théodule Armand Ribot. Si bien este término aún se utiliza, ha sufrido modificaciones conceptuales ya que la dicotomía de la descripción original resulta insuficiente para capturar la complejidad de sus componentes. La experiencia hedónica es un proceso dinámico y cíclico que parte de un estado con un rango de referencia individual, conocido como tono hedónico, que determina la capacidad de cada individuo para experimentar placer y felicidad. En la actualidad, la anhedonia es considerada un constructo transdiagnóstico, multidimensional y dinámico constituido por múltiples atributos o valencias cuya combinación determina una gran variedad de fenotipos comportamentales. Estos pueden estar alterados de manera transitoria o representar un rasgo más duradero. La presencia de anhedonia en los diferentes trastornos psicopatológicos se asocia a una mayor gravedad, peor pronóstico y el riesgo de suicidio. Por este motivo, es fundamental contar con tratamientos eficientes, tanto psicoterapéuticos y farmacológicos. El objetivo del trabajo fue, mediante una revisión narrativa, ofrecer una opinión clínica experta, a partir de una síntesis de la evidencia, sobre algunos fenotipos de la anhedonia y sus posibles tratamientos. A modo de ejemplo, se incluyeron tres viñetas clínicas ficcionadas.

Palabras clave: anhedonia, tratamiento, psicofarmacología, psicoterapia

Abstract

Anhedonia, classically defined as the inability to experience pleasure, was introduced in 1897 by the French philosopher and psychologist Théodule Armand Ribot. Although this term is still used, it has undergone conceptual modifications because the dichotomy of the original description is insufficient to capture the complexity of its components (Pérez Rincón, 2014). The hedonic experience is a dynamic and cyclical process that begins with a state with an individual reference range, known as hedonic tone, which determines each person's capacity to experience pleasure and happiness. Currently, anhedonia is considered a transdiagnostic, multidimensional, and dynamic construct consisting of multiple

RECIBIDO 20/5/2025 - ACEPTADO 5/8/2025

¹Médica Psiquiatra. Especialista en Drogadependencias, Universidad de Tucumán. Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA).

<https://orcid.org/0009-0002-7938-4264>

²Médico Psiquiatra, Universidad de Buenos Aires. Magister en Neuropsicofarmacología, Universidad Favaloro. Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA). <https://orcid.org/0009-0007-7242-6827>

³Licenciado en Psicología, Universidad de Buenos Aires. Doctor en Medicina, Universidad Favaloro. Instituto de Neurociencias Cognitivas y Transicionales, CONICET, Universidad Favaloro, Fundación INECO. <https://orcid.org/0000-0001-7470-6979>

⁴Médico Psiquiatra. Jefe de Sala. Hospital "Dr. Alejandro Korn", La Plata, Argentina. Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA).

<https://orcid.org/0009-0006-6477-0059>

⁵Especialista en Psiquiatría infantojuvenil. Doctora en Medicina, Universidad Nacional de La Plata. Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA).

<https://orcid.org/0009-0006-6477-9959>

Autora correspondiente:

Paula Mirabel Révora

paulamirabel@yahoo.com



attributes or valences whose combination determines a wide variety of behavioral phenotypes. These may be transiently altered or represent a more enduring trait. The presence of anhedonia in various psychopathological disorders is associated with greater severity, a worse prognosis, and an increased risk of suicide. For this reason, effective psychotherapeutic and pharmacological treatments are essential. The objective of this paper, a narrative review, was to offer an expert clinical opinion, summarizing the evidence on some anhedonia phenotypes and their potential treatments. Three adapted clinical vignettes are also included as examples.

Keywords: *anhedonia, treatment, psychopharmacology, psychotherapy*

Introducción

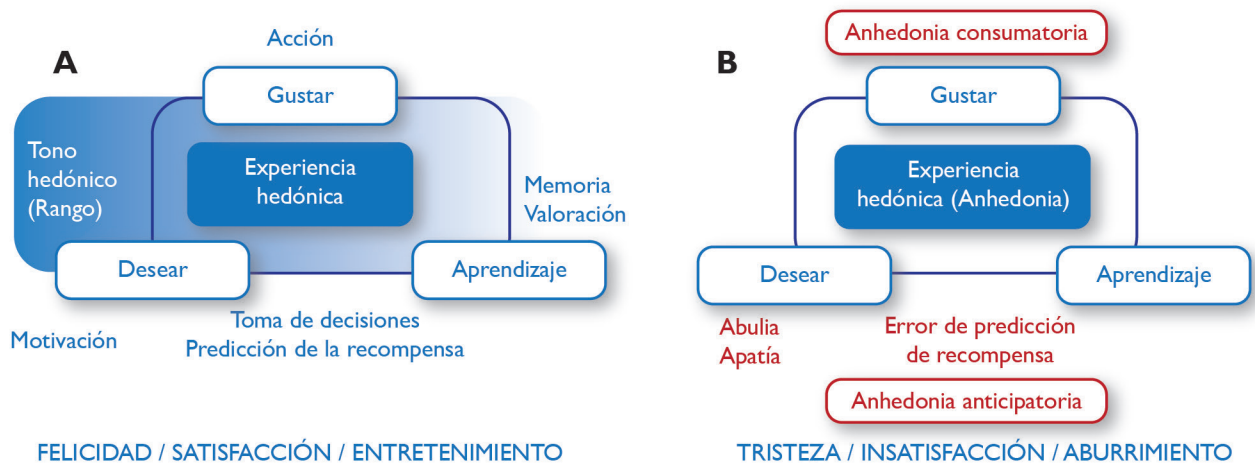
La anhedonia, clásicamente definida como la incapacidad de experimentar placer, fue introducida en 1897 por el filósofo y psicólogo francés Théodule Armand Ribot. Si bien este término se ha utilizado por más de cien años, ha tenido modificaciones conceptuales debido a que la dicotomía de la descripción original es insuficiente para capturar la complejidad de los componentes del placer y por lo tanto de su alteración (Pérez Rincón, 2014). La experiencia hedónica es un proceso dinámico y cíclico desencadenado por estímulos específicos físicos y sociales los cuales están determinados por las valoraciones y aprendizajes previos correspondientes con la historia individual. Estos cambios parten de un estado que posee un rango de referencia conocido como tono hedónico el cual determina la capacidad de cada individuo para experimentar placer y felicidad. Se ha formulado la hipótesis que los individuos con un tono hedónico bajo requieren de estímulos internos y externos de mayor intensidad, muchas veces asociados a situaciones de riesgo, para acceder a una experiencia placentera. Asimismo, tienen una capacidad reducida de experimentar eutimia a lo largo de la vida y son vulnerables al desarrollo de anhedonia (Sternat et al., 2014; Sternat et al., 2016; Pizzagalli et al., 2005).

En la actualidad, la anhedonia es considerada un constructo multidimensional y dinámico producto de una alteración en el proceso de recompensa en el que se asocian ciertos estímulos con un resultado positivo y deseable. Distintas funciones, conscientes e inconscientes, como la valoración, la motivación, la toma de decisiones y el aprendizaje inducen una conducta de acercamiento y emociones como el placer. Este último, es fundamental en la experiencia afectiva y se manifiesta como sentimientos de entretenimiento, felicidad y satisfacción (Becker et al., 2019). El desequilibrio entre estos componentes determinará la expresión de distintos fenotipos de anhedonia los cuales pueden presentarse de manera transitoria como ocurre en la depresión o representar un rasgo más duradero carac-

terístico de la esquizofrenia (Rømer Thomsen et al., 2015; Zhang et al., 2016).

Desde un criterio cronológico, se pueden identificar la anhedonia anticipatoria y la consumatoria. En la primera, existe una alteración en el placer generado por la capacidad de anticipar, es decir, desear. Está directamente vinculada a la motivación y los comportamientos dirigidos a las recompensas las cuales, a su vez, están determinados por el aprendizaje, proceso en el cual se valora el esfuerzo realizado y la gratificación recibida. Por otro lado, en la segunda hay una alteración en el tiempo presente, en el placer consumado, es decir, el gustar (Serretti et al., 2023; Wu et al., 2020). Ambos tipos de anhedonia pueden presentarse de manera independiente o conjunta (Coccurello et al., 2019; Ellingsen et al., 2015) (*ver Gráfico 1*).

Si bien originalmente la anhedonia se consideró un trastorno independiente, en la tercera edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-III) fue incluida como síntoma cardinal para el diagnóstico del trastorno depresivo mayor considerándose, durante algún tiempo, exclusivo de esta patología (Serretti et al., 2023). Sin embargo, en las últimas décadas el estudio de la presencia de anhedonia en otras patologías ha generado particular interés. En el año 2008 el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH) desarrolló un proyecto denominado Research Domain Criteria (RDoC) con la finalidad de investigar nuevas formas de clasificar los trastornos mentales basadas en dimensiones de conducta observables y medidas neurobiológicas. Dentro de los objetivos se incluyó la anhedonia como dimensión transdiagnóstica subyacente a varios trastornos mentales y en donde su presencia impacta negativamente (Birnie et al., 2022; Guineau et al., 2022). Por ejemplo, en la esquizofrenia, la anhedonia se ha correlacionado con un pobre funcionamiento social y un mayor aislamiento (Ritsner et al., 2014; Sternat et al., 2014). Por otro lado, en el trastorno depresivo mayor (TDM) la presencia de anhedonia se asocia con un curso crónico, peor pronóstico, mala respuesta al tra-

Gráfico 1. A: Experiencia hedónica normal. B: Anhedonia

tamiento y mayor riesgo de suicidio consumado. Asimismo, se ha reportado en pacientes con trastornos del ánimo, que los niveles elevados de anhedonia se correlacionan, tanto en un análisis transversal como longitudinal, con un aumento de la ideación suicida siendo la anhedonia un factor de riesgo de suicidio independiente de la gravedad general del cuadro depresivo (Ballard et al., 2017; Ducasse et al., 2018; Ducasse et al., 2021; Mc Macking et al., 2012; Pizzagalli et al., 2022). A su vez, en otras patologías como los trastornos de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno por uso de sustancias, el trastorno del espectro del autismo y el trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH), la presencia de anhedonia se ha relacionado con mayor gravedad. Por otro lado, la alta comorbilidad entre estas patologías sugiere un mecanismo fisiopatológico común que involucra al circuito mesolímbico dopaminérgico, también conocido como circuito de recompensa (Guineau et al., 2022).

La identificación fenotípica de la anhedonia requiere de una exhaustiva evaluación semiológica del paciente que puede ser complementada con instrumentos de medición como la Escala de Fawcett-Clark de capacidad del placer (FCPS), la Escala de la anhedonia física revisada por Chapman (CPAS), la Escala de anhedonia social de Chapman y la Escala de Snaith-Hamilton pleasure (SHAPS). A su vez, existen otras pruebas diseñadas para investigar más específicamente los subcomponentes de la anhedonia. Son ejemplos la Escala de experiencia temporal del placer (TEPS), que mide los efectos del placer anticipado y consumado, la Escala de anticipación y consumación interpersonal del placer (ACIPS), la cual mide estos

dos aspectos del placer con respecto al contexto social, y la Escala clasificación dimensional de la anhedonia (DARS), diseñada para la evaluación de la anhedonia en el trastorno depresivo mayor (Höflich et al., 2019; Fawcett et al., 1983; Chapman et al., 1976; Snaith et al., 1995; Olivares et al., 2005).

La anhedonia, dimensión transdiagnóstica, impacta negativamente en la funcionalidad y en la calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, la investigación sobre la eficacia anti-anhedónica de los tratamientos, así como la búsqueda de nuevas moléculas con acción directa o indirecta sobre el circuito mesolímbico dopaminérgico ha cobrado particular interés.

Metodología

Se realizó una búsqueda electrónica de la literatura en MEDLINE a través de PUBMED, de artículos en idioma inglés, publicados desde su creación hasta el 1 de abril de 2025. Se utilizó la palabra clave "anhedonia" como MESH, combinada con los términos *antidepressant*, *antipsychotic*, *ketamine*, *esketamine*, *methylphenidate*, *atomoxetine*, *modafinil*, *armodafinil*, *reboxetine*, *cognitive behavior therapies*. La búsqueda fue limitada a estudios en humanos. Se incluyeron revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos, estudios observacionales y guías de práctica clínica. Se excluyeron las series y reportes de caso.

El objetivo fue ofrecer una opinión clínica experta, a través de una síntesis de la evidencia, sobre algunos fenotipos de la anhedonia y sus posibles tratamientos. A modo de ejemplo, se incluyeron tres viñetas clínicas ficcionadas.

Neurobiología de la anhedonia

La base neurobiológica de la experiencia hedónica involucra al circuito de recompensa constituido por las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral las cuales se proyectan al cuerpo estriado (área ventral del núcleo accumbens, el área dorsal del caudado y el putamen) para continuar hacia la corteza orbitofrontal, zona dorsal de la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior (Pizzigalli et al., 2022). A su vez, se encuentra conectado con otras estructuras como la amígdala, el hipocampo y el núcleo paraventricular del tálamo (Guineau et al., 2022).

En la década del 70 se postuló que el aumento de los niveles de dopamina generaba placer subjetivo mientras que su reducción era la responsable de la anhedonia (Speranza et al., 2021). Desde entonces, este neurotransmisor ha sido extensamente estudiado, viéndose involucrado en algunos de los componentes de la anhedonia como la anticipación, la motivación, el esfuerzo y el aprendizaje. Sin embargo, el placer consumado y la motivación se encontrarían modulados por otros neurotransmisores como la serotonina, la epinefrina, los opioides, el glutamato, el ácido gamma-aminobutírico y la acetilcolina (Serreti et al., 2023).

El núcleo accumbens es el principal centro relacionado con el procesamiento de la gratificación incluyendo la motivación, el aprendizaje y el análisis de los resultados esperados frente a los reales que permite la predicción de la recompensa. Esta estructura recibe proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral y glutamatérgicas provenientes del hipocampo, la corteza prefrontal, la amígdala y el tálamo. Por otro lado, las saliencias se dirigen hacia el pálido ventral, globo pálido e hipotálamo (Baik et al., 2020). La corteza orbitofrontal ha sido identificada como la primera etapa del procesamiento cortical en la que el valor y el placer de la recompensa se representan explícitamente y desde donde la información es distribuida a otras regiones cerebrales (Becker et al., 2019). Como consecuencia, la cognición y el comportamiento del individuo se ajusta a estos resultados formando expectativas y buscando nuevos estímulos basados en el aprendizaje y la memoria, procesos determinados por las experiencias previas (Dresp et al., 2023; Becker et al., 2019).

Otro neurotransmisor implicado es la serotonina, responsable del sentimiento positivo durante el consumo de la recompensa, la motivación y el aprendizaje. El aumento de serotonina de neuronas provenientes del rafe dorsal modula a las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral aumentando los compor-

tamientos gratificantes, la inhibición y los sentimientos de saciedad y refuerzo de la recompensa. Por otro lado, la noradrenalina, junto con los endocannabinoides y los opioides, intervienen en las conductas dirigidas a la recompensa (Seidemann et al., 2021). Estos últimos son mediadores neuroquímicos que intervienen en la toma de decisiones y en la elección de las acciones dirigidas a los objetos. Se ha postulado que el aprendizaje de incentivos requiere de actividad opioide en el complejo basolateral de la amígdala (Birnie et al., 2022; Dresp et al., 2023; Ellingsen et al., 2015; Laurent et al., 2014).

La liberación de dopamina en el circuito de recompensa se encuentra modulada por el estrés. Se ha reportado que el estrés agudo aumenta los niveles de dopamina en el núcleo accumbens promoviendo una conectividad neuronal relacionada con la recompensa. Por el contrario, el estrés crónico o de gran intensidad poseen un efecto inhibitorio en la liberación de este neurotransmisor. Se ha postulado que el estrés prolongado conduce a procesos inflamatorios que interfieren en la síntesis y liberación de dopamina generando un deterioro de los procesos de recompensa tal como se observa en la anhedonia (Baik et al., 2020; Dresp et al., 2023).

Casos clínicos

Caso I

Jorge de 28 años, es soltero y no tiene hijos. Vive con su madre y su único hermano que es dos años menor. Sus padres se separaron cuando él tenía 20 años. Con el padre mantiene una relación de poco contacto, lo ve una vez a la semana, cuando se encuentran a jugar al fútbol con familiares y amigos del padre.

Durante la escuela secundaria, los dos primeros años, tuvo un buen rendimiento pedagógico. Sin embargo, a partir del tercer año desaprobó la mitad de las materias. Se graduó luego de 4 años de terminar de cursar, cuando pudo rendir las asignaturas adeudadas del último año.

No posee familiares con trastornos mentales. Como antecedentes personales de relevancia, sufrió un episodio de abuso sexual infantil, trauma temprano perpetrado por un vecino.

Los primeros síntomas comenzaron a los 13 años. Los describe como no tener ganas de nada y no encontrarle gusto a las cosas que hacía. Se sentía desmotivado, desanimado, y con un estado de ánimo que, según menciona, era opuesto a la alegría, pero que no podía calificarlo como tristeza.

Al cumplir 15 años, hizo las primeras referencias respecto de que la gente hacía comentarios, lo observaban y hablaban de él, percepciones que tenía en forma ocasional pero que llamaban la atención de su familia. Decía que se sentía despreciado, que le deseaban el mal y pensaban que tenía cara de estúpido. Si bien nunca se involucró en peleas o agresiones físicas con otros, sus relaciones y vínculos se fueron reduciendo progresivamente, no quedando en contacto con ninguno de sus compañeros al finalizar el colegio secundario.

A los 19 años los pensamientos de autorreferencia se intensificaron. También, presentaba frecuentes, aunque no diarias, alucinaciones auditivas que lo movilizaban. Por ejemplo, le insistía a su madre que se acerque a la ventana para escuchar cómo los vecinos hablaban de él, refiriendo que lo insultaban o criticaban, diciendo que desperdiciaba el dinero porque no trabajaba y lo malgastaba en las mascotas. A los dos años presentó un severo episodio de agresividad física hacia su hermano, provocado por sus fenómenos autorreferenciales, ocasionándole lesiones con un objeto contundente. Intervino la policía, a la que desafió y se enfrentó.

A los 22 años se inscribió en la carrera de Ingeniería en Sistemas, la cual abandonó rápidamente en el primer semestre aludiendo “falta de ganas, no lo disfrutaba”. Retomó al año siguiente en un intento de “obligación” impuesta por él. Sin embargo, no pudo sostenerla abandonando nuevamente durante los primeros meses. Un año después, se inscribió en un taller de teatro y posteriormente en el conservatorio de música, en ambos casos abandonó transcurridos dos meses argumentando su “falta de ganas y el cansancio”. Durante ese año no hacía ninguna actividad ni mantenía rutinas, dormía gran parte del tiempo.

La primera consulta en salud mental fue a los 20 años, inicialmente con un psiquiatra y al poco tiempo con un psicólogo con orientación cognitivo-conductual. El plan psicofarmacológico fue aripiprazol 15 mg/día el cual se sostuvo por un período de 6 meses presentando respuesta, aunque parcial, únicamente en los síntomas positivos. Debido a la baja tolerabilidad presentada, por el desarrollo de acatisia y síntomas extrapiramidales, se requirió el cambio de medicación a quetiapina 800 mg/día, que utilizó únicamente durante 6 meses ya que presentó una menor eficacia sobre los síntomas positivos que el antipsicótico anterior y una falta de mejoría de los síntomas afectivos y negativos como la anhedonia. Posteriormente se rotó a risperidona 3 mg/día, plan terapéutico que se sostuvo

durante un año, lográndose una respuesta parcial en los síntomas positivos. Sin embargo, no hubo modificación en los síntomas negativos y presentó efectos adversos extrapiramidales.

El cuarto ensayo terapéutico fue a los 22 años cuando se indicó olanzapina, fármaco que recibe hasta la fecha, cuya dosis se fue subiendo durante un período de dos años hasta llegar los 20 mg/día. Se logró remisión de las alucinaciones, una significativa reducción de las autorreferencias que ya no lo movilizan y ha mejorado significativamente la irritabilidad.

Desde el inicio del tratamiento, Jorge aumentó 20 kilos y actualmente posee un índice de masa corporal de 29,4 valor próximo a la obesidad. Si bien se le ha propuesto el cambio a clozapina, no ha aceptado.

Tanto al inicio del tratamiento como a los 6 meses se administró la escala de síntomas positivos y negativos en esquizofrenia PANSS (por sus siglas en inglés), con una reducción de 105 a 70 puntos.

Además de la terapia antipsicótica, ha recibido como tratamiento coadyuvante, cada uno durante al menos 2 meses, los siguientes psicofármacos: paroxetina 20 mg/día, bupropión 300 mg/día, venlafaxina 300 mg/día, agomelatina 25 mg/día, sertralina 200 mg/día, duloxetina 120 mg/día, fluoxetina 20 mg/día, lamotrigina 200 mg/día y litio 900 mg/día. Ninguno de estos fármacos tuvo eficacia sobre los síntomas afectivos, negativos o la anhedonia.

El uso de escalas de evaluación para medir severidad de los síntomas es de gran utilidad en la práctica clínica cotidiana en la esquizofrenia (Corrales et al., 2021). En este paciente se administraron antes y después de varios de los ensayos farmacológicos mencionados: el Cuestionario de Salud del Paciente de 9 ítems (PHQ-9, por sus siglas en inglés), con puntajes entre 17 y 25 que reflejan depresión con intensidad de moderada a severa; y la Escala de Placer de Snaith-Hamilton (SHAPS, por sus siglas en inglés), con puntajes entre 8 y 12 que se corresponden con la presencia de anhedonia clínicamente significativa. En ninguna de las escalas se evidenciaron cambios significativos a lo largo del tratamiento. Asimismo, la funcionalidad tampoco presentó mejoría según la evaluación realizada por medio de la Escala de Funcionamiento Social y Ocupacional (SOFS, por sus siglas en inglés).

Luego de 4 años, Jorge discontinuó la psicoterapia. Se incorporó un acompañante terapéutico, intervención que se sostuvo únicamente por 3 meses tras lo cual decidió suspender debido a que se encontraba reticente a las propuestas ofrecidas de activación

conductual gradual y de actividades. Tampoco acepta concurrir a un centro de día.

Comentario

Desde las primeras conceptualizaciones de la esquizofrenia, los síntomas negativos han sido descriptos como centrales, tanto por Kraepelin como por Bleuler. El caso evidencia un desarrollo temprano de algunos de estos síntomas desde el inicio de la adolescencia, cuando Jorge, insidiosamente, comienza a referir una disminución del deseo y la motivación para realizar actividades, así como de su capacidad para disfrutar de las cosas. Podemos ver aquí, que previamente al diagnóstico del primer episodio psicótico e incluso a la aparición de los primeros síntomas positivos, ya se identificaba la presencia del dominio sindromático de la anhedonia, tanto en su componente anticipatorio como en el consumatorio. También se agregan otros dos dominios de síntomas negativos como la asociación y la avoliación. El primero, se ve reflejado en el aislamiento progresivo de sus contactos y amigos de la escuela, mientras que el segundo se evidencia en la escasa motivación para iniciar y mantener actividades. En conjunto, estos tres dominios constituyen, según la clasificación del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) los componentes de motivación y placer de los síntomas negativos (Kirkpatrick et al., 2006). Por otro lado, la alogia y el afecto aplanado o embotado conforman la expresividad reducida (Strauss et al., 2020), que en el caso de Jorge se evidenció un tiempo después. A su vez, la aparición de anhedonia podría interpretarse como parte de los síntomas de un estado mental de alto riesgo para psicosis (Fusar-Poli, 2017).

Posteriormente, entre los 15 y 19 años, se sumaron los primeros síntomas positivos atenuados, inicialmente autorreferencias y luego alucinaciones auditivas. Podemos identificar que el comienzo de la psicosis como cuadro formal, fue precedido por una fase prodrómica donde los síntomas evolucionaron hacia una transición al primer episodio junto con la declinación, también progresiva, en la funcionalidad como se ve reflejada en las dificultades escolares.

Se ha reportado que la anhedonia es un indicador de estado mental de riesgo para psicosis o trastornos afectivos y puede señalar una vulnerabilidad a desarrollar estas condiciones incluso antes de cumplir con los criterios diagnósticos completos (Pelizza et al., 2020; Kwapil et al., 1998). En la actualidad, se considera que la alteración hedónica principal de estos pacientes no radica en la capacidad de experimentar placer (gustar),

sino en la habilidad para anticiparlo a partir de la realización de una acción. Es decir, presentan dificultad en desear y motivarse o involucrarse en actividades que sean fuentes de placer (Correll et al., 2020). Sin embargo, en el caso de Jorge esto no es así dado que desde el inicio se queja tanto de que no querer ni tener motivación (componente anticipatorio), como de no poder disfrutar (componente consumatorio).

A pesar de observarse diferencias entre los distintos antipsicóticos ensayados, la respuesta sobre los síntomas positivos fue favorable. Sin embargo, en cuanto a los síntomas negativos, muy pocas han sido las modificaciones evidenciadas. Incluso, los mínimos cambios observados podrían atribuirse como secundarios a la mejoría de los síntomas positivos. No obstante, cabe señalar que no se ensayaron ni amisulpirida ni cariprazina, dos de las indicaciones en monoterapia antipsicótica con mejor evidencia para síntomas negativos predominantes (Krause et al., 2018; Németh et al., 2017). En este caso, con la finalidad de tratar la anhedonia, se realizaron múltiples intervenciones con drogas antidepresivas y estabilizadoras del ánimo. En el marco de un modelo de intervenciones basadas en la toma de decisiones compartidas con Jorge, se prescribieron moléculas con diferentes mecanismos farmacodinámicos, sin resultado favorable sobre esta dimensión. La falta de mejoría podría interpretarse como una resistencia al tratamiento farmacológico de la anhedonia, en este caso en el marco de la escasa respuesta también a síntomas negativos primarios.

Se ha señalado que la anhedonia perpetúa el aislamiento y la desmotivación, creando un ciclo que empeora el pronóstico (Strauss et al., 2013; Strauss et al., 2018). Esto se ve reflejado en Jorge en donde su calidad de vida y funcionalidad se han visto significativamente afectadas, no pudiendo desarrollarse en una ocupación formal o incluso informal. La anhedonia, a pesar de registrarse clínicamente en las etapas iniciales, no fue foco de indicaciones específicas farmacológicas y psicosociales. Posiblemente, las intervenciones tempranas dirigidas a esta dimensión podrían haber atenuado el impacto negativo sobre la funcionalidad de Jorge y de este modo afectar positivamente su pronóstico.

Caso 2

Daniel es un empleado administrativo de 38 años que consulta por sentimientos de tristeza que se acompañan con fatiga, la cual describe tanto física como mental. Refiere que su rendimiento laboral ha disminuido a consecuencia de dificultades en su concentración y memoria. Esto último lo relaciona con el insomnio

mixto que presenta desde hace tres meses. Se muestra preocupado, con temor a perder su trabajo, pensamiento que lo perturba casi todo el día y le genera sentimiento constante de angustia. Esto se acompaña de la dificultad para disfrutar de las actividades que antes le gustaban, como tocar la guitarra con amigos o ir a la cancha a ver su equipo de fútbol. “Dejé de salir, no siento ganas de hacer nada y cuando me obligo a hacer algo, no la paso bien”. Esto último inició con una disminución del entusiasmo por las salidas con amigos con una sensación previa de “sin sentido”, pero luego de motivarse a hacerlo, gozaba estar con ellos. Luego de un tiempo, dejó de experimentar placer en las salidas lo que provocó que se aislara socialmente. Al indagar sobre su tono hedónico refiere: “nunca fui un apasionado, lo único que me motiva es ir a la cancha y tocar la guitarra”. Dice que desde niño le costaba entusiasmarse con algo, se aburría fácilmente. Desde la adolescencia se evidenció una predilección por actividades de alto riesgo como las carreras de autos, las peleas de boxeo y el consumo tanto de marihuana como de cocaína que, según refiere, practicó durante solo unos pocos años y nunca obstaculizaron su rendimiento académico. En una entrevista cuenta su tendencia, desde pequeño, al fantaseo. Refiere que pasaba muchas horas imaginando historias de “situaciones ficticias maravillosas”, prefiriendo esa actividad a juntarse con amigos. Sin embargo, eso ya no ocurre.

Daniel ha tenido dos episodios depresivos previos, el primero a los 18 al finalizar la escuela secundaria y otro a los 26 años. Este último no asociado a una situación vital específica. En ambos episodios la intensidad sintomática fue leve por lo que recibió tratamiento psicológico, no requiriéndose farmacoterapia.

La primera consulta psicológica fue a los 11 años, luego del fallecimiento repentino de su mejor amigo. Refiere, “fue un antes y un después, todo cambió. Me impresionaba mucho no poder verlo más”. Como antecedente familiar relevante, su madre realiza tratamiento psiquiátrico por TDM.

Durante la evaluación se descartan causas médicas que justifiquen la sintomatología presentada.

El psiquiatra tratante interpreta el cuadro como un episodio recurrente de un TDM y prescribe escitalopram 10 mg/día, observándose respuesta en la dimensión afectiva del estado de ánimo, con disminución de la tristeza y preocupaciones excesivas. Al mes de iniciado el tratamiento, Daniel presentó respuesta en la dimensión afectiva. Sin embargo, la persistencia de la anhedonia, tanto anticipatoria como consumatoria,

impidió la remisión del cuadro. Se realizaron aumentos progresivos hasta llegar a escitalopram 20mg/día. Con el incremento de la dosis, Daniel experimentó una disminución de la reactividad emocional, con embotamiento emocional e indiferencia afectiva, síntomas no observados previamente. Luego de ocho semanas de tratamiento, debido a la persistencia de la anhedonia y la aparición del embotamiento afectivo, se decide rotar progresivamente a bupropión hasta llegar a una dosis de 300 mg/día. Pasadas las tres semanas de tratamiento, se observó una respuesta favorable tanto en la dimensión afectiva, así como en su capacidad de experimentar placer junto con la desaparición de la sintomatología de menor reactividad emocional evidenciada durante tratamiento con escitalopram.

Un mes más tarde, volvió a ver a su equipo de fútbol y a salir regularmente con amigos. Adicionalmente, se indicó terapia cognitivo-conductual (TCC) como intervención psicoterapéutica, dirigida a trabajar los patrones de pensamiento disfuncionales, la regulación emocional y la adquisición de estrategias para manejar los factores de riesgo relacionados con el antecedente de trauma infantil. En la evaluación actual, el paciente se encuentra en remisión.

Comentario

Daniel presenta un TDM y, como es habitual en la mayoría de los pacientes, uno de los síntomas cardinales es la anhedonia. Sin embargo, no todos los individuos experimentan la anhedonia del mismo modo. En el caso de Daniel se evidencia una afectación de las diferentes valencias de la dimensión, con una alteración progresiva tanto del componente anticipatorio como del consumatorio. Inicialmente, se observa cómo disminuye paulatinamente el deseo de juntarse con amigos o ir a la cancha, que podemos determinar a causa de una alteración en la motivación (componente anticipatorio- desear), para luego dejar de disfrutar el momento de la actividad en sí (componente consumatorio-gustar) y finalmente la falta de placer se extiende a otras esferas como el encuentro con sus amigos lo que refuerza el aislamiento a causa de la anhedonia social.

Es de destacar que, si bien Daniel experimenta el síntoma anhedonia desde el inicio de su cuadro depresivo, ha tenido desde pequeño una disminución en su capacidad de experimentar placer que lo ubica en un rango de referencia inferior a la población general. Si bien el tono hedónico bajo puede encontrarse en sujetos sanos, se asocia con varios cuadros psicopatológicos (Snaith et al., 1993; Jankowski et al., 2008).

Estos individuos, con el objetivo de aumentar su capacidad hedónica buscan, a través de estímulos internos (ej. tendencia a la fantasía) como externos (ej. conductas de riesgo, consumo de sustancias psicoactivas) poder aumentar su capacidad de experimentar placer y de este modo mejorar el estado de ánimo el cual suele ser crónicamente bajo (Sternat et al., 2014). Esto podría explicar por qué Daniel elige actividades que implican estímulos externos intensos como hacer boxeo o el consumo de sustancias en la adolescencia, e internos como tendencia a la fantasía.

Como se ha mencionado en este artículo, el tono hedónico está determinado por componentes genéticos y epigenéticos. En el caso de Daniel, el fallecimiento de su amigo durante la infancia representó un evento potencialmente traumático que pudo haber influido en su desarrollo emocional y psicológico. Se ha reportado que la exposición al trauma se asocia a una menor respuesta a la recompensa y una actividad estriatal ventral disminuida en las áreas involucradas en la recompensa (Olson et al., 2018). Asimismo, se ha observado que los pacientes con TDM que han experimentado trauma infantil de moderado a severo presentan niveles más altos de anhedonia, en comparación con aquellos con niveles bajos o nulos de trauma infantil (Fan et al., 2021).

En cuanto al tratamiento psicofarmacológico, tras la introducción del escitalopram, antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS), hubo una mejoría en la dimensión afectiva del TDM, persistiendo la anhedonia. A su vez, el aumento de dosis del escitalopram disminuyó su tolerabilidad debido al desarrollo de embotamiento afectivo y menor reactividad emocional (propia de la apatía). Estos efectos adversos se asocian tanto al tratamiento con ISRS, como con otros antidepresivos dentro de los que se encuentran los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y los tricíclicos. Es de destacar que son frecuentes, presentándose en el 46 % de los pacientes que reciben tratamiento con ISRS (Goodwin et al., 2017). Se postula que los aumentos en los niveles de serotonina en el núcleo accumbens inducidos por este grupo farmacológico provocan un estado de "hipodopaminergia frontal" que podría manifestarse clínicamente como apatía caracterizada por una disminución de la expresividad emocional, la motivación, el interés, la iniciativa o la persistencia para participar en actividades. Sin embargo, el placer puede experimentarse una vez que se inicia la actividad (Masdrakis et al., 2023).

Estudios longitudinales en adultos con TDM han demostrado que los niveles elevados de anhedonia predicen una mayor probabilidad de persistencia del trastorno a los 12 meses (Spijker et al., 2001). Por este motivo, si bien el escitalopram es un fármaco de primera línea de recomendación en el TDM, tras la falta de respuesta en la anhedonia y su baja tolerabilidad, se decidió incorporar bupropión. Este fármaco posee un mecanismo de acción distintivo caracterizado por aumentar la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica lo que determina su bajo riesgo de inducir apatía como efecto adverso y una posible eficacia superior para tratar la anhedonia (Philippe et al., 2021; CANMAT, 2023).

Caso 3

Los padres de Juan, de 10 años, consultan porque su hijo presenta un bajo rendimiento escolar y conductas disruptivas tanto en el colegio como en las actividades deportivas.

Refieren que desde la primera infancia es muy inquieto, impulsivo, no pudiendo permanecer sentado, ni siquiera para almorzar. Este comportamiento ha obstaculizado su funcionamiento pedagógico. Es habitual que deambule por el aula durante la clase interrumpiendo al docente con comentarios fuera de contexto o que no aguarde su turno para contestar una pregunta. A su vez, durante los recreos suele correr sin parar, tropezarse o empujar a sus compañeros. Tiene mucha desorganización en su carpeta, deja hojas en blanco, extravía las tareas, dibuja y juega con los útiles durante las clases, pierde el material de trabajo y lo rompe con facilidad.

Dado que habitualmente no copia del pizarrón, debe completar las actividades en el hogar. Esto genera malestar familiar debido a que interrumpe constantemente, se distrae y posee marcada intolerancia a la frustración suspendiendo la actividad frente al mínimo obstáculo. Ha iniciado y abandonado varios deportes y talleres recreativos. Por momentos, parece no escuchar, hay que insistirle en que se cepille los dientes, se bañe, se cambie. Ha inundado el baño por olvidarse de cerrar las canillas y es habitual que se coloque las prendas al revés o incluso que se olvide de ponerse las medias o la ropa interior.

Si bien lo describen como muy sociable y disfruta de los encuentros con pares, presenta dificultades en programar y ejecutar las actividades prefiriendo quedarse en su casa jugando con la computadora. Los padres mencionan verlo desmotivado, teniendo que intervenir. Por ejemplo, para que se prepare para ir a un

cumpleaños. No entienden su falta de iniciativa dado que, al llegar al mismo lo disfruta mucho. Si él sabe que la actividad es placentera ¿por qué hay que insistirle?, se preguntan. Con la finalidad de que Juan adquiriera autonomía, han dejado de decirle que se apure, que tiene que dejar una actividad para iniciar otra, que va a llegar tarde, etc. Esto ha generado que falte o abandone los encuentros con amigos, la asistencia a los cumpleaños y el deporte. ¿Por qué no toma la iniciativa si sabe que luego lo disfruta? Parece que nada lo motiva. Los padres se preguntan ¿está deprimido?

En la entrevista de evaluación, Juan refiere con malestar su fracaso en la realización de las tareas cotidianas las cuales le resultan difíciles. Él, quisiera poder hacerlas, pero frecuentemente se olvida o tiene muchas ideas en su cabeza por lo que no puede priorizar y otras veces simplemente le falta “el empujón”. Se describe como fiaca, vago. En algunas oportunidades queriendo remediar esta situación, ha intentado ser más aplicado con sus tareas y si bien, al comienzo logra mejorar su rendimiento, no puede sostenerlo debido a que le cuesta mantenerse motivado. Todo me aburre, refiere.

Luego del diagnóstico de TDAH, se inicia tratamiento con metilfenidato con mejoría significativa en los síntomas antes mencionados. Ya no solo no falta a los cumpleaños, sino que disfruta de la idea de poder asistir.

Comentario

La motivación suele definirse como aquello que nos impulsa a actuar. Es decir, lo que induce un comportamiento dirigido hacia objetos el cual está determinado por motivaciones internas como necesidades, cogniciones y emociones que funcionan como mediadores entre los estímulos externos y el desempeño (Morsnik et al., 2022). Ésta, puede disociarse en distintas funciones como la activación conductual, la excitación que promueve la acción y el análisis costo beneficio. A su vez, la motivación se relaciona con otras funciones como la emoción, el refuerzo y el control motor. Por ejemplo, Juan requiere del apoyo externo de los padres para la realización de las tareas, las cuales no puede sostener debido a las fallas en las funciones ejecutivas y en la motivación. A su vez, también se encuentra obstaculizado el inicio de la acción incluso de las actividades placenteras, situación que empeora cuando no intervienen. Esto último, ¿constituye una alteración de la experiencia hedónica?

Como se ha mencionado, la experiencia hedónica es un proceso dinámico constituido por múltiples valencias dentro de las que se incluye la motivación, la

cual posee un papel fundamental en el desear y cuya alteración puede expresarse fenomenológicamente como anhedonia anticipatoria. Ésta, se encuentra determinada por el aprendizaje de experiencias previas y por la capacidad de realizar una valoración entre el esfuerzo y la recompensa. De este modo, Juan no presenta una alteración en el placer consumado ya que estando en el cumpleaños lo disfruta, sin embargo, se encuentra imposibilitado de anticipar el mismo y generar la motivación que propicie el inicio de la acción. Se ha reportado que los pacientes con TDAH requieren de estímulos mayores para dirigir su comportamiento en busca de experiencias gratificantes, así como presentan dificultad en posponer dichas experiencias (Skalski et al., 2021).

El desbalance dopaminérgico en las proyecciones desde el área tegmental ventral al núcleo accumbens presente en los pacientes con TDAH, genera una alteración en la percepción de la recompensa que conductualmente se expresa como una mayor preferencia para obtener recompensas inmediatas, a la vez que se descartan recompensas tardías, incluso cuando la elección implique resultados con menor gratificación (Chen et al., 2024). A su vez, estos pacientes, presentan una alteración en la autorregulación y en el análisis del esfuerzo requerido para lograr la gratificación, observándose una alteración en la predicción de la recompensa y una mayor dependencia de fuentes externas e inmediatas de motivación (Skalski et al., 2021). En el caso de Juan, requiere del apoyo de los padres para realizar distintas tareas incluso cuando las mismas son gratificantes, prefiriendo la recompensa inmediata de seguir jugando en la computadora a ir al cumpleaños lo que implicaría no solo demorar la recompensa sino también hacer una elección de una actividad que requiere de mayor esfuerzo. Observándose una alteración de los distintos componentes de la motivación y en donde la dopamina posee un rol fundamental en la evaluación del esfuerzo a realizar y su posible gratificación (Salamone et al., 2024). A su vez, las proyecciones de neuronas dopaminérgicas desde el área tegmental ventral hacia la corteza prefrontal se encuentran involucradas en el procesamiento de la información, en la atención selectiva, en la inhibición y en la memoria de trabajo las cuales constituyen las funciones ejecutivas directamente vinculadas a la motivación (Chen et al., 2024).

Los psicoestimulantes como el metilfenidato indicado en el caso de Juan, son el tratamiento de primera línea para tratar el TDAH. Se ha reportado que

este grupo de fármacos con capacidad de bloquear a los transportadores de dopamina y noradrenalina, mejoran la memoria de trabajo y el control cognitivo, en parte, por cambios en la motivación, es decir en la disposición para involucrarse en una tarea cognitiva, más que por la capacidad en sí misma (Manohar et al., 2019).

Por último, Juan no se encuentra deprimido. Sin embargo, es de destacar que los pacientes con TDAH en comparación con los controles sin TDAH presentan mayor prevalencia de TDM (18,6 % vs. 7,8 %) y distimia (12,8 % vs. 1,9 %). Esto podría estar relacionado por una superposición en ambos trastornos de vías involucradas, como el circuito mesolímbico dopaminérgico, que determinan una reducción en la capacidad hedónica (Meinzer et al., 2012).

Tratamiento farmacológico

Los avances en el conocimiento de las bases neurofisiológicas de la anhedonia han permitido postular a distintas moléculas las cuales, debido a su mecanismo de acción en el circuito de recompensa, podrían tener eficacia en el tratamiento de esta dimensión.

Los antidepresivos ISRS son el tratamiento de primera línea para la depresión unipolar dado que han demostrado eficacia en la reducción del afecto negativo. Sin embargo, poseen un menor efecto sobre la anhedonia (Edinoff et al., 2021; McMakin et al., 2012; Fischer et al., 2017; Klein et al., 2022). En un estudio observacional se comparó el estado hedónico de pacientes con diagnóstico de TDM que habían logrado una respuesta terapéutica al tratamiento con ISRS con un grupo de controles sanos. Los autores reportaron un estado hedónico inferior en el grupo en tratamiento con antidepresivos, con puntajes en la escala SHAPS

con un valor en la anhedonia estadísticamente superior, incluso luego del ajuste del puntaje de la escala, inventario de depresión de Beck (BDI), utilizada para depresión (Yee et al., 2015). La falta de respuesta en esta dimensión podría estar asociada al escaso efecto que poseen las moléculas ensayadas sobre la neurotransmisión dopaminérgica la cual posee un papel fundamental en el control de la conducta motivada y en la capacidad hedónica (Argyropoulos et al., 2013). Por otro lado, estudios in vitro han demostrado que la sertralina, comparada con otros ISRS, es la que mayor inhibe el transportador de dopamina. En un estudio abierto en el cual se evaluó la eficacia de la sertralina en pacientes con depresión moderada a severa se reportó una mejoría tardía de la anhedonia (entre los días 21 y 56) en comparación con otros síntomas del trastorno. Los autores sugieren que esto se debería al efecto que posee la molécula sobre la neurotransmisión serotoninérgica y la dopaminérgica (Boyer et al., 2000) (ver Tabla 1).

Otro de los fármacos postulados para el tratamiento de la anhedonia es la venlafaxina. Este antidepresivo inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, mecanismo que no solo estimula la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica, sino también la dopaminérgica. Esto último, se debe a que gran parte de la corteza prefrontal carece de transportador de dopamina por lo que el transportador de noradrenalina es el encargado de la recaptura de ambos neurotransmisores. (Stahl et al., 2020). En un análisis *post hoc* que incluyó 5 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) doble ciego comparados con placebo, en donde se evaluó la respuesta en la anhedonia y la motivación, la venla-

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión

Autor	Estudio	Número de pacientes	Duración	Fármaco	Escalas	Resultados
Yee et al., 2015	Estudio transversal	N: 111 (ISRS-TDM) N: 82 (control sano)		IRSS (Fluoxetina, Fluvoxamina, Sertralina, Escitalopram)	SHAPS BDI	SHAPS mayor en grupo con IRSS que control (p<0,01) con ajuste de BDI y nivel educativo SHAPS mayor que grupo control en el análisis de fármacos por separado salvo con Fluoxetina (p<0,01).
Boyer et al., 2000	Ensayo abierto	N: 119 (TDM)	8 semanas	Sertralina 50-100 mg/día	HAM-D IDS-C	Mejoría HAM-D 8 semanas (p<0,001) Mejoría IDS-C (dimensión hedónica) 21-56 días (p<0,0001).

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión (continuación de la página 58)

Autor	Estudio	Número de pacientes	Duración	Fármaco	Escalas	Resultados
Tomarken et al., 2004	Fase I: ECA doble ciego Fase II: ensayo abierto	TDM N: 10 Bupropion N: 9 placebo	Fase I: 6 semanas Fase II: 6 semanas	Fase I: Bupropión SR (300 mg/día) Fase II: Bupropión SR (400 mg/día en los ya expuestos) y 300 mg/día (en los que recibieron placebo en Fase I)	MASQ HAM-D HAM-A	En la Fase I, el Bupropion SR provocó mayor descenso en la anhedonia y el resto de las medidas excepto para ansiedad ($p < 0.004$). Los ítems que evaluaban el polo de bajo afecto positivo de la dimensión de anhedonia fueron más sensibles al tratamiento con Bupropión SR en dosis más tempranas o bajas, mientras que los ítems que evaluaban el polo de alto afecto positivo fueron más sensibles al tratamiento con Bupropión SR en dosis más tardías o altas ($p < 0.001$).
Di Giannantonio et al., 2011	Ensayo abierto	TDM N: 24 Agomelatina	8 semanas	Agomelatina (25-50mg/día)	HAM-D HAM-A SHAPS LSEQ	Mejoría significativa en HAM-D ($p < .05$), HAM-A ($p < .01$), SHAPS ($p < .05$), LSEQ ($p < .05$).
Huang et al., 2023	Ensayo abierto	N: 68 (TDM)	9 semanas	Agomelatina (25-50mg/día)	HAMD-17 ASEX SDS QLES	Se observaron efectos significativos en los ítems de anhedonia del HAMD ($p < 0.001$), de los síntomas somáticos ($p < 0.001$) y mejoría de la disfunción sexual ($p < 0.001$).
Guo et al., 2023	ECA	N: 40 Agomelatina (TDM) N: 40 ISRS (TDM)	12 semanas	Agomelatina (25-50 mg/día) ISRS (dosis flexibles dentro de rango terapéutico)	HAMD-17 HAMA SHAPS PSQI MEQ MFI-20	Grupo con agomelatina eficacia más rápida (dos semanas) y superior en SHAPS, PSQI y MEQ ($p < 0.01$). Tasas de remisión a las 12 semanas similares en ambos grupos.
Gargoloff et al., 2016	Ensayo abierto	N: 143 (TDM)	8 semanas	Agomelatina (25-50 mg/día)	CGI-S CGI-I GAD-7 QIDS-SR-16 SHAPS	Mejoría en la gravedad de la anhedonia desde la primera semana ($p < 0.05$).
Martiniotti et al., 2012	Ensayo abierto	TDM N: 27 Agomelatina N: 21 Venlafaxina XR	8 semanas	Agomelatina (25-50 mg/día) Venlafaxina XR (150 mg/día)	SHAPS CGI HAM-D HAM-A	Ambos grupos con reducción significativa en SHAPS, HAM-D y HAM-A. Agomelatina con eficacia superior en la anhedonia (SAHPS $p < 0.001$ versus $p < 0.5$ de Venlafaxina) y mejor puntuación en CGI a las 8 semanas ($p < 0.05$).

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión (continuación de la página 59)

Autor	Estudio	Número de pacientes	Duración	Fármaco	Escalas	Resultados
Christensen et al., 2024	Ensayo abierto	N: 67 (TDM sin respuesta previa a ISRS/IRSN o embotamiento emocional)	8 semanas	Vortioxetina (10-20mg/día)	ODQ MADRS SDS	ODQ desde la línea base fue de -26.0 (2.9) ($p < 0.001$). MADRS de -14.9 (0.8), +34.2 (4.5), +6.3 (1.6) y SDS -9.0 (1.3), respectivamente. A la semana 8, el 70.4 % sin embotamiento emocional y el 53.7 % con remisión del TDM (MADRS ≤ 10).
McIntyre et al., 2021	ECA doble ciego	Pacientes con TDM con respuesta inadecuada previa a ISRS/IRSN N: 253 Vortioxetina N: 242 Agomelatina	12 semanas	Vortioxetina (20-40 mg/día) Agomelatina (25-50 mg/día)	MADRS	Vortioxetina mayor eficacia que la Agomelatina en la reducción de la anhedonia. Diferencia en MADRS fue -1.02 ($p=0.027$).
Greš et al., 2024	Ensayo abierto	Pacientes con esquizofrenia en remisión. N: 60 Vortioxetina N: 60 placebo	12 semanas	Vortioxetina (10mg/día)	PANSS CDSS CSPA	El tratamiento con Vortioxetina mostró una reducción significativa en los niveles de anhedonia física ($F = 266.668$, $p < 0.001$) y social ($F = 163.516$, $p < 0.001$).
Lally et al., 2014	ECA doble ciego	Depresión bipolar I y II N: 36 Ketamina N: 21 placebo	4 semanas	Ketamina (0.5 mg/kg) 2 infusiones separadas de 15 días	MADRS SHAPS TEP	Mejoría significativa de la anhedonia luego de la primera semana post-infusión ($p < 0.001$) independiente de los síntomas globales de la depresión ($p < 0.006$). Aumento del metabolismo de la glucosa en la zona dorsal de la corteza cingulada anterior y el putamen (asociada a anhedonia).
Lally et al., 2015	Ensayo abierto	TDM resistente N: 52	4 semanas	Ketamina (0,5mg/kg) infusión única. Luego, N:26 riluzole N: 26 placebo	MADRS SHAPS	Reducción de la puntuación en SHAPS en los 28 días post infusión de Ketamina ($p < 0.001$).
Delfino et al., 2021	Ensayo abierto	N: 39 (TDM) N: 31 (depresión bipolar)	6 semanas	Esketamina subcutánea (0.5mg-1 mg/kg) x 6 infusiones	MADRS	Reducción significativa en la gravedad de la anhedonia ($p < 0.0001$) después de 6 infusiones. El efecto fue estadísticamente significativo 24 horas después de la primera infusión ($p < 0.001$) en ambos grupos, y aumentó con las infusiones repetidas.

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión (continuación de la página 60)

Autor	Estudio	Número de pacientes	Duración	Fármaco	Escalas	Resultados
Addicott et al., 2019	Ensayo clínico no aleatorizado doble ciego	N: 23 (TDAH) N: 23 (sin TDAH)	2 entre- vistas de evaluación con y sin Metilfeni- dato	Metilfenidato 40 mg única dosis o placebo	EEfRT ANT	Mayor disposición al esfuerzo con metilfenidato en el grupo con TDAH. A mayor gravedad de los síntomas de TDAH el metilfenidato produce un mayor aumento en el porcentaje de selecciones de alta exigencia.
Ravindran et al., 2008	ECA doble ciego	Pacientes con TDM sin respuesta a ISRS N: 72 Metilfe- nidato N: 72 placebo	5 semanas	Metilfenidato OROS (dosis flexible 18 a 54 mg/día)	MADRS AES MAF	Tasas de respuesta y remisión similares en ambos grupos (38.9 % y 27.8 % vs. 41.7 % y 25.0 %, respectivamente). El grupo con metilfenidato presentó mayores cambios en la AES y MAF en comparación con el grupo placebo. Se observaron diferencias estadísticamen- te significativas mediante un análisis de modelo mixto en el AES en todas las visitas y en el punto final ($p = .01$) y en el MAF ($p < .01$).
Németh et al., 2017	ECA doble ciego	Pacientes con esquizofrenia con síntomas negativos N: 227 Cari- prazina N: 229 Risperidona	26 semanas	Cariprazina (dosis flexible 3-4-5 mg/día) Risperidona (dosis flexible 3-4-6 mg/día)	PANSS-FS- NS PSP CGI-S	El grupo con cariprazi- na presentó una mayor reducción de síntomas negativos que el grupo con risperidona a la semana 26 logrando significancia estadística en la semana 14 (diferencia de medias entre ambos tratamien- tos fue de -1.46 puntos ($p=0.0022$).

AES: Apathy Evaluation Scale, ANT: Attention Network Test, ASEX: Arizona Sexual Experiences Scale, BDI: Beck Depression Inventory, CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement, CGI-S: Clinical Global Impression of Severity, CSPA: Chapman Scale for Social and Physical Anhedonia, CSPA: Chapman Scale for Social and Physical Anhedonia, EEfRT: Effort Expenditure for Rewards Task, GAD-7: Generalized Anxiety Disorder 7-item scale, HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-D-17: Hamilton Rating Scale for Depression (17 items), IDS-C: Inventory of Depressive Symptomatology - Clinician Rated, IDS-C: The clinician rated inventory for depressive symptomatology, LSEQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MAF: Multidimensional Assessment of Fatigue, MASQ: Mood and Anxiety Symptom Questionnaire, MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire, MFI-20: Multidimensional Fatigue Inventory de 20 ítem, ODDQ: Oxford Depression Questionnaire, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS FSNS: Positive and Negative Syndrome Scale - Functional and Social Subscale, PSP: Personal and Social Performance Scale, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, QIDS-SR-16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16-item Self-Report, SDS: Sheehan disability scale, SHAPS: Snaith-Hamilton Pleasure Scale, TEP: Tomografía por emisión de positrones, TEPS: Temporal Experience of Pleasure Scale.

faxina XR demostró una eficacia superior la cual fue estadísticamente significativa a partir de la segunda semana. (McIntyre et al., 2024).

El bupropión es un antidepresivo cuyo mecanismo de acción le confiere características únicas para el tratamiento del TDM. Inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina sin poseer un efecto directo sobre la neurotransmisión serotoninérgica. En un ECA se evaluó la eficacia del bupropión de liberación sostenida (SR) en una dosis de 300 mg/día sobre la ansiedad y la anhedonia en pacientes con TDM. El grupo expuesto a bupropión presentó una disminución significativa de la anhedonia en comparación con el placebo, mientras que los efectos sobre los síntomas de ansiedad fueron similares en ambos grupos. Estos hallazgos sugieren que este fármaco podría ser particularmente útil en pacientes con TDM que presentan anhedonia como síntoma prominente (Tomarken et al., 2004).

Otro antidepresivo con un mecanismo de acción distintivo postulado para el tratamiento de la anhedonia es la agomelatina. Esta molécula además de activar los receptores de melatonina M1 y M2, antagoniza al receptor 5-HT_{2c} lo que produce la liberación de noradrenalina y dopamina en regiones límbicas sin modificar el nivel de serotonina extracelular (Millan et al., 2003). Se ha postulado que este fármaco no solo reduce el afecto negativo como el ánimo depresivo y la ansiedad, sino que también mejora el afecto positivo, la anhedonia, el embotamiento emocional y la somnolencia diurna, entre otros (Plesnicar et al., 2014). A su vez, su administración crónica estimula la neuroplasticidad y neurogénesis al aumentar el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la región hipocámpal y de este modo disminuye el estrés oxidativo (Rebai et al., 2021). En un estudio abierto en el cual se ensayó la agomelatina en dosis flexibles (25 a 50 mg/día) en pacientes con TDM, se reportó una mejoría estadísticamente significativa tanto en los puntajes de las escalas para depresión, ansiedad, anhedonia y calidad del sueño (Di Giannantonio et al., 2011). En otro ensayo abierto de 9 semanas, que evaluó la eficacia de la agomelatina en dosis flexibles sobre la anhedonia, los síntomas de ansiedad/somáticos y la función sexual en pacientes con TDM, observaron que las tres dimensiones evaluadas mejoraron significativamente al finalizar el estudio (Huang et al., 2023). Por otro lado, en un ensayo clínico se comparó la eficacia de la agomelatina con otros ISRS sobre la anhedonia, la motivación y el ritmo circadiano en pacientes con TDM. El grupo expuesto a agomelatina evidenció una

mejoría más rápida, a partir de la segunda semana de las dimensiones evaluadas. Sin embargo, la tasa de remisión de la sintomatología depresiva al finalizar el estudio fue menor que en el grupo con ISRS (63,3 % y 72,2 %) a pesar de que la diferencia no fue estadísticamente significativa (Guo et al., 2023). En otro ensayo abierto en el cual se reclutaron pacientes con episodio depresivo mayor (primer episodio o recurrente) con falta de respuesta al tratamiento, se evaluó la eficacia del agregado de agomelatina sobre la anhedonia. El 37,5 % de los pacientes se encontraban en tratamiento con un antidepresivo (mayoritariamente con un ISRS) y el 74,8 % recibía otro psicofármaco (en su mayoría benzodiacepinas e hipnóticos). Desde la primera semana de tratamiento se evidenció una mejoría estadísticamente significativa en la anhedonia en el grupo en monoterapia con agomelatina la cual fue previa a la mejoría sobre la depresión global. Por el contrario, en el grupo que recibió tratamiento combinado (ISRS y agomelatina) la mejoría de la anhedonia se registró más tardíamente alcanzando la significancia estadística recién a partir de la cuarta semana. Los autores postulan que el efecto de la agomelatina sobre la anhedonia es debido a su capacidad de aumentar la dopamina y la noradrenalina sin modificar la serotonina. Este último efecto se anularía en presencia de ISRS debido al aumento de serotonina que generan estas moléculas desde la primera semana de tratamiento (Gargoloff et al., 2017). En un estudio abierto que comparó la eficacia de la agomelatina con la venlafaxina XR sobre la anhedonia en pacientes con TDM, la agomelatina mostró una eficacia superior en la reducción de la anhedonia con una mejoría más temprana de esta dimensión, observada a partir de la primera semana (Martinotti et al., 2012).

La vortioxetina es un antidepresivo con un mecanismo de acción multimodal que inhibe la recaptación de serotonina y antagoniza el receptor 5HT₃. Esto último le otorga un efecto procognitivo al favorecer la neurotransmisión noradrenérgica, acetilcolinérgica y glutamatérgica (Sanchez et al., 2015). En un metanálisis que incluyó 11 ECA, se comparó la vortioxetina en dosis fijas (5-20 mg/día) con placebo. Además, se incorporó un ensayo clínico adicional de dos ramas en donde se comparó la eficacia de la vortioxetina en dosis flexibles (10-20 mg/día) con la agomelatina (25-50 mg/día) en pacientes que no habían respondido previamente a tratamientos con ISRS o IRSN. La vortioxetina demostró una eficacia superior tanto al placebo como a la agomelatina con una relación dependiente de la

dosis. Los autores consideraron que el efecto terapéutico sobre la anhedonia fue determinante en la mejoría del funcionamiento global. Asimismo, se reportó que el grupo expuesto a vortioxetina, no tuvo un empeoramiento de la anhedonia ni se registraron efectos adversos de embotamiento afectivo (McIntyre et al., 2021). El efecto terapéutico de la vortioxetina sobre la dimensión de la anhedonia fue evidenciado en un análisis *post hoc* de un ECA, doble ciego, que comparó la eficacia de vortioxetina con placebo durante 8 semanas en 489 pacientes japoneses con TDM recurrente, se observó una reducción en los puntajes de anhedonia tomados por medio de la escala MADRS de $-1,34$ ($p=0,03$) y $-1,77$ ($p=0,004$) para las dosis de 10 y 20 mg, respectivamente (Watanabe et al., 2022).

Asimismo, evidenciando un beneficio sostenido a lo largo del tiempo, un análisis *post hoc* de dos estudios abiertos con seguimiento de 52 semanas, en los que se ensayaron distintas dosis de vortioxetina (5 a 10 mg/día, n: 74 pacientes; 15 a 20 mg/día, n: 71), por medio de la utilización de un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) se analizó la eficacia y seguridad de la vortioxetina en personas con TDM. En ambos, se observó una reducción en los puntajes de anhedonia de la escala MADRS, junto con una mejoría continua durante el tratamiento de mantenimiento con una reducción media en el puntaje desde la línea de base hasta la semana 52 de $3,10 \pm 0,57$ (5–10 mg) y de $5,62 \pm 0,60$ (15–20 mg) (Mattingly et al., 2023).

En cuanto a la diferencia de la vortioxetina con los antidepresivos ISRS/IRSNN, un ensayo abierto evaluó la eficacia de vortioxetina (10–20 mg/día) en pacientes con TDM que habían presentado embotamiento emocional y una respuesta inadecuada al tratamiento con ISRS o IRSNN. El estudio mostró una reducción significativa de la anhedonia, con una disminución media de 9,4 puntos en la subescala correspondiente del MADRS. Asimismo, se observaron tasas de respuesta y remisión del 66,7 % y 53,7 %, respectivamente. Al finalizar el estudio, el 70,4 % no presentaba embotamiento emocional. La vortioxetina demostró ser eficaz en la reducción de los síntomas depresivos, la anhedonia, en el aumento de la energía, la función cognitiva y el funcionamiento general, con un perfil de seguridad favorable (Christensen et al., 2024).

Por otro lado, la eficacia de la vortioxetina sobre la anhedonia fue evaluada en pacientes con esquizofrenia en remisión observándose una reducción estadísticamente significativa en los niveles de anhedonia física y social en comparación con el placebo (Greš et al., 2024).

La ketamina y la esketamina (enantiomero S del

enantiomero R de la ketamina) representan un tratamiento psicofarmacológico nuevo para adultos con trastorno depresivo resistente (McIntyre et al., 2021; Food U.S., 2019). Estudios recientes han destacado el rápido efecto en la mejoría de síntomas depresivos dentro de los que se incluye la anhedonia (Bahji et al., 2021; Delfino et al., 2021; Lally et al., 2014; Pulcu et al., 2022). Son potentes antagonistas no competitivos del receptor NMDA, mecanismo que genera una liberación del glutamato y la activación del receptor ionotrópico AMPA, con un consiguiente aumento de la plasticidad neuronal que promueve un aumento del tono dopaminérgico en la vía meso-cortico-límbica (McIntyre et al., 2021). Se sugiere que la acción terapéutica sobre la anhedonia estaría mediada por dicho mecanismo de acción sobre los circuitos fronto-meso-límbicos y frontoestriales (Pulcu et al., 2022).

En un ECA comparado con placebo se estudió la eficacia de la ketamina sobre la anhedonia en pacientes con diagnóstico de depresión bipolar resistentes a los tratamientos convencionales. La reducción en la magnitud de la anhedonia se observó rápidamente a partir de los 40 minutos de la primera infusión y su efecto se mantuvo hasta 14 días después (momento pautado de la segunda infusión). El efecto antianhedónico de la ketamina se observó más allá del control de los síntomas depresivos. Los autores postularon que la ketamina podría tener un rol único en la mejoría de la anhedonia el cual sería independiente de los otros síntomas depresivos (Lally et al., 2014). Por otro lado, en un ensayo abierto en el que se reclutaron pacientes con TDM resistente al tratamiento se reportó una reducción de la escala de SHAPS a los 28 días post infusión de ketamina (Lally et al., 2015). En un ensayo abierto se evaluó la terapia coadyuvante con esketamina subcutánea en pacientes en tratamiento psicofarmacológico con diagnóstico de TDM y depresión bipolar. En ambos grupos, se reportó una reducción similar de la anhedonia la cual fue estadísticamente significativa a partir de las 24 horas luego de la primera aplicación y que fue aún mayor tras las infusiones subsiguientes (Delfino et al., 2021). En un análisis *post-hoc* de tres ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia de la ketamina en el TDM y trastorno bipolar resistente al tratamiento, se reportó una correlación en la reducción en los pensamientos suicidas y la disminución en el puntaje de la anhedonia en la escala SHAPS los cuales fueron independientes a la disminución de los síntomas depresivos (Ballard et al., 2017).

Asimismo, en una revisión sistemática que incluyó ensayos en animales y en humanos, se evaluó la eficacia de la ketamina sobre la anhedonia. Se reportó

una mejoría en las diferentes valencias del circuito de recompensa como la consumación, anticipación y motivación (Nogo et al., 2021).

El metilfenidato es un psicoestimulante que actúa principalmente inhibiendo el transportador de la recaptación de dopamina y noradrenalina, con mayor afinidad *in vitro* sobre el primero (Jaeschke et al., 2021). Esto aumenta el tono de la transmisión dopaminérgica en diferentes regiones cerebrales, entre ellos en el núcleo accumbens, la corteza prefrontal (dorsolateral y medial) y los ganglios basales (Stahl et al., 2021). Este efecto es especialmente significativo en el núcleo accumbens, zona con alta densidad de receptores dopaminérgicos y en donde se regula el comportamiento orientado hacia objetivos y las respuestas de recompensa (Stoy et al., 2011). En un ECA con un número reducido de pacientes TDAH en donde se ensayó el metilfenidato, se reportó un aumento de la actividad neural espontánea en el núcleo accumbens y en las redes de saliencia, lo que sugiere un aumento de la actividad basal del circuito de recompensa con una consiguiente regulación de la motivación (Mizuno et al., 2023).

En un ECA doble ciego controlado con placebo, se evaluó la eficacia del metilfenidato de liberación osmótica (OROS) como tratamiento adjunto a la terapia con ISRS en pacientes con TDM con falta de respuesta a 1 a 3 tratamientos previos. Si bien no se observaron diferencias en la mejoría general de la depresión entre ambos grupos, se evidenció una reducción en la apatía y en la fatiga en el grupo que recibió metilfenidato. Según los autores este resultado resalta la importancia de la evaluación de la eficacia sobre los síntomas específicos de la depresión (Ravindran et al., 2008).

En un ensayo clínico en donde se reclutaron adultos con y sin TDAH se evaluó el efecto del metilfenidato sobre su disposición al esfuerzo físico motivado por recompensas. Se concluyó que el metilfenidato incrementa la disposición a realizar tareas de mayor esfuerzo en adultos con TDAH. Este efecto se observó mediante el incremento en la elección de opciones de alto esfuerzo durante en comparación con el placebo. Estos hallazgos sugieren que el metilfenidato no solo mejora el rendimiento cognitivo en TDAH, sino que también potencia la motivación para realizar actividades que requieren esfuerzo, lo que puede tener efectos positivos en áreas como el desempeño académico y laboral (Addicott et al., 2019). Otros fármacos, no estimulantes, utilizados para el tratamiento del TDAH como la atomoxetina y la reboxetina así como el modafinilo y armodafinilo (estimulantes) indicados en la narcolepsia, por medio de distintos mecanismos de

acción, poseen la capacidad de aumentar la dopamina en la corteza prefrontal y circuito de recompensa. Esto, nos permitió hipotetizar que podrían tener eficacia antianhedónica. Sin embargo, en la actualidad no se han registrado estudios que exploren dicho efecto.

Algunos autores han postulado que la cariprazina, antipsicótico que actúa como agonista parcial sobre los receptores D2 podría tener un efecto beneficioso sobre los síntomas negativos debido a que su mecanismo de acción le confiere la posibilidad de funcionar como agonista en estados de hipodopaminergia y de antagonista en estados de hiperdopaminergia. A su vez, posee un efecto de agonismo parcial con una afinidad diez veces mayor sobre el receptor D3 y antagoniza los receptores 5Ht2A estimulando la neurotransmisión dopaminérgica y la colinérgica en la corteza prefrontal. Por medio de estos mecanismos se podría revertir la hipofunción dopaminérgica en el circuito mesolímbico mejorando los síntomas negativos, cognitivos y emocionales de la esquizofrenia, entre ellos la anhedonia (Lacroix et al., 2003). En modelos desarrollados en animales, el agonismo parcial sobre el receptor D3 ha demostrado una mejoría de las funciones cognitivas y la anhedonia (Duric et al., 2017; Zimnisky et al., 2013). Sin embargo, hasta la actualidad, no hay estudios que hayan investigado de manera independiente el efecto de los antipsicóticos sobre la anhedonia, sino que analizan los síntomas negativos en su conjunto. A su vez, en la mayoría de los estudios no es posible establecer si la mejoría de los síntomas negativos, observados luego del tratamiento con antipsicóticos, se debe a un efecto directo sobre los síntomas negativos primarios del trastorno o son consecuencia de una mejoría de los síntomas negativos secundarios a los síntomas positivos y afectivos (Buchanan et al., 2003). En un ECA doble ciego se comparó la eficacia de la cariprazina y la risperidona sobre los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia. La cariprazina demostró ser superior al reducir los síntomas negativos a pesar de no haber diferencias en la reducción de los síntomas positivos y de la psicopatología general entre ambos grupos (Németh et al., 2017). En un metanálisis en el cual se incluyeron tres ECA doble ciego en los que se evaluó la eficacia de la cariprazina (1,5 y 3 mg/día) en pacientes con trastorno bipolar tipo I con episodio depresivo, se informó una reducción estadísticamente significativa de la anhedonia a partir de la segunda semana de tratamiento (medida por MADRS) en ambas dosis en comparación con el placebo (McIntyre et al., 2024).

En un metanálisis en donde se analizó la eficacia sobre los síntomas negativos primarios de distintos

antipsicóticos se concluyó que la risperidona, amisulpirida, clozapina y olanzapina eran los fármacos más efectivos. Sin embargo, ninguno de los estudios evaluó a la anhedonia como entidad independiente (Leucht et al., 2009).

En la actualidad, se encuentran en investigación moléculas con nuevos mecanismos de acción como, por ejemplo, los antagonistas del receptor opioide kappa y moduladores de los canales de potasio las cuales resultan prometedoras para un abordaje terapéutico eficiente de la anhedonia.

Tratamiento psicoterapéutico

En esta sección se revisan las intervenciones psicoterapéuticas basadas en la evidencia desarrollada para el abordaje de la anhedonia en diferentes condiciones clínicas. Es de destacar que los estudios que evalúan el impacto de los tratamientos psicológicos sobre la anhedonia son bastante recientes, así como el desarrollo de intervenciones específicas para esta dimensión psicopatológica.

Para comenzar esta revisión, y como antecedente de un tratamiento psicoterapéutico con potencial para mejorar los síntomas de anhedonia debemos mencionar el tratamiento de activación conductual para la depresión, y por extensión, la terapia cognitivo-conductual de la depresión, que incluye en sus protocolos más conocidos la activación conductual como uno de sus componentes.

La activación conductual es un enfoque psicoterapéutico breve y estructurado que busca aumentar la participación en actividades adaptativas (que a menudo se asocian con la experiencia de placer o dominio), disminuir la participación en actividades que mantienen la depresión o aumentan el riesgo de padecerla, y resolver problemas que limitan el acceso a la recompensa o que mantienen o aumentan el control aversivo (Dimidjian et al., 2011). De acuerdo con el marco teórico de la activación conductual, la depresión se desarrolla a partir de una reducción en las experiencias gratificantes gatillada por estresores ambientales (como, por ejemplo, la pérdida de un empleo o una ruptura amorosa) y potenciada por barreras personales que dificultan la obtención de placer a partir del reforzamiento positivo (por ejemplo, la autocrítica severa, la evitación, o las expectativas negativas sobre los eventos potencialmente gratificantes). Esto genera un ciclo autoperpetuante, donde la disminución de la motivación y de la actividad en los diferentes dominios de la vida cotidiana exacerba la falta de experien-

cias reforzantes, con la consiguiente reducción en el afecto positivo y el aumento del afecto negativo que caracterizan a la depresión (Lewinsohn, 1974). Para corregir este desbalance, la activación conductual, entre otras intervenciones, se enfoca en la programación de actividades placenteras y el monitoreo de cambios en el estado de ánimo con el objetivo de fomentar el reforzamiento positivo contingente. De este modo, se alienta a los pacientes a reconocer mejoras en su estado de ánimo tras participar en actividades gratificantes, al tiempo que se intenta remover o mitigar las conductas que dificultan el acceso o el aprovechamiento de dichas experiencias positivas.

Aunque la activación conductual y la TCC han demostrado ser tratamientos eficaces para tratar la depresión, su impacto en la anhedonia y el bienestar general parece ser más limitado. Diferentes estudios han mostrado que las mejoras en los síntomas depresivos y el afecto negativo son mayores que el aumento del afecto positivo y una proporción importante de los participantes aún presentaba niveles elevados de anhedonia al finalizar estos tratamientos (Alsayednasser et al., 2022; Dunn et al., 2020). Una posible explicación de esta limitación es que ambas terapias tienden a dirigir la atención hacia experiencias emocionales y comportamientos negativos, como la tristeza, la ansiedad y la evitación, como los principales objetivos del tratamiento.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, se desarrolló una versión más específica de la activación conductual adaptada para la anhedonia (Cernasov et al., 2024). Esta adaptación busca aumentar la sensibilidad a la recompensa mediante actividades reforzantes alineadas con los valores personales del paciente y potenciada con ejercicios de saboreo (*savouring*, en inglés). El saboreo es un tipo de intervención derivada del marco conceptual de la psicología positiva que busca maximizar la experiencia positiva derivada de eventos placenteros (Bryant, 2021). Para esto utiliza diferentes técnicas como generar expectativas positivas sobre experiencias futuras mediante la visualización detallada de eventos placenteros, enfocar activamente la atención en los aspectos agradables de una experiencia en curso, o revivir y recordar momentos positivos pasados, utilizando la evocación imaginativa y la narración personal para intensificar su impacto emocional. Un ECA que incluyó 73 adultos jóvenes y de mediana edad con anhedonia clínicamente significativa evaluó los efectos de esta intervención en comparación con la terapia cognitiva basada en *mindfulness* (Cernasov et al., 2024). En ambos grupos se

observó una reducción en la anhedonia, aunque sin diferencias significativas entre los grupos.

Otro enfoque derivado de la TCC es la terapia de depresión aumentada (Dunn et al., 2019), diseñada para abordar simultáneamente las disfunciones en los sistemas de valencia negativa y positiva en la depresión mayor (Insel et al., 2010). Esta intervención, basada en un enfoque de activación conductual con un componente cognitivo y centrado en la solución de problemas, tiene como foco principal del tratamiento el fortalecimiento del bienestar –incluyendo el placer, el sentido de vida y la conexión social– y la optimización del funcionamiento diario. Para lograrlo, se identifican los valores personales del paciente en distintas áreas de la vida (laboral, relacional, ocio y autocuidado), y se emplea la activación conductual como estrategia para alcanzar metas congruentes con esos valores. La depresión se conceptualiza en este abordaje como un conjunto de patrones de pensamiento y conducta que dificultan la resiliencia (capacidad de afrontar desafíos) y el florecimiento personal (aprovechar oportunidades). Mediante una aproximación centrada en soluciones, esta terapia ayuda a los pacientes a implementar estrategias de acción opuesta, promoviendo la resiliencia y el desarrollo personal. Un ECA con 82 adultos con depresión y anhedonia comparó los efectos de 20 sesiones de terapia de depresión aumentada con los de la TCC convencional. Ambas intervenciones lograron mejoras significativas en anhedonia, afecto positivo, síntomas depresivos y bienestar, aunque la terapia de depresión aumentada presentó tasas de remisión y respuesta superiores (Dunn et al., 2023).

Otro enfoque terapéutico es el tratamiento del afecto positivo, que busca estimular y fortalecer la anticipación y motivación hacia la recompensa, su disfrute y el aprendizaje asociado (Craske et al., 2019). La anticipación y motivación se trabajan mediante la planificación de actividades gratificantes y la visualización de resultados positivos. La experiencia consumatoria de la recompensa se potencia a través de la participación activa en experiencias placenteras y su disfrute consciente, utilizando técnicas como la evocación imaginativa en primera persona, la atención focalizada en los aspectos positivos de la experiencia y prácticas diseñadas para cultivar el bienestar emocional (incluyendo la bondad amorosa, la alegría apreciativa, la generosidad y la gratitud). Finalmente, el aprendizaje de la recompensa se refuerza promoviendo la autoatribución de logros y fortaleciendo la relación entre las actividades placenteras y los estados emocionales positivos. Dos ECA ($n = 96$ y $n = 85$) compararon el

tratamiento del afecto positivo con el tratamiento del afecto negativo, una versión de la TCC centrada en reducir la amenaza percibida y el afecto negativo (evitación, interpretaciones catastrofistas, atención selectiva a estímulos amenazantes y activación fisiológica) en pacientes con sintomatología ansiosa y depresiva. En el primer ensayo, el tratamiento del afecto positivo mostró una mayor eficacia en la mejora del afecto positivo y negativo, así como en la reducción de síntomas depresivos, síntomas de ansiedad y la ideación suicida (Craske et al., 2019). Estos resultados se replicaron en el segundo ensayo, donde los participantes fueron seleccionados por su bajo afecto positivo y también se observaron mejoras significativas (Craske et al., 2023).

En el tratamiento de la esquizofrenia se ha estudiado el impacto sobre la anhedonia de un tratamiento denominado Programa de Emociones Positivas para la Esquizofrenia (PEPS). El PEPS es un programa de entrenamiento en estrategias de regulación emocional que busca aumentar la frecuencia, intensidad y duración de las experiencias emocionales positivas y desarrollar creencias positivas sobre el rendimiento. Estas estrategias de regulación emocional incluyen anticipar o recordar el disfrute, expresar emociones mediante conductas no verbales, dirigir la atención controlada hacia las experiencias positivas cuando ocurren y compartir experiencias positivas con los demás. En un estudio controlado ($n = 80$), el PEPS mostró mejorías significativas en los niveles de anhedonia en comparación con el tratamiento usual (Favrod et al., 2019).

Para finalizar, podemos concluir que los diferentes tratamientos psicológicos para la anhedonia comparten una serie de elementos en común. En primer lugar, promueven la activación conductual, incentivando la participación en actividades gratificantes para aumentar el contacto con experiencias reforzantes. Además, incluyen estrategias de regulación emocional positiva, como el saboreo o el *mindfulness*, que buscan intensificar el afecto positivo. También fomentan la sensibilidad a la recompensa, fortaleciendo la capacidad del paciente para experimentar placer y motivación ante estímulos positivos. Otro aspecto fundamental es el enfoque en valores personales, que favorece la realización de actividades alineadas con las metas y aspiraciones individuales.

Entre las limitaciones más importantes de estas innovaciones debemos mencionar el tamaño reducido de las muestras de pacientes estudiadas y la falta de repeticiones suficientes de la mayoría de los estudios. Sin embargo, aunque preliminares, estos hallazgos alentadores subrayan la importancia de adaptar las intervenciones psicoterapéuticas no sólo para reducir el afecto

negativo, sino también para fortalecer el afecto positivo y la sensibilidad a la recompensa en el tratamiento de la anhedonia en las diferentes condiciones clínicas.

Conclusión

La anhedonia es un constructo multidimensional el cual puede presentarse tanto en la infancia, la adolescencia o en la vida adulta. Existen diversos factores genéticos y epigenéticos determinantes. Por ejemplo, se ha reportado que los individuos con riesgo familiar de desarrollar patología psiquiátrica grave suelen experimentar distintos niveles de anhedonia (Gupta et al., 2024). A su vez, la presencia de un tono hedónico bajo es un factor de riesgo para el desarrollo de anhedonia, y esta última, para presentar un trastorno psicopatológico (Sternat et al., 2014; Pizzagalli et al., 2005).

Los casos clínicos desarrollados nos permiten situar que existen diversos fenotipos de anhedonia. En el caso de Daniel, paciente con un TDM, la anhedonia se instala de manera progresiva observándose inicialmente una alteración de los atributos anticipatorios los cuales constituyen el “desear” para luego agregarse los relacionados con el placer consumado. A su vez, la primera intervención farmacológica con escitalopram no solo careció de eficacia para la dimensión hedónica, sino que agravó el cuadro debido al desarrollo de embotamiento afectivo y menor reactividad emocional, ambos constitutivos de la apatía. Esta última, si bien puede ser un efecto adverso de varios antidepresivos, también puede ser un síntoma de múltiples trastornos neuropsiquiátricos (Philippe et al., 2021). Por otro lado, si bien algunos autores incluyen a la apatía en la esquizofrenia como parte de los síntomas negativos junto con la abulia, anhedonia y aislamiento social, otros la consideran como un síndrome independiente que se superpone (o constituye una de sus valencias) con la anhedonia.

Se ha reportado que la anhedonia suele presentarse en estadios prodrómicos al primer episodio psicótico y perdura como un rasgo estable, asociado al déficit en la capacidad hedónica (Saleh et al., 2021). En el caso de Jorge, podemos observar el inicio de la anhedonia junto con otros síntomas negativos en la adolescencia con una persistencia a lo largo del tratamiento que obstaculizó su funcionamiento social y académico.

La alteración en la capacidad hedónica puede asociarse a un objeto o acción determinada, así como abarcar el espectro de las relaciones sociales como puede identificarse, en Jorge, la anhedonia social. Si bien esta diferenciación determina, junto con los otros componentes de la anhedonia, un fenotipo compor-

tamental individual para cada paciente es de destacar que, más allá del tipo de anhedonia, todas poseen un pronóstico y severidad similar (Gupta, 2024).

Por último, en el caso de Juan, niño con TDAH, la alteración se evidenció mayoritariamente en la motivación (componente de la anhedonia anticipatoria) y en el análisis costo-beneficio el cual se apoya en el aprendizaje de experiencias previas y determina la predicción de la recompensa. Por el contrario, la fase consumatoria de experimentación del placer se encontraba indemne. El diagnóstico de TDAH y la posterior incorporación del metilfenidato permitió una mejoría de las funciones ejecutivas que son determinantes en el proceso del análisis costo-beneficio de la recompensa, y de la motivación, restituyéndose el circuito hedónico.

Como hemos revisado, los tratamientos psicoterapéuticos tienen como objetivo intervenir sobre los diversos obstáculos que limitan las experiencias de gratificación frente a la recompensa, siendo su evidencia escasa. Por su lado, la farmacoterapia no ha quedado exenta de esta limitación. Sin embargo, dentro de los antidepresivos considerados con mayor eficacia para esta dimensión se encuentran la agomelatina, el bupropión y la vortioxetina. Por otro lado, la ketamina, en pacientes con TDM y depresión bipolar, demostró poseer eficacia sobre la anhedonia y la reducción de la ideación suicida.

Si bien son pocos los ensayos clínicos que investigan al metilfenidato, la eficacia demostrada de este fármaco sobre la motivación resalta su impacto sobre el circuito hedónico y por lo tanto sobre una de las valencias de la anhedonia.

El tratamiento de la anhedonia en la esquizofrenia reviste particular interés debido a su alta frecuencia y a su efecto deletéreo en dicho trastorno. La cariprazina, al ser comparada con otros antipsicóticos, demostró una eficacia superior para el tratamiento de la anhedonia. Sin embargo, consideramos que un gran obstáculo en la interpretación de los resultados se asocia a que, en la mayoría de los estudios, se informa el análisis de los síntomas negativos en su conjunto sin distinguir a la anhedonia.

Por último, es de destacar que la anhedonia es un síntoma transdiagnóstico, que cuando se encuentra presente agrava el pronóstico e interfiere con la recuperación del paciente empeorando la calidad de vida. Por lo tanto, consideramos imperioso mejorar los métodos de identificación de la anhedonia que permitan una intervención temprana, así como el desarrollo de ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los tratamientos psicoterapéuticos y farmacológicos.

Referencias bibliográficas

- Addicott, M. A., Schechter, J. C., Sapyta, J. J., Selig, J. P., Kollins, S. H., & Weiss, M. D. (2019). Methylphenidate increases willingness to perform effort in adults with ADHD. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 183, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.06.008>
- Alsayednasser, B., Widnall, E., O'Mahen, H., Wright, K., Warren, F., Ladwa, A., Khazanov, G. K., Byford, S., Kuyken, W., & Watkins, E. (2022). How well do Cognitive Behavioural Therapy and Behavioural Activation for depression repair anhedonia? A secondary analysis of the COBRA randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, 159, 104185. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2022.104185>
- Argyropoulos, S. V., & Nutt, D. J. (2013). Anhedonia revisited: is there a role for dopamine-targeting drugs for depression? *Journal of psychopharmacology*, 27(10), 869–877. <https://doi.org/10.1177/0269881113494104>
- Bahji, A., Vazquez, G. H., & Zarate Jr, C. A. (2021). Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 278, 542–555. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.071>
- Baik, J. H. (2020). Stress and the dopaminergic reward system. *Experimental & molecular medicine*, 52(12), 1879–1890. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00532-4>
- Ballard, E. D., Wills, K., Lally, N., Richards, E. M., Luckenbaugh, D. A., Walls, T., ... & Zarate Jr, C. A. (2017). Anhedonia as a clinical correlate of suicidal thoughts in clinical ketamine trials. *Journal of affective disorders*, 218, 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.057>
- Becker, S., Bräschler, A. K., Bannister, S., Bensafi, M., Calma-Birling, D., Chan, R. C., ... & Wang, Y. (2019). The role of hedonics in the Human Affectome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 221–241. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.003>
- Birnie, M. T., Levis, S. C., Mahler, S. V., & Baram, T. Z. (2022). Developmental trajectories of anhedonia in preclinical models. In *Anhedonia: Preclinical, Translational, and Clinical Integration* (pp. 23–41). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/97854_2021_299
- Boyer, P., Tassin, J. P., Falissart, B., & Troy, S. (2000). Sequential improvement of anxiety, depression and anhedonia with sertraline treatment in patients with major depression. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 25(5), 363–371. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2000.00302.x>
- Bryant, F. B. (2021). Current Progress and Future Directions for Theory and Research on Savoring. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.771698>
- Buchanan, R. W. (2007). Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia bulletin*, 33(4), 1013–1022. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl057>
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie*, 69(9) 641–687. <https://doi.org/10.1177/07067437251349087>
- Cernasov, P. M., Walsh, E. C., Nagy, G. A., Kinard, J. L., Kelley, L., Phillips, R. D., Pisoni, A., Diehl, J., Haworth, K., & West, J. (2024). A parallel-arm, randomized trial of Behavioral Activation Therapy for anhedonia versus mindfulness-based cognitive therapy for adults with anhedonia. *Behaviour Research and Therapy*, 182, 104620. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2024.104620>
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *Journal of abnormal psychology*, 85(4), 374. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.85.4.374>
- Chen, H., Li, J., Huang, Z., Fan, X., Wang, X., Chen, X., ... & Liu, Y. (2024). Dopaminergic system and neurons: role in multiple neurological diseases. *Neuropharmacology*, 110133. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110133>
- Christensen, M. C., Canellas, F., Loft, H., & Montejo, Á. L. (2024). Effectiveness of vortioxetine for the treatment of emotional blunting in patients with major depressive disorder experiencing inadequate response to SSRI/SNRI monotherapy in Spain: Results from the COMPLETE study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1475–1489. <https://doi.org/10.2147/ndt.s473056>
- Coccurello, R. (2019). Anhedonia in depression symptomatology: Appetite dysregulation and defective brain reward processing. *Behavioural Brain Research*, 372, 112041. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112041>
- Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchluk, A., Hönig, G., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., & Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento [Argentine consensus on the diagnosis and therapeutics of treatment resistant schizophrenia]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXXII(154), 49–85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 519–534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
- Craske, M. G., Meuret, A. E., Echiverri-Cohen, A., Rosenfield, D., & Ritz, T. (2023). Positive affect treatment targets reward sensitivity: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 91(6), 350. <https://doi.org/10.1037/ccp0000805>
- Craske, M. G., Meuret, A. E., Ritz, T., Treanor, M., Dour, H., & Rosenfield, D. (2019). Positive affect treatment for depression and anxiety: A randomized clinical trial for a core feature of anhedonia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87(5), 457. <https://doi.org/10.1037/ccp0000396>
- Cuthbert, B. N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World psychiatry*, 13(1), 28–35. <https://doi.org/10.1002/wps.20087>
- Delfino, R. S., Del-Porto, J. A., Surjan, J., Magalhaes, E., Del Sant, L. C., Lucchese, A. C., & Lacerda, A. L. T. (2021). Comparative effectiveness of esketamine in the treatment of anhedonia in bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 278, 515–518. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.056>
- Di Giannantonio, M., Di Iorio, G., Guglielmo, R., De Berardis, D., Conti, C. M., Acciavatti, T., & Martinotti, G. (2011). Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 25(1), 109–114. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(11\)72356-2](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(11)72356-2)
- Dimidjian, S., Barrera, M., Martell, C., Muñoz, R. F., & Lewinsohn, P. M. (2011). The origins and current status of behavioral activation treatments for depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 7, 1–38. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104535>
- Dresp-Langley, B. (2023). From reward to anhedonia-dopamine function in the global mental health context. *Biomedicine*, 11(9), 2469. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11092469>
- Ducasse, D., Dubois, J., Jaussent, I., Azorin, J. M., Etain, B., Gard, S. et al. (2021). Association between anhedonia and suicidal events in patients with mood disorders: a 3-year prospective study. *Depress Anxiety* 38(1):17–27. <https://doi.org/10.1002/da.23072>
- Ducasse, D., Loas, G., Dassa, D., Gramaglia, C., Zeppegno, P., Guillaume, S. et al. (2018). Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 35(5):382–392. <https://doi.org/10.1002/da.22709>
- Dunn, B. D., German, R. E., Khazanov, G., Xu, C., Hollon, S. D., & DeRu-beis, R. J. (2020). Changes in positive and negative affect during pharmacological treatment and cognitive therapy for major depressive disorder: A secondary analysis of two randomized controlled trials. *Clinical Psychological Science*, 8(1), 36–51. <https://doi.org/10.1177/2167702619863427>
- Dunn, B. D., Widnall, E., Reed, N., Owens, C., Campbell, J., & Kuyken, W. (2019). Bringing light into darkness: A multiple baseline mixed methods case series evaluation of Augmented Depression Therapy (ADepT). *Behaviour Research and Therapy*, 120, 103418. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103418>

- Duric, V., Banasr, M., Franklin, T., Lepack, A., Adham, N., Kiss, B., ... & Duman, R. S. (2017). Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(10), 788-796. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx038>
- Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A., Ochoa, C. O., Patti, S. J., Ghaffar, Y. A., ... & Kaye, A. M. (2021). Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: a narrative review. *Neurology International*, 13(3), 387-401. <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
- Ellingsen, D. M., Leknes, S., Løseth, G., Wessberg, J., & Olausson, H. (2016). The neurobiology shaping affective touch: expectation, motivation, and meaning in the multisensory context. *Frontiers in Psychology*, 6, 1986. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01986>
- Fan, J., Liu, W., Xia, J., Li, S., Gao, F., Zhu, J., ... & Zhu, X. (2021). Childhood trauma is associated with elevated anhedonia and altered core reward circuitry in major depression patients and controls. *Human Brain Mapping*, 42(2), 286-297.
- Favrod, J., Nguyen, A., Chaix, J., Pellet, J., Frobert, L., Fankhauser, C., Ismailaj, A., Brana, A., Tamic, G., & Suter, C. (2019). Improving pleasure and motivation in schizophrenia: A randomized controlled clinical trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 88(2), 84-95. <https://doi.org/10.1159/000496479>
- Fawcett, J., Clark, D. C., Scheftner, W. A., & Hedeker, D. (1983). Differences between anhedonic and normally hedonic depressive states. *The American Journal of Psychiatry*, 140(8), 1027-1030. <https://doi.org/10.1176/ajp.140.8.1027>
- Food, U. S. (2019). Drug Administration, FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression, available only at a certified doctor's office or clinic. (2019).
- Fusar-Poli, P. (2017). The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 44-47. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw158>
- Gargoloff, P. D., Corral, R., Herbst, L., Marquez, M., Martinotti, G., & Gargoloff, P. R. (2016). Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 31(6), 412-418. <https://doi.org/10.1002/hup.2557>
- Goodwin, G. M., Price, J., De Bodinat, C., & Laredo, J. (2017). Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 221, 31-35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048>
- Greš, A., Šagud, M., & Dickov, A. (2024). The effect of vortioxetine on anhedonia in patients with schizophrenia. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 59(2), 139-152. <https://doi.org/10.1177/00912174231199925>
- Guineau, M. G., Ikani, N., Rinck, M., Collard, R. M., Van Eijndhoven, P., Tendolkar, I., & Vrijns, J. N. (2023). Anhedonia as a transdiagnostic symptom across psychological disorders: a network approach. *Psychological Medicine*, 53(9), 3908-3919. <https://doi.org/10.1017/s0033291722000575>
- Guo, P., Xu, Y., Lv, L., Feng, M., Fang, Y., Huang, W. Q., ... & Chen, H. X. (2023). A multicenter, randomized controlled study on the efficacy of agomelatine in ameliorating anhedonia, reduced motivation, and circadian rhythm disruptions in patients with major depressive disorder (MDD). *Annals of General Psychiatry*, 22(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12991-023-00473-y>
- Wu, H., Mata, J., Furman, D. J., Whitmer, A. J., Gotlib, I. H., & Thompson, R. J. (2017). Anticipatory and consummatory pleasure and displeasure in major depressive disorder: An experience sampling study. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(2), 149-159. <https://doi.org/10.1037/abn0000244>
- Höflisch, A., Michenthaler, P., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2019). Circuit mechanisms of reward, anhedonia, and depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 105-118. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx081>
- Hofmans, L., Papadopetraki, D., van den Bosch, R., Määttä, J. I., Froböse, M. I., Zandbelt, B. B., ... & Cools, R. (2020). Methylphenidate boosts choices of mental labor over leisure depending on striatal dopamine synthesis capacity. *Neuropsychopharmacology*, 45(13), 2170-2179. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00834-1>
- Huang, J., Xie, X. M., Lyu, N., Fu, B. B., Zhao, Q., Zhang, L., & Wang, G. (2023). Agomelatine in the treatment of anhedonia, somatic symptoms, and sexual dysfunction in major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1115008. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1115008>
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sarnislow, C., & Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748-751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Jankowski, K. S., Ciarkowska, W. (2008). Diurnal variation in energetic arousal, tense arousal, and hedonic tone in extreme morning and evening types. *Chronobiol Int* 25: 577-595. <https://doi.org/10.1080/07420520802261770>
- Kirkpatrick, B., Fenton, W. S., Carpenter, W. T., Jr, & Marder, S. R. (2006). The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 214-219. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj053>
- Klein, M. E., Grice, A. B., Sheth, S., Go, M., & Murrough, J. W. (2022). Pharmacological treatments for anhedonia. *Anhedonia: Preclinical, Translational, and Clinical Integration*, 467-489. https://doi.org/10.1007/7854_2022_357
- Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Nikolakopoulou, A., & Leucht, S. (2018). Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(7), 625-639. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3>
- Kwapil, T. R. (1998). Social anhedonia as a predictor of the development of schizophrenia-spectrum disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(4), 558-565. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.107.4.558>
- Kwaśny, A., Kwaśna, J., Wilkowska, A., Szarmach, J., Słupski, J., Włodarczyk, A., & Cudala, W. J. (2024). Ketamine treatment for anhedonia in unipolar and bipolar depression: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 86, 20-34. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.04.014>
- Lacroix, L. P., Hows, M. E., Shah, A. J., Hagan, J. J., & Heidbreder, C. A. (2003). Selective antagonism at dopamine D3 receptors enhances monoaminergic and cholinergic neurotransmission in the rat anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology*, 28(5), 839-849. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300114>
- Lally, N., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Ameli, R., Roiser, J. P., & Zarate, C. (2014). Anti-anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. *Translational Psychiatry*, 4(10), e469-e469. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.105>
- Lally, N., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Nicu, M. J., Roiser, J. P., & Zarate Jr, C. A. (2015). Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open-label ketamine. *Journal of Psychopharmacology*, 29(5), 596-607. <https://doi.org/10.1177/0269881114568041>
- Laurent, V., Morse, A. K., & Balleine, B. W. (2015). The role of opioid processes in reward and decision-making. *British Journal of Pharmacology*, 172(2), 449-459. <https://doi.org/10.1111/bph.12818>
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*, 373(9657), 31-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
- Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioral approach to depression. En *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. (pp. xvii, 318-xviii, 318). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1017/s0033291700018572>
- Manohar, S. G., Chong, T. T. J., Apps, M. A., Batla, A., Stamelou, M., Jarman, P. R., ... & Husain, M. (2015). Reward pays the cost of noise reduction in motor and cognitive control. *Current Biology*, 25(13), 1707-1716. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.05.038>

- Martinotti, G., Sepede, G., Gambi, F., Di Iorio, G., De Berardis, D., Di Nicola, M., ... & Di Giannantonio, M. (2012). Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 32(4), 487-491. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31825d6c25>
- Masdrakis, V. G., Markianos, M., & Baldwin, D. S. (2023). Apathy associated with antidepressant drugs: a systematic review. *Acta Neuropsychiatrica*, 35(4), 189-204. <https://doi.org/10.1017/neu.2023.6>
- Mattingly, G. W., Necking, O., Schmidt, S. N., Reines, E., & Ren, H. (2023). Long-term safety and efficacy, including anhedonia, of vortioxetine for major depressive disorder: findings from two open-label studies. *Current Medical Research and Opinion*, 39(4), 613-619. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2178082>
- McIntyre, R. S., Agid, O., Biesheuvel, E., & Purushottamhanti, P. (2024). Effect of venlafaxine on anhedonia and amotivation in patients with major depressive disorder. *CNS spectrums*, 29(3), 206-214. <https://doi.org/10.1017/S1092852924000245>
- McIntyre, R. S., Llorca, P. M., Aronin, L. C., Yu, J., & Nguyen, H. B. (2025). Effect of Cariprazine on Anhedonia in Patients with Bipolar I Depression: Post Hoc Analysis of Three Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials. *Advances in Therapy*, 42(1), 246-260. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-03009-2>
- McIntyre, R. S., Loft, H., & Christensen, M. C. (2021). Efficacy of vortioxetine on anhedonia: results from a pooled analysis of short-term studies in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 575-585. <https://doi.org/10.2147/ndt.s296451>
- McIntyre, R. S., Rosenblat, J. D., Nemeroff, C. B., Sanacora, G., Murrrough, J. W., Berk, M., ... & Stahl, S. (2021). Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *American Journal of Psychiatry*, 178(5), 383-399. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>
- McMakin, D. L., Olino, T. M., Porta, G., Dietz, L. J., Emslie, G., Clarke, G., ... & Brent, D. A. (2012). Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(4), 404-411. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.011>
- Meinzer, M. C., Pettit, J. W., Leventhal, A. M., & Hill, R. M. (2012). Explaining the covariance between attention-deficit hyperactivity disorder symptoms and depressive symptoms: The role of hedonic responsivity. *Journal of clinical psychology*, 68(10), 1111-1121. <https://doi.org/10.1002/jclp.21884>
- Millan, M. J., Gobert, A., Lejeune, F., Dekeyne, A., Newman-Tancredi, A., Pateau, V., ... & Cussac, D. (2003). 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. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(3), 954-964. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051797>
- Mizuno, Y., Cai, W., Supekar, K., Makita, K., Takiguchi, S., Silk, T. J., ... & Menon, V. (2023). Methylphenidate enhances spontaneous fluctuations in reward and cognitive control networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 8(3), 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2022.10.001>
- Morsink, S., Van der Oord, S., Antrop, I., Danckaerts, M., & Scheres, A. (2022). Studying motivation in ADHD: The role of internal motives and the relevance of self determination theory. *Journal of attention disorders*, 26(8), 1139-1158. <https://doi.org/10.1177/10870547211050948>
- Németh, G., Laszlovsky, I., Czobor, P., Szalai, E., Szatmári, B., Harsányi, J., ... & Fleischhacker, W. W. (2017). Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*, 389(10074), 1103-1113. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
- Nogo, D., Jasrai, A. K., Kim, H., Nasri, F., Ceban, F., Lui, L. M., ... & McIntyre, R. S. (2022). The effect of ketamine on anhedonia: improvements in dimensions of anticipatory, consummatory, and motivation-related reward deficits. *Psychopharmacology*, 239(7), 2011-2039. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06105-9>
- Olivares, J. M., Berrios, G. E., & Bousoño, M. (2005). The Self-Assessment Anhedonia Scale (SAAS). *Neurology, Psychiatry, and Brain Research*. <https://doi.org/10.1037/t00443-000>
- Olson, E. A., Kaiser, R. H., Pizzagalli, D. A., Rauch, S. L., & Rosso, I. M. (2018). Anhedonia in trauma-exposed individuals: Functional connectivity and decision-making correlates. *Biological psychiatry: cognitive neuroscience and neuroimaging*, 3(11), 959-967. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.10.008>
- Padala, P. R., Padala, K. P., Majagi, A. S., Garner, K. K., Dennis, R. A., & Sullivan, D. H. (2020). Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study. *Medicine*, 99(33), e21497. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021497>
- Pelizza, L., Poletti, M., Azzali, S., Paterlini, F., Garlassi, S., Scazza, I., Chiri, L. R., Pupo, S., Gebhardt, E., & Raballo, A. (2020). Anhedonia in adolescents at ultra-high risk (UHR) of psychosis: findings from a 1-year longitudinal study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 270(3), 337-350. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01018-9>
- Perez-Rincón, H. (2014). La anhedonia. *Revista latinoamericana de psicopatología fundamental*, 17(4), 827-830. <https://doi.org/10.1590/1415-4714.2014v17n4p827.1>
- Pizzagalli, D. A. (2022). Toward a better understanding of the mechanisms and pathophysiology of anhedonia: are we ready for translation? *American Journal of Psychiatry*, 179(7), 458-469. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220423>
- Pizzagalli, D. A., Jahn, A. L., & O'Shea, J. P. (2005). Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: a signal-detection approach. *Biological psychiatry*, 57(4), 319-327. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.026>
- Pizzagalli, D. A., Smoski, M., Ang, Y. S., Whitton, A. E., Sanacora, G., Mathew, S. J., ... & Krystal, A. D. (2020). Selective kappa-opioid antagonism ameliorates anhedonic behavior: Evidence from the Fast-fail Trial in Mood and Anxiety Spectrum Disorders (FAST-MAS). *Neuropsychopharmacology*, 45(10), 1656-1663. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0738-4>
- Plesničar, B. K. (2014). Efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression. *Patient preference and adherence*, 8, 603-612. <https://doi.org/10.2147/PPA.S42789>
- Pulcu, E., Guinea, C., Cowen, P. J., Murphy, S. E., & Harmer, C. J. (2022). A translational perspective on the anti-anhedonic effect of ketamine and its neural underpinnings. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 81-87. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01183-1>
- Ravindran, A. V., Kennedy, S. H., O'Donovan, M. C., Fallu, A., Camacho, E., & Binder, C. E. (2008). Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(1), 87. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0112>
- Rebai, R., Jasmin, L., & Boudah, A. (2021). Agomelatine effects on fat-enriched diet induced neuroinflammation and depression-like behavior in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 135, 111246. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111246>
- Ritsner, M. S. (2014). *Anhedonia: A Comprehensive Handbook* Volume II. Dordrecht, Netherlands: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-8610-2>
- Rizvi, S. J., Geraci, J., Ravindran, A., & Kennedy, S. H. (2014). Predictors of response to adjunctive osmotic-release methylphenidate or placebo in patients with major depressive disorder: effects of apathy/anhedonia and fatigue. *Journal of clinical psychopharmacology*, 34(6), 755-759. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000211>
- Römer Thomsen, K., Whybrow, P. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 9, 49. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00049>
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2024). The neurobiology of motivational aspects of motivation: exertion of effort, effort-based decision making, and the role of dopamine. *Annual review of psychology*, 75(1), 1-32. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-020223-012208>

- Saleh, Y., Jarratt-Barnham, I., Fernandez-Egea, E., & Husain, M. (2021). Mechanisms underlying motivational dysfunction in schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 709753. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.709753>
- Sanchez, C., Asin, K. E., & Artigas, F. (2015). Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & therapeutics*, 145, 43-57. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001>
- Seidemann, R., Duek, O., Jia, R., Levy, I., & Harpaz-Rotem, I. (2021). The reward system and post-traumatic stress disorder: does trauma affect the way we interact with positive stimuli?. *Chronic Stress*, 5, 2470547021996006. <https://doi.org/10.1177/2470547021996006>
- Serretti, A. (2023). Anhedonia and depressive disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 21(3), 401. <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1086>
- Skalski, S., Pochwatko, G., & Balas, R. (2021). Impact of motivation on selected aspects of attention in children with ADHD. *Child Psychiatry & Human Development*, 52(4), 586-595. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01042-0>
- Snaith, R. P. (1993). Identifying depression: the significance of anhedonia. *Hosp Pract (Off Ed)* 28: 55-60. <https://doi.org/10.1080/21548331.1993.11442922>
- Snaith, R. P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., & Trigwell, P. (1995). A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *The British Journal of Psychiatry*, 167(1), 99-103. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.1.99>
- Speranza, L., Di Porzio, U., Viggiano, D., de Donato, A., & Volpicelli, F. (2021). Dopamine: the neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control. *Cells*, 10(4), 735. <https://doi.org/10.3390/cells10040735>
- Spijker, J., Bijl, R., De Graaf, R., Nolen, W. (2001). Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands mental health survey and incidence study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand* 103(2):122-130. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2001.103002122.x>
- Stahl, S. M. (2020). Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1002/hup.701>
- Sternat, T., Lodzinski, A., Katzman, M. A. (2014). Hedonic Tone: A Bridge between the Psychobiology of Depression and its Comorbidities. *J Depress Anxiety* 3: 147. <https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000147>
- Sternat, T., & Katzman, M. A. (2016). Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2149-2164. <https://doi.org/10.2147/ndt.s111818>
- Stoy, M., Schlagenhauf, F., Schlotznermeier, L., Wrase, J., Knutson, B., Lehmkuhl, U., ... & Ströhle, A. (2011). Reward processing in male adults with childhood ADHD—a comparison between drug-naïve and methylphenidate-treated subjects. *Psychopharmacology*, 215, 467-481. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2166-y>
- Strauss, G. P., Horan, W. P., Kirkpatrick, B., Fischer, B. A., Keller, W. R., Miski, P., Buchanan, R. W., Green, M. F., & Carpenter, W. T., Jr (2013). Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of psychiatric research*, 47(6), 783-790. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.015>
- Strauss, G. P., Pelletier-Baldelli, A., Visser, K. F., Walker, E. F., & Mittal, V. A. (2020). A review of negative symptom assessment strategies in youth at clinical high-risk for psychosis. *Schizophrenia research*, 222, 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.019>
- Thomas, R. K., Baker, G., Lind, J., & Dursun, S. (2018). Rapid effectiveness of intravenous ketamine for ultraresistant depression in a clinical setting and evidence for baseline anhedonia and bipolarity as clinical predictors of effectiveness. *Journal of psychopharmacology*, 32(10), 1110-1117. <https://doi.org/10.1177/0269881118793104>
- Tomarken, A. J., Dichter, G. S., Freid, C., Addington, S., & Shelton, R. C. (2004). Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression. *Journal of affective disorders*, 78(3), 235-241. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00306-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00306-3)
- Watanabe, K., Fujimoto, S., Marumoto, T., Kitagawa, T., Ishida, K., Nakajima, T., ... & Inoue, T. (2022). Therapeutic potential of vortioxetine for anhedonia-like symptoms in depression: a post hoc analysis of data from a clinical trial conducted in Japan. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 363. <https://doi.org/10.2147/ndt.s340281>
- Wu, Q., He, J., Fang, S., Zhang, P., Luo, X., Zhang, J., ... & Wang, X. (2020). A novel construct of anhedonia revealed in a Chinese sample via the Revised Physical and Social Anhedonia Scales. *BMC psychiatry*, 20, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02900-w>
- Yee, A., Chin, S. C., Hashim, A. H. B., Harbajan Singh, M. K. A. P., Loh, H. S., Sulaiman, A. H., & Ng, C. G. (2015). Anhedonia in depressed patients on treatment with selective serotonin reuptake inhibitor anti-depressant—A two-centered study in Malaysia. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 19(3), 182-187. <https://doi.org/10.3109/13651501.2015.1031139>
- Zhang, B., Lin, P., Shi, H., Öngür, D., Auerbach, R. P., Wang, X., ... & Wang, X. (2016). Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis. *Brain imaging and behavior*, 10, 920-939. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9457-6>
- Zimnisky, R., Chang, G., Gyertyán, I., Kiss, B., Adham, N., & Schmauss, C. (2013). Cariprazine, a dopamine D 3-receptor-prefering partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. *Psychopharmacology*, 226, 91-100. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2896-5>