

ANHEDONIA, UN SÍNTOMA CARDINAL Y PERSISTENTE EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

PARTE 2

DR. ALVANO, SEBASTIÁN

• Médico Diploma de Honor (Universidad de Buenos Aires -UBA).

• Médico Psiquiatra Universitario (UBA). Psicoterapeuta

• Co fundador, Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro (UF).

• Docente adscripto, Depto. de Farmacología - Facultad de Medicina, UBA

• Miembro del Comité Consultor del Instituto Superior de Formación de Postgrado de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA)

• Fellow of the American Psychiatric Association (APA).

• Fellow of the International College of Neuropsychopharmacology (CINP)

• Presidente Honorario y Miembro del Consejo Asesor Permanente de la Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA).

• <http://sebastianalvano.com.ar>



ANHEDONIA, UN SÍNTOMA CARDINAL Y PERSISTENTE EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Este trabajo, el cual ha sido dividido en dos partes, está basado en la conferencia dictada por el Prof. Roger McIntyre el 18 de mayo de 2019 en el Hotel Hilton de San Francisco, California.

Para la sinopsis que desarrollaremos en este artículo sobre “Anhedonia, un síntoma cardinal y persistente en el Trastorno Depresivo Mayor”, tomaremos diferente bibliografía, incluyendo información del libro Trastornos del Estado de Ánimo, de Ansiedad, de Estrés Posttraumático y Obsesivo Compulsivo. Aspectos Neurobiológicos, Clínicos y Terapéuticos (*Segunda Edición, 2020*), que se encuentra en prensa al cierre de esta publicación.

INTRODUCCIÓN

El 30 de marzo del 2017, la OMS publicó que la depresión es la principal causa de discapacidad en todo el mundo, figurando entre los principales problemas de salud ⁽¹⁾. La evidencia replicada indica que las alteraciones en la motivación y en la cognición son déficits persistentes en el **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)**, que median resultados funcionales pobres ⁽²⁾.

La necesidad insatisfecha en la depresión es mejorar el funcionamiento del paciente. Las intervenciones con antidepresivos capaces de atenuar la anhedonia y la disfunción cognitiva en el **TDM** pueden ayudar en este sentido, ya que la mejora en estos dominios se ha asociado con una mejora en la función psicosocial y en la calidad de vida ⁽²⁾.

La anhedonia es un fenómeno común, persistente e incapacitante en adultos con TDM.



Anhedonia

La anhedonia es un síntoma prevalente en el **TDM** que se informa en aproximadamente el 75% de los pacientes ⁽³⁾. Tanto la anhedonia como el aprendizaje de recompensa deteriorado se han asociado con un peor pronóstico de la enfermedad y una respuesta de tratamiento subóptima ⁽²⁾.

La anhedonia se define como una disminución del interés o del placer en todas, o casi todas, las actividades, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (*DSM-5*) ⁽⁴⁾. Esta, junto con el estado de ánimo deprimido, se encuentra entre las características claves de diagnóstico que caracterizan un episodio depresivo mayor como parte del **TDM** ⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

Cabe destacar que la anhedonia se ha asociado con trastornos de las vías del circuito de recompensa dopaminérgica, mesolímbica y mesocortical, que involucran regiones cerebrales como el Área Tegmental Ventral (ATV), el cuerpo estriado ventral y la corteza prefrontal ⁽¹⁾.

Los cambios en la gravedad de los síntomas durante el tratamiento antidepressivo generalmente se evalúan con escalas de valoración: la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (*HDRS*) y la Escala de Depresión

de Montgomery-Asberg de 10 ítems (*MADRS*), son las más utilizadas ⁽¹⁾. Ambas escalas se publicaron antes de que se introdujera el *DSM-III* y, por lo tanto, el contenido de estas no representa completamente los criterios de diagnóstico utilizados actualmente para la depresión. Es notable que los 2 síntomas principales de los criterios de diagnóstico del *DSM* se incluyan en un grado diferente en estas escalas, donde ambos síntomas pierden la posición de “síntoma central o cardinal” que tienen en los criterios de diagnóstico. Si bien el estado de ánimo deprimido está bien representado en ambas escalas, es problemático que la anhedonia tenga una posición muy marginal ⁽⁶⁾.

En la *HDRS*, de 17 ítems, solo uno se refiere más o menos a la anhedonia en relación con el trabajo y con las actividades (*ítem 7*), aunque también tiene en cuenta el funcionamiento. Lo mismo ocurre para los 10 ítems de la *MADRS*, donde solo un elemento se refiere a la anhedonia: el ítem 8: incapacidad para sentir (*que representa desde la experiencia subjetiva de interés reducido en el entorno, o actividades que normalmente dan placer, hasta la experiencia de estar paralizado emocionalmente e incapaz de sentir ira, dolor o placer*) ⁽⁶⁾.

**APROXIMADAMENTE EL 75%
DE LOS PACIENTES CON
TDM SUFRE ANHEDONIA**



Trabajos sobre anhedonia

En un trabajo reciente, en el cual participó McIntyre (Cao B. et al, 2019), se realizó un análisis post hoc de un estudio primario, con el objetivo de evaluar el efecto de la **vortioxetina** sobre la anhedonia. Fueron seleccionados los adultos que cumplían con los criterios del DSM-5 para **TDM** con una gravedad de los síntomas depresivos al menos moderada [puntuación total de la MADRS ≥ 20] ⁽²⁾.

En este caso, todos los sujetos con **TDM** ($N=100$) recibieron **vortioxetina**, de forma abierta, en dosis de 10-20 mg/día, (*dosis flexible*) durante 8 semanas. El ajuste de la dosis se basó en la tolerabilidad y en la respuesta clínica. Los sujetos se sometieron a cinco visitas cada 2 semanas, hasta la semana 8.

Las limitaciones metodológicas del estudio fueron ser un análisis post hoc (*donde la evaluación del efecto de la vortioxetina sobre la anhedonia no fue el objetivo principal de este*) y ser un estudio abierto y no controlado contra placebo. El resultado primario de interés del análisis fue el cambio en la anhedonia, medido por el cambio desde la línea de base al punto final (*semana 8*), en la Escala de Placer Snaith-Hamilton (*SHAPS*) y el factor de anhedonia de la MADRS [basado en los ítems 1 (*tristeza aparente*), 2 (*tristeza informada*), 6 (*dificultades de concentración*), 7 (*laxitud*) y 8 (*incapacidad para sentir*) aunque, de todos estos, el que más se refiere a anhedonia es el ítem 8, como hemos visto]. El análisis indicó que ambas medidas de resultado (*es decir, SHAPS y el componente de anhedonia MADRS*) estaban altamente correlacionadas entre sí y podían evaluar de manera confiable los síntomas de la anhedonia ⁽²⁾. La respuesta clínica para la anhedonia se definió como una mejora de la puntuación SHAPS de $\geq 50\%$ desde el inicio, y la remisión de la anhedonia, como una puntuación SHAPS de seguimiento de ≤ 3 . La **vortioxetina** mejoró significativamente la anhedonia en ambas escalas ($p < 0,0001$), entre el inicio y el punto

final, es decir en la semana 8. En la SHAPS, las tasas de respuesta y remisión en la semana 8 fueron de 56.9 y 51.72%, respectivamente. Se encontraron correlaciones significativas entre la SHAPS y el factor de anhedonia MADRS al inicio del estudio, en la semana 2 y en la semana 8 ⁽²⁾.

En este trabajo se observó que el 70.5% de la muestra cumplió con los criterios definidos por SHAPS para los síntomas de anhedonia clínicamente significativos al inicio del estudio, lo que subraya la alta prevalencia de esta alteración ⁽²⁾.

La **vortioxetina** es un antidepresivo multimodal serotoninérgico ⁽⁸⁾, que fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU (*Food and Drug Administration (FDA)*) para el tratamiento del **TDM** el 30/9/2013. Además, el 2 de mayo de 2018, el prospecto interior de envase de la FDA para **vortioxetina** se actualizó para incluir la mención de los efectos procognitivos independientes del fármaco en el **TDM**.

De esta manera se incluyeron datos de los estudios clínicos FOCUS y CONNECT, los cuales mostraron que la **vortioxetina** tuvo un efecto positivo en la velocidad de procesamiento, un aspecto importante de la función cognitiva que puede verse afectada en pacientes adultos con **TDM** agudo.

FOCUS y CONNECT son dos estudios controlados aleatorizados (*ECA*), doble ciego contra placebo, de ocho semanas de duración, que se realizaron para evaluar el efecto de la **vortioxetina** en la Prueba de Sustitución de Símbolo de Dígitos (*DSST*) durante el tratamiento del **TDM** agudo. El DSST es una prueba neuropsicológica que mide más específicamente la velocidad de procesamiento, un aspecto de la función

cognitiva que puede verse afectada en el **TDM**. Los efectos observados en DSST pueden reflejar una mejora en la depresión. No se han realizado estudios comparativos para demostrar una ventaja terapéutica sobre otros antidepresivos en el DSST.

El perfil farmacodinámico de la **vortioxetina**, así como sus efectos procognitivos ⁽⁸⁾, proporcionan la base para hipotetizar que el fármaco puede atenuar las medidas de anhedonia en adultos con **TDM**.

Si bien estudios anteriores habían informado efectos antianhedonia en adultos con **TDM** tratados con distintos antidepresivos (como *agomelatina*, *bupropión*, *venlafaxina*, *fluoxetina*, *levomilnacipran*, *escitalopram* y *ketamina* ⁽⁹⁾⁽¹⁵⁾), ningún estudio previo había evaluado los efectos antianhedonia de la **vortioxetina** ⁽²⁾.

Sin embargo, algunos antidepresivos pueden producir un embotamiento emocional, el cual se superpone con la anhedonia en algunos sujetos ⁽¹⁶⁾.



Embotamiento emocional

El embotamiento emocional se informa regularmente en pacientes deprimidos en tratamiento antidepresivo, pero su frecuencia real es poco conocida. Este ha sido estudiado por una escala desarrollada para tal fin: el Cuestionario de Oxford sobre los efectos secundarios emocionales de los antidepresivos [Oxford Questionnaire on the Emotional Side-Effects of Antidepressants (OQESA)] ⁽¹⁷⁾.

La eficacia antidepresiva de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*ISRS*) en el tratamiento de la depresión mayor está bien establecida ⁽¹⁾.

Entre los impactos positivos del tratamiento, los pacientes generalmente informan que tienen menos dolor emocional con los *ISRS* que durante su episodio depresivo. Sin embargo, muchos pacientes tratados también informan que sufren una restricción en el rango de emociones que se asocian con la vida normal, como la capacidad de llorar o de disfrutar. Este fenómeno totalmente subjetivo asociado con el tratamiento antidepresivo se ha descrito de diversas maneras como embotamiento emocional, indiferencia emocional, disminución de la capacidad de respuesta emocional o una sensación de entumecimiento de la emoción

(*Opbroek et al., 2002; Price et al., 2009; Sansone y Sansone, 2010*) ⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, los resultados de algunos trabajos, aunque con una evidencia relativamente baja, como una encuesta en Internet (*Goodwin GM., 2017*) sugieren que casi la mitad de los pacientes (46%) pueden experimentar embotamiento emocional tanto con *ISRS* como con los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (*IRSN*).

El embotamiento emocional está, por lo tanto, asociado con el tratamiento antidepresivo como se esperaba, pero principalmente con los antidepresivos serotoninérgicos ⁽⁷⁾. Sin embargo, este no puede describirse simplemente como un efecto secundario de los antidepresivos, sino también como un síntoma de depresión. Un mayor grado de embotamiento emocional se asocia con una peor calidad de remisión ⁽¹⁷⁾.

Otra encuesta relativamente reciente (*Hughes S., et al., 2017*), informó que dicha alteración sería menos pronunciada con los antidepresivos multimodales serotoninérgicos, como la **vortioxetina** ⁽¹⁸⁾.



Correlación entre la anhedonia, el deterioro funcional y la calidad de vida

Los resultados del estudio de Cao B. et al., 2019, indican que la **vortioxetina** puede ser un tratamiento eficaz de la anhedonia en el **TDM**. En dicho estudio se observó que la mejora en la anhedonia con el tratamiento con **vortioxetina** se correlacionó significativamente con la mejora de la función y de la calidad de vida. Además, se observó una mejoría significativa sobre el funcionamiento social, que fue independiente del efecto de la **vortioxetina** sobre la gravedad de los síntomas de la depresión ⁽²⁾.

Las mejoras en la función general y en la calidad de vida se han priorizado como un objetivo terapéutico primario con respecto al tratamiento de pacientes con **TDM** ⁽¹⁹⁾. Relativamente, pocos antidepresivos se han evaluado con respecto a su efecto primario sobre la función psicosocial, el rendimiento en el lugar de trabajo y el regreso al trabajo luego de un episodio depresivo ⁽²⁰⁾. Varias líneas de investigación indican que la **vortioxetina** es capaz de mejorar la función psicosocial, según lo evaluado por autoinformes y/o medidas basadas en el rendimiento ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾. Los resultados del estudio de Cao B. et al., 2019, reproducen estudios anteriores que muestran que la **vortioxetina** mejora tanto la función psicosocial como la calidad de vida.

Los resultados mostraron que la mejora de la anhedonia fue un fuerte mediador de la asociación entre la mejora de los síntomas depresivos y la mejora del funcionamiento social ⁽²⁾.

La mejoría tanto en la anhedonia como en la cognición, producida por la **vortioxetina**, media la mejoría clínica general en el **TDM** ⁽²⁾.

En el trabajo de Cao B. et al., 2019 identificamos cuatro variables que pueden afectar la remisión de la anhedonia en pacientes tratados con **vortioxetina** (*sexo, consumo de marihuana, edad de inicio del TDM y antecedentes familiares de enfermedad mental*).

Así, las mujeres con **TDM** presentaron más probabilidades de alcanzar el estado de remisión (*es decir, puntaje total SHAPS <3*). Por otro lado, los sujetos que informaron el uso regular de marihuana eran menos propensos a exhibir un efecto antianhedonia con el tratamiento. Dicha observación se combina con líneas de evidencia separadas que indican que la utilización recreativa de la marihuana ejerce efectos anticognitivos y promotores de la anhedonia en los usuarios ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾. Se observó, además, que las personas con **TDM** que informaban antecedentes familiares positivos para enfermedad psiquiátrica tenían menos probabilidades de exhibir una mejora en la anhedonia.

Así, el aumento de la carga de psicopatología en las familias representa un fenotipo más complejo, con menos respuesta al tratamiento y/o mayor sensibilidad a estresores ambientales ⁽²⁶⁾.

En resumen, en el estudio de Cao B. et al., 2019, la **vortioxetina** mejoró las medidas de anhedonia, lo cual, juntamente con las mejoras cognitivas producidas por el fármaco (*demostradas en varios estudios previos*), se correlacionó significativamente con las mejoras en la función y en la calidad de vida ⁽²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvano SA. *Trastornos del Estado de Ánimo, de Ansiedad, de Estrés Postraumático y Obsesivo Compulsivo. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos (Segunda Edición, 2020)*. Buenos Aires: Intramed; en prensa.
2. Cao B, et al. The Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia in Patients With Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2019 Jan 31;10:17.
3. Franken IH, Rassin E, Muris P. The assessment of anhedonia in clinical and non-clinical populations: further validation of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS). *J Affect Disord*. (2007) 99:83–9. doi: 10.1016/j.jad.2006.08.020.
4. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. 5th ed. American Psychiatric Association (2013). doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
5. NIMH. *Definitions of the RDoC Domains and Constructs (2018)*. Available online at: <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/definitions-of-the-rdoc-domains-and-constructs.shtml>.
6. Demyttenaere K, et al. What is important in being cured from depression? Discordance between physicians and patients. *J Affect Disord*. 2015 Mar 15;174:390–6.
7. Alvano SA, Zieher LM. An updated classification of antidepressants: A proposal to simplify treatment. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 2019. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pmp.2019.04.002> [open access]
8. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of three randomized controlled trials *Int J Neuropsychopharmacol*. (2016) 19:pyw055.
9. Di Giannantonio M, Martinotti G. Anhedonia and major depression: the role of agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*. (2012) 22 (Suppl. 3):S505–10.
10. Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Roiser JP, Zárata CA Jr. Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open-label ketamine. *J Psychopharmacol*. (2015) 29:596–607.
11. Gargoloff PD, Corral R, Herbst L, Marquez M, Martinotti G, Gargoloff PR. Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study. *Hum Psychopharmacol*. (2016)
12. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R, De Berardis D, Conti CM, Acciavatti T, et al. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *J Biol Regul Homeost Agents* (2011) 25:109–14.
13. Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola M, et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. (2012) 32:487–91.
14. Martinotti G, Pettoruso M, De Berardis D, Varasano PA, Lucidi Pressanti G, De Remigis V, et al. Agomelatine increases BDNF serum levels in depressed patients in correlation with the improvement of depressive symptoms. *Int J Neuropsychopharmacol*. (2016) 19:pyw003.
15. Burstein O, Franko M, Gale E, Handelsman A, Barak S, Motsan S, et al. Escitalopram and NHT normalized stress-induced anhedonia and molecular neuroadaptations in a mouse model of depression. *PLoS ONE* (2017) 12:e0188043. doi: 10.1371/journal.pone.0188043.
16. Corruble E, de Bodinat C, Belaidi C, Goodwin GM, agomelatine study group. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. (2013) 16:2219–34. doi: 10.1017/S1461145713000679.
17. Goodwin GM, et al. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord*. 2017 Oct 15;221:31–35.
18. Hughes S, et al. Adverse effects and treatment satisfaction among online users of four antidepressants. *Psychiatry Res*. 2017 Sep;255:78–86.
19. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Boerescu D, Attiullah N. Remission in depressed outpatients: more than just symptom resolution? *J Psychiatr Res*. (2008) 42:797–801.
20. Lee Y, Rosenblat JD, Lee J, Carmona NE, Subramanipillai M, Shekotiikhina M, et al. Efficacy of antidepressants on measures of workplace functioning in major depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. (2018) 227:406–15. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.003.
21. McIntyre RS, Lee Y, Mansur RB. Treating to target in major depressive disorder: response to remission to functional recovery. *CNS Spectr*. (2015) 20(Suppl. 1):20–30. doi: 10.1017/S1092852915000826.
22. Christensen MC, Loft H, Florea I, McIntyre RS. Efficacy of vortioxetine in working patients with generalized anxiety disorder. *CNS Spectr*. (2017) 1–9.
23. Wang J, Liu XF, Feng C, Bao Q, Fu HR. Efficacy and safety of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. (2017) 1–6.
24. Hatzigiakoumis DS, Martinotti G, Giannantonio MD, Janiri L. Anhedonia and substance dependence: clinical correlates and treatment options. *Front Psychiatry* (2011) 2:10.
25. Feingold D, Rehm J, Lev-Ran S. Cannabis use and the course and outcome of major depressive disorder: a population based longitudinal study. *Psychiatry Res*. (2017) 251:225–34. doi: 10.1016/j.psychres.2017.02.027.
26. Bogdan R, Nikolova YS, Pizzagalli DA. Neurogenetics of depression: a focus on reward processing and stress sensitivity. *Neurobiol Dis*. (2013) 52:12–23.





Para más información consulte al
Depto. Médico de Lundbeck Argentina S.A.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
Dardo Rocha 2858 PB (1642) San Isidro, Bs.As.
www.lundbeck.com.ar