

The background of the cover features a complex network of green and yellow neurons against a light green gradient. The neurons are depicted with textured, branching processes and rounded synaptic terminals. Some terminals contain small, dark, circular structures. The overall effect is a dense, organic pattern.

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROSCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 21 - N°127 - Noviembre de 2021



psicofarmacología [27]

Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | El modelo de las emociones de Damasio aplicado al desorden por uso de sustancias

Dr. Diego Cohen

15 | Hemorragias digestivas en pacientes tratados con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)

Dr. Matías García, Dra. Analía Leva

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, subtitulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente Auxiliar de Primera, 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Alvano Sebastián A.

Allegro Fabián

Allegro Luis

Antúnez Paula

Blake Andy

Bondolfi Edith

Brió María Cristina

Campos Cervera Harry

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Fadel Daniel

Finvarb Gustavo

Genaro Ana M.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabar Martín J.

Forcada Pedro

Groisman Rafael

Hansen Federica

Heinze M Gerhard

Jufe Gabriela

Kabanchik Alicia

López Costa Juan J.

Marchand Néstor

Medina, Jorge

Moncaut Mariana

Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra

Muñoz Santiago

Raspall Lucas

Sánchez Toranzo Adriana

Sarasola, Diego

Sayús, Alejandro

Serfaty Edith

Serra Héctor Alejandro

Serrani Daniel

Tamosiunas Gustavo

Tenconi Juan Cristóbal

Vicario Augusto

Zelaschi Norberto

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomiendan, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. Corrección de estilo y gramatical Virginia Cinquegrani.

El modelo de las emociones de Damasio aplicado al desorden por uso de sustancias

Resumen

El presente trabajo presenta un recorrido de las ideas de Damasio acerca de los sentimientos y emociones a lo largo de varios tramos de su vasta obra. Se describe en primer lugar un panorama general del concepto. Las emociones son procesos innatos (programas de acción) desencadenados por estímulos tanto provenientes del exterior (percibidos como recordados) destinados a mantener la homeostasis, las emociones preceden a los sentimientos. Se definen a los sentimientos como las representaciones mentales de los estados corporales. Los sentimientos representan la expresión consciente de las emociones y provienen del procesamiento corporal que asciende por vías neurológicas desde la médula espinal, pasando por núcleos del tronco cerebral, el tálamo hasta llegar a la corteza cerebral, en particular la insula anterior y posterior hacia el relevo final en otras áreas corticales. Se hace referencia al importante procesamiento molecular de las emociones. Se relaciona la teoría de las emociones de Damasio con el uso abusivo de sustancias considerados como estados que indican un desbalance de los estados corporales traducidos en sentimientos placenteros durante el consumo y luego displacenteros en la abstinencia. Los pacientes adictos por lo general no tienen en cuenta las consecuencias de sus actos y al igual que algunos pacientes con daños cortical prefrontal ventromedial, sus conexiones con otros sectores de la corteza y la amígdala presentan una visión sesgada del futuro en la cual no consideran las consecuencias de sus acciones.

Palabras clave

Modelo de Damasio – Emociones y sentimientos – Procesamiento de los sentimientos – Abuso de drogas.

Cohen Diego. "El modelo de las emociones de Damasio aplicado al desorden por uso de sustancias". *Psicofarmacología* 2021;127:4-14.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

"Hay tantos cerebros distintos como paladares"
Baruch Spinoza, Ética 1.

Introducción

Acercarse a la comprensión del modelo de afectos (emociones y sentimientos) de Damasio, resulta como internarse en

una aventura intelectual de comienzos del siglo XX. Para esa época comenzaban los trabajos de Darwin acerca de las emociones en los animales y en el hombre, junto con la universalidad y complejidad de su origen y desarrollo. Comprende las primeras teorías de los afectos mediante las investigaciones de W. James y Lange y toda la estructura construida por Freud

acerca de la teoría y clínica de los afectos, mientras que el fisiólogo inglés Sherrington iniciaba el estudio neurofisiológico de las emociones (1).

Podemos considerar que Damasio es un integrador de teorías respecto de las emociones y sentimientos, como mencioné en el párrafo anterior, al menos pude identificar que el modelo de Damasio intenta unir: a) la teoría de las emociones de Darwin; b) la así llamada teoría periférica de los afectos de W. James y Lange; c) la teoría central de los afectos de Cannon y d) la teoría de la homeostasis de C. Bernard. Sus trabajos también hacen referencia a teorías filosóficas con la de Descartes y las ideas acerca de los sentimientos en Spinoza, ambos filósofos del siglo XVII (1-3).

Leyendo en profundidad algunos de los trabajos de Damasio (en especial sus libros), el lector puede encontrar una síntesis brillante de aquellos modelos. Por si fuera poco, la aventura intelectual de Damasio, le permite incursionar en la filosofía, criticando la noción dualista del modelo de la mente de Descartes y las profundas reflexiones de otro filósofo, Baruch Spinoza, completamente diferentes a las del filósofo francés y más acordes con la teoría actual de las emociones y sentimientos que presenta Damasio (1).

La importancia del “Error de Descartes”, publicado en 1994, es retomar nuevamente el estudio de las emociones desde el plano de la toma de decisiones, el importante componente social que tienen y las relaciones entre las emociones y la razón. Esta vertiente sostiene Damasio “permite que los seres vivos reaccionen con inteligencia sin tener que pensar de manera inteligente” (1) (traducción propia).

Considero que la idea siempre presente en Damasio es la de integrar las emociones, las cogniciones y las intuiciones (cognición rápida) mediante el estudio neurológico sistemático de pacientes con distintas lesiones cerebrales, difusas o localizadas, nada más ni mucho menos que el antiguo método anatomooclínico. Estos estudios llegaron a una serie de conclusiones importantes, las áreas del lóbulo frontal participan en conjunto en las emociones, cogniciones, toma de decisiones y por corolario en la conducta social (1, 2).

Objetivos

- Relacionar el modelo de las emociones que proponen Damasio et al., con la actual epidemia de desórdenes por uso de sustancias.

- Describir el modelo de Damasio dentro de lo que se conoce actualmente como neurociencia afectiva (un término acuñado por el neurocientífico Panksepp), la forma en la cual las emociones se representan en el cerebro e influyen en la cognición, la conducta, las funciones ejecutivas y las manifestaciones psicopatológicas.

- Considerar como el desorden por uso de sustancias (SUD por siglas en inglés) se encuentra ligado al procesamiento de emociones dolorosas que tienen como base estados corporales displacenteros inadecuadamente procesados a nivel subcorti-

cal y cortical.

- Considerar la dificultad que tienen los pacientes adictos para mantener emociones homeostáticas como sostiene Damasio y asegurar la supervivencia y salud física condición natural de todos los seres humanos.

- Establecer como los sentimientos displacenteros conducen a los pacientes dependientes a tomas de decisiones equivocadas hasta poner en riesgo la propia vida.

- Considerar el grave compromiso social de algunos pacientes con SUD a partir del modelo expuesto.

- En síntesis y dicho esto en forma simple porqué un adicto pierde la razón al menos momentáneamente

Para estos objetivos propongo un mecanismo de integración cerebro-mente que de acuerdo con mi lectura de Damasio forma parte central de sus pensamientos.

El modelo de los sentimientos en Damasio

Conceptos generales

En el primer momento teórico, las emociones, son procesos innatos desencadenados por estímulos externos (actuales o recordados) que tienen una valencia fundamental de placer o placer por ejemplo, disgusto, alegría, miedo, enojo, vergüenza, tristeza, etcétera (3, 4). En un trabajo de 1995 (4), define al componente central de los sentimientos, como “un conjunto de cambios en el estado cerebral y corporal inducidos en un conjunto de órganos y algunos circuitos cerebrales, bajo el control de un sistema cerebral dedicado, los cuales están respondiendo al contenido del propio pensamiento relativo a una particular entidad o evento” (traducción propia). En resumen, el sentimiento proviene de aquello que está íntimamente relacionado con representaciones del cuerpo operando de determinada manera (2). Las emociones preceden a los sentimientos que operan a nivel consciente.

En la ref. 2, Damasio define la relación entre sentimientos y pensamientos de la siguiente manera: “mi hipótesis, pues, presentada en forma de definición provisional, es que un sentimiento es la percepción de un determinado estado del cuerpo junto con la percepción de un determinado modo de pensar y de pensamientos con determinados temas» (traducción propia).

Luego define a los sentimientos como las “experiencias mentales de estados corporales” (3). Por lo tanto, podemos observar que el concepto de sentimientos en Damasio, es amplio y abarcativo y que para no caer en confusión, se debe leer con atención diferentes acepciones de los conceptos de sentimientos y emociones a lo largo de su obra.

El cuerpo tanto el real como el representado en el cerebro, es el “teatro” para las emociones y los sentimientos son la lectura “en voz alta” de los cambios que ocurren en el cuerpo y construidos en un modo “como sí” en estructuras de cartografías cerebrales, estos mapas comienzan en la médula

espinal y coinciden en el tronco cerebral e hipotálamo antes de dirigirse hacia las regiones somatosensoriales primarias, secundarias y anteriores de la corteza cerebral (1-3).

Los sentimientos provienen del procesamiento visceral en lo profundo del cuerpo y su correspondiente cartografía en áreas subcorticales y corticales del SNC (procesamiento inicial *bottom-up*). Los sentimientos parecen haber promovido una maquinaria neuronal compleja ya que representaban en forma directa la naturaleza ventajosa o desventajosa de una situación fisiológica como una experiencia sentida (3).

Los sentimientos involucran tanto desde la perspectiva ontogénica como evolutiva, el aspecto experiencial de mapas neuronales homeostáticos que pueden ser considerados los niveles inferiores de la mente y de la conciencia. Es más la evidencia disponible, indica que los sectores del cerebro filogenéticamente más recientes como la corteza cerebral, contribuyen pero no resultan esenciales para la emergencia de los sentimientos. El procesamiento de los sentimientos a nivel de estructuras del tronco cerebral, nos sugiere que los sentimientos no son privativos de nuestra especie y pueden encontrarse aún en otros animales, tal como predijo Darwin (5, 6).

El contenido principal de los sentimientos resulta de la cartografía cerebral (tanto subcortical como cortical) de determinados estados corporales, los sentimientos configuran patrones neuronales que mapean el estado corporal dinámicamente mediante un monitoreo constante, de allí (mediante un proceso no del todo conocido denominado el *hard problem* y de alguna manera el *binding problem* de la relación cerebro-mente) surgen las imágenes mentales de los estados corporales (2). Esencialmente los sentimientos son ideas del cuerpo y un determinado aspecto del mismo, transmitido en forma ascendente y cartografiado (ver más adelante). Resulta interesante notar que para Damasio, en ciertas circunstancias el sentimiento implica la percepción del estado corporal y la de un estado mental acompañante, surge un paralelo entre imágenes del cuerpo e imágenes mentales, que forman unidades que a mi entender son los bloques constitutivos de la mente, en mayor medida si agregamos al objeto que estimula los sentimientos (1, 4).

En resumen, los sentimientos son una forma más de percepción, es muy importante señalar que los sentimientos van acompañados de un objeto en el origen del proceso de formación, las características físicas del objeto provocan una cadena de señales que discurren también a través de mapas del objeto en el interior del cerebro (2). Resulta importante considerar que en el caso de los sentimientos los objetos y acontecimientos en su origen se encuentran en el interior del cuerpo, los objetos cartografiados son partes y estados del organismo vivo en el que surgen los sentimientos. Damasio lo expresa textualmente: "los sentimientos no son una percepción pasiva o un destello en el tiempo especialmente en los casos de alegría y pena" (2) (traducción propia). En el caso de abuso de sustancias para ir introduciendo una primera relación, el individuo adicto requiere mantener por largo tiempo sentimientos que prolonguen la alegría o disminuyan la pena

en función de las propiedades farmacológicas de la droga utilizada. En este sentido Damasio lo expresa de la siguiente manera: "sospecho que la espiral descendente de la vida de los adictos empieza como resultado de las distorsiones de los sentimientos y del deterioro en la decisión que de ellas se siguen, aunque eventualmente los daños físicos producidos por el consumo crónico de drogas produzcan más problemas de salud y, a menudo, la muerte" (2) (traducción propia).

Los sentimientos permiten una mirada y arrojan luz a la regulación homeostática permanente con un rango que va de las operaciones metabólicas esenciales en el caso de las emociones sociales complejas. Fue el padre de la psicología americana W. James quien primero propuso que los sentimientos se refieren a estados corporales (3, 6) y trabajos posteriores, confirmaron que el factor central para la generación de emociones es el mapeo de varios componentes del estado corporal a lo largo de las estructuras cerebrales anteriores al desarrollo de la corteza cerebral, en síntesis los sentimientos requieren mapas de los estados corporales de alguna manera parecidos al antiguo homúnculo descripto por el neurocirujano canadiense Penfield (aunque Penfield describió un homúnculo motor y sensorial cortical) (7).

Recapitulación de conceptos centrales en la regulación homeostática: impulsos, emociones y sentimientos

El SNC monitorea en forma constante el medio externo y el interno. Los cambios en el medio interno (por ejemplo, contracción del músculo liso de las vísceras) son controlados por el sistema interoceptivo y posteriormente por los mapas cerebrales correspondientes (mapas interoceptivos). Los cambios en el mundo externo son controlados mediante receptores exteroceptivos para cada modalidad sensorial y proyectados a las cortezas de asociación correspondientes donde adquieren significado e integración (mapas exteroceptivos).

Los cambios en estos mapas desencadenan *programas de acción*: un conjunto de acciones fisiológicas innatas gatilladas por cambios en el medio externo o interno, el objetivo de los programas es restaurar el balance homeostático, las acciones incluyen cambios en las vísceras, el medio interno, el músculo estriado (por ejemplo, cambios en la expresión facial) y en la cognición (por ejemplo, focalizar la atención y favorecer ciertas ideas), los programas de acción, abarcan los impulsos (*drives*) y las emociones, los cambios en el estado corporal resultado de los programas de acción son captados por el sistema interoceptivo, representados en mapas sensoriales del cuerpo y experimentados en forma consciente como sentimientos.

Existen dos tipos importantes de programas de acción: a) impulsos y b) emociones, si bien algunos autores (Panksepp en el trabajo Neurociencia afectiva refiere a los programas de acción como el total de las emociones, ref. 8). Los impulsos están destinados a cumplir con necesidades instintivas básicas: hambre, sed, libido, exploración y juego, cuidado de la cría y apego hacia una pareja. Las emociones incluyen, alegría, vergüenza, desdén, orgullo, compasión y admiración

probablemente entre muchas otras, como referí más arriba, son principalmente gatilladas por la percepción o el recuerdo de estímulos exteroceptivos (puede haber excepciones como el miedo por el dolor de origen cardíaco desencadenado por estímulos interoceptivos). Los cambios cartografiados por los mapas neuronales, pueden permanecer bajo la modalidad no consciente o experimentarse en forma consciente como sentimientos, estos son experiencias mentales que acompañan a los cambios corporales. Veamos un ejemplo referido al uso de sustancias. El sentimiento de tristeza y ansiedad se experimenta en forma consciente (estímulo), esto conduce a un programa de acción en el cual se observa incremento de la presión arterial, ritmo cardíaco irregular, llanto y los músculos faciales que conducen a la expresión de ansiedad, miedo y tristeza, para aliviar estos sentimientos y teniendo en cuenta la personalidad del individuo adicto, se realiza la acción consumatoria que intenta balancear en forma fallida estos sentimientos (cuadro 1 y 2).

Los componentes neuronales de las emociones. Nivel de procesamiento neuroanatómico

Los sentimientos, tales como otras funciones cerebrales, pueden ser analizados en varios niveles, el último de los cuales permite el surgimiento de la mente (2). Para Damasio en organismos complejos como el nuestro, la mente corresponde a operaciones reguladoras del cerebro que dependen de la creación y manipulación de imágenes y pensamientos. Lo expresa de la siguiente manera: “(ya) que la mente surge en un cerebro que es integral para el organismo, la mente es parte (emergente) de este aparato” (traducción propia) (2).

Comenzaremos con el nivel macroscópico, el procesamiento de las emociones puede ocurrir a todo lo largo del nueroeje con destino final en la corteza cerebral.

En el tronco cerebral las siguientes regiones fueron relacionadas con el procesamiento cerebral: núcleo del tracto solitario (NTS); área postrema; núcleo parabraquial (PBN); área tegmental ventral (VTA), otros núcleos monoaminérgicos; sustancia nigra y núcleo rojo, sustancia gris periacueductal (PAG), el colículo superior (SC)¹ y el hipotálamo, todos estos núcleos se encuentran relacionados con la generación de acciones homeostáticas correctivas.

Otro conjunto de estructuras subcorticales como la amígdala, el núcleo accumbens, estriado ventral y pálido ventral, junto con ciertos sectores del cerebro basal frontal, se encuentran involucradas en la generación de acciones homeostáticas que van desde la generación de una valencia para los sentimientos a respuestas motoras de lucha-huida como puede ocurrir con los núcleos de la amígdala. En lo que respecta a las sustancias y otras adicciones, el núcleo accumbens es el principal efecto para la acción de todas las sustancias de abuso (9).

Las regiones subcorticales mencionadas, no parecen tener organización cartográfica, por lo tanto, no tienen una acción directa en la generación de sentimientos, pero pueden estar involucradas en la formación del estado del cuerpo mediante los programas de acción (3).

Los estudios de neuroimágenes que involucran simular un estado emocional empleando un grupo control, o mediante el posterior recuerdo de una situación neutra desde el punto afectivo, corroboran en parte estas hipótesis. Un estudio de Damasio et al., (11) comprueba distintas áreas de activación

Cuadro 1

La racionalidad de las emociones

- 1. Las emociones representan la expresión más compleja de los sistemas homeostáticos reguladores.**
- 2. Resultan fundamentales para asegurar la supervivencia (defensa frente a depredadores, búsqueda de sexo y alimento).**
- 3. Operan como un mecanismo básico para tomar decisiones sin la ayuda de la razón.**
- 4. En humanos el aprendizaje relaciona los hechos con las emociones (opciones a futuro, decisiones posibles, hechos que describen las premisas de una situación).**
- 5. Emociones + hechos permanecen en la memoria como ayuda para comprender pasado, presente, futuro y tomar decisiones desde el punto de vista consciente o inconsciente.**

1. Todas las abreviaturas corresponden a las siglas en inglés.

y desactivación bajo estados emocionales básicos: felicidad; tristeza; ira y miedo. La hipótesis para testear es que las emociones son parte de un conjunto de un sistema estratificado y evolutivo orientado a mantener la homeostasis. Este sistema y mecanismo están basados en estructuras que regulan el estado actual del organismo mediante la ejecución de acciones específicas mediante la acción muscular, en un rango que va de posiciones posturales a expresiones faciales, conductas complejas mediante la producción de respuestas químicas y neuronales con el objetivo de alcanzar las vísceras, el medio interno y las vías neuronales del cerebro anterior. Las consecuencias de estas respuestas son representadas tanto a nivel subcortical como cortical (ínsula, corteza somato sensorial primaria y secundaria junto con regiones cingulares).

Respecto a la emoción de ira: el estudio demostró la activación del cerebro medio, junto con la mitad anterior del giro cingular izquierdo y desactivación bilateral de la corteza somatosensorial secundaria (S II). La emoción de miedo activa el cerebro medio y desactiva la SII izquierda, el hipotálamo y la corteza orbitofrontal. La tristeza incrementa la actividad en la protuberancia anterior (al igual que la ira), mientras que la alegría y el temor desactivan estas regiones. Es importante señalar la importante actividad del vermis cerebeloso en estas emociones. Los patrones neuronales representados en las estructuras mencionadas generan mapas multidimensionales del estado interno organismo y forman la base de los sentimientos. Algunas regiones como el hipotálamo procesan en forma inconsciente mientras que la ínsula, la SII y el cíngulo reciben información más refinada de procesamiento posiblemente consciente, las señales provenientes de niveles inferiores del neuroeje pueden ser reguladas por regiones superiores como la corteza orbitofrontal y la amígdala a la manera de un bucle “como sí” (un mecanismo que impulsa la actividad de los mapas somatosensoriales dentro del cerebro en forma

independiente a las señales corporales actuales).

La mayoría de los mapas corporales del tronco cerebral como la PAG y el PBN evalúan el estado actual del organismo para permitir un funcionamiento correcto de los programas de acción (emociones) (Figura 1).

En síntesis, los sistemas más importantes para la generación de sentimientos pueden encontrarse en dos niveles filogenéticos; el más primitivo que involucra los núcleos del tronco cerebral ya mencionados y la corteza cerebral de evolución más reciente (especialmente la ínsula, la región SI y SII). Note el lector como las emociones y sentimientos ponen en juego una amplia y compleja maquinaria anatómica neuronal en varias especies, siendo la nuestra la que mayor uso de sustancias presenta por razones que estudiaremos más adelante.

El papel de la ínsula en los sentimientos

La ínsula junto con las cortezas SI (somatosensorial primaria) y SII, tienen un rol de segundo mapeo de las sensaciones interoceptivas que fueron procesadas en primer lugar en núcleos filogenéticamente más antiguos del neuroeje. Se considera que la ínsula no solo procesa finalmente la interocepción si no que es la región crítica al menos en nuestra especie de las percepciones conscientes de los estados emocionales. Puede producir representaciones elaboradas de múltiples parámetros de los estados corporales en virtud de ser la estación de relevo final de procesamientos de múltiples estados viscerales que ocurren en niveles inferiores. Sin embargo, el daño bilateral de la ínsula, consecuencia de herpes o encefalitis no produce abolición de todos los sentimientos. Pueden continuar los sentimientos de dolor, placer, alegría, tristeza, aprehensión, cuidado y compasión, es decir las emociones sociales más elaboradas (3). Estos datos no confirman el rol final de la ínsula en la percepción de los sentimientos (aunque como veremos más adelante hay datos contradictorios al

Cuadro 2

Aspectos esenciales del modelo de Damasio

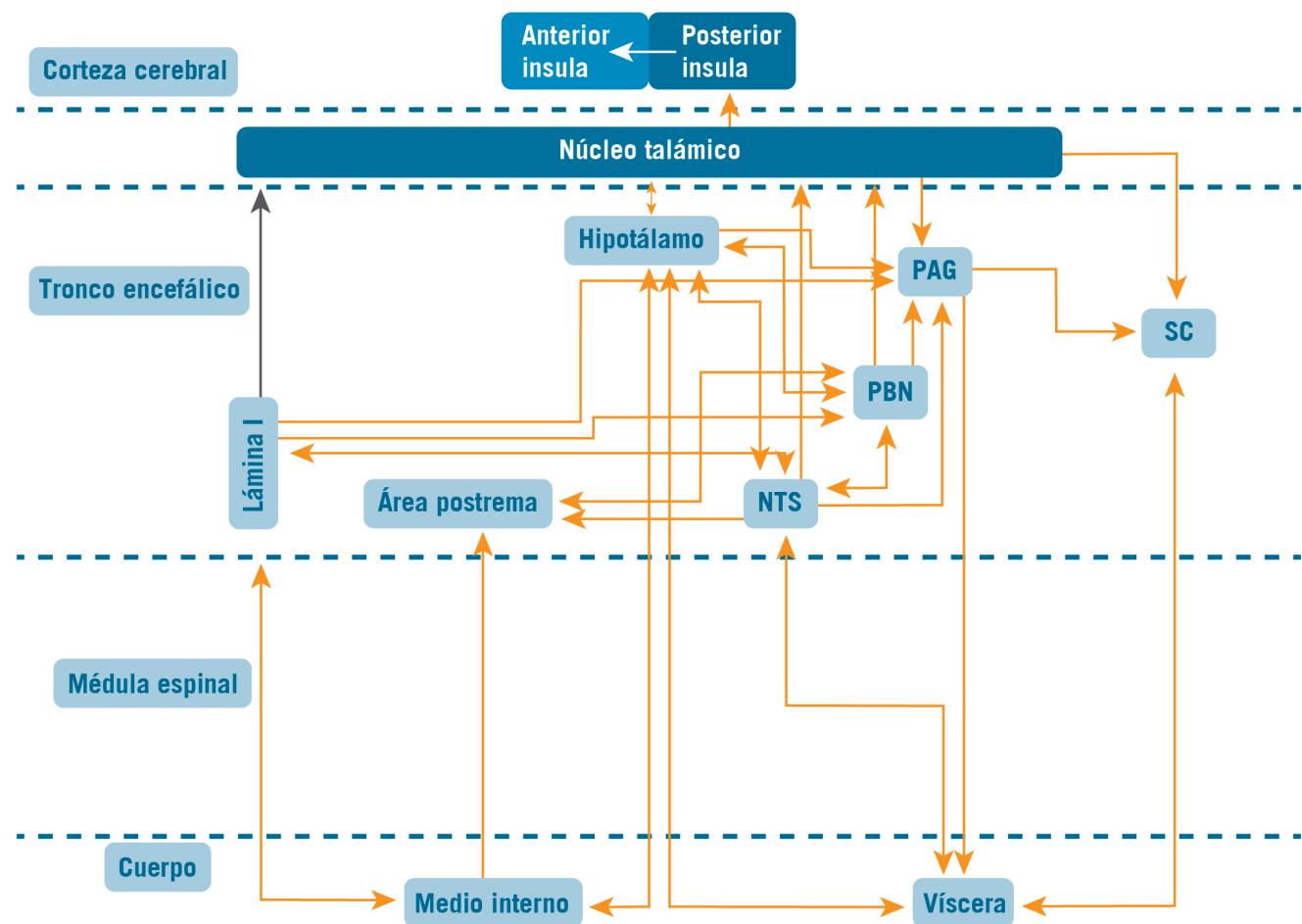
- 1. La experiencia de la emoción es expresión fundamental y directa de bio-regulación en organismos complejos.**
- 2. La emoción es fundamental para la supervivencia en los organismos equipados para suprocesamiento.**
- 3. La emoción desempeña un papel esencial en la memoria. Éstas están tan intimamente ligadas que una no puede ser concebida sin la otra.**
- 4. La emoción se encuentra en la base del sistema de planificación de las decisiones, desde como escapar a un depredador hasta la comprensión de la ética y el arte.**

respecto) la generación de sentimientos puede ocurrir a nivel del tronco cerebral o de las cortezas SI, SII, que pueden tener una función compensatoria en paciente con daño insular. En conjunto los hallazgos de imágenes y lesiones cerebrales

corticales otorgan un rol importante a las estructuras corticales y del tallo cerebral en la generación de sentimientos. El rol de la corteza parece ser la de otorgar una tonalidad más compleja a los estímulos interoceptivos y la de permitir una

Figura 1

Procesamiento neurológico en el modelo de las emociones de Damasio



NTS: Núcleo del tracto solitario

PBN: Núcleo parabraquial

PAG: Sustancia gris periacueductal

SC: Colículo superior

regulación frente a ciertos desbalances en el procesamiento de las emociones. En síntesis, para Damasio et al. la corteza insular parece tener un rol más modulador que generativo en la experiencia y procesamiento de los estados corporales (3).

Si bien la ínsula no parece esencial para la experiencia de los sentimientos, resulta ser importante para la introducción de los sentimientos en la corriente de la cognición facilitando la comunicación e interrelación sentimientos-cogniciones, de lo contrario, quedaríamos solamente influenciados por nuestros sentimientos como podría ocurrir en animales más primitivos (2, 3). Algo similar ocurre con las regiones SI y SII del lóbulo parietal que tienen un rol mayormente regulador antes que generador de los sentimientos.

Sin embargo, Craig (12), considera que la corteza insular anterior (AIC por sus siglas en inglés) provee todos los sentimientos subjetivos y tal vez la toma de conciencia de estos. Casi todos los estudios de imágenes recientes, reportan activación de la AIC y la corteza cingular anterior (ACC por sus siglas en inglés) en sujetos que experimentan sentimientos incluyendo amor maternal y romántico, enojo, miedo, tristeza, felicidad, excitación sexual, disgusto, aversión, injusticia, indignación, incertidumbre, y empatía entre otros (12). La importancia de la empatía resulta fundamental en ciertas adicciones ya que algunos individuos no tienen desarrollada esa capacidad y pueden dañar a fin de conseguir drogas o inducir a otros a que lo hagan.

Craig (13), resume la actividad de la ínsula mediante la siguiente fórmula: ínsula izquierda= actividad parasimpática= afectos positivos= conducta calma= provisión energética, mientras que la actividad de la ínsula derecha= actividad simpática= afectos negativos= conducta de desafío= desgaste de energía.

Las bases celulares de los sentimientos

El sustrato neuronal de los sentimientos se encuentra en las fibras que transmiten información interoceptiva, fundamentalmente en axones no mielinizados que transmiten señales humorales del cuerpo hacia los núcleos de conexión ya mencionados de la médula espinal y el tronco cerebral. La transmisión implica impulsos electrofisiológicos a través de las membranas (3). Las fibras que transmiten la información son del tipo A δ no mielinizadas, el nervio vago que transmite también información visceral no se encuentra mielinizado. La razón es que el proceso de mielinización genera un alto costo metabólico y energético más allá de la velocidad de transmisión. La mielinización es más provechosa cuanto mayor diámetro tiene la fibra nerviosa. Otra posibilidad es que la mielinización tenga propiedades pleiotrópicas (múltiples efectos fenotípicos o caracteres distintos causados por la acción de un solo gen o par de genes lo que genera que ciertos procesos sean más efectivos en ciertas situaciones y desventajosos en otras). La escasa mielinización, permite un mayor contacto entre los receptores y sus moléculas correspondientes, por lo tanto, las fibras no mielinizadas permiten una interacción más eficiente entre los factores circulantes para transmitir infor-

mación interoceptiva (3).

¿Cómo esta estructura cerebral permite la transmisión de sentimientos?, un modelo aceptado para los procesos cognitivos es que el potencial sináptico es amplificado mediante un proceso similar de la potenciación a largo plazo (LTP por sus siglas en inglés) esto se sincroniza a nivel del sistema. Esta sincronización que implica el contacto mediante membranas contribuiría a la experiencia de sentimientos, desde este punto de vista, las modificaciones en el medio interno, dispararían intercambios de iones a nivel de membrana en un número bajo de fibras interoceptivas, los cambios inducidos por este intercambio, convergen en los centros interoceptivos ya mencionados de la médula espinal y el tronco cerebral donde luego serán proyectados a las respectivas cortezas cerebrales, los centros determinan en base a esta información las modificaciones correctivas que deben realizarse, por ejemplo, si los cambios no resultan esenciales para mantener la homeostasis, el estímulo afectará pocas fibras y no generaría correcciones, las cuales aumentarían en frecuencia y amplitud a medida que el estímulo de ajuste resulta mayor.

Resulta posible especular que, en la adicción, estos procesos de regulación resultan alterados por el desbalance del medio interno que generan las sustancias de abuso.

En síntesis, el advenimiento de los sentimientos significa simultáneamente el surgimiento de la mente, los organismos más primitivos capaces de sentir comienzan a diferencia de otros organismos a percibirse de su propia existencia. Los sentimientos establecen las bases de los niveles de cognición más elevados y de capacidad de conciencia, culminando en la mente humana moderna y su capacidad de mentalización. Por lo tanto, el conocimiento de los sentimientos tiene una importancia médica y psicológica relevante, los trastornos mentales más frecuentes como la depresión y el abuso de sustancias se encuentran centrados en patologías de los sentimientos.

El flagelo del uso de sustancias

Las sustancias de abuso (SA) producen una activación del sistema de recompensa, modificando sustancialmente la homeostasis propuesta por Damasio como la principal finalidad de las emociones, aquello que se obtiene es un sentimiento de placer (mientras se consume la sustancia). Más allá de las SA el juego patológico también puede producir la activación mencionada del sistema de recompensas.

Al igual que en la versión anterior el DSM-IV (13), el DSM-5 (14) considera que las SA producen efectos por sí mismos (desorden inducido por sustancia) por ejemplo, Intoxicación, abstinencia, trastornos psicóticos y trastornos afectivos entre otros. Las SA pueden en segundo lugar, producir el desorden por abuso de sustancias.

El desorden por abuso de sustancias implican: a) dificultad en el autocontrol; b) compromiso social; c) uso riesgoso y d) criterios farmacológicos.

En a) el individuo expresa el deseo de dejar la sustancia, pero los resultados son infructuosos, emplea gran cantidad de

tiempo en obtener la sustancia o recobrarse de sus efectos. Otra característica el *craving* o un anhelo de sustancia difícil de controlar, el *craving* ha sido asociado con el compromiso del sistema de recompensa (14), b) el compromiso social es el segundo grupo de problemas severos con las sustancias; produce grandes dificultades en cumplir con el trabajo, los estudios y las obligaciones en el hogar. Las actividades recreacionales también pueden verse alteradas por este segundo criterio. C) El uso riesgoso es el tercer grupo de problemas, el individuo adicto continúa usando la sustancia a pesar de ser peligroso o arriesgado, continúa usando la sustancia a pesar de comprender aparentemente el compromiso emocional y psicológico que puede originar. El tema central dentro de este grupo no es tanto el riesgo, sino el uso continuo (no poder abstenerse) a pesar de conocer las consecuencias del efecto de las SA.

El criterio farmacológico es el cuarto y último grupo, caracterizado por tolerancia, variable para cada sustancia y cada individuo. El segundo criterio corresponde a la abstinencia. Ni la tolerancia y tampoco la abstinencia son factores indispensables para el diagnóstico. Sin embargo, una historia de tolerancia indica un curso más grave del SUD.

La vía final común de todas las drogas de abuso listadas en el DSM-5, es la activación del sistema de recompensa (recordemos que intervienen el procesamiento de afectos de acuerdo con el modelo de Damasio) generando mecanismos no adaptativos.

El abuso de sustancias resulta un grave problema de salud pública, no solo por la frecuencia si no por el posible inicio a temprana edad. La tasa de prevalencia de 12 meses de dependencia en adultos en EE.UU. se encuentra cercana al 12 % para alcohol y del 2-3 % para drogas ilícitas (15).

Los datos de la OMS son aún más alarmantes, cerca de 270 millones de personas (aproximadamente 5.5 % de la población mundial entre los 15-64 años) utilizaron drogas psicoactivas el año previo y se estima que cerca de 35 millones de personas serán afectadas por la acción de las drogas (patrón de daño por el uso de drogas o la dependencia a sustancias).

La OMS estima que cerca de 0.5 millones de muertes anuales son atribuibles al uso de drogas, conduciendo aproximadamente a 350.000 muertes en varones y un poco menos de la mitad en mujeres. Las muertes estimadas por el uso de opiodes (sintéticos) han producido cambios en la mortalidad en algunos países de altos ingresos. Más de 42 millones de muertes en personas medicamente sanas, fueron atribuidas al uso de drogas en el año 2017, la OMS estima que mundialmente 11 millones de personas se inyectan drogas, de las cuales 1.4 millones contraen VIH y 5.6 millones hepatitis C (16).

Estos datos deben hacernos reflexionar no solo acerca de las posibilidades de tratamiento para esta calamidad de la salud pública, al mismo tiempo que los posibles mecanismos emocionales que conducen a la dependencia de sustancias como uno de los grandes desafíos para reducirla considerablemente.

En los objetivos de este artículo, encontré que el modelo de

Damasio del procesamiento emocional y el próximo a describir propuesto por Khantzian denominado por él, la “hipótesis de la automedicación del abuso de sustancias” pueden contribuir a clarificar en algo el problema individual y de salud pública (17, 18). Estas ideas se basan fundamentalmente en el uso de drogas de abusos como forma de aliviar y hacer tolerables (en forma fallida) sentimientos penosos y dolorosos que el paciente adicto no puede tramitar por otras vías, el sufrimiento psicológico y emocional es tan intenso que no puede ser aliviado mediante otro modo de procesamiento, Debo dejar en claro que esto no justifica el abuso de sustancias, existen otras formas de superar el dolor emocional. Khantzian no considera que el uso de las sustancias represente un placer por sí mismo, resulta que por vulnerabilidades psicológicas y biológicas el uso de drogas, representa un reforzador poderoso.

Existen dos aspectos importantes en la hipótesis de la automedicación, primero y principalmente las drogas de abuso alivian el sufrimiento psicológico y, en segundo lugar, la preferencia por una o varias drogas involucra cierto grado de especificidad farmacológica. Respecto de esto último existen tres factores para que cierta droga sea de preferencia para el individuo adicto, 1) la principal acción de la droga; 2) las características de organización de la personalidad y 3) su estado psicológico de sufrimiento interno o desarmonía psicológica.

En términos de Damasio los estados corporales no son cartografiados en el cerebro como verdaderos sentimientos de placer o bienestar y el paciente adicto debe hacer lo posible para cambiar este estado de cosas, lo que daría en llamar homeostasis fallida, tanto por acción farmacológica de la droga o por la recuperación de sus efectos. No resulta del todo claro porque el adicto no puede procesar los sentimientos que provienen del cuerpo apelando a otros programas de acción más adaptativos.

La especificidad psicológica y farmacológica que refiere Khantzian puede ejemplificarse con el siguiente grupo de drogas utilizadas en forma más frecuente tanto en adolescentes como en adultos (17):

- Opioides: atenúan la ira intensa y los afectos violentos, disminuyen al menos inicialmente la fragmentación interna y desorganizadora de los sentimientos de los afectos de ira y los efectos que estos sentimientos inducen en las relaciones interpersonales.

- Depresores del SNC: (incluyendo alcohol), las observaciones psicoanalíticas tempranas los consideraban un “solvente del super-yo” (19). Actúan en aquellas partes del self escindidas que apartan a las personas de los demás mediante defensas rígidas que producen síntomas de aislamiento, vacío y ansiedad, estas defensas enmascaran temores al acercamiento y la dependencia, aunque no son buenos antidepresivos, temporalmente disminuyen defensas primitivas sólidamente establecidas, aminoran el sentimiento de aislamiento y vacío que predisponen a la depresión.

- Estimulantes: aumentan la hipomanía, en pacientes con alto nivel de energía al igual que en personas con desorden bipolar atípico, también son empleadas por individuos que sienten persistentes sentimientos de aburrimiento, falta de energía y depresión

- Cannabinoides: el uso de cannabis puede ser más complejo y heterogéneo, se correlaciona con varias dimensiones y en ocasiones resulta difícil de caracterizar. Un estudio canadiense, reveló algunos datos iniciales interesantes (20), los autores utilizaron una metodología de clasificación dimensional para relacionar diferentes formas de abuso de sustancias respecto de diferentes rasgos de personalidad. Dividieron a la población en estudio mediante cuatro perfiles: 1) sensibilidad a la ansiedad (AS); 2) introversión/desesperanza (IH); 3) búsqueda de sensaciones (SS) e impulsividad (IMP). Todas las abreviaturas corresponden a las siglas en inglés.

Los resultados mostraron que cada dimensión fue relacionada con diferentes motivos para el uso de cannabis. Tanto IH, como SS fueron asociados con intentos “químicos” para enfrentar estos sentimientos negativos, respecto a este ítem los pacientes mayormente reportaban “olvidarse de los problemas y escapar”, tanto IH como SS fueron también relacionados con usar cannabis para facilitar la “socialización” y para aliviar sentimientos depresivos. Estos hechos en parte demuestran que al igual que los depresores del SNC como alcohol o BZD son utilizados para reducir la ansiedad social.

Referente a la dimensión SS los individuos investigados, expresaban que deseaban ser “más creativos”, “ver las cosas de manera diferente y expandir la conciencia”, estas pueden provenir de las propiedades psicodélicas del THC. Finalmente, la impulsividad no fue asociada con ninguno de los cuatro componentes, tal vez el individuo dependiente encuentre otras sustancias para aliviar las conductas impulsivas, en especial la agresión como ya fue mencionado párrafos más arriba por ejemplo opioides u alcohol, sin embargo, la tendencia a utilizar cannabis frente al sentimiento de depresión (“sentirse bajoneado”) el grupo estudiado utilizaría el cannabis como automedicación. Finalmente, las tres principales razones que refirieron los pacientes para el uso de esta droga fueron para sentirse “menos deprimidos (high)/sentir como una especie de “abotagamiento/mareo”, “lograr divertirse” y recién en tercer lugar “relajarse”.

Respecto de las ideas de Damasio y el abuso de sustancias, los individuos no solo padecen dificultades emocionales severas, presentan problemas para encontrar los términos y palabras para caracterizar estos sentimientos (alexitimia) los estados corporales que procesan el estado emocional no pueden traducirse en imágenes y procesos mentales (1, 2). Tampoco pueden crear patrones emocionales en base a lo que siente frente a determinada situación (2). Por otra parte, los pacientes adictos severos, en términos de Damasio, no encuentran en las emociones la base para el sistema de planificación de

las decisiones, desde como escapar a un depredador hasta la comprensión de la ética y el arte.

En el libro *el error de Descartes*, Damasio expresa: 1) las emociones representan la expresión más compleja de los sistemas homeostáticos reguladores (poco operantes en las adicciones); 2) resultan fundamentales para asegurar la supervivencia (recuerdo al lector la referencia de la OMS acerca del mecanismo de auto y heteroagresión que representan las sustancias de abuso), 3) operan como un mecanismo básico para tomar decisiones sin ayuda de la razón, esto se encontrarían presente en las adicciones pero no como un fenómeno normal ya que el adicto por lo general toma malas decisiones, 4) en los seres humanos el aprendizaje relaciona los hechos con las emociones, opciones a futuro, decisiones posibles, etc., estas opciones fallan en algunos pacientes adictos y 5) las emociones y los hechos permanecen en la memoria como ayuda para comprender el pasado, el presente y el futuro y tomar decisiones, el paciente adicto no las tendría en cuenta y repite compulsivamente sus acciones.

En el trabajo en búsqueda de Spinoza (2), se refiere a las adicciones en uno de las pocas menciones de la siguiente forma [traducción propia]: “...sospecho que la espiral descendente de la vida de los adictos empieza como resultado de las distorsiones de los sentimientos y del deterioro en la decisión que de ellas se siguen, aunque eventualmente los daños físicos producidos por el consumo crónico de drogas produzcan más problemas de salud y, a menudo, la muerte”.

En síntesis y volviendo al modelo que propone Khantzian (18), la vulnerabilidad a las adicciones, pueden ser vistas desde las siguientes perspectivas: 1) una forma especial de adaptación, 2) un intento de automedicar emociones confusas o dolorosas, 3) un problema amplio respecto de la autorregulación de impulsos y emociones y 4) un ejemplo de un desorden en la organización de la personalidad.

Una vuelta sobre el modelo de Damasio: la adicción como “miopía” del futuro

La “hipótesis del “marcador somático” (1), es un concepto establecido por Damasio para conceptualizar que la toma de decisiones se encuentra estrechamente relacionada con procesos emocionales. En una investigación mediante un diseño metodológico sofisticado, Bechara (estrecho colaborador de Damasio) y Hanna Damasio (21) comprobaron que el daño bilateral del corteza prefrontal ventral medial bilateral (VM por sus siglas en inglés) altera el usos de las señales corporales necesarias para tomar decisiones favorables para el individuo, la hipótesis del marcador somático no se encuentra solamente relacionada con la corteza cerebral, intervienen también otras regiones corticales y subcorticales, entre las primeras la corteza insular y las regiones SI, SII, participa también el SNP.

Ciertos pacientes con abuso de sustancias, continuando con la hipótesis de Bechara et al. padecen alteraciones similares a aquellas en pacientes con daños en la VM.

Utilizando un juego de cartas y midiendo la respuesta a la

conductancia a nivel de la piel (un índice del estado de activación somática) estudiaron n= 46 pacientes con desorden por sustancias, n= 41 pacientes controles y n= 10 pacientes con daño VM. Un subgrupo de pacientes con desorden por sustancias evidenció fallas en el juego de las cartas (sacaban cartas que otorgaban rápida ganancia, sin pensar en las consecuencias de futuras pérdidas), algo similar ocurría en los pacientes con daño VM bilateral, esta región se encuentra estrechamente ligada con la toma de decisiones correctas guidas por las emociones, por lo tanto, al daño en la VM puede subyacer el compromiso en las decisiones futuras.

El compromiso bilateral de la VM en ambos grupos de pacientes podría comprometer el uso de señales somáticas necesarias para guiar las decisiones mediante un proceso más ventajoso.

La investigación no clarifica si el daño VM es previo o resulta consecuencia del efecto producido por las sustancias a ese nivel. Tal vez el bajo número de pacientes no permitió dilucidar esta importante cuestión. Sin embargo, los autores apoyan la hipótesis de un daño primario de la corteza VM que no permite pensar ventajosamente en el futuro y el paciente adicto en ciertas circunstancias quedará atrapado en decisiones ulteriores incorrectas al igual que los pacientes con daño VM debido a otras etiologías. Los autores referencian estudios de neuroimagenología funcional que muestran actividad anormal en las cortezas VM en pacientes abusadores de cocaína y alcohol. El estudio no descarta que el funcionamiento anormal de la región VM pueda extenderse a otras áreas como la amígdala, que comprometen el funcionamiento de marcadores somáticos

En una segunda variante de la investigación, se modificó el orden de retiro de las cartas, en el cual las cartas "buenas" generaban castigo inmediato, pero alta recompensa posterior (22). Se midió nuevamente la respuesta a la conductancia a nivel de la piel. Un grupo de pacientes con abuso de sustancias que no mostró alteraciones en el primer experimento tuvo un rendimiento normal en esta variante.

El subgrupo que mostró anomalías, se presentó en dos niveles de rendimientos configurando dos subgrupos: un grupo (36 %) mostró resultados pobres en la nueva variante del juego y variables fisiológicas y conductuales similares a la de aquellos pacientes con lesiones en la corteza VM bilateral (insensibilidad al futuro), el tercer grupo, fue hipersensible a la recompensa y fueron caracterizados como el grupo más grave, están dominados por la perspectiva de recibir primariamente recompensa, en síntesis esta posibilidad domina sus decisiones futuras (miopía para el futuro). Se trataría de un grupo de pacientes a quienes no les importaría las consecuencias de sus actos.

Varios modelos de adicción sugirieron que, en el SUD, el uso de drogas puede estar relacionado con dos procesos. Uno de ellos, se relaciona con la actividad anormal (hiperactividad) en la amígdala extendida, lo que resulta en un procesamiento exagerado de los estímulos placenteros relacionados con sustancias. El segundo, se relaciona con la actividad anormal de la corteza

prefrontal, sistema necesario para inhibir la acción de búsqueda de sustancias asociado con recompensa inmediata (22).

En síntesis, la amígdala y sus núcleos mostrarían en los pacientes adictos exagerada respuesta a la recompensa con baja sensibilidad al castigo.

Retomando el papel de la corteza VM, se observa en pacientes que abusan de sustancias, un desbalance entre el complejo anatómico amígdala-estriado respecto de la estructura corteza VM-corteza orbitofrontal, regiones de la ínsula y la corteza SI-SIII para procesar estados somáticos inducidos por estímulos primarios (innatos) y secundarios. Tanto la ganancia como la pérdida de dinero pueden inducir automáticamente un estado corporal, de la misma manera pueden hacerlo las drogas en individuos predisponentes (23). Los estímulos secundarios representan recuerdos de los efectos de las sustancias o pensamientos relacionados y recordados para generar un estado corporal (23). La corteza VM parece ser un sustrato esencial para activar estados somáticos a partir de los mencionados estímulos, el recorrido del estímulo sigue los patrones ascendentes desde el cuerpo, pasando por los núcleos de relevo del tronco cerebral, hasta llegar a las cortezas que ya fueron mencionadas en el apartado correspondiente y se perciben como sentimientos (24).

La corteza VM es un disparador de estados corporales para estímulos secundarios, es una región de convergencia-divergencia que relaciona: a) memorias de una serie de eventos hacia las cortezas de asociación, luego hacia b) estructuras efectoras que inducen respuestas corporales (hipotálamo y núcleos de SNA ubicados en el tronco cerebral) y c) los sustratos finales de los sentimientos (cortezas insulares y SI-SII) cuando estos sistemas actúan en concierto, proveen un sustrato para fallar en la decisión de elegir determinado tipo de respuesta. Estas hipótesis, sugieren que cuando las sustancias de abuso se encuentran en el contexto (estímulos primarios), los pensamientos negativos acerca de futuras consecuencias fallan en orientar los sentimientos del individuos hacia el consumo de la droga en cuestión, esto sugiere que cuando el *craving* y los pensamientos relacionados a los efectos recompensadores de la droga activan la corteza prefrontal e insular hay una fuerte inducción de estados somáticos a continuación esto conduce a la conducta de búsqueda de droga.

Conclusiones

El SUD presente un desorden complejo de multiprocesamiento de las emociones y sentimientos, modelo que estudia Damasio hace más de treinta años puede dar una respuesta al mecanismo subyacente al consumo adictivo. El estado emocional de los individuos adictos es el principal mecanismo para el *craving*, conducta de búsqueda de droga y posterior consumo, de esta manera (más allá del efecto placentero de ciertas de las sustancias) las adicciones se presentan como mecanismos de automedicación que por lo general resultan fallidos, esto es señalado por Khantizian en su hipótesis de la adicción como automedicación. No podemos descartar por el momento que intervienen otros procesos dependientes del

contexto entre ellos los factores culturales y por otro lado los factores genéticos (en especial el alcoholismo) pero escapan a los objetivos de este artículo.

Los pacientes con SUD no suelen medir y lograr mecanismos de autocontrol que los hace vulnerable al trastorno. Los sentimientos se encontrarían desregulados, Los mapas de la vida y del cuerpo, resultantes son sistemáticamente falsos, y siempre informan de manera equivocada al cerebro y a la mente acerca del estado real somático.

En efecto, en las circunstancias de la adicción, los procesos de decisión fracasan estrepitosamente, y los adictos toman cada vez menos decisiones ventajosas para ellos sus relaciones y la vida laboral.

Podría aducirse que, en el caso de la adicción, el deterioro

en la decisión podría deberse a la acción directa de las drogas sobre los sistemas neuronales que sostienen la cognición en general y los sentimientos en particular. Sin la ayuda adecuada, el bienestar de las distorsiones de los sentimientos y del deterioro en la decisión que de ellas se siguen, aunque eventualmente los daños físicos producidos por el consumo crónico de drogas produzcan más problemas de salud y, a menudo, la muerte en los adictos desaparece casi por completo, excepto en los períodos durante los cuales las sustancias de las que se abusa crean ocasiones de placer, que son cada vez más cortos. Damasio considera que la espiral descendente de la vida de los adictos empieza como resultado de las distorsiones de los sentimientos y del deterioro en la decisión que de ellas se siguen.

Referencias bibliográficas

- 1. Damasio A. *Descartes' error*. New York: Harper/Collins; 2000.
- 2. Damasio A. *Looking for Spinoza*. Orlando: A Harvest Book Harcourt, Inc.; 2003.
- 3. Damasio A, Carvalho GB. The nature of feelings: evolutionary and developmental origins: *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14: 143-152.
- 4. Damasio A. Toward an operational definition of emotion and feeling: operational hypothesis and definitions. *Neuroscientist*. 1995; 1: 19-25.
- 5. Darwin Ch. *On the origin of species by means of natural selection*. London: Murray; 1859.
- 6. Dalgleish T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5: 582-589.
- 7. Penfield W, Faulk ME. The insula: further observations of its function. *Brain*. 1955; 78: 445-470.
- 8. Panksepp JP. *Affective neuroscience*. New York: Oxford University Press; 1998.
- 9. Welber L. Addiction from mechanism to treatment. *Nat Rev Neurosci* [Editorial]. 2011; 12: 621.
- 10. Nutt D, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes PR. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci*. AOP, published online 15 April 2015; doi:10.1038/nrn3939
- 11. Damasio A, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto L, Hichwa R. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neurosci*. 2000; 3: 1049-1056.
- 12. Craig AD. How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10: 59-69.
- 13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- 14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
- 15. Merikangas KR, Mc Clair VL. Epidemiology of substance use disorders. *Hum Genet*. 2012; 131:779-789.
- 16. Información extraída el 8-8-2021 de https://www.who.int/health-topics/drugs-psychoactive#tab=tab_2.
- 17. Khantzian EJ. The Self-medication hypothesis of substance use disorders:a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry*. 1997; 4: 231-244.
- 18. Khantzian EI. Understanding addictive vulnerability: an evolving psychodynamic perspective. *Neuro-psychoanalysis*. 2003; 5: 5-21.
- 19. Krystal H. Self representation and the capacity for self care. *Ann Psychoanal*. 1978; 6:209-46.
- 20. Hecimovic K, Stewart SH, Barret SP, Dardeau C. Cannabis use motives and personality risk factors. *Addict Behav*. 2014; 39: 729-732.
- 21. Bechara A, Damasio H. Decision-making and addiction (part 1): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*. 2002; 40: 1675-1689.
- 22. Bechara A, Dolan S, Hindes A. Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia*. 2002; 40: 1690-1705.
- 23. Damasio AR. Toward a neurobiology of emotion and feeling: operational concepts and hypotheses. *Neuroscientist*. 1995; 1:19-25.
- 24. Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of Neuroscience*. 1999; 19:5473-81.

Dr. Matías García¹, Dra. Analía Leva²

1. Médico Especialista en Psiquiatría, Hospital General de Agudos Dr. D. Vélez Sársfield.
2. Médica Especialista en Psiquiatría, Instituto de Obra Social de las Fuerzas Armadas y de Seguridad.

Fecha de recepción: 16 de agosto de 2021
Fecha de aceptación: 20 de septiembre de 2021

Hemorragias digestivas en pacientes tratados con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)

Resumen

Planteamiento del problema: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son la piedra angular del tratamiento de varias patologías psiquiátricas, incluyendo la depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo/compulsivo, etcétera.

La depresión es la sexta causa más común de asistencia sanitaria (alrededor de 20.3 millones en 2005) (IMS Health, 2006). También en 2005 había 122.500.000 recetas de ISRS e inhibidores selectivos de serotonina y noradrenalina (IRSN) distribuidos en EE.UU., lo que hacía que este tipo de psicofármacos ocupasen el quinto lugar de los fármacos más prescritos.

Con la prevalencia de la depresión y el uso de ISRS correspondiente es importante examinar el perfil de efectos adversos de estos agentes, incluso de aquellos raros que pueden afectar un número significativo de pacientes.

Muchos pacientes con patología psiquiátrica se encuentran recibiendo tratamientos con ISRS, así como muchos otros pacientes desarrollan patologías psiquiátricas en el curso de su enfermedad que requiere un abordaje psicofarmacológico. La prevalencia de las psicopatologías, así como el uso continuo de psicofármacos ISRS en la práctica clínica asistencial diaria genera la necesidad de conocer los riesgos, precauciones y el mejor manejo para el profesional.

Justificación: en los últimos años, la evolución de las patologías psiquiátricas registró cambios en las características poblacionales y factores asociados con las evoluciones de las patologías y de sus tratamientos. La prevalencia de enfermedades psiquiátricas cada vez es mayor en la población general.

Varios informes de casos han demostrado asociaciones entre los ISRS y los trastornos hemorrágicos. La mayoría de los pacientes tenía trastornos hemorrágicos leves, como por ejemplo, equimosis, púrpura, epistaxis o tiempo de hemorragia prolongado, pero algunos tenían afecciones más graves, como hemorragia gastrointestinal, hemorragia genitourinaria y hemorragia intracranal (Evans, 1991) (Montero, 1996).

La liberación de serotonina de las plaquetas tiene un papel importante en la regulación de la respuesta hemostática a la lesión vascular (Sanders, 1996) (Li, 1997). La serotonina no se sintetiza en las plaquetas, sino que es transportada por los transportadores de serotonina en las mismas, que son similares a los del cerebro humano. A dosis terapéuticas, la fluoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han demostrado consistentemente que bloquean esta captación de serotonina por las plaquetas, lo que lleva a un agotamiento de la serotonina después de varias semanas de tratamiento. Es posible que estos medicamentos perjudiquen la función hemostática, al menos en ciertas condiciones, y por lo tanto aumentan el riesgo de sangrado. Probamos esta hipótesis con datos de un estudio de casos y controles en curso, que se estableció para estimar el riesgo de complicaciones de la úlcera de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Hipótesis: 1. En la bibliografía se describe mayor prevalencia de hemorragias gastrointestinales por uso de antidepresivos

inhibidores selectivos de recaptación de serotonina que la que se estima hoy en día.

2. La prevalencia de este efecto adverso por el uso de este tipo de antidepresivo por sí mismo y las interacciones específicas entre éstos psicofármacos con otros fármacos son datos relevantes y a tener en cuenta en el contexto clínico-asistencial de la población que recibe tratamiento.

3. La mayor prevalencia de este efecto adverso descripto en la bibliografía con el uso de ISRS tiene relevancia para la práctica clínica de los médicos.

4. En la bibliografía científica se reportaron interacciones específicas entre tipo de neuropsicofármaco y otros fármacos.

Objetivos: el objetivo general del presente trabajo es describir una reacción adversa poco descripta en el manejo neuropsicofarmacológico de ISRS, a fin de lograr una intervención terapéutica con fármacos basada en la evidencia, tendiente a reducir el riesgo de sangrado gastrointestinal por uso de antidepresivos inhibidores de recaptación de serotonina.

Los objetivos específicos son:

- Describir las bases fisiopatológicas implicadas en el desarrollo de hemorragias gastrointestinales por el uso de antidepresivos ISRS.

- Realizar una revisión bibliográfica sobre el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina.

- Describir las interacciones farmacológicas entre este tipo de psicofármacos y otros fármacos.

Marco teórico: el marco teórico estará conformado por los conceptos que se utilizarán a continuación. Persona padeciendo sintomatología depresiva es aquella que presenta síntomas de la serie depresiva, ya sea en la esfera del ánimo, de la cognición o neurovegetativa. El diagnóstico de las mismas es básicamente clínica, sin necesidad de utilizar imágenes, estudios serológicos o cualquier otro tipo de estudio.

Una vez diagnosticada la depresión, se implementa una terapéutica basada en la psicoterapia y/o en la psicofarmacología. En la última terapéutica encontramos muchas veces a los antidepresivos, como principal prescripción. Dentro de los antidepresivos encontramos a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como los más recetados, dada su reconocida eficacia en el tratamiento de la depresión (particularmente la unipolar).

Toda prescripción de un psicofármaco busca un efecto terapéutico sin dejar de lado los efectos adversos, muchas veces mencionados como colaterales o “no deseados” y es en este punto donde buscamos ahondar. Los ISRS pueden provocar distintos tipos de sangrado pero en este trabajo desarrollaremos el sangrado gastrointestinal. El sangrado o hemorragia gastrointestinal es la pérdida de sangre en algún sector del tubo digestivo. Se clasifican en leves, moderadas o graves, según el volumen de la pérdida hemática. Sus principales manifestaciones son: hematemesis (vómito de sangre fresca) y/o la melena (evacuación de heces alquitranadas). También puede manifestarse por enterorragia, principalmente cuando el tránsito intestinal es acelerado. Los motivos del sangrado pueden ser varios, algunos propios del tracto y otros secundarios como las neoplasias, los trastornos vasculares o la utilización de fármacos.

La hemostasia son los procesos fisiológicos que tienen como función detener las hemorragias secundarias a la lesión vascular, que se conocen como la formación del coágulo. Se forma de dos fases, la primaria y la secundaria. La hemostasia primaria se divide en 2 etapas: la primera de vasoconstricción (inmediatamente posterior a la lesión vascular) rápida para disminuir la hemorragia. La segunda es el inicio de formación del trombo plaquetario o “trombo blanco” en el cual las plaquetas se dirigen al endotelio para adherirse a él. Una vez adheridas las plaquetas se activan, liberando sustancias entre ellas la serotonina (que estimulan la agregación plaquetaria).

El uso de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina provoca, secundariamente al efecto terapéutico deseado, una disminución del ingreso de serotonina a la plaqueta. Cuando los niveles de serotonina en las plaquetas descienden por debajo de cierto nivel, la capacidad de unión de las plaquetas para formar un coágulo es menor provocando un mayor riesgo de sangrado.

Palabras clave

Hemorragias digestivas – Antidepresivos – Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina – Reacciones adversas medicamentosas – Interacciones medicamentosas.

García Matías, Leva Analía. "Hemorragias digestivas en pacientes tratados con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)". Psicofarmacología 2021;127:15-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Psicofarmacología en sciens.com.ar

Introducción

En los pacientes deprimidos, los péptidos coagulatorios secretados por las plaquetas aumentan, las plaquetas se agregan con más fuerza a un estímulo dado, la reactividad de las plaquetas al estrés leve aumenta y existe una mayor densi-

dad de receptores. El estado “hipercoagulable” secundario al aumento de la activación plaquetaria en pacientes deprimidos se postula como uno de los mecanismos que explican el mayor riesgo de enfermedad vascular isquémica asociada con el diagnóstico de depresión mayor (Roose, 2016). Por el

contrario a este efecto muchos autores postulan que el uso de antidepresivos serotoninérgicos pueden contrarrestar el efecto procoagulante de la ansiedad y/o depresión (Geiser, 2011), pero que también aumentan el riesgo de sangrado estableciendo que el bloqueo de la recaptación de serotonina, entre otros neurotransmisores, disminuye significativamente el contenido de serotonina de las plaquetas (la paroxetina, por ejemplo, reduce la concentración de serotonina plaquetaria en un 83 % (Hergovich, 2000)) y, en consecuencia, reduce la función plaquetaria normal. Las plaquetas absorben y almacenan en densos gránulos la serotonina sintetizada por las células enterocromafines en el intestino a través del transportador de serotonina ubicado en la membrana (Roose, 2016). La serotonina, un compuesto químico natural del cuerpo, es necesaria para el correcto funcionamiento de las plaquetas. Cuando los niveles de serotonina en las plaquetas descenden por debajo de cierto nivel, la capacidad de unión de las plaquetas para formar un coágulo es menor.

Durante mucho tiempo se pensó que los ISRS (Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina) y los ISRN (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina) producen un aumento en el tiempo de sangrado y hay muchos informes de casos clínicos que asocian el uso de ISRS con manifestaciones de sangrado anormal, como la equimosis, la menorragia y la hemoptisis. A modo de simplificar la temática solo nos referiremos a los ISRS, aunque es razonable sobre la base de los datos disponibles suponer que la siguiente discusión puede extenderse más allá del uso de los ISRS, como por ejemplo los antidepresivos tricíclicos terciarios (imipramina, amitriptilina y clomipramina) que también bloquean la captación de serotonina.

Los ISRS se prescriben en el 11 % de las personas mayores de 12 años que padecen síntomas depresivos en los Estados Unidos, lo que representa entre 28 y 30 millones de personas (Roose, 2016).

En cuanto a la consecuencia de hemorragia un metaanálisis reciente concluyó que el riesgo de sangrado general aumenta al menos un 36 % (del 12 % al 64 %), según el alto nivel de estudios observacionales, con el uso de ISRS (Laporte, 2016). Este estudio a su vez menciona 4 grandes tipos de hemorragias que sabemos que producen los ISRS: gastrointestinal (GI), posparto, posoperatorio y accidente cerebrovascular hemorrágico. Por su parte Andrade y colaboradores, en un estudio realizado en el mismo año, menciona además otros tipos de hemorragias también como son: hematoma epidural, retrobulbar, patelar, epistaxis, etcétera (Andrade, 2016). Mas allá de los sangrados mencionados, en este trabajo nos centraremos en un tipo de hemorragia particular que es la hemorragia gastrointestinal.

Un componente crítico de la activación plaquetaria es la secreción de serotonina. La serotonina es esencial para la función plaquetaria normal, ya que realiza los siguientes efectos: 1) vasoactivación a través de la acción directa sobre los

receptores de serotonina y la producción de óxido nítrico, 2) potenciación de la agregación inducida por el difosfato de adenosina, la epinefrina y colágeno, y 3) mejora de la formación de fibrina (Roose, 2016).

Objetivo

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión bibliográfica sobre cuánto es el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en libros de medicina y en Pubmed, en esta última con combinaciones de los siguientes términos: “*bleeding gastrointestinal*”, “*depression unipolar*”, “*depression bipolar*”. Los estudios de interés elegidos para desarrollar el tema en cuestión son de las siguientes metodologías:

- Metaanálisis
- Estudios retrospectivos
- Estudios de cohorte.
- Estudios de casos y controles.

Resultados

1. Conceptos básicos relacionados con hemorragias:

a. Fases de la hemostasia

a.1. Formación del trombo planetario

Al lesionarse el vaso, las plaquetas se adhieren al sitio dañado, que suele ser la superficie de la capa íntima al descubierto. La adhesión plaquetaria es mediada sobre todo por el factor de Von Willebrand (vWF), proteína que está en plasma y en la matriz extracelular de la pared subendotelial de los vasos, que actúa como “adhesivo molecular primario” evitando que las fuerzas de cizallamiento de la corriente de sangre la desprendan. A su vez la adhesión plaquetaria es facilitada por la unión directa a la colágena subendotelial por los receptores específicos de dicha sustancia en la membrana plaquetaria.

La adhesión plaquetaria causa la activación y agregación de los trombocitos y este proceso se intensifica y amplifica por mediadores humorales en el plasma (adrenalina y trombina); mediadores liberados de las plaquetas activadas (difosfato de adenosina y la serotonina) y los constituyentes de la matriz extracelular de la pared de vaso que se ponen en contacto con las plaquetas adherentes (colágeno o vWF).

Las plaquetas activadas pasan por una reacción de liberación en la cual secretan su contenido, que estimula aún más la agregación e inhibe los factores naturales anticoagulantes de las células del endotelio. En la agregación (interacción entre una plaqueta y otra) hay reclutamiento de más plaquetas desde la circulación hasta el sitio de la lesión vascular, con la cual se forma el llamado trombo blanco oclusivo, hecho

de plaquetas, fijado y estabilizado con la trama de fibrina en evolución.

Al activarse los trombocitos se activan los receptores de membrana plaquetaria GpIIb/IIIa que permite la unión al fibrinógeno y al vWF, en el sitio de lesión vascular, generando un “agregado” oclusivo por medio de una red densa de puentes fibrinógeno intercelulares. El receptor es el medidor básico de la agregación plaquetaria y por ello se ha vuelto un “elemento” eficaz para ser modificado por medio de tratamiento antiplaquetario.

a.2. Formación del coágulo de fibrina

Las proteínas de coagulación (factores de coagulación) que generalmente circulan inactivos por el plasma, al activarse, sufren una serie de reacciones que culminan en la formación de fibrina. Estas reacciones se conocen como “cascada” y se conocen dos vías: vía extrínseca (factor hístico) y vía intrínseca (por contacto).

Se sabe que la coagulación empieza al exponerse y activarse el factor hístico (TF, *tissue factor*) por la vía extrínseca clásica, pero con amplificación muy importante por la participación de elementos de la vía intrínseca clásica. Todos estos eventos se dan lugar en la capa fosfolipídica, en la plaqueta activada.

Al exponerse la lesión vascular se expone el factor hístico (TF) que se expresa en forma constitutiva en las superficies de los componentes celulares del subendotelio de la pared, como las células de fibra lisa y los fibroblastos. Dicho factor se liga al factor VIIa de serina proteasa; el complejo activa el factor X y se transforma en Xa. Otra posibilidad es que el complejo active de manera indirecta el factor X e inicialmente transforme el factor IX en IXa, que luego activa el factor X. La participación del factor XI en la hemostasia no depende de su activación por el factor XIIa, sino más bien de su activación retroalimentaria positiva por parte de la trombina. De este modo, el factor XIa actúa en la propagación y amplificación y no en el desencadenamiento de la cascada de coagulación.

El factor Xa, que se forma por las acciones del complejo de factor hístico/factor VIIa o el factor IXa (con el factor VIIIa como cofactor), transforma la protrombina en trombina, que es la proteasa fundamental del sistema de coagulación. El co-factor esencial de dicha reacción es Va. Semejante a su homólogo, el factor VIIIa, el factor Va es producido por la proteólisis limitada del factor V, inducida por la trombina. La trombina es una enzima multifuncional que transforma el fibrinógeno plasmático soluble en una matriz insoluble de fibrina. La polimerización de la fibrina entraña un poco ordenado de vínculos intermoleculares. La trombina también activa el factor XIII (factor estabilizador de fibrina) hasta la forma de factor XIIIa, que se enlaza en forma covalente y con ello estabiliza el coágulo de fibrina.

El ensamblado de los factores de coagulación en las superficies activadas de la membrana celular acelera mucho la

velocidad de sus reacciones, y también sirve para circunscribir la coagulación a los sitios de lesión vascular. Los fosfolípidosácidos, componentes fundamentales de la membrana celular, no están expuestos normalmente a las superficies de la membrana de la célula en reposo. Sin embargo, cuando las plaquetas se activan por medio de lesiones vasculares o estímulos inflamatorios, los radicales procoagulantes de los fosfolípidos de la membrana aniónica sufren translocación a las superficies de estas células o se liberan como parte de micropartículas, dejándolas disponibles para que apoyen y favorezcan las reacciones de coagulación en el plasma.

Varios mecanismos antitrombóticos fisiológicos actúan en forma concertada, en circunstancias normales, para evitar la coagulación. Tienen como finalidad de conservar la fluidez de la sangre y limitar su coagulación a los sitios específicos de lesión vascular. Las células endoteliales ejercen muchos efectos antitrombóticos; producen prostaciclina, óxido nítrico y ectoADPasa/CD39, que inhibe la unión, la secreción y la agregación plaquetaria. Las células del endotelio producen factores anticoagulantes que incluyen proteoglucanos como el heparano; antitrombina; inhibidor de la vía de TF, y trombomodulina. También activan mecanismos fibrinolíticos por medio de la producción del activador I de plasminógeno y la anexina 2.

La antitrombina es el principal inhibidor proteásico de trombina en el plasma y de los demás factores de coagulación. La antitrombina neutraliza la trombina y otros factores de coagulación activados mediante la formación de un complejo entre el sitio activo de la enzima y el centro reactivo de la antitrombina. La velocidad de formación de estos complejos inactivadores aumenta en un factor de miles en presencia de heparina. La inactivación de trombina por antitrombina, y de otros factores activados de coagulación, se realiza por mecanismos fisiológicos en las superficies vasculares, en las cuales están presentes glucosaminoglucanos, como los sulfatos de heparano, que catalizan estas reacciones. Las deficiencias de antitrombina cuantitativas o cualitativas de tipo hereditario ocasionan una predisposición permanente a la tromboembolia venosa.

La proteína C es una glucoproteína plasmática que se transforma en sustancia anticoagulante cuando es activada por la trombina. La activación de la proteína C inducida por la trombina ocurre por mecanismos fisiológicos en la trombomodulina, un sitio de unión de proteoglucanotransmembrana para la trombina en la superficie de la célula endotelial. La unión de la proteína C con su receptor en las células endoteliales la coloca muy cerca del complejo de trombina-trombomodulina, y de este modo intensifica su eficiencia activadora. La proteína C activada actúa como anticoagulante al escindir e inactivar los factores V y VIII activados. Dicha reacción es acelerada por un cofactor, la proteína S que, a semejanza de la proteína C, es una glucoproteína que experimenta modificaciones posttransicionales que dependen de la vitamina K. Las deficiencias cuantitativas o cualitativas de una y otra proteína (C o S) o

la resistencia a la acción de la proteína C activada por una mutación específica en su sitio de escisión predeterminado en el factor Va (factor V de Leiden), causa estados de hipercoagulabilidad.

El inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI) es una proteasa plasmática inhibidora que regula la vía de coagulación extrínseca inducida por TF, El TFPI inhibe el complejo TF/FVIIa/FXa, de manera que impide que TF/FVIIa comience la coagulación, la que depende, entonces, del “asa de amplificación”, vía la activación de factores XI y VIII por parte de la trombina. El TFPI está unido a la lipoproteína y también puede ser liberado por la heparina desde las células endoteliales, sitio en que está unido a los glucosaminoglucanos, y también desde las plaquetas. La liberación de TFPI mediada por heparina no fraccionada y la de bajo peso molecular.

a.3. El sistema fibrinolítico

La trombina que escapa a los efectos inhibidores de los sistemas anticoagulantes fisiológicos queda disponible para transformar el fibrinógeno en fibrina. En respuesta, el sistema fibrinolítico endógeno es activado para disponer de la fibrina intravascular y con ello conservar o restablecer el libre tránsito de la circulación. De la misma forma que la trombina es la proteasa fundamental del sistema de coagulación, la plasmina lo es en el sistema fibrinolítico, al digerir la fibrina y generar sus productos de degradación.

Los activadores de plasminógeno, que son el activador de tipo hístico y el de tipo urocinasa, separan Arg560-Val561 unida al plasminógeno, para generar la plasmina, enzima activa. Los sitios de unión a lisina presentes en la plasmina (y el plasminógeno) le permiten unirse a la fibrina, de tal manera que la fibrinólisis fisiológica es “fibrino-específica”. El plasminógeno (por medio de sus sitios de unión a lisina) y tPA poseen afinidad específica por la fibrina, y por lo tanto se unen de manera selectiva a los coágulos. El ensamblado de un complejo ternario que consiste en fibrina, plasminógeno y tPA estimula la interacción localizada entre el plasminógeno y tPA estimula la interacción localizada entre el plasminógeno y tPA, y acelera en gran medida la activación de plasminógeno y su transformación en plasmina. Además, la degradación parcial de la fibrina por parte de la plasmina deja al descubierto nuevos sitios de plasminógeno y de unión con tPA en los residuos de lisina de la terminación carboxilo de los fragmentos de fibrina, para intensificar todavía más tales reacciones. De esa manera, el organismo cuenta con un mecanismo extraordinariamente eficiente para generar en forma local plasmina en el coágulo de fibrina, y de ese modo se transforma en sustrato de plasmina para la digestión, hasta la aparición de productos de degradación de la fibrina.

La plasmina degrada la fibrina en sitios precisos de su molécula, lo que genera los característicos fragmentos de fibrina en el proceso de fibrinólisis. Los sitios de degradación son los mismos que los del fibrinógeno. Sin embargo, cuando la

plasmina actúa en la fibrina con uniones covalentes, quedan en libertad los dímeros D; en consecuencia, es posible medirlos en el plasma como un índice de la degradación de fibrinas relativamente específico (en vez de medirlos como fibrinógeno). Las mediciones de dímeros D se pueden utilizar como marcador sensible de la formación de coágulos, y algunos han sido validados para empleo en clínica con el fin de descartar el diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar en poblaciones escogidas. Además tales mediciones pueden utilizarse para estratificar a los pacientes, en particular a mujeres, para el riesgo de tromboembolia venosa recurrente cuando se mide un mes después de interrumpir los anticoagulantes administrados para el tratamiento del evento idiopático inicial. Las concentraciones de dímeros D pueden encontrarse elevadas en ausencia de TVP en personas de edad avanzada.

La regulación fisiológica de la fibrinólisis tiene lugar más bien en tres niveles: 1. Los inhibidores del activador de plasminógeno (PAI), particular PAI1 y PAI2, inhiben a los activadores de plasminógeno fisiológico; 2. El inhibidor fibrinolítico activado por trombina limita la fibrinólisis, y 3. La antiplasmina a2, inhibe a la plasmina. El PAI1 es el inhibidor principal de tPA y uPA en plasma. El TAFI fragmenta los residuos de lisina N-terminales de la fibrina, que ayudan a circunscribir la actividad de la plasmina. La antiplasmina a2, es el principal inhibidor de la plasmina en el plasma de los seres humanos e inactiva cualquier plasmina no vinculada con el coágulo de fibrina (Konkle, 2016).

b. Factores dependientes del paciente

Los trastornos de la hemostasia pueden ser hereditarios o adquiridos, es por esto que es necesaria una buena anamnesis para identificar datos personales o familiares como así también obtener datos de cuadros ocultos o primarios, sitios de hemorragia o tendencia hemorrágica que aumenta por otro trastorno médico o por la introducción de fármacos (Konkle, 2016).

c. Hemorragia y trombosis

El sistema hemostático del ser humano se encarga del equilibrio natural entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes. Los primeros incluyen la adhesión y la agregación plaquetaria, y la formación del coágulo de fibrina; los segundos comprenden los inhibidores naturales de la coagulación y de la fibrinólisis.

En circunstancias normales la hemostasia es regulada de modo tal que fluya la sangre por los vasos. También está preparada para coagular lo más pronto posible la sangre y detener su flujo para evitar la hemorragia. Una vez interrumpida la hemorragia, este sistema remodela el vaso lesionado para que se restaure el flujo normal.

Los componentes principales del sistema hemostático que actúan en forma concertada son:

Plaquetas y otros elementos formes de la sangre como los monocitos y los eritrocitos.

Las proteínas plasmáticas (factores de coagulación) y elementos fibrinolíticos e inhibidores.

c.1 Hemorragias digestivas altas

Según la Guía de Procedimiento para la atención de urgencias y emergencias médicas publicada en 2017, es la pérdida de sangre del sector del tubo digestivo comprendido entre la orofaringe y el ángulo duodeno yeyunal. Se clasifican en leves, moderadas o graves, según el volumen de la perdida hemática. Sus principales manifestaciones son: hematemesis (vómito de sangre fresca) y/o la melena (evacuación de heces alquitranadas). También puede manifestarse por enterorragia, principalmente cuando el tránsito intestinal es acelerado.

- Etiología:

Úlcera péptica gastroduodenal: se da entre el 50 al 75 % de los casos, es por ende el cuadro más frecuente en las úlceras duodenales.

Lesiones agudas de la mucosa y/o gastritis: son superficiales, solitarias o múltiples.

Hernia hiatal: por esofagitis.

Neoplasias: por erosión tumoral, suelen ser leves o moderadas.

Desgarro de la mucosa esofágica: por el esfuerzo de vómitos, síndrome de Mallory Weiss.

Otras: lesiones vasculares, aneurismas aórticas, discrasias sanguíneas y uremia.

- Cuadro clínico: el 60 % de pacientes sufren hemorragias sin síntomas prodrómicos. Los signos clínicos de exteriorización d la hemorragia son: hematemesis, melena y descompensación hemodinámica por hipovolemia aguda.

- Examen físico:

- Palidez de piel y mucosas.

- Frialdad distal por déficit de perfusión cutánea.

- Sudoración fría.

- Mareos.

- Hipotensión arterial.

- Taquicardia.

- Clasificación de la hemorragia:

Por la magnitud del sangrado se clasifican en:

CLASE I: pérdidas menores del 15 %, exploración normal.

CLASE II: pérdida sanguínea del 20-25 %, pulso mayor a 100 latidos/minuto.

CLASE III: pérdida sanguínea del 30-35 %, pulso mayor a 120 latidos/minuto. Frecuencia respiratoria mayor a 30/minuto. Presión sistólica disminuida. Oliguria.

CLASE IV: pérdida sanguínea del 40-50 %, pulso mayor a 140 latidos/minuto. Presión sistólica menor a 50 mmHg. Frecuencia respiratoria mayor a 35 por minuto. Anuria. Trastorno del sensorio.

- Tratamiento de la hemorragia digestiva alta: el manejo es multidisciplinaria y es fundamental identificar los pacientes de riesgo.

FASE I: reanimación.

Estabilizar hemodinámicamente al paciente y definir los criterios pronósticos:

1. Medidas específicas de reanimación mediante la colocación de catéteres endovenosos cortos y gruesos que permita la perfusión hidroelectrolítica adecuada.

2. Evaluar la necesidad de transfusión. Recordar que el hematocrito inicial no traduce la magnitud de la hemorragia, de manera que son fundamentales el estado hemodinámico, la intensidad de la hemorragia en el momento del diagnóstico, la edad y las enfermedades concomitantes, para evaluar la necesidad de transfusión. En pacientes de edad avanzadas y/o con antecedentes de cardiopatía, se requiere un HTO mayor a 30 %, mientras que en los jóvenes el HTO deseado será entre 20 y 25 %. En caso de hemorragia variceal, no debe superarse el valor de 25 % debido al riesgo de sangrado, que asciende al aumentar la presión en las várices, favorecidas por el incremento del HTO.

3. Mantener una vía aérea permanente protegida de la aspiración.

4. Colocación de sonda nasogástrica que permite corroborar y cuantificar el sangrado.

5. Colocación de sonda vesical para el control del débito urinario horario.

En forma simultánea se realizará una completa historia clínica que nos llevará a las causas del cuadro hemorrágico y la solicitud de los exámenes complementarios.

FASE II. Endoscopia diagnóstica y terapéutica

Tiene una efectividad diagnóstica del 90 %, realizada dentro de las primeras 12 horas del sangrado.

Las lesiones encontradas según la población examinada son: úlcera péptica (Duodenal-Gástrica). Lesión aguda de mucosa gástrica (L.A.M.G.) y várices esofágicas.

Estas patologías representan alrededor del 80 % de las cau-

sas de Hemorragia Digestiva Alta. Son causas menos frecuentes: Cáncer gástrico, Síndrome de Mallory Weiss, Esofagitis, etcétera.

Clasificación de Forrest (signos endoscópicos de valor pronóstico):

FORREST I: presencia de sangrado activo.

Ia. Sangrado en chorro.

Ib. Sangrado en napa.

FORREST II: estigmas recientes o sangrado reciente.

IIa. Vaso visible no sangrante.

IIb. Signos indirectos: manchas planas, rojas o negruzcas, sobre el fondo ulceroso o coágulo oscuro adherido.

FORREST III: ausencia de signos de hemorragia.

- Terapéutica endoscópica: existen distintas técnicas:

a. Térmicas: láser, electrocoagulación (mono, bi o multipolar), sonda térmica.

b. Inyecciones (esclerosis): adrenalina, etanol, sol. Fisiológica, agua, dextrosa al 50 %, agentes esclerosantes (polidocanol, sulfato de tetradecil sódico). La eficacia de estos compuestos es similar.

Tabla 1

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina aprobados actualmente en EE.UU.

Nombre genérico	Nombre de la marca	Indicaciones aprobadas por la FDA	Rango de dosis (mg día ⁻¹)	Grado de inhibición de la recaptación de serotonina
Fluoxetina	Prozac, Sarafem	Trastorno depresivo mayor Trastorno obsesivo compulsivo Bulimia nerviosa Ataque de pánico Trastorno disfórico premenstrual	10-80	Alto
Fluvoxamina	Luvox	Trastorno obsesivo compulsivo Trastorno depresivo mayor	50-300	Intermedio
Paroxetina	Paxil	Trastorno depresivo mayor Trastorno obsesivo compulsivo Ataque de pánico Desorden de ansiedad social Trastorno de ansiedades generalizado Trastorno de estrés postraumático	10-60	Alto
Sertralina	Zoloft	Trastorno depresivo mayor Trastorno obsesivo compulsivo Ataque de pánico Trastorno de estrés postraumático Desorden de ansiedad social Trastorno disfórico premenstrual	25-200	Alto
Citalopram	Celexa	Trastorno depresivo mayor	20-40	Intermedio
Escitalopram	Lexapro	Trastorno depresivo mayor Trastorno disfórico premenstrual	10-20	Intermedio

Adaptado de Adaptado de Turner (2007).

c. Nuevas técnicas: clips metálicos, ligadura con bandas, argón-plasma, dispositivos de sutura.

FASE III. Terapéutica médica

El tratamiento con IBP (inhibidores de la bomba de protones) endovenoso en bolo de 80 mg en la primera y 40 mg cada 12 horas.

En el sangrado variceal la aplicación de Terlipresina 2 mg cada 4 horas en las primeras 24 horas. Se debe efectuar antes de la endoscopía.

Además de todas las medidas terapéuticas explicitadas en la fase de reanimación.

FASE IV. Tratamiento quirúrgico

De excepción en la actualidad, motivado por el fallo del tratamiento médico y endoscópico.

La técnica y la táctica quirúrgica aplicada dependerá de la causa del sangrado.

La tendencia actual es la realización de operaciones menos complejas como la hemostasia directa (SAME, 2017).

2. Hemorragias gastrointestinales secundarios a psicofármacos

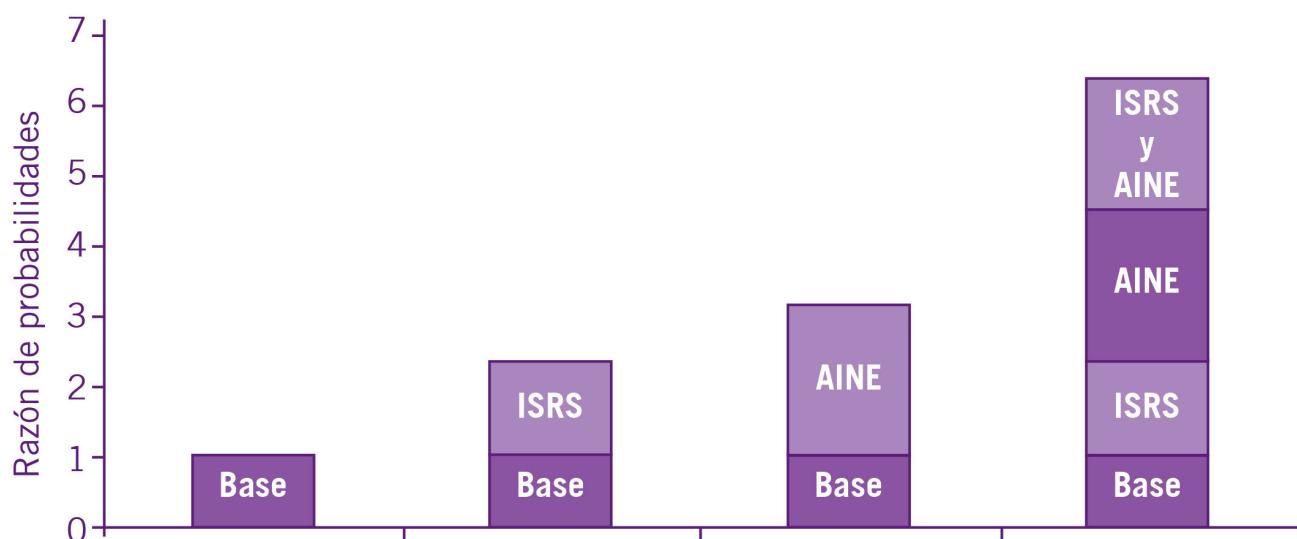
a. Hemorragias en pacientes recibiendo ATD ISRS

La diátesis hemorrágica que se observa después de la admi-

Tabla 2

Metaanálisis: hemorragia gastrointestinal con ISRS y AINE

Razones de riesgo para UGIH con contribuciones de diferentes exposiciones al tratamiento



Interacción aditiva de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para aumentar el riesgo de hemorragia digestiva alta

Adaptado de Turner (2007).

nistración de ISRS está relacionada con una disminución en la función plaquetaria que ocurre cuando se inhibe la recaptación de serotonina en las plaquetas. Las plaquetas contienen aproximadamente el 99 % de la serotonina en sangre total y la liberan en los sitios de lesión vascular, lo que provoca la amplificación de la agregación plaquetaria que es vital para la formación del trombo hemostático (De Clerck, 1990).

Los medicamentos que bloquean la recaptación de serotonina, a su vez, disminuyen el contenido de serotonina de las plaquetas lo que ocasiona la reducción de la función plaquetaria. Según pruebas realizadas con citómetros de flujo y técnicas de agregación plaquetaria la serotonina disminuiría en más del 80 % en los pacientes que reciben paroxetina, y la reducción conduciría a una exposición disminuida de las proteínas de activación en la superficie de las plaquetas y al deterioro de la agregación plaquetaria (Serebruany, 2003).

Dos investigadores realizaron una revisión acerca de estudios que informaban sangrados durante una cirugía, obtenien-

do que los pacientes que tomaban ISRS tenían mayor tasa de hemorragia gastrointestinal que el grupo control. De dicho trabajo surge que los pacientes no medicados con ISRS tienen un riesgo relativo (RR) 1.7 veces menor de experimentar sangrado en comparación a quienes reciben esa medicación (RR 1.7; Intervalo de Confianza 95 % (IC del 95 %): 1.4 – 2.0) (Roose, 2016).

Varios estudios sobre el tratamiento con ISRS muestran una marcada reducción de la concentración de serotonina plaquetaria en comparación con los controles (entre 65 y 90 por ciento menos que los no tratados con ISRS). La consecuencia de dicha reducción es la disminución en la formación de tapones de plaquetas, ejerciendo un efecto antiplaquetario.

Un artículo publicado en 2019 por Yuet y colaboradores menciona que las vías serotoninérgicas inervan áreas cerebrales vagales las cuales liberan serotonina al tracto gastrointestinal, una vez allí se unirán a receptores serotoninérgicos específicos provocando la modulación de la liberación de ácido gástrico. La estimulación vagal puede aumentar la tasa de

Tabla 3

Número estimado necesario para dañar (NND) utilizando los odds ratios del metanálisis y en función de diversos factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal superior

Población de pacientes	Tasa basal de eventos gastrointestinales superiores por 10000 por año	NND por año con ISRS (IC del 95%)	NND por año con ISRS y AINE
Edad no seleccionada > 50 años sin exposición a AINES	23	318 (152-979)	82 (41-181)
Factor de riesgo de hemorragia digestiva alta			
Sin uso previo de medicamentos para úlceras** u hospitalización*	18	411 (196-1266)	106 (53-233)
Uso de drogas para úlceras**	42	177 (85-545)	46 (24-101)
Hospitalización*	62	121 (58-370)	32 (17-69)
Uso de drogas ulcerosas** y hospitalización*	108	70 (34-214)	19 (10-41)

ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina: AINE, fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

* Historia previa de ingreso por cualquier evento gastrointestinal superior.

** El uso de medicamentos para las úlceras es cualquier tratamiento para las úlceras en el pasado pasado o el presente.

Adaptado de Adaptado de Turner (2007).

liberación serotoninérgicas a la luz gástrica y la circulación portal en un 600 % y 265 % respectivamente (Yuet, 2019). Este proceso también puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Por su parte Turner y colaboradores, en un estudio de cohorte retrospectivo, identificó usuarios de antidepresivos durante un período de cinco años (sobre una base de datos de prescripciones en un pueblo de Dinamarca) en los cuales se determinó la incidencia de hospitalización por hemorragia digestiva alta en pacientes tratados con ISRS versus no tratados con ese tipo de psicofármacos. Los resultados alcanzados, en cuanto a la relación de 2.3 (IC 95 % 1.5 – 3.4) para los no usuarios (Turner, 2007).

Durante un estudio realizado por McCloskey y colaboradores en el 2008 donde se comparó el funcionamiento plaquetario (a través de métodos de medición de agregación plaquetaria) en pacientes tratados con ISRS vs pacientes tratados con bupropión. Dicho estudio arrojó diferencias entre ambos grupos evidenciando una disminución en los niveles de agregación en aquellos pacientes que utilizaron bupropión (McClosley, 2008).

b. Hemorragias en pacientes utilizando psicofármacos asociados a otros fármacos

El ácido acetilsalicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), que inhiben la ciclooxygenasa I, antagonizan con los componentes de la hemostasia primaria y pueden exacerbar la hemorragia de otras causas o incluso desenmascarar una hemorragia leve que había estado oculta, como el caso de vWD. Sin embargo, todos los AINES desencadenan hemorragias del tubo digestivo, que pueden ser más intensas cuando hay problemas hemorrágicos subyacentes. El efecto del AAS en la función plaquetaria, valorado con la agregometría, puede persistir incluso siete días, aunque más a menudo se normaliza a las 72 horas de haber consumido la última dosis. El efecto de otros AINES es más breve, porque se revierte el efecto inhibidor una vez que se interrumpe el uso del fármaco. Las tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) inhiben la agregación plaquetaria mediada por ADP y, al igual que los AINES, algunas veces precipitan o exacerbar los síntomas hemorrágicos.

Tabla 4

Consideraciones sobre la prescripción de medicamentos y la educación

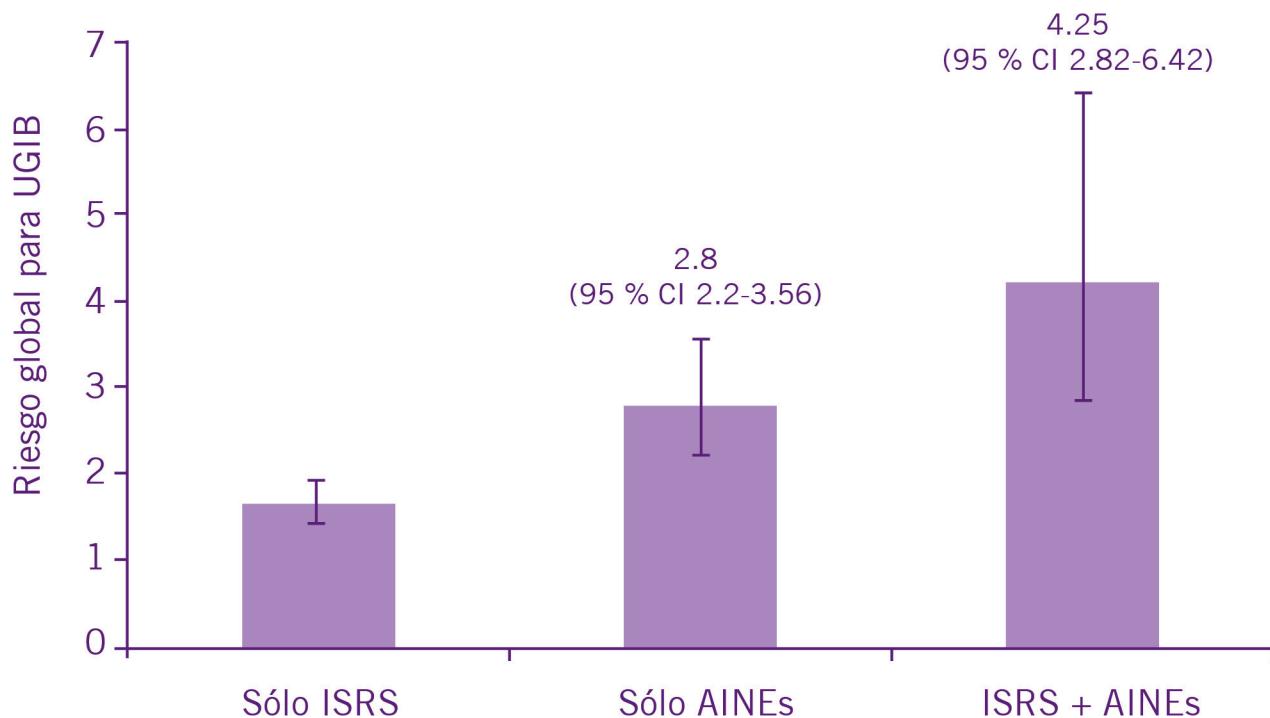
- Eduque al paciente sobre el aumento del riesgo de hemorragia asociado con los SRI antes de iniciar la terapia.
- Eduque al paciente sobre cómo identificar los signos y síntomas asociados con el sangrado anormal y cuándo buscar tratamiento médico.
- Sopese el riesgo y los beneficios del uso de antidepresivos frente al riesgo de hemorragia abdominal.
- Evite suspender los antidepresivos en pacientes con una indicación activa de uso basada solo en el riesgo de hemorragia.
- Si un paciente desarrolla una HD, se deben sopesar el riesgo y los beneficios antes de suspender la terapia antidepresiva, y se puede agregar un agente supresor de ácido para reducir el riesgo de desarrollar hemorragias adicionales.
- Evite el uso innecesario de AINE.
- Cuando los prescriptores deben usar dosis ocultas de AINE con ISRS, deben considerar la terapia de supresión de ácido para reducir el riesgo de HD.

Los estudios demuestran que si se combina un ISRS con un AINE, como ibuprofeno, el riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta hasta nueve veces comparado con los controles (Elderom, 2011). Varios trabajos se dedicaron a profundizar sobre los efectos prohemorrágicos de la asociación de ISRS con otros fármacos como el estudio de cohorte poblacional llevado adelante en Dinamarca, en el año 2003, donde comparaban la incidencia de hospitalización por hemorragia digestiva alta en pacientes que habían sido recetados con ISRS, en una base de datos retrospectiva de cinco años, y en pacientes que no habían recibido antidepresivos dio como resultados que los usuarios de ISRS presentaban una relación observada-esperada de 3.6 (IC 95 %: 2.7 – 4.7) en comparación a

la observada en quienes no recibían ISRS, la cual fue de 2.3 (IC 95 %: 1.5 – 3.4). Por otro lado, los que recibían ISRS en combinación con AINES o aspirina presentaban una relación observada-esperada superior ((12.2; IC 95 %: 7.1-19.1) y (5.2; IC 95 %: 32.-8) respectivamente) (Turner, 2007). Por su parte el metaanálisis realizado por Loke y colaboradores en el año 2008 examinó la asociación entre los ISRS y el riesgo de hemorragia digestiva alta, el efecto sinérgico con los AINES y el impacto en pacientes. Para tal fin estudiaron cuatro estudios de tipo observacional, de los cuales tres estudios eran de tipo casos y controles (De Abajo et al., 1999; Tata, 2005; Helin-Salmivaara et al., 2007) y uno retrospectivo (Dalton et al., 2003), y ratificaron que existe un riesgo más elevado de

Tabla 5

Contribuciones relativas de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) al riesgo de hemorragia digestiva alta.



Adaptado de Anglin, 2014.

sangrado con el uso de ISRS, ya sea indicados solos o junto con AINEs donde la asociación e implicancia era más significativa y deletérea por un mecanismo sinérgico.

Por último, si bien los médicos deben ser conscientes del riesgo de hemorragia por el uso concomitante de ISRS y AINEs, también los pacientes deben recibir información acerca de este efecto adverso para un uso prudente de estos fármacos (Bixby, 2018).

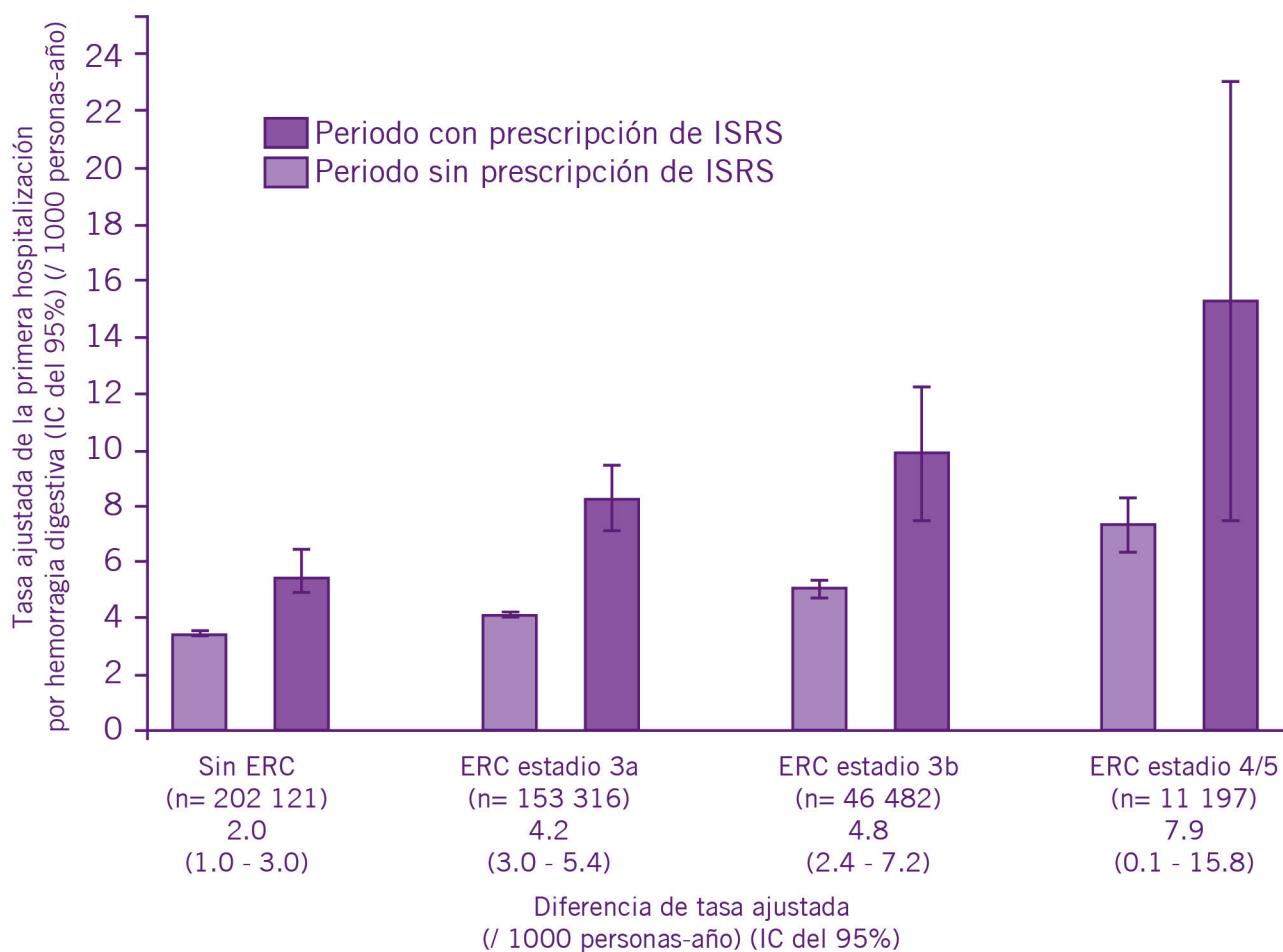
Un estudio de casos y controles llevado a cabo entre la población británica donde se comparó el riesgo de hemorragia gastrointestinal en tratados con AINES, ISRS y la combinación de ambos (11261 pacientes que presentaron sangrado

gastrointestinal superior (incluidos como casos) versus 53156 controles de la misma edad, sexo y con idéntica práctica médica que no presentaron sangrado), demostró que los prescriptos con ISRS y con AINES presentaron mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal ((Odds Ratio (OR) 2.38; IC del 95 %: 2.08 – 2.72) y (OR 2.15; IC del 95 %: 2.02 – 2.28) respectivamente). Finalmente, el uso concomitante de ambos agentes demostró una ligera elevación en el riesgo de sangrado en comparación al uso de cada agente solo (OR 2.93; IC de 95 %: 2.25 – 3.82).

Otro trabajo en el cual se incluyeron 15 estudios de casos y controles (n=393.268) y 4 estudios de cohorte arrojo como resultados que el número necesario para dañar (NNH) por

Tabla 6

Tasa ajustada de la primera hospitalización por hemorragia digestiva



Adaptado de Iwagami (2018)

Tabla 7**Resumen de factores de riesgo de sangrado abdominal**

Factores de riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> ▫ Medicamentos <ul style="list-style-type: none"> - AINE - Agentes antiagregantes plaquetarios - Anticoagulantes ▫ Uso actual de SRI <ul style="list-style-type: none"> - ISRS - SNRI ▫ Mayor edad ▫ Condiciones comórbidas <ul style="list-style-type: none"> - La enfermedad de úlcera péptica - Diabetes - Enfermedad crónica del hígado - Falla renal crónica - Gastroesophageal reflux disease ▫ Hábitos personales <ul style="list-style-type: none"> - Tabaquismo - Consumo de alcohol • Hemorragia cerebral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Uso actual de ISRS ▫ Uso nuevo y a corto plazo de ISRS ▫ Depresión • Hemorragia postparto <ul style="list-style-type: none"> ▫ Parto por cesárea ▫ Embarazos múltiples ▫ Trabajo de parto prolongado ▫ Hemorragia posparto anterior ▫ Hipertensión ▫ Diabetes ▫ Trastornos de la coagulación ▫ Uso de anticoagulantes ▫ Edad materna ▫ Uso de SRI dentro de los 30 días posteriores al parto

Abreviaturas: AINE: fármacos antiinflamatorios no esteroideos; IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; SRI: inhibidor de la recaptación de serotonina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Adaptado de Bixby, 2018.

sangrado gastrointestinal en población de bajo riesgo en tratamiento con ISRS es de 3177, mientras que en la población de alto riesgo es de 881. A su vez, el riesgo de hemorragia digestiva alta aumentó más con el uso de ISRS asociados a otros medicamentos prohemorrágicos (AINES) a (OR 4.25; IC de 95 %: 2.82 – 6.42) (Anglin, 2014).

Andrade et al. (2010) publicaron que los antidepresivos ISRS estaban asociados con un riesgo aproximadamente dos veces mayor de generar hemorragias gastrointestinales altas, y determinaron la incidencia en 1/8000 prescripciones de dichas moléculas. Estos autores identificaron como factores de riesgo el uso concomitante de AINES o drogas antiagregantes (con ellas aumentaba el riesgo entre 8 y 28 veces) y las alteraciones hepáticas, especialmente en período de cirrosis.

Es de destacar que si bien la combinación de un ISRS con un AINE aumentó el riesgo de hemorragia digestiva alta por encima de lo observado con un ISRS solo, en un análisis de subgrupos donde se restringió la cohorte a pacientes que no tenían antecedentes de exposición a medicamentos con mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal (AINES, dosis bajas de aspirinas, antagonistas de la vitamina K o corticoides orales), se obtuvo una razón observada-esperada para los consumidores de ISRS de 3.4 (IC del 95 %: 2.1 a 5.2). Este resultado indicó que los ISRS pueden ser un factor de riesgo independiente para el sangrado gastrointestinal.

Por último, un estudio observacional de cohorte llevado a cabo en Gran Bretaña (en una base de datos de prescripciones médicas entre 1986 y 1998) donde se comparó tasas de hemorragias en usuarios de ISRS, usuarios de otro tipo de medicación psiquiátrica y no usuarios de medicación psiquiátrica (excluyendo a quienes recibían potenciales confundidores (AINES y aspirinas)), sorprendió arrojando que si bien hubo un leve aumento en la incidencia de hemorragia, el mismo no fue significativo aunque si se evidenció un aumento en la incidencia de casos en el primer mes de tratamiento con ISRS.

El riesgo de sangrado asociado con los AINES se relaciona con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas gástricas que son protectoras de la mucosa. Cabe destacar que la mayoría de los AINES se metabolizan mediante la CYP2C9, sitio metabólico que puede ser inhibido por los antidepresivos ISRS y que genera acumulación del AINES y riesgo de toxicidad.

3. Hemorragias en pacientes tratados con psicofármacos con comorbilidades clínicas

En general, los cuadros hemorrágicos adquiridos son consecuencia o acompañan a alguna enfermedad sistémica. Por tanto, la valoración de una persona con tendencia hemorrágica debe incluir una revisión minuciosa en busca de manifestaciones de enfermedad subyacente u oculta. En las hepatopatías, la disfunción renal grave, el hipotiroidismo, las paraproteinemias o la amiloidosis y en trastornos que originan insuficiencia de medula ósea, surgen con facilidad hemato-

mas o hemorragias de mucosas. El hígado sintetiza todos los factores de coagulación y por ello su insuficiencia causa una combinación de deficiencias en tales elementos; la situación suele complicarse por trombocitopenia debida a esplenomegalia causada por hipertensión portal. Los factores de coagulación II, VII, IX, X y las proteína C, S y Z depende de la vitamina K para su modificación postraduccional. Si bien la vitamina K se necesita para procesos procoagulantes y anticoagulantes, el fenotipo de la deficiencia de vitamina K o el efecto que tiene la warfarina en la coagulación es la hemorragia.

En un estudio prospectivo llevado a cabo en un hospital holandés con el objetivo de investigar en qué medida el polimorfismo del transportador de serotonina aumenta el tiempo de sangrado en usuarios de paroxetina, concluyó que si bien no avalaba la suposición del polimorfismo hacia incapié en que la edad avanzada, el uso de inhibidores plaquetarios y los antecedentes de hemorragias gastrointestinales siguen siendo foco para las complicaciones hemorrágicas inducidas por ISRS (Hougaard, 2008).

El número normal de plaquetas en la sangre es de 150.000 a 450.000 células/mm³; cuando hay disminución de éstas, aumenta su destrucción, hay secuestro, o los tres factores, ocurre trombocitopenia aislada si hay <50000 células/ mm³, y por lo regular sólo cuando disminuye a <10.000 a 20.000 células /mm³. Las coagulopatías coexistentes, como las que se observan en la insuficiencia hepática o la coagulación diseminada, infecciones, el uso de fármacos que inhiben la acción de plaquetas y enfermedades subyacentes, pueden agravar el peligro de hemorragia en el individuo trombocitopénico. Casi todas las intervenciones quirúrgicas se pueden realizar en sujetos con 50.000 plaquetas/ mm³. El número necesario de ellas para cirugía mayor depende del tipo de operación y del cuadro médico primario aunque quizás sea suficiente un recuento aproximado de 80.000 células/mm³ (Konkle, 2016).

El dengue es una enfermedad viral transmitida por el mosquito Aedes aegypti que se ha instalado como una enfermedad endémica en América Latina y tiene alta prevalencia estacional en la República Argentina. A nivel mundial se han registrado 390 millones de casos y en 2019 la Organización Panamericana de la Salud informó más de 3 millones de casos en Sudamérica, cifra pico a la esperada a nivel interanual. Según estimaciones, por cada persona infectada con síntomas clínicos de dengue se infectan entre 8 y 15 que cumplen con el ciclo del virus. En 2020 se registró un pico de infectados por dengue que se calcula, al día de hoy, asciende a 12 mil casos registrados en el mes de abril y se suman a un total de más de 20 mil casos registrados entre julio de 2019 hasta abril de 2020. En dicho período de 8 meses se registraron 25 fallecimientos relacionados con el dengue y múltiples complicaciones con aumento de la morbilidad (Mazzoglio, 2020).

El mecanismo fisiopatológico exacto por el cual se produce el sangrado en pacientes con dengue no se ha aclarado definitivamente. Se han descrito varias anomalías hemostáticas en pacientes con dengue como: trombocitope-

nia severa, tiempo prolongado de protrombina (PT), tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada (aPTT), tiempo prolongado de trombina (TT), reducción de ciertos factores de coagulación, aumento del nivel de factor tisular, alteraciones en el sistema fibrinolítico y niveles reducidos de proteína C y proteína S son algunas de las anomalías reportadas en la literatura. También se reconoce que la mayoría de estas anomalías hemostáticas se resuelven espontáneamente sin hemorragias clínicamente significativas. Por otro lado, las principales manifestaciones hemorrágicas en el dengue no se correlacionan necesariamente anomalías en los parámetros bioquímicos de la coagulación. En particular, el grado de trombocitopenia no se relaciona estrechamente con el riesgo y la gravedad del sangrado en el dengue. Es decir que los parámetros de coagulación pueden no ser una guía útil para determinar el riesgo de sangrado en el dengue (Diamond, 2015; Putri al. 2018).

Las plaquetas en los pacientes con infección por dengue han mostrado que expresan a la proteína p selectina sobre su superficie, la cual es una molécula de adhesión que facilita la unión de las plaquetas en los leucocitos. Es conocido que las plaquetas formen agregados con los monocitos, y que esas duplas plaqueta-monocito se correlacionan con la presencia de trombocitopenia y asimismo estos complejos también están asociados al exudado vascular inflamatorio (Srikiatkachorn, 2009). En los pacientes con infección activa por el virus del dengue y que estén en tratamiento con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se debe tener precaución debido al riesgo aumentado de sangrado que presentan como reacción adversa, especialmente a nivel gastrointestinal. El cuadro aumenta el riesgo de sangrado con el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos indicados en estos pacientes debido al efecto sinérgico de potenciación entre las moléculas.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) (filtrado glomerular menor a 60 ml/min por un período igual o mayor a 3 meses) padecen mayor riesgo de sangrado con el uso de ISRS. Un estudio cohorte compararon el riesgo de sangrado por uso de ISRS en pacientes ERC en comparación con aquellos pacientes que no recibieron ISRS.

Los resultados que arrojó el estudio fue que el riesgo de sangrado gastrointestinal es de 4.2/1000 personas/años en pacientes con ERC estadio 3a (4.8/1000 personas/años en estadio 3b y 7.9/1000 personas/años en estadio 4/5) en comparación con pacientes sin ERC quienes tuvieron un registro de 2/1000 personas/años. Esto concluye que es evidenciable el mayor riesgo de sangrado en pacientes con ERC que reciben ISRS (Iwagami, 2018).

El riesgo de sangrado también aumenta en pacientes que están infectados en Helicobacter pylori, la bacteria que presenta un riesgo de enfermedad por úlcera péptica.

Otros factores de riesgo descriptos incluyen el antecedente de hemorragias gastrointestinales o úlceras, la tercera edad y comorbilidades en tratamiento crónico o prolongado con corticoides y AINEs.

Discusión

Si bien ha habido varios estudios investigando el sangrado gastrointestinal por ISRS, la gran mayoría son retrospectivos o de cohorte. No son ensayos controlados y aleatorizados.

Muchos de los eventos hemorrágicos se presumieron haber sido ocasionados por acumulación (ISRS solos o combinados con otro/s fármaco/s), o por altas dosis de medicación sin haber constatado las concentraciones de fármacos en la sangre de los pacientes.

En un estudio se mencionó el aumento de eventos en el primer mes del tratamiento con ISRS, en base a eso falta profundizar el factor temporalidad en la terapia con este tipo de psicofármacos.

Conclusión

Si bien los datos varían según los estudios analizados, parece haber un aumento de 1.5 a 2 veces el riesgo relativo de realizar un sangrado gastrointestinal en pacientes medicados con ISRS. No obstante el riesgo absoluto sigue siendo pequeño. Afortunadamente, ninguno de los estudios ha demostrado una mayor mortalidad por sangrado GI asociado a ISRS, lo cual es tranquilizador. Si aumenta el riesgo con cierta medicación concomitante (por ejemplo, en combinación con AINES asciende a nueve veces comparado con controles), es por eso que se debe tener precaución máxima en pacientes con comorbilidades y que se encuentra polimedificados. Algo que ayuda es agregar un inhibidor de la bomba de protones, como omeprazol, esto disminuye el riesgo de hemorragia gastrointestinal a ligeramente un poco más que los controles que no tomaban ISRS. Lo que más debe preocupar al indicar un ISRS u otros antidepresivos es si el paciente ya toma un AINE, y no tiene un inhibidor de la bomba de protones.

Quienes presentan alto riesgo son aquellos que padecen trombocitopenia marcada, por ejemplo, con un recuento plaquetario menor a 25000 los cuales a su vez padecen hemorragias espontáneas. Por otro lado, también se debe ser cauteloso al momento de medicar con ISRS a aquellos pacientes que si bien tienen un recuento normal plaquetario pero que tienen plaquetas disfuncionales como en el trastorno de von Willebrand.

Ante sospecha de sangrado que pueda estar asociado con estos fármacos se recomienda interrupción de la administración y evaluación hematológica. En caso de intervención quirúrgica, si bien no hay consenso, se aconseja interrumpir el ISRS antes de la misma la mayor cantidad de días posible (lo mejor es 15 días) siempre que la clínica del paciente lo permita.

No existe una contraindicación absoluta para el uso de ISRS en pacientes con antecedentes de trastornos de la coagulación como trombocitopenia o alteración de la funcionalidad plaquetaria, aunque deben ser controlados periódicamente.

Por último, si bien son muy raros, existen casos de trombocitopenia inducidos por ISRS.

Bibliografía

- Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1565-75.
- Andrade CH, Sharma E. Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Abnormal Bleeding. *Psychiatr Clin N Am* 2016; 1-14.
- Anglin R, Armstrong D, Leontiadis G, Moyyedi P, Tse F, Yuan Y. Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With or Without Concurrent Non Steroidal Anti-Inflammatory Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of gastroenterology*. 2014; 109: 811-819.
- Bixby A, Vander Berg A. Clinical Management of Bleeding Risk With Antidepressants. *Annals of Pharmacotherapy* 2018; 1-9.
- Dalton S, Sorensen H, Johansen C. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing? *CNS Drug* 2006;20(2):143-51.
- De Abajo FJ, García Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;23:319.
- De Clerck F. El papel de la serotonina en la trombogénesis. *Fisiología Clínica y Bioquímica*. 1990; 8 supl. 3: 40–49.
- Diamond MS, Pierson TC. Molecular insight into dengue virus pathogenesis and its implications for disease control. *Cell* 2015;162.
- Elder L, Smolderen KG, Whooley MA. Accuracy and prognostic value of American Heart Association: recommended depression screening in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circ Cardiovascular Quality and Outcomes* 2011;4:533-40.
- Evans TG, Buys SS, Rodgers GM, Acquired abnormalities of platelet function [letter]. *N Engl J Med*. 1991;324:1671.
- Geiser F, Meier CH, Oldenburg J. Coagulation activation and fibrinolysis impairment are reduced in patients with anxiety and depression when medicated with serotonergic antidepressants. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2011; 65: 518-525.
- Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2007; 9(1): 47-59.
- Helin-Salmivaara A, Huttunen T, Gronroos JM, KlaukkaT, Huuponen R. Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: a case-control study in the general population, *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:403-8.
- Hergovich N, Jilma B. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clinical Pharmacology Therapy* 2000; 68: 435-442.
- Hougaard D, Van der Graaf F. Serotonin transporter polymorphism and bleeding time during SSRI therapy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008; 65(5): 761-766.
- IMS Health. National Disease and Therapeutic Index, 2006. <http://www.imshealth.com>
- Iwagami M, Mansfield KE, Smeeth L, Tomlinson LA. Gastrointestinal bleeding risk of selective serotonin reuptake inhibitors by level of kidney function: A population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 (84):2142-2151.
- Konkle BA. Hemorragia y trombosis. En: Fauci AS, Hauser SL, Kasper DL, Larry J, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 19ª Edición, 2016. Vol 1. Pags. 402-406.
- Laporte S, Bellet F, Caillet P, Chapelle C. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant: A meta-analysis of observational studies. Elsevier. 2016; 118:19-32.
- Li N, Wallen NH, Ladjevardi M, Hjemdahl P. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997; 8:517-23.
- Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(1):31-40.
- McCloskey DJ, Postolache TT. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Measurement of Effect on Platelet Function. *Transl Research* 2008; 151(3): 168-172.
- Montero D, Coulson R, De Abajo FJ, Martín Serrano G, Prieto M, Moore N. Cuarta reunión anual de la Sociedad Europea de Farmacovigilancia. Lisboa: ESOP; 1996. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y trastornos hemorrágicos.
- Putri IH, Tunjungputri RN, De Groot PG. Thrombocytopenia and platelet dysfunction in acute tropical infectious diseases. *Semin Thromb Hemost* 2018 Oct;44 (7):683-690.
- Roose SP, Rutherford BR. Selective serotonin Reuptake Inhibitors and Operative Bleeding Risk: A Review of the Literature. *J Clin Psychopharmacol*. 2016; 36 (6): 704 – 709.
- SAME, Guía de Procedimiento para la Atención de Urgencias y Emergencias Médica, 2017. Vol 1. Pags 96 – 99.
- Sanders-Bush E, Mayer SE. Agonistas y antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (serotonina). En: Hardman JG, Limbird LE, Milinoff PB, Ruddon RW, Goodman LS, Gilman AG, editores. *Goodman y Gilman son las bases farmacológicas de la terapéutica*. Novena ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1996. pp. 249–263.
- Serebruany VL, Glassman AH et al. Selective serotonin reuptake inhibitors yield additional antiplatelet protection in patients with congestive heartfailure treated with antecedent aspirin. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:517-21
- Turner MS, Xiong GL. Review: Clinical impact of selective serotonin reuptake inhibitors therapy with bleeding risks. *Journal of Internal Medicine* 2007; 261: 205-213.
- Yuet CH, Derasari D. Review: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Risk of Gastrointestinal and Intracranial Bleeding. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2019; 119(2): 102-111.