

**Revista de la
Escuela de Medicina
"Dr. José Sierra Flores"**

Volumen 34 | No.1 | Enero-Junio 2020.



LOS RETOS DE LA EDUCACIÓN MÉDICA DURANTE LA PANDEMIA COVID 19

50
años

NUESTRA HISTORIA
LA HACES TÚ



EDITORIAL

Educación Médica en la Pandemia Covid 19: Retos y Reflexiones

La declaración de pandemia por COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud emitida el 11 de marzo del 2020, ha tenido un gran impacto en los sistemas educativos mundiales, es diferente a todo lo que hemos vivido como humanidad en la era de la postguerra, el problema es mayúsculo ya que más de 1,600 millones de estudiantes de todos los niveles académicos, se han visto afectados en su aprendizaje, lo que representa más del 91% de todos los estudiantes de nuestro planeta, millones de familias se enrolaron forzosamente a la educación en el hogar (homeschooling).

En nuestro país, después de esta declaratoria, algunas universidades incluida la Universidad del Noreste, tomamos la decisión oportuna, de cerrar los campus universitarios y cancelar todas las actividades académicas presenciales, cumpliendo así, con las medidas de distanciamiento social recomendadas por la OMS, con el fin de proteger a nuestros alumnos, docentes y personal de servicios de la comunidad universitaria y sus familias.

En relación con la educación médica, las Facultades y Escuelas de Medicina y Ciencias de la Salud, formadoras de los profesionales de la salud, dejaron de operar normalmente y en la Escuela de Medicina “Dr. José Sierra Flores”, tuvimos que replantearnos el rol que jugamos en esta problemática, en primer lugar, asumir el reto de dar continuidad a los procesos de enseñanza- aprendizaje y además ser agentes activos y participativos durante la pandemia Covid 19 con la sociedad.

Nuestra responsabilidad, no termina con la protección e integridad de los alumnos y docentes, se debe garantizar en forma responsable, la continuidad de la formación médica con una nueva perspectiva, a través de una capacitación rápida y oportuna a los docentes para el rediseño y virtualización de los programas académicos e instrumentos de evaluación de las diversas asignaturas de la carrera de medicina para impartirlos por vía remota, utilizando plataformas, herramientas y entornos tecnológicos como blackboard, moodle, G Suite for education (google classroom, meet), zoom, simulación clínica, realidad virtual, realidad aumentada, realidad mixta, Big-data, blockchain, Drones, internet de las cosas etc., y de esa manera implementar la educación a distancia.

Los desafíos han sido muy difíciles, por ej. la conectividad deficiente en algunas zonas de la región y del país, el acceso desigual al internet, el aprendizaje a marchas forzadas de competencias de habilidades en la comunicación de alumnos y docentes para el uso de la tecnología educativa, las implicaciones psicológicas de la cuarentena y confinamiento social, retos que sobre la marcha estamos resolviendo y aprendiendo de ellos.

El mundo cambio, ya no hay excusa para mantener el sistema educativo esencialmente presencial, debemos de repensar la educación del presente y del futuro, los sistemas educativos deben ampliar el aprendizaje a distancia, invertir en tecnología educativa, planes de estudio más flexibles, más abiertos e innovadores. En las Escuelas de Medicina tenemos el reto del aprendizaje clínico, nuestro modelo de aprendizaje clínico por excelencia es el paciente y en estas situaciones de emergencia es imposible aprender en ellos, tenemos mucho camino que recorrer para encontrar alternativas y plataformas tecnológicas que nos ayuden a lograr las competencias clínicas de nuestros alumnos, hasta este momento el uso de pacientes virtuales no lo ha logrado, por lo tanto es uno de los grandes desafíos para la educación médica del futuro.

Finalmente es imperativo para nuestra Universidad y para nuestra Escuela de Medicina “Dr. José Sierra Flores”, seguir formando médicos con gran responsabilidad profesional y ética, además debemos de sumar esfuerzos y ser solidarios con las diversas instituciones de salud públicas y privadas de nuestra región, que nos apoyan incondicionalmente con los campos clínicos para la formación de nuestros alumnos, es responsabilidad nuestra coadyuvar en la capacitación a médicos en formación y profesionales de la salud, recordar que varios de nuestros docentes del área clínica, están todos los días en el frente de batalla de la Pandemia, cumpliendo además su labor académica virtual con sus alumnos, a todos ellos les expresamos nuestro profundo reconocimiento y nuestra gratitud por el gran esfuerzo que están realizando, son todos ellos, junto con todo el personal de salud, un ejemplo a seguir, son nuestros Héroes, que merecen todo nuestro respeto y admiración.

Dr. José Luis García Galaviz
Director del Área de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina “Dr. José Sierra Flores”
Universidad del Noreste

Reclasificación postparto de pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus gestacional

Resumen:

Introducción. La diabetes mellitus gestacional (DMG) acarrea consecuencias durante la gestación y el parto y representa un factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2. En mujeres con DMG, el riesgo de desarrollarla es siete veces mayor que en aquellas que no la han presentado.

Objetivo. Establecer la reclasificación glucémica postparto en pacientes con diagnóstico previo de DMG.

Material y métodos. Estudio observacional, descriptivo, transversal, prolectivo, llevado a cabo en el Hospital General Regional No. 6 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Cd. Madero, Tamaulipas, del 2009 al 2016, el cual incluyó a 188 mujeres con antecedente de DMG en embarazo previo, sin antecedente de diagnóstico de diabetes tipo 1 o tipo 2. Se recabaron la edad, peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Se les realizó una CTOG de 75 g postparto (ayuno, 1 y 2 horas) a las pacientes que acudieron a dicho procedimiento, reclasificándolas, según los criterios de la ADA. Se realizó análisis estadístico descriptivo de los datos.

Resultados. De las 188 pacientes, a 89 (47.3%) se les realizó la CTOG en un rango desde 6 hasta 108 semanas posteriores a la culminación del embarazo, con una media de 12.5 semanas. 35 (39.3%) resultaron con valores normales y 54 (60.7%) anormales. 8 pacientes (9.0%) se diagnosticaron con DM tipo 2.

Conclusiones. El porcentaje de mujeres que acude al llamado de una reclasificación de su enfermedad es bajo. La prevalencia de alteraciones en la tolerancia a la glucosa después de DMG es alta.

Palabras Clave: Reclasificación, Diabetes gestacional, Diabetes tipo 2

Summary:

Background. Gestational diabetes mellitus (GDM) has consequences during pregnancy and childbirth and represents a risk factor for developing type 2 diabetes. In women with history of GDM, the risk of developing it is seven-fold higher than in those who have not presented it.

Objective. To establish postpartum glycemic reclassification in patients with a previous diagnosis of GDM.

Material and methods. Observational, descriptive, cross-sectional, prolective study, carried out in the Hospital General Regional No. 6 of the Instituto Mexicano del Seguro Social of Cd. Madero, Tamaulipas, from 2009 to 2016, which included 188 women with a history of GDM in a previous pregnancy, without a history of type 1 or type 2 diabetes. Age, weight, height and body mass index (BMI) were collected. An OGTT of 75 g postpartum (fasting, 1 and 2 hours) was performed on the patients who attended the procedure, reclassifying them, according to the ADA criteria. Descriptive statistical analysis of the data was performed.

Results. Of the 188 patients, 89 (47.3%) underwent OGTT in a range from 6 to 108 weeks after the culmination of pregnancy, with a media of 12.5 weeks. 35 (39.3%) were normal and 54 (60.7%) abnormal. 8 patients (9.0%) were diagnosed with type 2 DM.

Conclusions. The percentage of women who return for a reclassification of their disease is low. The prevalence of impaired glucose tolerance after GDM is high.

Keywords: Reclassification, Gestational Diabetes, Type 2 Diabetes

Recibido: 4 de octubre de 2019 | Aceptado: 6 de febrero de 2020
Amaya L.*, Violante R.**, Medina F.***

*Centro de Estudios de Investigación Metabólicos y Cardiovasculares S.C.

**Departamento de Endocrinología del Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd Madero, Tamaulipas.

***Unidad de Medicina Familiar #77 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd Madero, Tamaulipas.

Introducción

La Diabetes mellitus gestacional (DMG) acarrea no solo consecuencias durante la gestación y el parto, sino que además es un inequívoco factor de riesgo para desarrollar diabetes, especialmente tipo 2, a lo largo de la vida.^{1,2}

Se ha encontrado que las mujeres con antecedente de diabetes gestacional tienen al menos un riesgo hasta 7 veces mayor de desarrollar diabetes tipo 2, comparadas con mujeres con embarazo normoglucémico.³

La American Diabetes Association recomienda que se realice una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTGO) de 75 g de la semana 4 a la 12 postparto, siendo la CTGO más recomendada que la HbA_{1c} en este periodo, ya que la HbA_{1c} puede estar falsamente disminuida por la pérdida sanguínea del parto, además que tiene más sensibilidad para detectar prediabetes y diabetes.⁴

La detección temprana de alteraciones glucémicas es importante porque las modificaciones en el estilo de vida y los medicamentos pueden reducir la incidencia de diabetes en mujeres con alto riesgo. Además, el tratamiento precoz de la diabetes puede prevenir o retrasar las complicaciones microvasculares y reducir el riesgo de complicaciones en embarazos posteriores.^{5,6,7}

A pesar de la importancia de dar seguimiento a su estado glucémico, los estudios previos muestran una gran variabilidad en cuanto al porcentaje de las mujeres con diabetes gestacional que acuden a realizarse la CTGO postparto, teniendo reportes desde 13 a 61%.^{8,9,10}

Es por eso que el presente estudio tuvo como objetivo el establecer la reclasificación glucémica postparto en pacientes con diagnóstico previo de DMG.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo, transversal, prolectivo, llevado a cabo en el Hospital General Regional No. 6 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Cd. Madero, Tamaulipas, del 2009 al 2016, el cual incluyó a mujeres derechohabientes a esta institución, con antecedente de DMG diagnosticada en el embarazo previo, que se encontraban en un programa intensivo de control de diabetes gestacional, excluyendo aquellas con antecedente de diagnóstico de diabetes tipo 1 o tipo 2 y que presentaron óbito fetal y se eliminaron las pacientes con expedientes incompletos o que fallecieron. Obtuvimos un total de 188 pacientes que cumplieran con los criterios de selección. Esta muestra fue obtenida por conveniencia.

Previo consentimiento informado, se recabaron la edad, peso, talla e índice de masa corporal (IMC) de los expedientes de las pacientes. Se realizó una CTGO de 75 g a las pacientes que acudieron a dicho procedimiento, la cual con-

sistió en la toma de muestras de sangre venosa posterior a un ayuno de 8 horas y a los 60 y 120 minutos posteriores a la administración de 75 g de glucosa anhidra diluida en 200 ml de agua potable. Las muestras fueron enviadas y procesadas en el laboratorio donde se llevó a cabo el estudio. Con los resultados obtenidos de dichas muestras de sangre se reclasificó a las pacientes según los criterios de la ADA. Se realizó análisis estadístico descriptivo de los datos por medio del paquete estadístico SPSS.

Resultados

De las 188 pacientes incluidas sólo 89 (47.4%) acudieron a realizarse la CTGO postparto. Las pruebas fueron realizadas en un rango entre las 6 y 108 semanas (Media = 12.5 semanas, mediana = 6 semanas).

De las 89 mujeres a las que se les realizó la CTGO postparto, 35 (39.3%) fueron reclasificadas como normales, 46 (51.7%) algún tipo de intolerancia a la glucosa (incluyendo la alteración de la glucosa en ayuno, intolerancia a carbohidratos y la combinación de la alteración de la glucosa en ayuno con intolerancia a carbohidratos) y 8 (9.0%) Diabetes mellitus tipo 2.

Dentro de las 46 mujeres con prediabetes, 18 (20.2%) tuvieron alteración de la glucosa en ayuno, 10 (11.3%) intolerancia a la carga de carbohidratos, y 18 (20.2%) alteración de la glucosa en ayuno e intolerancia a la carga de carbohidratos.

En la tabla 1 se muestran los diagnósticos de las 89 pacientes, así como los promedios y desviación estándar de los resultados obtenidos durante la CTGO postparto.

Como podemos observar, 54 (60.7%) de las pacientes mostraron alguna alteración glucémica postparto y 35 (39.3%) resultaron normales. Dentro de las alteraciones glucémicas, 44 (81.4%) de las 54 pacientes, obtuvieron niveles de glucosa en ayuno anormales (incluyendo solo la alteración de la glucosa en ayuno, la combinación de la alteración de la glucosa en ayuno con intolerancia a carbohidratos y la diabetes mellitus tipo 2). A las pacientes en que se diagnosticó diabetes mellitus tipo 2, se les realizó la CTGO más tardíamente, con una media de 27.2 semanas posteriores al término del embarazo, mientras que la combinación de intolerancia a carbohidratos y alteración de glucosa en ayuno fue la anormalidad que se presentó en las pacientes con las CTGO postparto más tempranas (media = 8.5 semanas).

Tabla 1. Resultados de la CTGO postparto

	Glucosa en Ayuno mg/dL	Glucosa a los 60 min mg/dL	Glucosa a los 120 min mg/dL	Semana postparto en la que se realizó
Normal (n=35)	89.9 (±5.6)	133.6 (±29.7)	108.6 (±19.2)	9.5 (±9.1)
Alteración de glucosa en ayuno (n=18)	104.2 (±4.4)	174.5 (±44.2)	111.67 (±18.0)	14.5 (±21.1)
Intolerancia a carbohidratos (n=10)	94.2 (±4.7)	178.4 (±28.0)	155.9 (±13.6)	14.6 (±15.6)
Intolerancia a Carbohidratos + Alteración de glucosa en ayuno (n=18)	111.6 (±5.8)	191.0 (±25.7)	160.6 (±18.2)	8.5 (±3.3)
Diabetes mellitus 2 (DM2) (n=8)	130.6 (±18.7)	250.6 (±40.7)	214.7 (±45.9)	27.2 (±34.4)

Por otro lado, en la tabla 2 se encuentran las medias y desviación estándar de las características de las pacientes, según el diagnóstico obtenido en esta reclasificación.

Las mujeres con DM tipo 2 fueron de mayor edad (media = 33.5 años) que las de los otros grupos, seguida por las que tienen Intolerancia a los carbohidratos (media = 32.8 años). En relación al peso, las mujeres con Intolerancia a carbohidratos más alteración de glucosa en ayuno fueron las más pesadas (media = 81.8 kg), seguidas de las que presentaron alteración de glucosa en ayuno (media = 81.5 kg).

Tabla 2. Características de las pacientes según los resultados de la CTGO postparto

	Normal	Alteración de glucosa en ayuno	Intolerancia a Carbohidratos	Intolerancia a Carbohidratos + alteración de glucosa en ayuno	DM2
Edad (años)	29.6 (±5.4)	31.6 (±5.6)	32.8 (±3.7)	31.0 (±5.02)	33.5 (±5.0)
Peso (kg)	76.9 (±17.2)	81.5 (±18.4)	70.2 (±11.8)	81.8 (±15.2)	77.2 (±11.8)
Talla (m)	1.59 (±0.05)	1.57 (±0.05)	1.58 (±0.05)	1.56 (±0.06)	1.56 (±0.04)
IMC	30.0 (±5.7)	32.8 (±6.2)	28.0 (±5.3)	32.9 (±4.9)	31.7 (±4.4)

Discusión

En el presente estudio detectamos que solo un 47.4% de mujeres regresa a realizarse una CTGO al término del embarazo, siendo esto superior a lo mostrado en el estudio de

Morton y en el estudio de Blatt (19% a los 6 meses y 23.9% a los 12 meses del embarazo)¹¹⁻¹² y a la vez alcanzando un porcentaje cercano al reportado en el estudio TRIAD¹³, en el cual se consiguió que un 53.8% de las pacientes se realizara la CTGO postparto.

Es importante destacar en nuestro estudio, el porcentaje tan alto de mujeres que tras presentar diabetes gestacional, se mantienen con alteraciones glucémicas. (60.7%)

Dentro de las alteraciones glucémicas, la presencia de prediabetes en nuestro estudio fue de 51.7%, de la cual 20.2% tuvieron alteración de la glucosa en ayuno, 11.3% intolerancia a la carga de carbohidratos, y 20.2% alteración de la glucosa en ayuno e intolerancia a la carga de carbohidratos, lo cual es más alto en comparación al estudio de Benhalima fue de 42.2% (11.9% alteración de glucosa en ayuno, 24.4% intolerancia a los carbohidratos y 5.9% alteración de glucosa en ayuno e intolerancia a los carbohidratos)¹⁴ y al estudio de Lou Malong 34.6% (8.1% alteración de glucosa en ayuno, 19.4% intolerancia a los carbohidratos y 7.1% alteración de glucosa en ayuno e intolerancia a los carbohidratos)¹⁵.

Con respecto a las pacientes que fueron reclasificadas como DM tipo2, la frecuencia observada fue inferior a la reportada por Becerril y Ávila¹⁶ en México y por Alves y col¹⁷ en Brasil, quienes determinaron una incidencia de 12% y 12.2% respectivamente.

En el estudio de Valizadeh y col. en Irán, obtuvieron el doble de DM2 (32.7%) en su reclasificación, siendo tamizadas 110 pacientes. Una posible explicación a esta gran diferencia es el tiempo promedio en que se llevó a cabo la CTGO postparto de 27 meses (108 semanas), lo cual fue mucho mayor al de nosotros (13 semanas en promedio).¹⁸ Por otro lado, en el estudio de Capula en Italia, obtuvo que el 4.0% de las pacientes a las que se les realizó la curva postparto fueron diagnosticadas con Diabetes tipo 2,¹⁹ dato similar al presentado por Megia y col. en España con el 3.3% de las pacientes con DM2,²⁰ considerando que esta variabilidad puede estar relacionada a la raza.

En relación a los resultados de glucosa en ayuno encontrados, observamos cómo casi la mitad de las pacientes (49.4%) presentaron esta alteración, lo cual apoya la recomendación de medir solo la glucosa en ayuno de la guía británica del manejo de la diabetes en el embarazo, publicada por la National Institute for Clinical Excellence,²¹ aunque si se lleva a cabo toda la CTGO postparto como lo recomienda la ADA, se pueden determinar, según este trabajo, un 60.6% de alteraciones glucémicas.

Por otro lado, las mujeres que fueron diagnosticadas con DM2 en este estudio presentaron mayor edad que las mujeres normales o con prediabetes, siendo este factor descrito previamente como factor de riesgo para presentar DM2 en mujeres con antecedente de DMG.²²⁻²³

Sabemos que se debe trabajar mucho más para lograr el 100% de evaluación postparto de las pacientes con antecedente de diabetes gestacional, por lo que sería importante investigar, según los resultados de este estudio, las causas de la poca participación de las pacientes en su posparto en esta población, ya que no se cuenta con datos claros al respecto en países en vías de desarrollo como el nuestro.²⁴

Conclusión

El porcentaje de mujeres que acude al llamado de una reclasificación de su enfermedad es bajo a pesar de haber participado en un programa intensivo de control de diabetes gestacional, lo cual es muy preocupante porque la prevalencia de alteraciones en la tolerancia a la glucosa después de DMG es muy alta, particularmente en las mujeres que quedan con la combinación de Intolerancia a la glucosa de ayuno más Intolerancia post carga que son las que más rápidamente tienden a desarrollar Diabetes según diversos estudios epidemiológicos.

Referencias

- 1 1.- Moon JH, Kwak SH, Jung HS, Choi SH, Lim S, Cho YM, et al. Weight Gain and Progression to Type 2 Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3548-3555. doi:10.1210/JC.2015-1113.
- 2 Medina-Pérez EA, Sánchez-Reyes A, Hernández Peredo AR, Martínez-López MA y col. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Med Int Méx.* 2017 ene;33(1):91-98.
- 3 Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 1773-79
- 4 American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl. 1):S165-S172
- 5.-Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007;2(Suppl 2): S251-60.
- 6 Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes. Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342:381-9
- 7 UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
- 8 Chang Y, Chen X, Cui HY, Zhang ZK, Cheng L. Follow-up of postpartum women with gestational diabetes mellitus (GDM). *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(2):236-40.
- 9 Hunt KJ, Conway DL. Who returns for postpartum glucose screening following gestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:404-6.
- 10 Tovar A, Chasan-Taber L, Eggleston E, Oken E. Postpartum screening for diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Prev Chronic Dis.* [Internet] 2011 [consultado 30 Jul 2019];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221566/>
- 11 Morton-Eggleston E, LeCates RF, Zhang F, Wharam JF, Ross-Degnan D, Oken E. Variation in Postpartum Glycemic Screening in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2016;128(1):159-167
- 12 Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. Gaps in diabetes screening during pregnancy and postpartum. *Obstet Gynecol.* 2011; 117:61-68.
- 13 Ferrara A, Peng T, Kim C. Trends in postpartum diabetes screening and subsequent diabetes and impaired fasting glucose among women with histories of gestational diabetes mellitus: A report from the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care.* 2009; 32(2): 269-274.
- 14 Benhalima K, Jegers K, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu C. Glucose Intolerance after a Recent History of Gestational Diabetes Based on the 2013 WHO Criteria. *PLoS ONE.* 2016;11(6): e0157272. doi:10.1371/journal.pone.0157272
- 15 Lou Malong C, Sia-Atanacio A, Andag-Silva A, Cunanan E. Incidence of Postpartum Diabetes and Glucose Intolerance among Filipino Patients with Gestational Diabetes Mellitus seen at a Tertiary Hospital. *JAFES.* 2013;28(1):56-63
- 16 Becerril-Ramiro MT, Ávila-Esquivel JF. Diabetes mellitus tipo 2 como resultado de la reclasificación de diabetes gestacional al terminar el puerperio. *Arch Inv Mat Inf.* 2010;2(3):102-107
- 17 Alves JM, Stollmeier A, Gasparetto-Leite I, Gallo-Pilger C, Melchiorretto-Detsch JC, Bento-Radominski R, et al. Postpartum Reclassification of Glycemic Status in Women with Gestational Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016;38:381-390
- 18 Valizadeh M, Alavi N, Mazloomzadeh S, Piri Z, Amirmoghaddami H, The Risk Factors and Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome in Women With Previous Gestational Diabetes. *Int J Endocrinol Metab.* [Internet] 2015 [consultado 30 Jul 2019];13(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25892996>

Referencias

- 19 Capula C, Chiefari E, Vero A, Foti DP, Brunetti A, Vero R. Prevalence and predictors of postpartum glucose intolerance in Italian women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):223-230
- 20 Megia A, Näf S, Herranz L, Serrat N, Yañez R, Simón I, et al. The usefulness of HbA_{1c} in postpartum reclassification of gestational diabetes. *BJOG.* 2012;119:891-894.
- 21 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline [Internet]. [Consultado 30 Jul 2019]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng3
- 22 Grant PT, Oats JN, Beischer NA. The long-term follow-up of women with gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1986;26:17-22
- 23 Moon JH, Kwak SH, Jang HC. Prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus. *Korean J Intern Med.* 2017;32:26-41
- 24 Schiavone M, Putoto G, Laterza F, Pizzol D. Gestational diabetes: an overview with attention for developing countries. *Endocr Regul.* 2016;50:62-71

Disfunción Eréctil en pacientes con Diabetes Mellitus vs grupo control en Atención Primaria. Estudio comparativo

Resumen:

Introducción. La disfunción eréctil es un problema multicausal, en el cual existe una incapacidad para lograr y mantener una adecuada erección; dentro de las principales causas se encuentra la diabetes mellitus principalmente relacionado con el control glucémico, tiempo de evolución de la diabetes mellitus y las complicaciones que ésta provoca.

Objetivo. Comparar la Disfunción Eréctil en Pacientes con Diabetes Mellitus y grupo control en Atención Primaria.

Métodos. Estudio Observacional, Comparativo, transversal y Prospectivo, se obtuvo mediante técnica de población finita una n=300 pacientes (150 con diabetes mellitus y 150 grupo control), muestreo aleatorio simple, criterios de inclusión: pacientes masculinos de 20 a 70 años con y sin diagnóstico previo de Diabetes Mellitus, sin diagnóstico previo de disfunción eréctil, sin Hipertensión Arterial, dislipidemias y con edades similares ambos grupos, se aplicó instrumento de Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF), evalúa función sexual en últimas 4 semanas, se revisó expediente electrónico, recabaron datos sociodemográficos, reportando medidas de tendencia central, Chi cuadrada y t de student realizado análisis con programa Epi info versión 7.2.3.1.

Resultados. Se evaluaron 300 pacientes, 50% (n=75) del grupo con diabetes presentaron algún grado de disfunción eréctil (DE) vs 34.6% (n=52) grupo control. Se presenta la DE en edades más tempranas en grupo con DM2 40-49 años en 20% (n=30), comparado con grupo control 60-70 años de 13.3% (n=20).

El 25.3% (n=38) de los pacientes fuera de rangos meta de control presentan disfunción eréctil. El tiempo de evolución (11 a 15 años) de diabetes mellitus un 17.3% (n=26) presentan disfunción. El análisis con X² y T de student a población en

Summary:

Introduction. Erectile dysfunction is a multicausal problem, in which there is an inability to achieve and maintain an adequate erection; among the main causes is diabetes mellitus. The severity of the problem is related to glycemic control, time of evolution of diabetes mellitus and the complications it causes.

Objective. Analyze Erectile Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus and Control Group in Primary Care.

Methods. Observational, Comparative, cross-sectional and Prospective Study, using a finite population technique, n = 300 patients (150 with diabetes mellitus and 150 control group), simple random sampling, inclusion criteria: male patients between 20 and 70 years old with and without previous diagnosis of diabetes mellitus, without previous diagnosis of erectile dysfunction, without arterial hypertension, dyslipidemias and with similar ages in both groups, the instrument of the International Index of Erectile Function (IIEF) was applied, evaluating sexual function in the last 4 weeks, electronic file was reviewed, collected sociodemographic data, reporting measures of central tendency, Chi square, and student's t performed analysis with the Epi info version 7.2.3.1 program.

Results. 300 patients were evaluated, of the group with diabetes 50% (n=75) presented some degree of erectile dysfunction and the control group 34.6% (n=52). Age group 40-59 years with the highest prevalence of dysfunction in diabetics 20% (n=30) control group 60-70 years 13.3% (n=20), 25.3% (n=38) of the patients outside the target ranges of control have erectile dysfunction. The evolution time 11 to 15 years of diabetes mellitus 17.3% (n=26) present dysfunction. The analysis with X² and T from student to study popula-

Recibido: 6 de febrero de 2020 | Aceptado: 6 de abril de 2020

Nallely Aguiñaga Martínez¹, Keyla Esmeralda Doria Betancourt², Alberto Jorge Hernández Garza³, Juan De Dios Zavala Rubio⁴

1 Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Familiar para Médicos Generales IMSS. UMF No. 24 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd. Mante, Tamaulipas.

2 Medico Pasante de Medicina General. UMF No. 24 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd. Mante, Tamaulipas.

3 Médico Familiar UMF No. 24 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd. Mante, Tamaulipas.

4 Cood. Clínico de Educación e Investigación en Salud. UMF No. 24 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd. Mante, Tamaulipas.

estudio, existe asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en ambos grupos.

Conclusiones. La diabetes mellitus juega un papel importante en la disfunción eréctil, 1 de cada 2 pacientes con diabetes mellitus presento algún grado de disfunción eréctil, con un predominio en paciente adulto joven 40 a 49 años, asociado a mayor tiempo de evolución y descontrol glucémico.

Palabras Clave: Diabetes Mellitus, Disfunción Sexual, Atención Primari.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una patología metabólica crónica, caracterizada por hiperglucemia, con sustrato fisiopatológico de resistencia insulínica, aunada a secreción pancreática disminuida e inadecuada, que afecta a diferentes órganos y tejidos.^{1,2,3}

Es un problema en aumento, con una gran repercusión en los sistemas de salud y predominante el primer nivel de atención, donde han fallado las estrategias de prevención para la población.

México ocupa el sexto lugar en diagnóstico de DM (6.4 millones) con una prevalencia del 9.4% con base a ENSA-NUT MC 2016, sin contemplar a pacientes que desconocen tener la enfermedad.^{3,4,5}

La diabetes es causas de múltiples complicaciones, entre ellas y quizá poco estudiado son los trastornos sexuales, hormonales, funcionales y reproductivos, en hombres se manifiestan como disfunción eréctil,⁶ afecta a través de mecanismos neurovasculares, al órgano sexual masculino⁷.

La Disfunción Eréctil (DE) se define como la incapacidad para obtener y mantener una erección con la suficiente rigidez que permita una penetración sexual satisfactoria para alcanzar el orgasmo y la eyaculación en al menos 50% de las relaciones sexuales durante un periodo de 3 meses. Otra definición que podemos mencionar es la incapacidad para lograr o mantener una erección suficiente para un desempeño sexual satisfactorio. Es una alteración que produce insatisfacción sexual. La DE puede dividirse en 5 grados los cuales son: 1. Ausencia absoluta de erección, 2. Sólo tumescencia, 3. Rigidez peneana incompleta que no permite la penetración, 4. Rigidez peneana incompleta que permite la penetración y 5. Rigidez peneana completa o incompleta que se pierde antes o después de realizar la penetración.^{8,9,10}

El cuestionario, de Rosen et al, el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF) cuenta con 15 preguntas agrupadas en cinco dominios: función eréctil, satisfacción coital, función orgásmica, deseo sexual y satisfacción global. La calificación total del índice de evaluación es la suma de todos los puntos obtenidos en cada dominio, con un máximo de 75, por lo que con 60 o menos puntos se considera que hay al-

tion, there is statistically significant association ($p < 0.05$) in both groups.

Conclusions. It was documented that 1 out of 2 patients with diabetes mellitus has a higher degree of erectile dysfunction and that this is related to the time of evolution, also associating glycemic lack of control.

Keywords: Diabetes Mellitus, Sexual Dysfunction, Primary Care.

gún grado de Afectación Sexual. Esta escala está validada en 10 idiomas para su empleo en estudios multinacionales y tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85%. Se evalúa la función sexual en las últimas cuatro semanas y cada pregunta tiene un puntaje que varía de 0 a 5 (a mayor puntaje, mejor función sexual).¹¹

No se conoce la epidemiología por las diversas definiciones, se estima una prevalencia de 30 a 35% en hombres entre 18 y 40 años de edad y esto va incrementado con el paso de los años. Se ha encontrado asociación entre enfermedades crónico degenerativas y la DE, también se asocia con la edad, DM, Hipertensión Arterial (HTA), enfermedad arterial coronaria y cáncer de próstata. En el 50% de pacientes con DM provoca alteraciones de la erección a partir de 10 años de evolución.¹²⁻¹³

La DE es multifactorial, las principales causas son: orgánicas (25%), psicogénicas (25%), mixtas (45%) y desconocidas (5%) las cuales varían según la edad del grupo estudiado. Factores orgánicos encontramos: 45% vasculares, 30% diabetes, 15% drogas y medicamentos, 10% neurológicos, 6% cirugía pélvica, traumas y radiaciones, 3% endocrinológicos y otros en 1%.¹⁵ La edad actúa como factor de riesgo independiente pero no es considerada consecuencia inevitable de la edad. Epidemiológicamente se asocia entre la presencia de cardiopatía, HTA, enfermedad vascular periférica, descenso de colesterol HDL, alcohol, drogas, uso de medicamentos en un 25% (Inhibidores selectivos de la receptación de serotonina, diuréticos tiazídicos, ketoconazol, cimetidina, bloqueadores simpáticos como la metildopa).¹⁴⁻¹⁵

En el paciente diabético las causas son múltiples y variadas dado por severa disfunción endotelial, existe además neuropatía periférica con cambios degenerativos. Los trastornos hormonales en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal no influyen en mecanismos de DE en pacientes diabéticos, pero los psicológicos si, principalmente depresión con pérdida de libido, pérdida de autoestima y ansiedad.¹⁶

Para una actividad sexual adecuada se necesita una erección peneana, si existe alteración ocurre DE, en el diabético es algo frecuente donde la causa es la hiperglucemia. Otro mecanismo involucrado es la deficiencia en producción de

óxido nítrico generada en endotelio. En el paciente diabético, hay actividad disminuida enzimática y relajación deficiente del músculo liso en cuerpo cavernoso. La elevación de la glucosa se aumenta por la producción de compuestos formados por reacciones no enzimáticas entre glucosa y lípidos, proteínas. Se acumulan en tejido de pacientes diabéticos provocando engrosamiento vascular, elasticidad disminuida, disfunción endotelial y aterosclerosis.¹⁷⁻¹⁸

Se sabe que la sexualidad no solo es la capacidad eréctil, abarca el deseo sexual, la eyaculación, el orgasmo y la satisfacción, que constituyen los dominios o facetas de la respuesta sexual masculina. Es importante evaluar para determinar la afectación y el impacto de cualquier intervención terapéutica. El utilizar cuestionarios validados, nos permite tener herramientas útiles para poder evaluar este tipo de patologías.¹⁹

Debido a la problemática señalada, el objetivo de este trabajo fue comparar la disfunción eréctil en Pacientes con DM y grupo control en Atención Primaria.

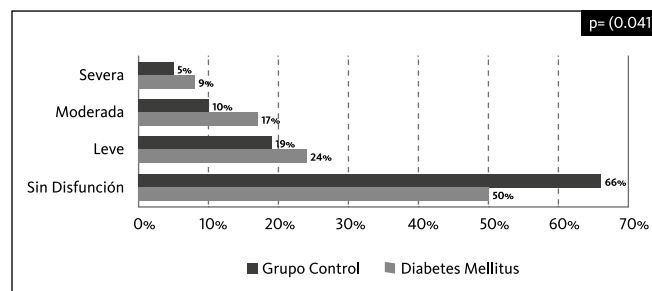
Material y Métodos

Estudio Observacional, Comparativo, transversal y Prospectivo. En Unidad de Medicina Familiar No. 24 Cd. Mante. Se realizó cálculo muestral de acuerdo a la prevalencia reportada en la bibliografía para la disfunción eréctil en pacientes con DM de 50% y disfunción eréctil en pacientes no diabéticos de 65% tomando la edad desde los 20 hasta 70 años de edad para ambos grupos. Utilizando la fórmula para la comparación de dos grupos basados en una variable categórica, técnica de poblaciones finitas, nivel de confianza del 95%, n= 300 pacientes (150 con diabetes mellitus y 150 de grupo control), elegidos por aleatorización simple. Dentro de grupo control, se eligieron pacientes que no presentaban comorbilidades asociadas y con edades similares al grupo de DM. Criterios de inclusión: Que aceptaran participar en el estudio, sin diagnóstico de DE. Exclusión: Pacientes menores de 20 años y mayores de 70 años, DM tipo 1, presencia de co-morbilidades (HTA, enfermedad renal crónica, dislipidemia, tabaquismo activo y etilismo). Se utilizaron medidas de tendencia central, Chi cuadrada y t de Student con paquete estadístico Epi- Info versión 7.2.3.1.

Resultados

Se evaluaron 300 pacientes: 150 con DM y 150 de grupo control (sin comorbilidades asociadas). De los 150 pacientes con DM, 50% (n=75) así como el 34% (n=52) de los pacientes del grupo control presentaron algún grado de disfunción eréctil, de acuerdo a la escala IIFE-5 aplicada en ambos grupos. El análisis con X² demuestra una asociación estadísticamente significativa (p < 0,05) para ambos grupos (Gráf. 1).

Gráfica 1. Disfunción Eréctil en Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus y Grupo Control.



De acuerdo al Índice de Masa Corporal, la media fue de 29.40 kg/m² (±6.13), en los pacientes que presentaron cierto grado de d, se encontró en el grupo de DM, que el sobrepeso fue el estado nutricional que predominó 19% (n= 28) al igual que en el grupo control con un 11% (n=16). Al comparar a los pacientes que presentaron algún grado de DE y los del grupo control; se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el Índice de Masa Corporal (p= 0.00 con t de student). (Tabla 2)

De los pacientes encuestados, la media de edad fue de 46.2 años (±11. 3), el 20% (n=30) de los pacientes con DM2 y con presencia de DE se encontraron entre el rango de edad de 40 a 49 años; mientras que el grupo control el rango de edad con mayor frecuencia fue de 60 a 70 años de edad con 13% (n=20).

El tiempo de evolución de DM2, se encontró como resultado que tienen algún grado de disfunción eréctil; a mayor tiempo de evolución, mayor severidad de disfunción 8% (n=13); la media fue de 11.52 años (±6.63), (Gráfica 2).

El 75% (n=113) de pacientes del grupo DM2 se encontraron fuera de rangos meta (glucosa de ayuno mayor a 130mg), una media de 221 mg/dL (68-510); la terapéutica utilizada en monodosis fué GBC 12% (n=18), MTF 10% (n=15), combinación de Metformina Glibenclamida 21% (n=32); insulina (n=10) el 7%.

Gráfica 2. Disfunción Eréctil y Tiempo de Evolución en Pacientes con Diabetes Mellitus.

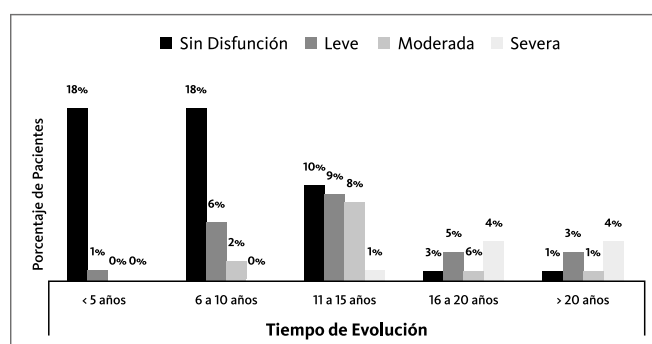


Tabla 2. Disfunción eréctil e índice de masa corporal en pacientes con diabetes mellitus vs grupo control

	Pacientes con Diabetes Mellitus				Pacientes Grupo Control				
	Sin Disfunción	Leve	Moderada	Severa	Sin Disfunción	Leve	Moderada	Severa	Total
Desnutrición	2 (1.33%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.33%)	6 (4%)	13 (8.66%)
Normal	8 (5.33%)	13 (8.66%)	2 (1.33%)	1 (0.66%)	23 (15.33%)	5 (3.33%)	2 (1.33%)	2 (1.33%)	56 (37.33%)
Sobrepeso	13 (8.66%)	12 (8%)	13 (8.66%)	3 (2%)	28 (18.66%)	8 (5.33%)	8 (5.33%)	0 (0%)	85 (56.66%)
Obesidad I	23 (15.33%)	0 (0%)	5 (3.33%)	4 (2.66%)	35 (23.33%)	11 (7.33%)	3 (2%)	0 (0%)	81 (54%)
Obesidad II	28 (18.66%)	9 (6%)	2 (1.33%)	3 (2%)	12 (8%)	3 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	57 (38%)
Obesidad III	2 (1.33%)	0 (0%)	4 (2.66%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.33%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (5.33%)
Total	76 (25.33%)	34 (11.33%)	26 (8.66%)	14 (4.66%)	98 (32.66%)	29 (9.66%)	15 (5%)	8 (2.66%)	300 (100%)

Discusión

El presente estudio emite una prevalencia de DE en el 50% de los pacientes con DM2 y obesidad, existiendo una discrepancia con los resultados del estudio de Seid et. al. en Etiopia en el cual la obesidad está ausente, y una prevalencia mayor DM1 asociada a la disfunción eréctil; lo que pudiera explicarse por las diferencias en cultura, alimentación, estilos de vida.

En el grupo de DM se presentó una prevalencia de 20% en el rango de edad de 40-49 años, contrario al grupo control, el rango de edad fue de 60-70 años con un 13%, lo descrito difiere con el estudio de Rodríguez quien documenta que el principal factor de riesgo para DE es la edad, como segundo factor DM; esto puede relacionarse porque en nuestra zona geográfica la mayor parte de la población son adultos mayores.¹¹

En el estudio de Figueroa et. al en una clínica de primer nivel de atención reportaron que 72.3% (n=262) de los pacientes presentaron algún grado de DE, leve a moderada de mayor predominio, similar a este estudio donde 50% (n=75) de los pacientes presentaron DE, leve a moderada, esto entendible por que en ambos estudios el grupo de edad a quienes se tomó como muestra son muy similares; a mayor tiempo de evolución mayor severidad de la disfunción.¹⁴

La DE de acuerdo al estudio de Porras, reporta que 37% presentaron algún grado de disfunción, en pacientes sin comorbilidad asociada, esta es mayor a lo encontrado en este estudio, disfunción en un 13% (n=20) y principalmente con rango de edad de 60-70 años, denota el rol del paso del tiempo en esta alteración.¹⁵

En este estudio se demuestra que los pacientes portadores de DM descontrolada tienden a desarrollar prematuramente disfunción eréctil en cualquiera de sus grados, lo cual es apoyado por el estudio de Figueroa et. al. en donde demostró que un mal control del paciente provoca que las alteraciones neurovasculares del paciente portador de DM se aceleren, como es observado en la fisiopatología de esta enfermedad.¹⁸

Debido a lo complejo de la DE es importante tomar en cuenta otras variables, en este estudio se evaluó un grupo control en el cual, fueron pacientes sin enfermedades crónicas no transmisibles y con distintos grados de peso en el que encontramos que el grado de disfunción se va presentando a mayor edad siendo presente en el grupo de edad de 60 a 70 años. Debemos de tener presente que si realizamos una detección temprana, tendremos una ventaja de detección secundaria de una complicación consecuente de una enfermedad crónica.

Conclusiones.

Con base a lo detectado, demuestra que la disfunción eréctil es frecuente en la diabetes mellitus, con prevalencia de 50% de los pacientes con diabetes, los grados más frecuentes leve y moderada (%) existiendo una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$), se asocia a descontrol metabólico, sobrepeso, y tiempo de evolución, presentándose a edades más tempranas 40 a 49 años, lo cual se explicaría por un estado previo pro inflamatorio que influye en el desarrollo de DE.

Pocas veces el paciente busca ayuda; documentando en expedientes que no existe el diagnóstico; ya que son temas que por índole de tabú, tienden al subdiagnóstico, aun sabiendo que es una de las complicaciones secundarias de la diabetes, que confiere importancia a la detección temprana y oportuna en el primer nivel de atención, con objetivo de disminuir el impacto negativo en la calidad de vida, no solo individual, sino la función de pareja, y familia. Se sugieren estudios con modelos de regresión logística para robustecer lo encontrado en este estudio y determinar el riesgo de la diabetes como del peso en la disfunción eréctil.

Es importante considerar la aplicación de cuestionarios sencillos que permitan la detección, no solo como algo propio de una patología en la cuestión sexual, si no como un marcador predictor de riesgo cardiovascular independiente.

Limitaciones: El tamaño de la muestra, no se buscó intencionalmente síntomas del tracto urinario ni datos de hiperplasia prostática que pueden dar síntomas de DE.

Referencias

- 1 Secretaría de Salud de México. Proyecto de modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/mo15s-sa24.html>
- 2 Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 08/07/2014. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
- 3 OMS. 10 datos sobre la diabetes. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; Datos y Cifras, septiembre de 2016. [Internet]. Consultado el 23 de agosto de 2019 (aproximadamente 10 pantallas). Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/es/index9.html>.
- 4 Seid A., Gerense H., Tarko S., et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction among diabetic patients attending in hospitals of central and northwestern zone of Tigray, northern Ethiopia: a cross-sectional study. Seid et al. *BMC Endocrine Disorders* 2017; 17(16): 1-7. doi: 10.1186/s12902-017-0167-5
- 5 Mendoza-Romo M. A., Padrón-Salas A., Cossío-Torres P.E., et al. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo II y su relación con el índice de desarrollo humano. *Rev Panam Salud Pública*. 2017; 41: 1-6. e103. doi: 10.26633/RPSP.2017.103.
- 6 Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016). 31 octubre del 2016.
- 7 Harreiter J., Kautzky-Willer A. Sex and Gender Differences in Prevention of Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2018; 9(220): 1-15 doi: 10.3389/fendo.2018.00220.
- 8 Yafi F. A., Jenkins L., Albersen M., Corona G., Isidori A. M., et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 4(2): 1-47.
- 9 Chein L., Shi G., Huang D., et al. Male Sexual dysfunction: A review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019; 112(108585): 1-13.
- 10 Balmaceda-Chávez M. Determinación Médico Legal de la Capacidad Eréctil. *Medicina Legal e Costa Rica* 2016; 33(2): 1-9.
- 11 Rodríguez- Rodríguez Y., Disfunción sexual eréctil: ¿apenas una dificultad de los órganos sexuales? *Revista Finlay* 2017; 7(3): 225-228.
- 12 García-Cruz E., Carrión A., Ajami T., et al. El peso de la comorbilidad del paciente se correlaciona con la gravedad de la disfunción eréctil. *Actas Urológicas Españolas* 2018; 42(1): 57-63.
- 13 Brito-Ferrer Y., Jiménez-Fernández L., Chala-Tandrón J. M., et al. Disfunción eréctil en pacientes con tratamiento antihipertensivo. *CorSalud* 2016; 8(4): 241-247.
- 14 Figueroa- García J., Pérez-Patraca A. J. Asociación del control glucémico con la disfunción eréctil en pacientes diabéticos. *Rev. Mex. Urol.* 2017; 77(1):5-11.
- 15 Porras-Zúñiga L. Disfunción Eréctil. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2016; 73(620) 587 - 590, 201.
- 16 Mobley D. F., Khera M., Baum N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. *Postgrad Med J* 2017; 93(1105):679-685.
- 17 Espitia-De la Hoz F. J. Prevalencia de disfunción eréctil en hombres del Quindío, y factores de riesgo asociados. *Urol Colomb* 2019; 28(2): 169-176.
- 18 Anwar Z., Sinha V., Mitra S., et al. Erectile dysfunction: An underestimated presentation in patients with diabetes mellitus. *Indian J Psychol Med.* 2017; 39 (5): 600-604. doi: 10.4103 / 0253-7176.217015.
- 19 Sánchez E., Pastuszak A., Khera M. Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies. *Transl Androl Urol* 2017; 6(1): 28-36.

Calidad de los reactivos en pruebas objetivas de la materia de anatomía

Correspondencia:

María Teresa Barrón Torres

Profesor de tiempo completo de Anatomía
Facultad de Medicina-Tampico "Dr. Alberto Romo Caballero". Centro Universitario
Tampico Madero, C.P. 89339, Tampico,
Tamps. LGAC Educación y Prevención de la Salud | mtbarron@docentes.uat.edu.mx

Resumen:

Introducción. Durante el proceso de aprendizaje, los maestros interactúan con los alumnos, valoran el logro educativo a fin de mejorar su desempeño académico, para lograr esto, los docentes diseñan instrumentos que les permitan certificar la calidad de la enseñanza, por ello se hace necesaria, la evaluación de los ítems de las pruebas. Los exámenes de anatomía se han considerado por tradición como difíciles y el procedimiento de evaluación como estresante para los alumnos.

Objetivo. Determinar el grado de dificultad y discriminación que posee los reactivos de un examen parcial del aparato locomotor de la materia de Anatomía del primer semestre de la carrera de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de Tampico "Dr. Alberto Romo Caballero".

Método. Estudio descriptivo de corte transversal llevado a cabo con alumnos de segundo semestre que cursaron la materia de anatomía. Se evaluaron un total de 112 exámenes. El nivel de dificultad y el poder de discriminación se determinaron por formulas establecidas en EXHCOBA.

Resultados. La dificultad del grado de dificultad fue de altamente difícil en el 20%, medianamente difícil 40% y con dificultad media el 17%; y el poder de discriminación fue considerado como excelente en 65%.

Conclusiones. La evaluación de reactivos de esta prueba de anatomía son considerados como altamente y medianamente difíciles con buen índice de discriminación. El producto de este estudio permitirá definir los reactivos que puedan conservarse y los que serán sujetos a verificación o desecharlos en el banco de reactivos.

Palabras Clave: Nivel de dificultad, índice de discriminación, exámenes de Anatomía.

Summary:

Introduction. During the learning process, teachers interact with students, value the educational accomplishment in order to improve their academic performance, to achieve this, professors design instruments that allow them to certify the teaching quality, because this is necessary, the evaluation of the test items.

Objective. To determine the degree of difficulty and discrimination that the reagents possess of a partial examination of the musculoskeletal system of the Anatomy subject of the first semester of the Medical career at the Medical school of Tampico "Dr. Alberto Romo Caballero".

Method. Descriptive cross-sectional study carried out with second-semester students who studied anatomy. A total of 112 exams were evaluated. The level of difficulty and the power of discrimination were determined by formulas established in EXHCOBA.

Results. The difficulty degree was highly difficult in 20%, moderately difficult 40% and with average difficulty 17%; and the power of discrimination was considered excellent in 65%.

Conclusions. The evaluation of the questions of the anatomy tests are considered as highly and moderately difficult with a good discrimination index. The product of this study will allow to define the questions that can be preserved and those that will be verify or discarded in the questions bank.

Keywords: Difficulty degree, discrimination index, Anatomy Exams.

Recibido: 24 de octubre de 2019 | Aceptado: 6 de marzo de 2020

María Teresa Barrón Torres, Pedro Pérez Rodríguez, Ma. Luisa Reyes Valdez, Eduardo Martínez Herrera, Mauricio García Martínez, Sergio Daniel Díaz Gallardo, Efrén Compeán Mendoza.

Introducción

La evaluación es un proceso permanente en todos los niveles educativos. En el marco de la vigilancia y verificación de los procesos educativos, es el aprendizaje uno de los objetivos de este proceso, que consiste en dirigir las actividades y utilizar los elementos para facilitar a un individuo por su propia actividad de aprender, ya que se busca que todos los programas académicos formen médicos que puedan ser acreditados en beneficio de la calidad de su preparación y de su ejercicio profesional.^{1,2} Los docentes interactúan con los alumnos para atender y observar su aprendizaje, valoran el logro educativo a fin de mejorar su desempeño académico, para lograr esto, los docentes diseñan instrumentos que les permitan certificar la calidad de la enseñanza de sus objetivos, evaluar los ítems de los instrumentos que utilizan es una actividad necesaria, para mejorar la objetividad de la propia evaluación de los alumnos en el aula. La elección del instrumento de evaluación más adecuado depende del nivel de desempeño que se pretende evaluar, existen diversas propuestas, siendo los reactivos de opción múltiple, como la prueba más utilizada por los docentes,^{3,4,5} las recomendaciones para su elaboración y obtener un instrumento confiable y válido en la interpretación de sus resultados están citados por Haladyna et al.⁶

La calidad de los exámenes debe ser explorada por los docentes para mejorar las pruebas. De manera concreta, se han enunciado tres características que se deben determinar para tener un aproximado real acerca de la calidad de un examen: la confiabilidad de la prueba⁷ y los índices de dificultad y de discriminación de los reactivos que la componen. Estos últimos factores permiten analizar los reactivos de las pruebas para mejorarlos o descartar aquellos que son ineficaces. Una cualidad adicional de este tipo de determinaciones es conocer los aprendizajes que han sido o no adquiridos por los alumnos. Respecto al índice de dificultad el valor óptimo que se plantea depende del objetivo de la prueba y de la cantidad de opciones de cada reactivo y del índice de discriminación se requiere un estimado de .30 a .39 para que el reactivo sea considerado de buena calidad y si el valor es mayor a .39 de excelente calidad.⁸

Las pruebas objetivas que usan reactivos de opción múltiple son el instrumento más utilizado en la evaluación de los aprendizajes en los estudiantes de medicina. Dado que la adecuada construcción de los reactivos establece una evidencia de la validez de éste,⁵ se recomiendan las siguientes características: lograr una apropiada correspondencia entre el tiempo asignado a cada tema y el número de reactivos del examen,⁹ elegir el número conveniente de las opciones en cada reactivo así como a la calidad de los distractores no funcionales,¹⁰ de esta manera se puede evitar aquellas características que favorezcan la adivinación al responder.¹¹

Ahora bien acerca de los reactivos de Verdadero-Falso se puede afirmar que, su elaboración no es tan sencilla como se supone, requiere que el que los redacta tenga un alto dominio de la información que se evalúa así como una muy buena aptitud para construirlos.¹² El objetivo de este estudio fue determinar el grado de dificultad y discriminación que posee los reactivos de un examen parcial del aparato locomotor de la materia de Anatomía del primer semestre de la carrera de Médico Cirujano.

Material y métodos

Se llevo a cabo una investigación descriptiva, transversal, en la Facultad de Medicina de la UAT, campus Tampico. El estudio estuvo constituido por el primer examen parcial de la asignatura de Anatomía, ubicada en el primer semestre de la carrera de médico cirujano, aplicado a 112 estudiantes. La prueba evalúa el área del aparato locomotor, que comprende huesos, músculos y articulaciones de miembro superior; un total de 26 reactivos fueron seleccionados para su análisis; cada pregunta es un reactivo de opción múltiple con respuesta entre cinco opciones y posteriores reactivos a seleccionar si el argumento era verdadero o falso.

Para el análisis de discriminación y dificultad de reactivos, se aplicaron las fórmulas correspondientes diseñadas en programa Microsoft Office Excel. Cada categoría de respuesta correcta era marcada con dígito de "1" y la incorrecta como "0". Los resultados fueron procesados en software SPSS v.23, utilizando estadística descriptiva y correlación de Pearson.

Para realizar el cálculo del nivel de dificultad y el índice de discriminación, así como su confiabilidad, se utilizaron los siguientes criterios.

Nivel de Dificultad, llamado también índice de facilidad, es la proporción de personas que responden correctamente un reactivo de una prueba. Este índice muestra que tan fácil (valores cercanos a 1) o difícil (valores cercanos a 0) ha resultado la pregunta para el total de esos alumnos. Entre mayor sea esta proporción, menor será su dificultad. Lo que quiere decir que se trata de una relación inversa: a mayor dificultad del ítem, menor será su índice. Usualmente, a esta proporción se le denota con una *p*. Se obtiene por la siguiente fórmula:

$$p_i = \frac{A_i}{N_i} \quad \text{donde:}$$

p_i = Índice de dificultad del reactivo *i*
A_i = Número de aciertos en el reactivo *i*
N_i = Número de aciertos más número de errores en el reactivo *i*

De acuerdo con el manual del EXHCOBA, el nivel medio de dificultad del examen debe oscilar entre 0.5 y 0.6, distri-

buyéndose los valores de *p* de la manera siguiente: 5% de reactivos fáciles, 20% medianamente fáciles, 50% con una dificultad media, 20% medianamente difíciles y 5% difíciles.

Discriminación. Llamado también índice de facilidad, es la proporción de personas que responden correctamente un reactivo de una prueba. Si la prueba y un ítem miden la misma habilidad o competencia, se puede esperar que quien tuvo una puntuación alta en todo el test deberá tener altas probabilidades de contestar correctamente el ítem. También debemos esperar lo contrario, es decir, que quien tuvo bajas puntuaciones en la prueba, deberá tener pocas probabilidades de contestar correctamente el reactivo. Así, un buen ítem debe discriminar entre aquellos que obtuvieron buenas calificaciones en la prueba y aquellos que obtuvieron bajas calificaciones.¹³ Para calcular este índice utilizaremos la siguiente fórmula:

$$D_i = \frac{GA_{aciertos} - GB_{aciertos}}{N_{grupomayor}}$$

Resultados

Los resultados del análisis de reactivos del examen de anatomía presentan un promedio de dificultad (*p*) de 0.44 DE 0.13 IC 95% (0.38 – 0.50), prueba de normalidad de Shapiro (*p* = 0.67); considerando su nivel de dificultad, como altamente difícil el 20% (*p* de 0.17 a 0.31), medianamente difícil el 40% (*p* de 0.37 a 0.51), dificultad media 17% (*p* de 0.54 a 0.71). Para el índice de discriminación (*D*) tiene un promedio de 0.54 DE 0.25 IC 95% (0.43 – 0.65) prueba de normalidad de Shapiro (*p* = .07), los resultados en proporciones, describen con excelente discriminación 65% (*D* de 0.48 a 0.88); buena discriminación el 13% (*D* de 0.32 a 0.38); regular discriminación el 9% (*D* de 0.25 a 0.29) y con pobre discriminación el 13% (*D* de 0.06 a 0.16). Se aplicó un análisis de correlación de Pearson, indicando que los ítem con mayor dificultad tienen menor índice de discriminación (*r* = - 0.49 *p* = .01) El análisis de confiabilidad alfa de Cronbach es de 0.49, para el examen de anatomía.

Las tablas 1 y 2 muestran un análisis comparativo entre los resultados deseados y los resultados obtenidos en el estudio de reactivos:

Tabla 1. Resultados de dificultad de reactivos

Dificultad de reactivos	Esperados	Obtenidos
Fáciles	5%	0%
Medianamente fáciles	20%	0%
Dificultad media	50%	21.7%
Medianamente difíciles	20%	52.2%
Altamente difíciles	5%	26.1%

Fuente. Base de datos del estudio.

Tabla 2. Resultados de discriminación y acciones en los resultados

Deseado		Obtenido	
Valor D	Calidad	Valor D	Acciones
> 0.39	Excelente	> 0.48	Conservar
0.30–0.39	Buena	0.32–0.38	Posibilidad de mejorar
0.30–0.29	Regular	0.25–0.29	Necesidad de revisar
0.00–0.29	Pobre	0.06–0.16	Descartar

Fuente. Base de datos del estudio.

Discusión

El instrumento de evaluación muestra predominio de reactivos medianamente difíciles y altamente difíciles con un buen índice de discriminación; diversos estudios han abordado ese tema, cuyos resultados comparados con nuestro estudio permiten identificar algunas similitudes en el área de Morfofisiología; para Bahr¹⁴ el examen de Anatomía presentó un predominio de dificultad media, el estudio de dificultad-discriminación de Carranzana¹⁵ en la evaluación de Morfofisiología I los ítems presentan dificultad medianamente fácil con adecuado poder de discriminación, para Argudín¹⁶ las preguntas que corresponden al área de Morfofisiología I de tipo de selección múltiple tienen un alto nivel de dificultad.

Conclusiones

El examen de Anatomía es considerado por alumnos de la carrera de Medicina como difícil y estresante, a su vez, los docentes elaboran rigurosamente los reactivos para dichos instrumentos y así obtener evidencias del aprendizaje de los estudiantes.

Es necesario señalar que estos resultados podrán ser usados para aumentar la calidad técnica de los reactivos, en el sentido de que, al mejorar la elaboración de los ítems de las pruebas, aumentamos la calidad docente-estudiantil, con lo que contribuimos a la visión facultativa de prestar servicios idóneos en docencia. Los productos de este análisis permitirán definir los que pueden conservarse en el banco de reactivos, y los que serán sujetos a verificación para enmendarlos o desecharlos.

Referencias

- 1 Horbath, J, Gracia, M (2014). La evaluación educativa en México. *Revista de Relaciones Internacionales, Estrategia y Seguridad*, 9 (1), 59-85.
- 2 Consejo Mexicano para la Acreditación de la Educación Médica. Instrumento de evaluación. México: COMAEM; 2008.
- 3 Wass V, van der Vleuten C, Shatzer J, Jones R. Assessment of clinical competence. *Lancet*. 2001; 357: 945-9.
- 4 Downing SM, Haladyna TM. Manual para el desarrollo de pruebas a gran escala. México, D.F: Centro Nacional de Evaluación para la Educación Superior; 2012.
- 5 Rivera J, Flores F, Alpuche A, Martínez A. Evaluación de reactivos de opción múltiple en medicina. Evidencia de validez de un instrumento. México, D.F: Investigación en Educación Médica 2017; 6(21): 8-15.
- 6 Haladyna TM, Downing SM, Rodriguez MC. A review of multiple-choice item-writing guidelines for classroom assessment. 2002; 15: 309.
- 7 Reidi-Martinez LM. Confiabilidad en la medición. México, D.F: Investigación en Educación Médica 2013; 2(6); 107-111.
- 8 Díaz PA, Leyva E. Metodología para determinar la calidad de los instrumentos de Evaluación. Cuba: Educación Médica Superior. 2013; 27(2): 269-286.
- 9 Ortiz G, Díaz P, Llanos O, et al., Dificultad y discriminación de los ítems del examen de Metodología de la Investigación y Estadística. Cuba: Edumecentro 2015; 7(2): 19-35.
- 10 Jurado-Núñez A, Flores Hernández F, Delgado-Maldonado L, et al. Distractores en preguntas de opción múltiple para estudiantes de medicina: ¿cuál es su comportamiento en un examen sumativo de grandes consecuencias? México, D.F: Investigación en Educación Médica 2013; 2(8): 202-210.
- 11 Jurado-Núñez A, Leenen I. Reflexiones sobre adivinar en preguntas de opción múltiple y cómo afecta el resultado del examen. México, D.F: Investigación en Educación Médica 2016; 5(17): 55-63.
- 12 Montero B, Muñoz D, Broce L, et al., Reactivos de pruebas objetivas: verdadero y falso. Panamá: Evaluación de Aprendizajes 2015; 1-11.
- 13 Backhoff E, Larrazolo N, Rosas M. Nivel de dificultad y poder de discriminación del Examen de Habilidades y Conocimientos Básicos (EXHCOBA). México, D.F. *Revista Electrónica de Investigación Educativa* 2000; 2(1).
- 14 Bahr, S, Rodríguez S, Agüero F, Marrero L, Armas Y. Dificultad en evaluaciones frecuentes y finales de contenidos de Anatomía de Ontogenia humana y SOMA. Cuba: Educación Médica Superior 2018; 32(4).
- 15 Carranzana A, Salas R, Ruiz A. Nivel de dificultad y poder de discriminación del examen diagnóstico de la asignatura de Morfofisiología Humana I. Cuba: Educación Médica Superior 2010; 25(1)103-114.
- 16 Argudín E, Díaz P, Leyva E. Índice de dificultad del examen de Morfofisiología Humana I. Cuba: Educación Médica Superior 2011; 25(2): 97-106.

Microdosis de litio como tratamiento farmacológico en la enfermedad del Alzheimer

Correspondencia:
Dr. Gerardo García Maldonado
gmaldonado@docentes.uat.edu.mx
(833) 218 04 76

Resumen:

El Litio ha sido el tratamiento de elección como estabilizador del estado de ánimo en el Trastorno Bipolar, actualmente se ha demostrado provoca un efecto neuroprotector. Es por ello que el compuesto comercial de carbonato de litio ha mostrado evidencia benéfica en distintas patologías como en las enfermedades neurodegenerativas como la demencia por Enfermedad del Alzheimer (EA). Desarrollo: En relación a la EA se contemplan dos vías moleculares propuestas, las cuales detallan los mecanismos fisiopatológicos de tal enfermedad, la evidencia indica que las microdosis correspondientes a 300µg, alteran cascadas de comunicación de segundo mensajero y las moléculas precursoras primordiales en la génesis de la enfermedad; algunos ejemplos son la disminución del Inositol 1,4,5 Difosfato en la vía del Inositol, y la reducción de las concentraciones de Glucógeno Sintasa Kinasa 3 (GSK3) en la Vía de la enzima GSK3. Clínicamente se han mostrado resultados de intervenciones experimentales, las cuales los pacientes que llevan a cabo tratamiento con microdosis de Litio presentaron una mejora en distintos niveles cognitivos como en el lenguaje, aprendizaje y especialmente en la memoria. Las mediciones que avalan tales hallazgos están basadas en pruebas como el Mini Mental State Examination y Evaluación Cognitiva de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-COG por sus siglas en inglés). Discusión: Pese a que los inhibidores de la colinesterasa han demostrado su utilidad como atenuante de la Enfermedad del Alzheimer no existe una cura para la enfermedad las investigaciones arrojan evidencia cada vez más fuerte en relación a la comprensión, seguimiento y tratamiento para tal enfermedad. Conclusión: La comprensión de la enfermedad de Alzheimer, así como el mecanismo de acción del litio aún plantean interrogantes que requieren más investigaciones a futuro.

Palabras Clave: Litio, Demencia, Enfermedad de Alzheimer, Inositol

Summary:

Lithium has been the treatment of choice as a mood stabilizer in Bipolar Disorder, currently it has been shown to cause a neuroprotective effect. That is why the commercial compound of lithium carbonate has shown beneficial evidence in different pathologies as in neurodegenerative diseases such as dementia due to Alzheimer's disease (AD). Development: In relation to AD, two proposed molecular pathways are contemplated, which detail the pathophysiological mechanisms of such a disease, the evidence indicates that the microdoses corresponding to 300µg alter cascades of communication of the second messenger and the preimperial precursor molecules in the genesis of the illness; Some examples are the decrease in Inositol 1,4,5 Diphosphate in the Inositol pathway, and the reduction of the levels of Glycogen Sintasa Kinase 3 (GSK3) in the pathway of the GSK3 enzyme. Clinically, results of experimental interventions have been shown, which patients who undergo treatment with Lithium microdoses presented an improvement in different cognitive levels such as language, learning and especially in memory. The measurements that support such findings are based on tests such as the Mini Mental State Examination and Cognitive Assessment of Alzheimer's Disease (ADAS-COG). Discussion: Although cholinesterase inhibitors have demonstrated their usefulness as an attenuator of Alzheimer's disease, there is no cure for the disease. Research shows increasingly strong evidence regarding the understanding, follow-up and treatment of this disease. Conclusion: Without a doubt, Lithium proposes a safe and favorable therapeutic option for patients with AD, despite this, the understanding of the disease itself as the mechanism of the drug is still an field that proposes more future research.

Keywords: Lithium, Dementia, Alzheimer's disease, Inositol

Recibido: 5 de julio de 2019 | Aceptado: 16 de octubre de 2019

Gerardo García-Maldonado¹, Gustavo Alberto Populus-Tirado², Wilberto Sánchez-Márquez³, Erick Salvador Pérez Santos⁴.

1 Sc.D. / Psiquiatra Infantil / Profesor-Investigador. Facultad de Medicina "Dr. Alberto Romo Caballero" Universidad Autónoma de Tamaulipas, México / Hospital Psiquiátrico de Tampico Secretaría de Salud Tamaulipas, México.

2 Médico Cirujano General. Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" Universidad del Noreste Tamaulipas, México.

3 Sc.D. Facultad de Medicina "Dr. Alberto Romo Caballero" Universidad Autónoma de Tamaulipas, México.

4 Médico Cirujano General. Facultad de Medicina "Dr. Alberto Romo Caballero" Universidad Autónoma de Tamaulipas, México.

Introducción

El litio es un metal propio de la tabla periódica al cual se le otorga la nomenclatura Li, proviene del griego “λιθος” que significa piedra, fue descubierto en 1817 por el químico sueco Johan August Arfwedson. Es un metal muy liviano con densidad baja, se clasifica como alcalino y ha demostrado su utilidad a nivel químico-industrial.¹ Tras su introducción a la medicina como tratamiento de enfermedades cardíacas y de la gota, fue rápidamente retirado debido a sus efectos adversos.² En 1949 el psiquiatra australiano “John Frederick Cade,” propuso la utilización del litio como medicamento psiquiátrico al observar sus efectos sedantes en cobayos,³ pero fue hasta principios de 1970 cuando la “Administración para el Control de Drogas y Alimentos en Estados Unidos” (FDA por sus siglas en inglés), aprobó su uso después de la publicación de cuatro ensayos controlados con 116 pacientes donde se evidenció su eficacia como agente antimaniaco.⁴ Actualmente el litio es el tratamiento de elección como estabilizador del estado de ánimo en el trastorno bipolar, pero también es utilizado como terapia complementaria en otras patologías psiquiátricas.⁵ Es un hecho que hoy en día continua mostrando múltiples bondades que lo han llevado a considerar su aplicación en la enfermedad de Alzheimer, en donde ha mostrado resultados favorables debido a sus efectos neuroprotectores.⁶ Esta enfermedad es un proceso degenerativo del tejido cerebral, que, según algunos autores, representa del 60-80% de los casos de demencia.⁷ De acuerdo con el reporte mundial sobre Alzheimer en su versión 2018, existen cerca de 50 millones de personas con este padecimiento a nivel mundial⁸ y según algunos informes a partir de los 65 años la incidencia oscila del 6%-11%, aumentando hasta un 50% después de los 80 años. Es más común en mujeres en proporción 2:1 en relación a los varones; quien la padece presentará un deterioro cognitivo progresivo e irreversible, siendo la característica principal la pérdida de memoria además de afectación en el lenguaje, orientación temporo-espacial y comportamiento.⁹ En esta demencia se han identificado anomalías cerebrales histopatológicas y estructurales que favorecen las manifestaciones clínicas; el primer dato relevante es la acumulación de placas seniles que afectan la comunicación sináptica, y que se almacenan en el espacio extracelular. El componente principal de estas placas es un péptido, identificado como “péptido beta amiloideo.”¹⁰ Adicional a este hallazgo están los ovillos neurofibrilares que se forman debido a la hiperfosforilación de la “Proteína Tau” principalmente, pero también de otras proteínas asociadas a micro túbulos fundamentales para la estabilidad del citoesqueleto neuronal.” Los procesos de fosforilación excesivos generan anomalías estructurales y eventualmente apoptosis celular. Al ser la enfermedad de Alzheimer una patología devastadora para el paciente y sus

familias y considerando la necesidad de considerar otras propuestas terapéuticas que pudieran ser favorables para la calidad de vida, se consideró justificable abordar este tema. El objetivo fue exponer información relacionada con el efecto neuroprotector del carbonato de litio en la demencia de tipo Alzheimer y proponer un protocolo de monitoreo y vigilancia clínica, de acuerdo a lo recolectado en la literatura, para aquellos pacientes que puedan ser candidatos a la administración de este producto, en la opinión del médico tratante.

Estrategia de búsqueda de la información

Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Science Index, Scopus y EMBASE, se utilizaron términos acordes con el Medical Subject Headings y se aplicaron los operadores booleanos (not, or, and). Los descriptores empleados fueron carbonato de litio, demencia Alzheimer, enfermedad Alzheimer, neuroprotección, prescripción, mecanismo de acción. Los criterios de carácter cualitativo para seleccionar el material fueron: a) artículos originales, revisiones sistemáticas y metanálisis publicados los últimos 5 años b) idioma inglés o español. Estudios de años anteriores se consideraron solamente si continuaban siendo referenciados en la literatura. Fueron analizados 112 Artículos; entre ellos se tomaron en cuenta primordialmente metaanálisis, estudios observacionales y experimentales, entre otras investigaciones de índole científico. Finalmente fueron seleccionadas un total de 70 referencias.

Mecanismos de acción implicados para el efecto neuroprotector del Carbonato de Litio en la enfermedad de Alzheimer

El mecanismo de acción del litio es hipotético, debido a la falta de modelos de estudio en seres humanos, de ahí que hasta el momento su farmacodinamia es parcialmente conocida. En la actualidad existen dos propuestas que justifican su mecanismo; la relacionada con sistemas de mensajería intracelular postsináptica específicamente la vía del Inositol y la asociada a la Glucógeno Sintasa Kinasa 3,¹² lo que elimina totalmente propuestas iniciales de mecanismos de acción a través de receptores celulares específicos.

Vía del Inositol

El Myo-inositol o Meso-inositol como también se le conoce, es precursor de todos los lípidos y fosfatos de inositol siendo el más importante el Fosfatidilinositol 4,5 di fosfato, presente en la membrana lipídica de todas las células del organismo.¹³ La cascada de inositol a nivel celular comienza por la activación de los receptores acoplados a proteínas G,

los cuales actúan sobre una enzima biológica intermembranal conocida como Fosfolipasa C (la cual posee la facultad de separar moléculas de lípidos). Esta acción genera una ruptura en una porción del Fosfatidilinositol de la membrana interna, que da lugar a dos moléculas finales; el Diacilglicerol y el Inositol 1,4,5 trifosfato.¹⁴ El carbonato de litio básicamente actúa disminuyendo la cantidad disponible de todas estas moléculas, al interferir sobre diversas enzimas de la membrana plasmática. Dicho de otra manera, a través de una inhibición no competitiva de la inositol mono fosfatasa, enzima encargada de regenerar al Myoinositol a partir de mono fosfato de inositol, se reduce la re-síntesis del Fosfatidilinositol.¹³⁻¹⁴

Como consecuencia de este procedimiento los segundos mensajeros quedan disminuidos y las respuestas y cambios enzimáticos que pudieran darse a nivel del citosol quedan también deprimidos, lo que trae como consecuencia una dificultad en la sobreproducción de moléculas excitatorias generadoras de disregulación y sobreexcitación neuronal, que están relacionadas con diversas patologías neurodegenerativas.¹⁵

Efecto neuroprotector de la inhibición del Inositol

Los niveles bajos de los sustratos de la cascada de inositol proporcionan, además de lo ya señalado, un efecto neuroprotector, es decir, los niveles reducidos promueven la actividad de los proteosomas (complejo proteico citoplasmático encargado de la proteólisis o degradación) que actúan sobre residuos o desechos proteicos no funcionales. Tales desechos aparecen en el periodo de senectud por deficiencia metabólica relacionada a la edad, y se exacerban o inician su producción de forma exponencial por la presencia de enfermedades neurodegenerativas.¹⁶ Se ha mostrado que la exposición a litio como agente farmacológico, induce procesos que pueden ir en contra de estos mecanismos neurodegenerativos,¹⁷⁻¹⁸ como por ejemplo, la disminución de agregados proteicos como la Huntignina (proteína anormal presente en la enfermedad de Huntington),¹⁹ y de las formas aberrantes de A53T y A30P de α -sinucleína (proteínas expuestas en las terminales de las neuronas presinápticas implicadas en la comunicación neuronal, las cuales provocan ineficiencia sináptica).²⁰ En relación específicamente a la enfermedad del Alzheimer, se ha identificado una disminución en la cantidad de ovillos neurofibrilares tras la administración de microdosis de litio.

La molécula de Diacilglicerol una vez formada, se desplaza hasta el aparato de Golgi (organelo intracelular que es reservorio de iones como el calcio) que contiene receptores en su porción más externa, los cuales al activarse favorecerán el calcio se traslade al exterior de la célula generando un aumento de la excitabilidad de este ion. Las concentraciones

elevadas de calcio están presentes en patologías neurocognitivas y psiquiátricas. El litio al inhibir la síntesis de los sustratos del segundo mensajero Inositol, producirá una disminución en la elaboración del Diacilglicerol el cual, al reducirse su biodisponibilidad, favorecerá que se regularicen las concentraciones de calcio previamente elevadas.¹⁵⁻²¹

Estas consideraciones sobre el efecto benéfico del carbonato de litio, permiten hipotetizar que al eliminar el exceso de proteínas anormales, ya sean los ovillos neurofibrilares o las placas seniles, potencializará la comunicación sináptica que teóricamente promoverá una mejora de la función cognitiva y sobre todo mejora en la memoria, lo que está afectado en la enfermedad de Alzheimer.²²

Vía enzima Glucógeno Sintasa Kinasa 3

Según algunas fuentes existe un segundo mecanismo por el cual se crea el potencial terapéutico del litio. Es el caso de la Glucógeno Sintasa Kinasa 3 (GSK3), enzima que forma parte de un gran número de procesos fisiológicos y patológicos que van desde el metabolismo del glucógeno hasta la transcripción genética.²³ Se ha asociado también a diabetes y cáncer, trastornos del comportamiento, esquizofrenia y la neurodegeneración.²⁴ Entre los procesos que se pueden afectar por alteración de esta enzima se encuentran el desarrollo celular y el mecanismo de apoptosis.²⁵ Está presente en el ser humano, tiene la capacidad para fosforilar sustratos²⁶ y se han identificado las isoformas α y β .²⁷

Se han presentado modelos animales que demuestran procesos de neurogénesis, apoptosis neuronal y distribución dendrítica, mediados por esta enzima y se ha demostrado que la inhibición total de la isoforma β es letal, no así la isoforma α .²⁸ Durante la etapa senil la GSK-3 β comienza a sobre expresarse, lo cual favorece una serie de cambios que dan lugar a la génesis de la enfermedad de Alzheimer en opinión de algunos autores.²⁹⁻³⁰ Uno de ellos es el aumento de la fosforilación de la proteína Tau, que dará lugar a la formación de los ovillos neurofibrilares mediante mecanismos aún desconocidos.³¹ La regulación de GSK-3 β podría llevar a la formación de nuevas neuronas, ampliación y remodelación axonal e integración de nuevas sinapsis.³² Existe evidencia que además de su relación con la Proteína Tau, la sobreproducción de GSK-3 β también se asocia con la producción del péptido β amiloide.³²⁻³³

Efecto neuroprotector de la inhibición de GSK-3

Un estudio realizado en modelos con roedores ha demostrado la efectividad de la terapéutica con litio al reducir los niveles de GSK-3 β ,³³ lo que se traduce en mejoría de la capacidad cognitiva.³⁴ Es poco lo que se ha documentado sobre el mecanismo de acción del litio en la inhibición del péptido

β amiloide, sin embargo se sabe que deriva de una proteína conocida como péptido precursor de proteína β amiloide, la cual es fragmentada en las formas (α , β , γ), y que esta última es la que participa en la formación de placas seniles. Podría ser el caso que el litio tenga efectos en la suspensión de actividades enzimáticas, a través de la disminución de GSK3 α .³⁵

Otros efectos relacionados

Las vías de interacción molecular mencionadas anteriormente representan una explicación compleja y poco clara sobre el mecanismo de acción del litio en la enfermedad del Alzheimer.³⁶ Con todo y esta realidad, la evidencia de modificación sobre ciertas vías de señalización y la presencia o ausencia de sustratos químicos (los cuales sí han podido ser cuantificados) está documentada.³⁷⁻³⁸ En esta enfermedad y en otras patologías neurodegenerativas, se han identificado sustancias potencialmente oxidativas que cumplen un papel importante en la homeostasis neuronal mientras se mantengan en concentraciones bajas o moderadas. De hecho, por ejemplo, algunos fagocitos sintetizan y almacenan radicales libres que posteriormente son utilizados contra organismos patógenos.³⁹ Se han identificado puntualmente productores de estrés oxidativo, destacando: el Ácido Tiobarbitúrico (TBARS), las enzimas Superóxido Dismutasa (SOD), Catalasa (CAT) y Glutación Peroxidasa (GP). La reducción de las dos primeras enzimas mencionadas tras la administración de litio es destacable, lo que hace pensar en un papel antioxidante de este producto.⁴⁰ Se han identificado un conjunto de estratos proteicos conocidos como Bcl-2 (familia de proteínas que regulan la permeabilidad mitocondrial) relacionados con el aumento de la tasa de supervivencia celular,⁴¹ que al igual que sucede con otras proteínas, los procesos neurodegenerativos hiperfosforilan estas moléculas dando lugar a anomalías estructurales neuronales que incrementan aún más el deterioro. Hay estudios que acreditan la estabilización de estas proteínas por acción del carbonato de litio, observándose un aumento considerable de las Bcl-2, lo que favorece un incremento en la cantidad de neuronas.⁴²

El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF por sus siglas en inglés) también tiene efectos en pro de la supervivencia celular, de ahí que sus valores normales se relacionan con la correcta diferenciación de las células madre neuronales, la inducción en el crecimiento y diferenciación sináptica y prolongación de la sobrevivencia de las neuronas ya existentes. La participación de esta molécula en la remodelación y reconexión sináptica también es conocida. En la última década se han correlacionado los niveles séricos disminuidos del BDNF, con una serie de enfermedades como es el caso de la enfermedad del Alzheimer.⁴³

En relación con este tópico, se han obtenido evidencias a través de un estudio experimental en el Hospital Universitario de Tübingen en Alemania, con 26 pacientes con diagnóstico de demencia degenerativa primaria de tipo Alzheimer y con niveles muy reducidos del BDNF previos al tratamiento con litio, mostraron posterior a su aplicación, niveles prácticamente iguales a la población control sana y una mejoría del deterioro propio de la enfermedad.⁴⁴

En un estudio⁴⁵⁻⁴⁶ con 28 pacientes se encontró que el tratamiento de al menos dos semanas con carbonato de litio, daba lugar a un incremento notable en el volumen de la sustancia gris cerebral, sobre todo la porción lateral de los hemisferios, no así en la sustancia blanca. Se han reportado resultados similares en otros estudios, entre los que se destaca el aumento de algunas áreas del hipocampo tras la administración prolongada de litio en sujetos bipolares, así como un aumento del N-acetyl-aspartato (NAA, molécula importante para la homeostasis neuronal) y del Myo-inositol.^{47,48,49}

Dosificación recomendada en casos de demencia tipo Alzheimer

El producto es administrado típicamente como Carbonato de Litio y se ha demostrado que la obtención de resultados, se alcanza con la administración de microdosis en el intervalo de 150 μ g-300 μ g. Según los reportes, estas dosis son suficientes para la función neuroprotectora. Aparentemente la dosis de 300 μ g es la que ofrece mejor respuesta ya sea en forma fraccionada o en una sola toma al día.⁵⁰

Según la literatura se han obtenido resultados prometedores con mejoría del estado cognitivo demostrado a través de la prueba "Mini Mental State Examination", (MMSE por sus siglas en inglés) después de un periodo de 6 meses de tratamiento. En el mismo estudio, sin embargo, se evidenciaron también pacientes sin mejora cognitiva cuantificable, pero no se reportó ningún efecto secundario indeseado.⁵¹ Vale la pena señalar que, pese a los excelentes resultados, el litio no es un tratamiento con el que se estime habrá curación o regresión como tal de un proceso neurodegenerativo. Otros estudios avalan eficacia del manejo a través de la prueba Evaluación Cognitiva de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-COG por sus siglas en inglés).⁵² Mediciones inmunohistoquímicas, cortes histológicos, resonancia magnética, entre otros procedimientos se han implementado para analizar los efectos del litio en este tipo de demencia, pero no en todos los casos se han encontrado resultados satisfactorios.⁵³

Criterios de selección de pacientes

No existe un paciente ideal, portador de Alzheimer, para la administración de litio, sin embargo, en la Tabla 1 se presentan algunas características o criterios de selección que se recomienda observar, y que de acuerdo a la literatura propiciarían un manejo más seguro. Sin lugar a dudas el médico tratante es quien deberá determinar la conveniencia de la prescripción, en consenso con el enfermo (cuando sea posible) y su familia con quienes deberá haber comunicación en todo momento. Es fundamental señalar que la opción farmacológica no pretende señalar que revertirá el deterioro completamente, pero puede favorecer a través de los mecanismos ya señalados, y según los autores, aprender cosas nuevas, mejorar las memorias recientes, la interacción social, y reducir la progresión. Casos ya muy avanzados y con limitación física y cognitiva severa, no serán candidatos definitivamente.

Tabla 1. Características idóneas en un paciente con enfermedad de Alzheimer para la administración de Carbonato de Litio con fines neuroprotectores.

Características	
Función Renal	Niveles de Creatinina: Hombres (0.7 a 1.3 mg/dL) Mujeres: (0.6 a 1.1 mg/dL) Tasa de filtración mayor de 60 ml / min / 1.73 m2
	Perfil Tiroideo: TSH: 0.5 a 4.0 mIU/L T4: 0.9 a 2.3 ng/dL T3: 60 a 180 ng/dL
Glándula Paratiroideas	10 a 55 picogramos por mililitro (pg/mL)
Fisiológicas	90–130 mg/dL con deterioro cognitivo leve 90–150 mg/dL para deterioro cognitivo de moderado-severo.
	Glucosa en Sangre En caso de monitoreo ambulatorio nocturno (antes de dormir) los niveles de glucosa pueden llegar a ser hasta 180mg/dl.
Hemoglobina Glucosilada	Hemoglobina Glucosilada: <8.0% (64 mmol/mol) en deterioro cognitivo leve <8.5% (69mmol/mol) en deterioro cognitivo de moderado a severo.
Electrolitos Séricos	Valores normales de referencia: Sodio (Na): 140-145mEq/L Potasio (K) 3.5-5.5 mEq/L Calcio 4.5- 5.7mEq/L
	Otras patologías coexistentes en el paciente si son tratadas eficazmente puede administrarse el Litio.
	Comorbilidades
Género	Hombres y Mujeres son candidatos.
Edad	Pacientes Mayores de 65 años: la edad no es contraindicación, como en cualquier caso el monitoreo debe ser constante.

Los autores de este trabajo proponemos un protocolo de vigilancia y monitoreo para aquellos casos en donde se considere como opción administrar Carbonato de Litio para pacientes con Alzheimer (Fig. 1). Aunque las microdosis de este producto pudieran parecer no relevantes,⁵⁴ debemos tomar en cuenta que la población diana son pacientes de la tercera edad, seguramente portadores de comorbilidades médicas o psiquiátricas. De acuerdo a la literatura se debe incluir la evaluación de la función renal como medida primordial del monitoreo del fármaco, pues una adecuada excreción promueve un correcto funcionamiento de este órgano. No hay que olvidar la susceptibilidad a efectos secundarios en el riñón y la frecuente patología preexistente en la tercera edad.^{54, 55, 56, 57}

Esta función será evaluada mediante la depuración de Creatinina en Orina de 24 horas y el examen de Nitrógeno Ureico en sangre.⁵⁸ Sin embargo estos parámetros no son suficientes; se considera importante valorar otras pruebas, pero no solo para el riñón, sino también para otros órganos y sistemas (Biometría Hemática, Electrolitos Séricos, Hemoglobina Glucosilada, Química Sanguínea, Examen General de Orina,⁵⁹⁻⁶⁰ Perfil Tiroideo⁶¹⁻⁶² y Paratiroideo.⁶³ Sin lugar a dudas, la vigilancia del metabolismo de la glucosa será parte medular de la estrategia tanto basal como en el seguimiento.⁶⁴ Es necesario señalar que en casos de elevaciones de glucosa por encima de 200mg/dl, se procederá a la suspensión del medicamento. La biometría hemática conforma una indiscutible referencia inicial para evaluar hemoglobina y determinar la presencia o ausencia de anemia o hemoglobinopatías frecuentes en el adulto mayor.⁶⁵⁻⁶⁶ El auto monitoreo cotidiano de glucosa en sangre mediante la cuantificación capilar (SMBG por sus siglas en inglés) es una herramienta esencial para aquellas personas que experimentan fluctuaciones en sus niveles de glucosa.⁶⁷ Con respecto al Examen General de Orina, al tratarse de un análisis microscópico se tomará en cuenta como una prueba complementaria de la función renal.⁶⁸



Figura 1. Registro Temporal de la Evaluación Clínica⁵⁴⁻⁷⁰

Aun cuando el litio sea administrado en microdosis, la monitorización a través de Litemias deberá efectuarse, y se deberá practicar por lo menos trimestralmente hasta completar el año de tratamiento. Posteriormente esta prueba podrá realizarse cada 6 meses.^{63,67} La revisión basal integral es una condición que no debe omitirse.

Contraindicaciones

Ya se ha reportado previamente la diversidad de efectos adversos a nivel endocrinológico⁶¹ y se han señalado también los efectos adversos comunes por la prescripción. (Tabla 2) Algunos autores piensan que las microdosis difícilmente generarían efectos negativos, pero la mayoría de las voces opinan la conveniencia de monitorear y prevenir cualquier contingencia. Independientemente de los cuidados que se recomiendan durante la administración del carbonato de litio, ha quedado claro que los efectos secundarios no necesariamente contraindican el retiro después de una minuciosa evaluación de riesgo beneficio. Sin embargo, de existir afectación irreversible en los órganos señalados en la evaluación basal, no será conveniente la administración.⁶⁸ Los estudios basados en esta terapia, por el momento concluyen que la respuesta es muy favorecedora sin generar alteraciones o daños irreversibles en pacientes bien seleccionados.⁶⁹⁻⁷⁰

Tabla 2. Efectos adversos derivados de la prescripción de Carbonato de Litio.

Características	
Aumento de peso	Incremento de hasta 10 kg, 30% pueden presentarlo, se cree que este es debido a la polidipsia de los pacientes con diagnóstico de diabetes.
Nauseas	Náuseas en 10 a 20% de los pacientes tratados con litio, pero la presentación de estas es solamente al inicio.
Diarrea	Se observa hasta en el 10% de los pacientes. Aumenta la prevalencia puede aumentar durante los primeros 6 meses de tratamiento.
Poliuria	Un 70% de los pacientes la presentan. La magnitud varía de acuerdo a cada caso en particular
Temblor	Se ha reportado hasta en un 25% de los pacientes tratados con litio, este síntoma es más evidente con la postura intencional, desempeñada en actividades como escribir o sostener algún objeto.

Discusión

Si bien es cierto que la enfermedad de Alzheimer es irreversible, progresiva y severamente deteriorante y que hasta la fecha no se puede hablar de curación, no por ello se han dejado de hacer esfuerzos por investigar e identificar fármacos que pudieran hacer la diferencia. Aunque ya se conoce mucho sobre las alteraciones estructurales y moleculares de esta enfermedad, sigue habiendo muchas preguntas sin

respuestas concluyentes que pudieran dar luz para encontrar agentes preventivos o curativos para esta devastadora enfermedad. Como se sabe hasta la fecha lo predominante en el manejo clínico han sido aquellos productos inhibidores de la colinesterasa para casos leves o moderados, que sin embargo no han probado ser totalmente útiles y que además no son considerados para pacientes severamente afectados. Estos productos al favorecer la acción colinérgica neuronal, en teoría, mejoran procesos de memoria lo que beneficia a un paciente con demencia, en quienes precisamente este es el problema medular los aqueja. No hay por el momento predictores de buena respuesta que garanticen resultados, de ahí que sigue siendo un reto encontrar lo eficaz y seguro.

Conclusión

Como consecuencia de la evidencia mostrada, se ha especulado como una opción terapéutica la prescripción de carbonato de litio para casos específicos, el cual ha mostrado en algunas investigaciones un aparente efecto neuroprotector a través de mecanismos moleculares. Si bien las consideraciones y hallazgos no son aún del todo concluyentes, algunos autores piensan que vale la pena seguir investigando al respecto, ya que el litio eventualmente puede llegar a ser una opción más de manejo farmacológico para pacientes portadores de Demencia de tipo Alzheimer.

Referencias

- 1 Valencia A. La Era del Litio. *Rev Col Mat.*2016;9:1-14.
- 2 Weeks M, Larson M. J.A. Arfwedson and his services to chemistry. *J Chem Educ.* 1937;14(9):403-405.
- 3 Cade J. John Frederick Joseph Cade: Family Memories on the Occasion of the 50th Anniversary of his Discovery of the Use of Lithium in Mania *Aust N Z J Psychiatry.* 1999; 33(5):615-618.
- 4 Rosen M. Lithium in Child and Adolescent Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry.* 2018;12(2):3-5.
- 5 Shorter, E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disord.* 2009; 11:4-9.
- 6 Kessing L, Søndergard L, Forman J, Andersen P. Lithium Treatment and Risk of Dementia. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(11):1331-1335.
- 7 Garre-Olmo, J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol.* 2018;66(11):377-386.
- 8 Alzheimer's disease international. *World Alzheimer Report 2018 The state of the art of dementia research: New frontiers.* 2018;10:1-48
- 9 Ferris S, Yan B. Differential Diagnosis and Clinical Assessment of Patients With Severe Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2003;17(3):92-95.
- 10 Neugroschl J, Wang S. Alzheimer's Disease: Diagnosis and Treatment Across the Spectrum of Disease Severity. *Mt Sinai J Med.* 2011;78(4):596-612.
- 11 Metaxas A, Kempf S. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and tau protein phospho-proteomics. *Neural Regen Res.* 2016;11(10):1579-1581.
- 12 Yu W, Greenberg M. Inositol depletion, GSK3 inhibition and bipolar disorder. *Future Neurol.* 2016;11(2):135-148.
- 13 Shi Y, Azab AN, Thompson MN, Greenberg ML. Inositol phosphates and phosphoinositides in health and disease. *Subcell. Biochem.* 2006;39:265-292.
- 14 Golan D, Armstrong E, Armstrong A. Principles of pharmacology. 2017;4. Philadelphia: Wolters Kluwer.2017:4.329-340.
- 15 Bruce A, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts. *Molecular Biology of the Cell.* Garland Science. 2008;5:904-921.
- 16 Zhang Y, Li P, Feng J, Wu M. Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2016;37(7):1039-47.
- 17 Wallace J. Calcium dysregulation, and lithium treatment to forestall Alzheimer's disease – a merging of hypotheses. *Cell Calcium.* 2014;55(3):175-181.
- 18 Forlenza O, Aprahamian I, de Paula V, Hajek T. Lithium, a Therapy for AD: Current Evidence from Clinical Trials of Neurodegenerative Disorders. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(8):879-86.
- 19 Danivas V, Moily N, Thimmaiah R, Muralidharan K, Purushotham M, Muthane U, et al. Off label use of lithium in the treatment of Huntington's disease: A case series. *Indian J Psychiatry* 2013;55(1): 81-83.
- 20 Kim Y, Rane A, Lussier S., Andersen J. Lithium protects against oxidative stress-mediated cell death in α -synuclein-overexpressing in vitro and in vivo models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res.* 2011;89(10):1666-75.
- 21 Fuster A, Jurado J, Benvegnù S, García E, Martín P, Gómez R, et al. Glycogen synthase kinase-3 β regulates fractalkine production by altering its trafficking from Golgi to plasma membrane: implications for Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(6): 1153-1163.
- 22 Morris G, Berk M. The Putative Use of Lithium in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.*2016;13(8):853-861.
- 23 Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2008;104(6):1433-1439.
- 24 Muyliaert D, Kremer A, Jaworski T, Borghgraef P, Devijver H, Croes S et al. Glycogen synthase kinase-3 β , or a link between amyloid and tau pathology?. *Genes Brain Behav.* 2008;7:57-66.
- 25 Medina M, Wandosell F. Deconstructing GSK-3: The Fine Regulation of Its Activity. *Int J Alzheimers Dis.* 2011;2011:1-12.
- 26 Soutar M, Kim W, Williamson R, Pegg M, Hastie C, McLauchlan H et al. Evidence that glycogen synthase kinase-3 isoforms have distinct substrate preference in the brain. *Journal of Neurochemistry.* 2010;115(4):974-983.
- 27 Gómez R. Consecuencias Neurológicas de la Inhibición Sostenida de GSK-3 en Cerebro Adulto. Doctorado. Universidad Autónoma de Madrid. 2009:33-47.
- 28 Martin S, Souder D, Miller K, Clark J, Sagar A, Eliceiri K, et al. GSK3 beta Regulates Brain Energy Metabolism *Cell Rep.* 2018 May 15;23(7):1922-1931.
- 29 Forlenza O, De-Paula V, Diniz B. Neuroprotective Effects of Lithium: Implications for the Treatment of Alzheimer's Disease and Related Neurodegenerative Disorders. *ACS Chem Neurosci.* 2014;5(6):443-450.
- 30 Gao C, Hölscher C, Liu Y, Li L. GSK3: a key target for the development of novel treatments for type 2 diabetes mellitus and Alzheimer disease. *Reviews in the Neurosciences.* 2011;23(1):1-11.
- 31 Armstrong RA. The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Folia Neuro-pathol.*2009;47(4):289-99.
- 32 Jiang H, Guo W, Liang X, Rao Y. Both the establishment and the maintenance of neuronal polarity require active mechanisms: critical roles of GSK-3beta and its upstream regulators. *Cell.* 2005;120(1):123-35.

Referencias

- 33 Fengshan Yu, Yumin Zhang, De-Maw Chuang. Lithium Reduces BACE1 Overexpression, Beta Amyloid Accumulation, and Spatial Learning Deficits in Mice with Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2012;29(13): 2342–2351.
- 34 Nunes M, Schöwe N, Monteiro K, Baraldi T, Souza S, Balthazar J, et al. Chronic Microdose Lithium Treatment Prevented Memory Loss and Neurohistopathological Changes in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2015;10(11):1-26.
- 35 Phiel C, Wilson C, Lee V, Klein P. GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *Nature*. 2003;423(6938):435-439.
- 36 Frank M. LaFerla, Kim N. Green. *Animal Models of Alzheimer Disease*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(11):1-11.
- 37 Yiannopouloucorresponding K, Papageorgiou S. Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(1): 19–33.
- 38 Mendiola J, Berumen L, Padilla K, Garcia G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2016;6:1-17.
- 39 Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. 2017;2017:1-13.
- 40 Machado-Vieira R, Andreazza A, Viale C, Zanatto V, Cereser V, Vargas R. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: A possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett*. 2007;421(1):33-36.
- 41 Hardwick J, Soane L. Multiple functions of BCL-2 family proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(2):1-22.
- 42 Bush A, Hyson R. Lithium increases bcl-2 expression in chick cochlear nucleus and protects against deafferentation-induced cell death. *Neuroscience*. 2006;138(4):1341-9
- 43 Leyhe T, Eschweiler G, Stransky E, Gasser T, Annas P, Basun H, et al. Increase of BDNF serum concentration in lithium treated patients with early Alzheimer's disease. *JAlzheimers Dis*. 2009;16: 649–656.
- 44 Forlenza O, Diniz B, Radanovic M, Santos F, Talib L, Gattaz W. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2011;198(5):351-6.
- 45 Moore G, Cortese B, Glitz D, Benitez C, Quiroz J, Uhde T, Drevets W, Manji H. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(5):699-705.
- 46 Hajek T, Calkin C, Blagdon R, Slaney C, Alda M. Type 2 Diabetes Mellitus: A Potentially Modifiable Risk Factor for Neurochemical Brain Changes in Bipolar Disorders. *Biol Psychiatry*. 2015;77(3):295-303.
- 47 Forester B, Finn C, Berlow Y, Wardrop M, Renshaw P, Moore C. Brain lithium, N-acetyl aspartate and myo-inositol levels in older adults with bipolar disorder treated with lithium: a lithium-7 and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Bipolar Disord*. 2008;10(6):691–700.
- 48 Silverstone P, Wu R, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar S, Hansstock C. Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2003;18(2):73–79.
- 49 Nguyen T, Fan T, George S, Perreault M. Disparate Effects of Lithium and a GSK-3 Inhibitor on Neuronal Oscillatory Activity in Prefrontal Cortex and Hippocampus. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9:1-15.
- 50 Nunes M, Viel T, Buck H. Microdose Lithium Treatment Stabilized Cognitive Impairment in Patients with Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*. 2013;10(1):104-107.
- 51 Mauer S, Vergne D, Ghaemi S. Standard and trace-dose lithium: A systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(9):809-818.
- 52 Hampel H, Ewers M, Bürger K, Annas P, Mörtberg A, Bogstedt A, et al. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(6):922-31.
- 53 Forlenza OV, De-Paula VJ, Diniz BS. Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(6):443-450.
- 54 Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, Jørgensen LF, Kristiansen SM, Voutchkova D, Ernstsen V, Schullehner J, Hansen B, Andersen PK, Ersbøll AK. Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:1005–10.
- 55 Post RM. The New News about Lithium: An Underutilized Treatment in the United States. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(5):1174-1179.
- 56 Zantour B, Chebbi W. Lithium Treatment and Thyroid Disorders. *J Thyroid Disord Ther*. 2014; 03(01),694-698.
- 57 Gounden V, Jialal I. [Internet], Treasure Island [Actualizado 27 Oct. 2017] Renal Function Tests [consultado 20 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
- 58 Gowda S, Desai P, Kulkarni S, Hull V, Math A, Vernekar S. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci*. 2010;2(4):170-3.

Referencias

- 59 Kirkham E, Bazire S, Anderson T, Wood J, Grassby P, Desborough J. Impact of active monitoring on lithium management in Norfolk. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2013;3(5):260-265.
- 60 Hedya SA, Swoboda HD. [Internet], Treasure Island [Actualizado 28 Dic. 2018] Lithium Toxicity [consultado 21 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499992/?report=printable>
- 61 García-Maldonado G, Castro-García R. Alteraciones endocrinas vinculadas a la prescripción médica de carbonato de litio. Una revisión narrativa. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;48:1-9.
- 62 Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4:27.
- 63 Mohandas E, Rajmohan V. Lithium use in special populations. *Indian J Psychiatry*. 2007;49(3):211-218.
- 64 Urrutia A, Sacanella E, Mascaró J, Formiga F. Anemia en el anciano *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45(5):291-297.
- 65 Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(31-32):532-40.
- 66 Schnell O, Alawi H, Battelino T, Ceriello A, Diem P, Felton A, et al. Addressing Schemes of Self-Monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetes: A European Perspective and Expert Recommendation. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):959-65.
- 67 Shah N, Grover S, Rao G. Clinical Practice Guidelines for Management of Bipolar Disorder. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(1):51-66.
- 68 Giusti C, Amorim S, Guerra R, Portes E. Endocrine disturbances related to the use of lithium. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(3):153-8.
- 69 Rybakowski J, Suwalska A, Hajek T. Clinical Perspectives of Lithium's Neuroprotective Effect. *Pharmacopsychiatry*. 2018; 51(5):194-199.
- 70 Fyro B, Pettersson U, Sedvall G. Serum lithium levels and side effects during administration of lithium carbonate and two slow release lithium preparations to human volunteers. *Pharmacologia Clínica*. 1970;2:236-240.