

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“ESTUDIO SOBRE LOS CAMBIOS POR IRM CON
ESPECTROSCOPIA DEL MIOINOSITOL Y OTROS METABOLITOS
CEREBRALES, EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN FASE
DEPRESIVA EN TRATAMIENTO CON LITIO VS SUJETOS CONTROL
NORMALES CON EL TRATAMIENTO DE INOSITOL ORAL”**

Por

DRA. ALEJANDRA CABELLO ARREOLA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO
DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

FEBRERO, 2018

**“ESTUDIO SOBRE LOS CAMBIOS POR IRM CON ESPECTROSCOPIA DEL
MIOINOSITOL Y OTROS METABOLITOS CEREBR
ALES, EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN FASE DEPRESIVA EN
TRATAMIENTO CON LITIO VS SUJETOS CONTROL NORMALES CON EL
TRATAMIENTO CON INOSITOL ORAL”**

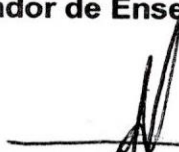
Aprobación de la tesis:



DR. MED. JOSÉ ALFONSO ONTIVEROS SÁNCHEZ DE LA BARQUERA
Director de la tesis



DR. ALFREDO BERNARDO CUÉLLAR BARBOZA
Coordinador de Enseñanza



DR. ERASMO SAUCEDO URIBE
Coordinador de Investigación



DR. STEFAN MAURICIO FERNÁNDEZ ZAMBRANO
Jefe de Servicio o Departamento



DR. MED. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“ESTUDIO SOBRE LOS CAMBIOS POR IRM CON
ESPECTROSCOPIA DEL MIOINOSITOL Y OTROS METABOLITOS
CEREBRALES, EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN FASE
DEPRESIVA EN TRATAMIENTO CON LITIO VS SUJETOS CONTROL
NORMALES CON EL TRATAMIENTO DE INOSITOL ORAL”**

Por

DRA. ALEJANDRA CABELLO ARREOLA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO
DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

FEBRERO, 2018

“ESTUDIO SOBRE LOS CAMBIOS POR IRM CON ESPECTROSCOPIA DEL MIOINOSITOL Y OTROS METABOLITOS CEREBRALES, EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN FASE DEPRESIVA EN TRATAMIENTO CON LITIO VS SUJETOS CONTROL NORMALES CON EL TRATAMIENTO CON INOSITOL ORAL”

Aprobación de la tesis:

DR. MED. JOSÉ ALFONSO ONTIVEROS SÁNCHEZ DE LA BARQUERA
Director de la tesis

DR. ALFREDO BERNARDO CUÉLLAR BARBOZA
Coordinador de Enseñanza

DR. ERASMO SAUCEDO URIBE
Coordinador de Investigación

DR. STEFAN MAURICIO FERNÁNDEZ ZAMBRANO
Jefe de Servicio o Departamento

DR. MED. FELIPE ARTURO MORALES MARTINEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Hilda y José Luis.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	12
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	33
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	35
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.....	51
Capítulo VII	
7. CONCLUSIÓN.....	56
Capítulo VIII	
8. ANEXOS	61
Capítulo IX	
9. BIBLIOGRAFÍA	73

Capítulo X

9. RESUMEN BIOGRÁFICO 81

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Género	62
2. Resultados de clinimetría	62
3. Resultados de espectroscopía por resonancia magnética previo a intervención	63
4. Resultados de espectroscopía por resonancia magnética posterior a intervención	64
5. Pruebas Neuropsicológicas WAIS	65
6. Pruebas Neuropsicológicas	66
7. Efectos adversos	68
8. Cronograma de actividades	69

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico	Página
1. Edad promedio	62
2. Escalas de evaluación de pacientes	70
3. Diferencia entre pacientes y controles luego de 6 semanas de tratamiento con inositol oral. Mionositol detectado por espectroscopía ERM.....	70
4. Pruebas Neuropsicológicas	71
5. Pruebas Neuropsicológicas 2.....	71
6. WAIS-IV	72

Capítulo I

RESUMEN

RESUMEN

Objetivos: Identificar los efectos del inositol oral sobre las concentraciones de mioinositol (MI) en la depresión bipolar I utilizando la espectroscopía de resonancia magnética de protones (1H-MRS), en comparación con sujetos control normales en tratamiento con inositol oral en valores basales, posterior a la intervención y respuesta terapéutica en el estado de ánimo. Además comparar ambos grupos mediante pruebas neuropsicológicas en estado basal.

Métodos: Pacientes adultos con episodio bipolar I en depresión, bajo tratamiento con carbonato de litio (dentro de los niveles séricos terapéuticos) y controles sanos, recibieron inositol oral de etiqueta abierta de 4 a 12 gr/día. Los cambios en la concentración de MI se analizaron con 1H-MRS, los cuales fueron evaluado en 19 áreas cerebrales, antes y después de 6 semanas del tratamiento con inositol que se recibió. MI se normalizó con respecto al pico de creatina (Cr) (relación MI/Cr). Una batería cognitiva, que incluye la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler (WAIS-IV), Prueba de Fluencia Verbal (VFT) y Comprensión Verbal (VC), Test de Barcelona, Prueba de Juicio de Orientación de líneas (JLO), Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth (Rey), Prueba de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Prueba del Trazo (TMT), Prueba de Atención d2 (d2), Prueba de Bloques de Corsi (CORSI), Color Stroop - Prueba de Palabras (STROOP), Torre de Londres (TOL-DX), y Test de Clasificación de las Tarjetas de Wisconsin (WCST), se realizó la comparación en

estado basal de ambos grupos. Así como clinimetría para medir la respuesta terapéutica.

Resultados: Se observaron cambios estadísticamente significativos para la concentración de MI en la corteza prefrontal ventrolateral izquierda $t = 2.20$, $p = 0.045$ (pacientes: media 0.39, SD 0.31, controles: media 0.14, SD 0.07) y tálamo derecho $t = 2.24$, $p = 0.045$ (pacientes: media 1.75, SD 1.48; controles: media -0.22, SD 0.85). Si bien observamos una reducción en los síntomas depresivos (MADRS $p = 0.05$, HAMD $p = 0.009$, BeckD $p = 0.003$). Los pacientes bipolares con depresión tuvieron un desempeño significativamente peor que los controles en: puntaje compuesto de velocidad de procesamiento ($t = -3.020$) y puntaje compuesto de escala completa ($t = -2.257$) de WAIS-IV, ejecución de órdenes de VC ($t = -2.553$), Retraso libre de largo retardo de TAVEC ($t = -2.225$), error de comisión de d2 ($t = -2.854$), inhibición (palabra de color) de STROOP ($t = -2.720$) y respuestas de percepción porcentual de WCST ($t = -2.201$)) Por otro lado, DB se desempeñó mejor que los HC en la fluidez fonológica de VFT ($t = 2.344$) (todos $p < 0.05$).

Conclusiones: Luego de 6 semanas de tratamiento se observó un aumento en las concentraciones de mioinositol en corteza prefrontal ventrolateral izquierda y tálamo derecho en los pacientes bipolares en comparación con los controles. Los resultados de nuestro estudio sugieren que el inositol oral tiene un efecto antidepresivo en los pacientes bipolares depresivos en tratamiento con litio por un posible aumento en las concentraciones cerebrales del mioinositol sobre todo en el lóbulo frontal. Los pacientes con trastorno bipolar en depresión mostraron diferencias en la velocidad de procesamiento, el control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva. El mayor rendimiento en

pacientes con TB en orden de ejecución y fluidez verbal podría estar relacionado con la impulsividad y las diferencias en la memoria verbal asociadas con el componente ejecutivo del recuerdo libre.

Capítulo II

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Inositol y Mioinositol en Trastorno Bipolar

El inositol es un componente natural y un isómero de glucosa. A veces se lo considera parte del complejo vitamínico B. El inositol está presente en una variedad de alimentos como cereales enteros, frutas, vegetales y carnes. La ingesta dietética habitual de inositol es de aproximadamente 1 gramo al día. No es una medicación de prescripción, es un suplemento dietético disponible de venta libre. El inositol es un simple poliol químicamente relacionado con la glucosa, precursor importante en el sistema de segundos mensajeros del mioinositol cerebral, el isómero natural, que ha demostrado ser eficaz en la terapéutica de la depresión, trastorno de pánico, y el trastorno obsesivo-compulsivo en ensayos controlados de doble ciego. Barkai y colaboradores (1978) observaron que los pacientes deprimidos, tanto unipolares y bipolares mostraban niveles bajos de inositol en el LCR. Shimon y colaboradores (1997) demostraron que los niveles de inositol en la corteza frontal de pacientes con trastorno bipolar y en víctimas de suicidio se encontraban significativamente disminuidos en comparación con los cerebros de sujetos normales. También se ha propuesto que el efecto antimaniaco del tratamiento con litio está asociado con una reducción de los niveles de inositol (Allison 1971; Kofman 1993). Estos hallazgos plantearon la posibilidad de que el aumento de los niveles de inositol en la depresión podría ser terapéutico. El tratamiento con inositol ha sido eficaz en los denominados "modelos animales" de depresión (Einat 2001). Por ejemplo, en

modelos animales de depresión, con inositol se ha demostrado un aumento de la actividad locomotora y menor tiempo de inmovilidad de las ratas con depresión inducida con reserpina. Además de aumento en la actividad total no solo en tiempo si no que también en lucha durante la prueba de natación forzada.

El inositol suministrado por vía oral ha demostrado aumentar los niveles de inositol dentro del sistema nervioso central en LCR en humanos (Levine 1993). En relación a los efectos terapéuticos del inositol, Eliazur y colaboradores (1995) reportaron por primera vez en un estudio doble-ciego el empleo de inositol a pacientes con depresión a dosis de 12 gr/día (N=13) o placebo (N=15) por 4 semanas. Los resultados de su estudio mostraron mejoría clínica de acuerdo a la escala Hamilton para depresión. Levine y colaboradores (Levine, 1995), en un estudio doble ciego controlado reportaron que el tratamiento con inositol hasta 12 gramos/día por 4 semanas en pacientes bipolares (N=13) o placebo (N=15) tuvo un eficacia superior con mejores resultados en mujeres. Levine y colaboradores en 1997 demostraron que los pacientes con depresión mostraban mejoría clínica de acuerdo con la escala de depresión de Hamilton disminuyendo en comparación con pacientes deprimidos tratados con placebo. Chengappa y colaboradores (2000) estudiaron 23 pacientes bipolares (tipo I y II) en fase depresiva que recibían tratamiento con litio, valproato o carbamacepina y recibieron doble-ciego inositol 12 gr/día o D-glucosa. Se observó que 50% de los paciente en inositol y solo 30% con D-glucosa mostraron cambios mayores al 50% en la escala HAMD y evaluaciones de muy mejorado en la ICG de mejoría. El ensayo de Levine (1995) que comparaba el tratamiento con inositol solo con el uso de placebo informó una diferencia en la puntuación en la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton (ECDH-24)

(Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-24) de -7,30, que favorecía al inositol. Los ensayos que compararon el uso de inositol o placebo además de un SSRI no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de ECDH de 24 puntos entre los grupos (Levine 1999, Nemets 1999). Por otro lado Levine y colaboradores (1996) y también Chengappa y colaboradores (2000) han reportado casos en donde el inositol en dosis de 3 a 27 gramos/día provocó síntomas maníacos en pacientes depresivos bipolares. En relación al efecto de inositol en pacientes con depresión bipolar resistente, Nieremberg y colaboradores (2006) en un estudio único en su clase compararon los efectos antidepresivos de tres tratamientos potenciales, la adición de lamotrigina, inositol y risperidona en un estudio randomizado de pacientes bipolares que no respondieron a la combinación de un estabilizador del ánimo y un antidepresivo. La recuperación depresiva se evaluó si los pacientes no tenían más de dos síntomas para episodio depresivo de acuerdo al DSM-IV y sin síntomas significativos por 4 semanas. Los autores no encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento Sin embargo las tasas de respuesta fueron con lamotrigina 23.8%, con inositol 17.4% y 4.6% con risperidona. Además los pacientes en lamotrigina tuvieron puntajes inferiores en depresión y en el funcionamiento psicosocial que con los otros grupos. Una revisión hasta el 2008 sobre los ensayos clínicos con inositol en depresión fue realizada por Taylor y colaboradores (2008), quienes identificaron cuatro ensayos, con un total de 141 participantes. Éstos eran los ensayos a corto plazo de diseño a doble ciego. Los ensayos no mostraron pruebas claras de un beneficio terapéutico como tampoco pruebas de aceptabilidad deficiente. Concluyendo para el 2008 que se desconocía si el inositol es beneficioso para el tratamiento de la depresión. Y

propusieron que futuros estudios deberían de reducir esta incertidumbre. En estudios de metaanálisis recientes el inositol mostró una tendencia hacia una eficacia superior para los síntomas depresivos en pacientes con trastorno disfórico premenstrual ($p = 0.07$) (Mukai, Kishi, Matsuda, & Iwata, 2014).

Tabla 9. Revisión de la literatura sobre tratamiento con inositol vía oral en diversas patologías/trastornos.

Estudio Autor Año	Patología/ Trastorno	N=	Dosis	Tiempo de exposició n	Resultados
<i>Myo-inositol in the treatment of premenstrual dysphoric disorder.</i> Carlomagno Gianfranco 2011	Trastorno disfórico premenstrual	90	0.6 g en cápsulas de gel Vs 2g en polvo.	8 meses	Reducción en la escala de registros de síntomas diarios y una mejora de las escalas de Hamilton Depression Rating y Clinical Global Impression-Severity of Illness. Los resultados fueron similares para ambos formulaciones.
<i>Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone.</i> Nierenberg AA 2006	Depresión bipolar resistente al tratamiento	66	Inicio: 2.5 a 5 g. Objetivo: 10 y 25 g	16 semanas	The recovery rate with lamotrigine was 23.8%, whereas the recovery rates with inositol and risperidone were 17.4% and 4.6%, respectively.
<i>Single photon emission computed tomography (SPECT) in obsessive-compulsive disorder before and after treatment with inositol.</i> Carey PD. 2004	Trastorno obsesivo compulsivo	14	18 g por día en tres dosis divididas	12 semanas	Desactivación en respondedores de TOC con respecto a los pacientes que no respondieron después del tratamiento con inositol en la circunvolución temporal superior izquierda, circunvolución frontal media y precúneo, y la circunvolución posmedio paramediana derecha; Las reducciones significativas en los puntajes YBOCS y CGI-

					severity siguieron el tratamiento.
<i>Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder.</i> Palatnik A 2001	Trastorno de pánico	20	18g/día	1 mes	En el primer mes, el inositol redujo el número de ataques de pánico por semana (media y SD) en 4.0 (2) en comparación con una reducción de 2.4 (2) con fluvoxamina (p = 0.049).
<i>Inositol as an add-on treatment for bipolar depression.</i> Chengappa KN 2000	Depresión bipolar	24	12g/día	6 semanas	Seis (50%) de los sujetos tratados con inositol respondieron con un 50% o más de disminución en la puntuación de la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D) y un cambio de puntaje de escala Clínica Global de Mejora (CGI) de "mucho" o "muy" mucho mejoró, en comparación con tres (30%) sujetos asignados a placebo, con una diferencia estadísticamente no significativa. En la Escala de Evaluación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), ocho (67%) de 12 sujetos tratados con inositol tuvieron una disminución del 50% o superior en las puntuaciones MADRS iniciales en comparación con cuatro (33%) de doce asignados a placebo (p = 0.10).
<i>Inositol addition does not improve</i>	Depresión	23	12mg/día	3 semanas	No hubo efecto del inositol en el aumento de la respuesta del

<i>depression in SSRI treatments failures</i> B. Nemets 1999					ISRS.
--	--	--	--	--	-------

<i>Inositol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open trial.</i> Seedat S 2000	Trastorno obsesivo compulsivo	10	18 gm/día	6 semanas	El aumento de inositol de un SRI no condujo a una mejoría significativa en la mayoría de estos casos.
<i>Inositol treatment of autism</i> J. Levine 1996	Autismo	9	200mg/kg por día	8 semanas	Sin beneficio. Solo un niño respondió al tratamiento con inositol por una disminución en CARS.
<i>Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder.</i> Fux M. 1996	Trastorno obsesivo compulsivo	13	18 g/ día	6 semanas	Los sujetos tenían puntajes significativamente más bajos en la escala obsesiva compulsiva de Yale-Brown cuando tomaban inositol que cuando tomaban placebo.
<i>Inositol treatment of Alzheimer's disease: a double blind, cross-over placebo controlled trial.</i> Barak Y. 1996	Alzheimer	11	6g diarios	1 mes	Los puntajes generales de CAMCOG mostraron una tendencia a una mejoría mayor con inositol que no fue significativa. 3. El lenguaje y la orientación mejoraron significativamente más en inositol que en el placebo.
<i>Inositol treatment</i>	Trastorno de estrés	13	12g/día	4 semanas	No hubo una diferencia significativa, entre el inositol y el

<p><i>of post-traumatic stress disorder.</i></p> <p>Kaplan Z 1996</p>	<p>postraumático</p>				<p>placebo para la mejora puntuación (diferencia entre la línea de base y cuatro semanas) y S.D. para el puntaje IES general (3.76 * 6.42 para inositol y -.38 f 8.46 para placebo), para la subescala de evitación (.15 c 3.81 para inositol y -.77 -c 5.95 para placebo) o para la subescala de intrusión (3.62 * 3.75 para inositol y .38 c 5.72 para placebo).</p>
<p><i>Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder.</i></p> <p>Benjamin J 1995</p>	<p>Trastorno de pánico</p>	<p>21</p>	<p>12g/día</p>	<p>4 semanas</p>	<p>La frecuencia y severidad de los ataques de pánico y la gravedad de la agorafobia disminuyeron significativamente más después del inositol que después de la administración del placebo. Los efectos secundarios fueron mínimos.</p>
<p><i>Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression.</i></p> <p>Levine J 1995</p>	<p>Depresión</p>	<p>11</p>	<p>12g/día</p>	<p>4 semanas</p>	<p>La mejoría general en los puntajes en la escala de Hamilton Depression Rating Scale fue significativamente mayor para el inositol que para el placebo en la semana 4.</p>

Inositol oral

El inositol se expende en tiendas naturistas sin receta en polvo o tabletas solo o mezclado con otros productos. Los efectos adversos reportados con más frecuencia incluyen síntomas gastrointestinales como náusea, gases, cólico abdominal y diarrea. No produce cambios en urea, Na, K, fosfato, creatina, fosfatasa alcalina, TGO, TGP, CPK, LDH, en urianálisis o biometría hemática. Es un componente común de “bebidas energéticas”. Cabe señalar que los primeros estudios en enfermedad bipolar se emprendieron para mejorar la poliuria por litio con buenos resultados, indicación para la que se continúa empleando regularmente.

El inositol vía oral, también ha sido estudiado para el tratamiento de otras patologías. En ensayos controlados aleatorizados de suplementos dietéticos de mionositol oral han mostrado resultados positivos en términos de reducción a la resistencia a la insulina, incidencia de diabetes gestacional y sus resultados adversos (Celentano et al., 2016), inclusive en pacientes con sobrepeso mostró disminución en la incidencia de diabetes gestacional (Santamaria et al., 2015). Sundkvist y colaboradores encontraron que la degeneración nerviosa se correlacionó con la neuropatía clínica pero no con el estado de tolerancia a la glucosa, mientras que los niveles de mioinositol del nervio se correlacionaron positivamente con signos de regeneración nerviosa (es decir, una mayor densidad de agrupación) (Sundkvist et al., 2000). Barak y colaboradores llevaron a cabo un estudio con inositol oral en pacientes con enfermedad de Alzheimer, fue un ensayo cruzado controlado doble ciego de 6 gm de inositol diario frente a glucosa

durante un mes cada uno se llevó a cabo en 11 pacientes con Alzheimer. Los puntajes generales en la evaluación Cognitiva de Cambridge (CAMCOG) mostraron una tendencia a una mayor mejoría con inositol que no fue significativa. El lenguaje y la orientación mejoraron significativamente más en inositol que en el placebo. Y no hubo efectos secundarios serios (Barak, Levine, Glasman, Elizur, & Belmaker, 1996).

Mioinositol

El mioinositol es un componente importante de los segundos mensajeros del ciclo del fosfatidilinositol (ciclo-PI). Las alteraciones en la actividad del ciclo del PI se han sugerido en la fisiopatología y en la respuesta al tratamiento del trastorno bipolar. Por ejemplo, el litio actúa principalmente mediante la reducción de las concentraciones de mioinositol, en la denominada hipótesis de “agotamiento del inositol” lo que apoyaría que las alteraciones en el complejo ciclo-PI estarían involucradas en el trastorno bipolar. Esto ha sido apoyado en investigaciones ulteriores (Silverstone, McGrath, & Kim, 2005) ya que las concentraciones de mioinositol se pueden medir en vivo con la espectroscopia por resonancia magnética (ERM). La cual es una técnica de imagen computarizada. Lubrich et al. 1997 publicó una evidente disminución de inositol en hipotálamo en pacientes con manía después de tratamiento crónico con litio. A su vez, Moore et al (1999) demostraron por espectroscopia protónica que la administración de litio reduce los niveles de mioinositol en el lóbulo frontal derecho de los pacientes con trastorno bipolar. Lo mismo ha sido observado en niños con trastorno bipolar (Davanzo y colaboradores 2001). En un estudio previo realizado por Treviño y colaboradores 2012, en 11 pacientes con trastorno bipolar en fase depresiva que recibieron sólo

inositol oral por 2 semanas hasta 12 gr por día se demostró efecto antidepresivo hasta en 50% de casos y se observó un aumento significativo estadísticamente en la relación mioinosito/creatina el área insular a derecha anterior (Área de Brodman 14) ($p= .04$)

Tratamiento del trastorno bipolar

Si bien diversos medicamentos son empleados en la estabilización del humor en el trastorno bipolar, el litio y los anticonvulsivantes, valproato, carbamacepina y lamotrigina son los únicos medicamentos para los que la eficacia a largo plazo y el efecto profiláctico ha sido establecido, y por lo tanto son empleados para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar (Belmaker, 2004) como primera elección. Sin embargo, estos agentes están lejos de ser los medicamentos perfectos, suelen ser ineficaces y no bien tolerado en un grupo significativo de pacientes. Además, los estabilizadores del ánimo parecen trabajar mejor para la manía y su profilaxis que para la fase depresiva bipolar (Yatham et al., 2013). En especial el tratamiento de los episodios depresivos es complejo ya que los antidepresivos pueden desencadenar cuadros de manía o bien son ineficaces. Por otro lado el empleo de antidepresivos para la depresión bipolar cuenta con poca evidencia científica (Suppes y colaboradores 2005). Un meta-análisis de la literatura demuestra que se han realizado pocos estudios controlados en depresión bipolar (Gijsman y colaboradores 2004). Además de los efectos adversos de los antidepresivos, estos fármacos pueden empeorar el pronóstico de los pacientes (Prien y colaboradores 1973, Nemeroff y colaboradores 2001). El consenso actual

es que los antipsicóticos atípicos en combinación con un agente antimaniacos puede ser una alternativa más segura (Yatham y colaboradores 2001). Otras opciones son la combinación de estabilizadores del ánimo, el cambio a la combinación olanzapina y fluoxetina, o quetiapina, o añadir pramiprexole o riluzole. Sin embargo, cuando un antidepresivo falla, no existen guías consensadas sobre cuál es la mejor alternativa por ejemplo el empleo de terapia electroconvulsiva o IMAO, tratamientos a veces difíciles de aceptar por los pacientes por otro lado. Así, el tratamiento de la depresión bipolar es un reto mayor en los pacientes bipolares a corto y largo plazo (Judd y colaboradores 2002, Joffe y colaboradores 2004).

El estudio del tratamiento de la depresión del trastorno bipolar es importante ya que la Organización Mundial de la Salud lo considera como la sexta causa de muerte por suicidio (Murray y López, 1996) por lo que es esencial estudiar y desarrollar nuevos y más eficaces tratamientos sobre todo para las fases depresivas de la enfermedad.

Espectroscopía protónica por resonancia magnética

La espectroscopía protónica por RMN es un método de estudio neuroradiológico no invasivo que obtiene información de la composición cerebral, identificando distintos metabolitos en relación con su contenido proteico y proporciona información química de los metabolitos tisulares (Rudkin y Arnold 1999)

El contraste en la imagen en la RMN puede ser manipulado en múltiples sentidos, todos ellos mediante la excitación de protones del agua para diferenciar sustancia

blanca y sustancia gris, LCR, sangre y flujo sanguíneo. Pero aquellos núcleos de hidrógeno (protones) que no se hallan en el agua, están distribuidos por cientos de moléculas biológicamente significativas que se encuentran en el cerebro “vivo” (Minoshima y colaboradores 1977). Una proporción relativamente pequeña de estas moléculas “invisibles por imagen” se encuentran en concentración suficiente para producir una señal de resonancia medible. Debido a que cada uno de ellos tiene una radiofrecuencia específica por su propia química y totalmente distinta de la frecuencia de los protones del agua. Así, se puede realizar un espectro de la química cerebral en la que el perfil de dicha química se construye con picos mayores según que la concentración de los metabolitos sea mayor y picos menores si ésta es menor en proporción. Esto es la espectroscopia por resonancia magnética. La concentración normal de metabolitos es diferente en la sustancia blanca y sustancia gris (Angelie y colaboradores 2001) y varía de acuerdo con la edad del paciente, especialmente en los primeros años de vida (Castillo y colaboradores 1996, Katota y colaboradores 2001). Esto refleja la maduración neuronal y el incremento del número de axones, dendritas y sinapsis.

Mediante la ERM se han investigado las disfunciones metabólicas de diversas alteraciones neurológicas y psiquiátricas (tumores, infartos, epilepsia, encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, encefalopatía hipóxico-isquémica (Cox 1996) estados comatosos (Ricci y colaboradores 2001) así como el estudio de valores normativos en los sujetos sanos (Michaelis y colaboradores 2001).

La ERM es una técnica segura, no invasiva, no destructiva y, en consecuencia, pueden repetirse varias medidas en el mismo individuo de forma longitudinal pudiéndose de este modo valorar la evolución de ciertas patologías o estados a lo

largo del tiempo y viendo las variaciones metabólicas que se producen tal como vamos a efectuar en este estudio con los efectos de inositol oral en sujetos control sanos y pacientes en tratamiento con litio.

Los picos de metabolitos más relevantes en el cerebro humano son:

N- acetil aspartato (NAA) 2.02ppm es un aminoácido. Es un marcador neuronal distribuido en todo el cortex cerebral. Se ha comprobado por inmunohistoquímica que está presente en el interior del cuerpo de las neuronas. También es un marcador axonal que llega por transporte lento a través del axón desde el lugar de síntesis de la mitocondria neuronal. Tiene un papel bioquímico como osmorregulador y/o donador de grupos acetilo. La desaparición de NAA es un signo de muerte neuronal (en principio irreversible) o de daño axonal (a menudo recuperable)(Minoshima y colaboradores 1997).

Creatina (Cr) o fosfocreatina (PCr) 3.03ppm es una amina. Representa un marcador fiable y estable en el tiempo del metabolismo energético cerebral. Por ello se utiliza de referencia para los cocientes metabólicos. La creatina se relaciona con la homeostasis de la bioenergética celular como elemento de reserva de fosfatos de alta energía en el citosol de los músculos y neuronas, aumenta en los estados de hipometabolismo y disminuye en el hipermetabolismo (Cox 1996). Los abscesos, tumores e infartos pueden alterar su concentración. La concentración de creatina en sustancia gris es un 20% superior que en sustancia blanca.

Colina (Cho) 3,20ppm es una amina. Refleja el estado de síntesis y degradación de la membrana y/o el contenido glial. Su incremento probablemente refleja la proliferación celular (Cox 1996). Los niveles de colina se incrementan en las lesiones desmielinizantes agudas (Rudkin y Arnold 1999), en casos de gliosis como

los que acompañan la astrocitosis reactiva por pérdida neuronal en regiones epileptógenas y en los procesos proliferativos por incremento de la tasa de síntesis de membrana (tumores cerebrales).

Mioinositol (mi) 3,55ppm es una molécula simple, parecida a un azúcar, que aparece localizada casi exclusivamente en los astrocitos, donde se le reconoce ahora como el osmolito más importante o regulador del volumen celular. Su elevación se asocia a gliosis y a astrocitosis reactiva. El mioinositol está ausente en los espectros de TE largos (144ms). Se altera su intensidad espectral en situaciones de metabolismo membranal alterado. Es precursor/ producto en la síntesis / degradación de fosfolípidos de inositol. También refleja las alteraciones bioquímicas importantes en el sistema de los segundos mensajeros, implicados en la neurotransmisión vía receptores metabotrópicos.

Glutamato/Glutamina (Glx) 2,1-2,4ppm. La glutamina, como el mioinositol, es un marcador astrocitario. El glutamato está más concentrado en las neuronas y es una neurotoxina importante cuando sobrepasa las concentraciones necesarias para la neurotransmisión, y forma también parte del ciclo oxidativo- reductivo que controla el acúmulo de lactato. Es de utilidad en el diagnóstico de la encefalopatía hepática.

Lactato (lac) 1,35ppm es el producto final del fallo en el metabolismo oxidativo del cerebro y por tanto aparece en la espectroscopia como evidencia de isquemia, por ejemplo en el infarto, aumentando por tanto en los estados hipóxicos o anóxicos que alteran el metabolismo aeróbico. En condiciones normales no se detecta en el parénquima cerebral.

Lípidos (lip) 0,9 -1,3ppm más del 20% del peso en seco del cerebro corresponde a lípidos, en forma de membrana asociada a mielina, fosfomielina, esfingomielina, y

lecitina. Estas macromoléculas sólo aparecen en el caso de procesos patológicos severos que condicionen la liberación de triglicéridos visibles por RM y de sus cadenas pesadas de ácidos grasos. Por lo tanto la aparición de lípidos en la espectroscopia es un indicador de lesión cerebral (trauma, hipoxia o infección viral), especialmente en niños muy pequeños.

En cuanto a las aplicaciones clínicas de la espectroscopia en las enfermedades psiquiátricas, la espectroscopia ofrece la oportunidad de mejorar el diagnóstico, monitorizar la evolución y valorar la eficacia de las nuevas terapias farmacológicas. Esto es especialmente interesante en el trastorno bipolar, donde existe aun la falta de entendimiento claro de su patofisiología principal.

La espectroscopia se procesa mediante computadora y se le asignan unos picos . La *ratio* o índice de los diferentes picos se expresa en relación a la creatina o Cr . Los picos de ratio representan una concentración metabólica en un tejido de forma simplificada.

La *ratio* (índice) de metabolitos, aunque numérico, es en realidad semicuantitativo, porque la señal obtenida es directamente proporcional al número de moléculas. Para obviar los problemas asociados a esta cuantificación se han considerado métodos para estandarizar los datos y los análisis. Una manera práctica para la asignación de los picos es establecer una correlación con el análisis espectroscópico in vitro de los tejidos seccionados o de los fluidos corporales.

Para efectuar un examen de espectroscopia tendremos que identificar en primer lugar el área que queremos estudiar y colocar un “voxel” en ella. Para ello se realizará primero unas secuencias de RM que nos proporcionen imágenes de referencia. El protocolo de mediciones se basa en la elección de las dimensiones y

posición de un/os volumen/es en la zona de interés que deben tener como mínimo 1 cm³ debido a la baja concentración de los metabolitos estudiados. En este volumen, se combinan tres cortes selectivos de radiofrecuencia en vías a detectar la señal por RM originada de la intersección de los tres planos ortogonales. Una buena espectroscopia por RM cerebral depende mucho de la elección del tamaño y de la localización del volumen de interés.

Homogeneizar el área a evaluar:

Se realiza modificando los gradientes de manera que el campo magnético externo a que están sometidos los diferentes compuestos sea lo más similar posible de forma que consigamos que las diferencias de precisión entre ellas sean sólo consecuencia del apantallamiento, es decir, del entorno eléctrico. Si el campo magnético no es homogéneo, el campo externo en una localización "a" será diferente al campo externo en una localización "b" y entonces parte de las diferencias de precesión entre "a" y "b" serán debidas la campo externo y no sólo al apantallamiento. Con esto se impediría o dificultaría la identificación del compuesto dado que se podría producir un solapamiento de las resonancias en el espectro.

Un conjunto de bobinas se usa para el *shimming* que consiste en hacer el campo magnético lo más homogéneo posible para el volumen de interés (Provencher 1993).

Cuantificación de metabolitos cerebrales:

Tras la asignación de los diferentes picos de un espectro a metabolitos concretos el siguiente paso es la cuantificación de los mismos. Esta cuantificación puede ser

absoluta y es simple. Se hace calculando el área del pico espectral, ya que es esta la que se encuentra directamente relacionada con la concentración del metabolito en el VOI.

Todo ello se suele realizar de forma automática, por las propias rutinas informáticas que incorporan los programas de procesamiento espectral convencionales. El resultado de la cuantificación es un número que se expresa en milimoles por mililitro. Este tipo de cuantificación absoluta es el preferido en vistas a establecer comparaciones entre individuos pero presenta inconvenientes que derivan de que la proporcionalidad directa entre el pico y número de protones que lo originan sólo se mantiene si la señal de los mismos, es decir el área, no se ve sometida a ninguna disminución como consecuencia de procesos de relajación transversal (T2) o longitudinal (T1). En la práctica esto es muy difícil primero porque no se pueden bajar tanto los tiempos de TE por problemas del equipamiento y segundo porque tampoco se pueden alargar tanto los TR ya que tendríamos unas adquisiciones muy prolongadas.

Es por ello que actualmente es común utilizar como pico espectral de referencia el de Cr total, por la mencionada estabilidad en las concentraciones intraparenquimatosas de este metabolito. La Cr , junto con el resto de metabolitos del VOI, presenta un pico espectral más o menos ensanchado por la particular homogeneidad magnética alcanzada, y su intensidad será mayor o menor en dependencia del tamaño del VOI y de las particulares condiciones de adquisición (sensibilidad de la antena de transmisión, ganancia del transmisor y del receptor, digitalización de la señal,...) Todos estos factores también influirán al resto de picos

espectrales , por lo que las intensidades de estos, referidas a la Cr, proporcionarán unos números que será independientes de las peculiaridades de cada adquisición. Bajo estas condiciones, comparar los cocientes espectroscópicos de diferentes individuos, bien entendido que tales comparaciones se han de establecer entre los espectros de una misma localización anatómica, obtenidos bajo la misma secuencia de adquisición (PRESS o STEAM) y con los mismos valores de intervalo TR y TE. Existen valores promedio de normalidad de los citados cocientes referidos a la Cr, que tiene una seria limitación: la alteración de uno de los cocientes, especialmente la concentración alterada de Cr. A pesar de todo ello, la vertiente semicuantitativa, es en la actualidad, la única que se encuentra disponible en la mayor parte de centros de radiodiagnóstico y por tanto es la que he utilizado en este estudio (Provencher 1993).

Existen también diferencias de los valores normales según la localización en sustancia blanca o sustancia gris y variaciones con respecto a la edad. Valores normales en sustancia gris de adulto joven: NAA/Cr $1,54 \pm 0,11$ Cho/Cr $0,55 \pm 0,05$ ml/Cr $0,64 \pm 0,07$.

Capítulo III

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

A) Hipótesis de trabajo:

Los pacientes con trastorno bipolar en fase depresiva tratados con litio presentan cambios en la concentración de mioinositol detectable por ERM al ser sometidos al tratamiento con inositol oral por 6 semanas en comparación con sujetos control normales.

B) Hipótesis nula:

La concentración de mioinositol cerebral no son diferentes en los sujetos normales y en los pacientes luego de 6 semanas de tratamiento con inositol oral.

Capítulo IV

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo general:

Estudiar los cambios en los niveles de mioinositol cerebral detectados por espectroscopia por IRM con el tratamiento con inositol oral en pacientes con trastorno bipolar deprimidos en tratamiento con litio en comparación con sujetos control sanos que reciben tratamiento con inositol oral.

Objetivos particulares:

1. Estudiar las diferencias en los valores de mioinositol cerebral por ERM entre sujetos control sanos y pacientes bipolares en fase depresiva que reciben tratamiento con litio.
2. Estudiar la magnitud del cambio en los valores de mioinositol con la administración de inositol en distintas áreas cerebrales tanto en sujetos control sanos como en pacientes bipolares en fase depresiva.
3. Estudiar la respuesta terapéutica en el estado de ánimo en sujetos normales y pacientes bipolares en fase depresiva en tratamiento con litio que reciben inositol oral y su correlación con el cambio en las concentraciones de mioinositol cerebral.

Capítulo V

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron por conveniencia ante un estudio piloto 17 sujetos, 8 sujetos control sanos y 9 pacientes bipolares tratados con litio (para el análisis estadístico se incluyeron 8 controles y 8 pacientes debido a que (1 paciente fue repuesto porque a pesar de haber completado el estudio por una pérdida del software), no se cuenta con la espectroscopía final.) Los sujetos incluidos fueron de ambos sexos, de edad entre 18-55 años y que aceptaron de forma voluntaria participar en el proyecto de investigación y firmaron carta de consentimiento informada. Las escalas para evaluar a los sujetos fueron: MINI PLUS (al inicio), HamD, MADRS, ICG-Severidad, ICG-Mejoría, Young para manía, Beck, Escala de Sheehan y Escala de Funcionamiento psicosocial (WPAI-BD). Las escalas de evaluación se repitieron a los 8, 15 y 30 días del tratamiento con inositol oral. Espectroscopía por RMN (resonancia magnética nuclear): Se realizó antes de iniciar el tratamiento con inositol oral y después de las evaluaciones clínicas. La RMN con espectroscopía se repitió al finalizar el tratamiento con inositol de 6 semanas. Se utilizara como pico espectral de referencia el de la creatina total (Cr). Las comparaciones se han de establecer entre los espectros de una misma localización anatómica obtenidos, asumiendo un volumen de parénquima cerebral prescrito de 8 cm³, en región prefrontal medial (sobre todo de materia gris), incluyendo el área fronto-orbital, frontal media y cíngulo anterior (áreas de Brodman 9,10,24,32 y 47). Así como en el área lateral prefrontal (áreas de Brodmann 10, 45, y 46). Las evaluaciones por RMN se realizaron ciegas al grupo de sujetos incluidos y los cambios clínicos con el tratamiento. El equipo utilizado para la realización de los estudios es una resonancia

Phillips Intera- Achieva de 1.5 t. El cual cuenta con software para Neuroimagen. Post-procesamiento: Interpretación del estudio de cerebro con especial énfasis en las regiones mencionadas así como evaluación global del cerebro con el fin de descartar lesiones orgánicas. Post-procesamiento de la espectroscopia en los niveles mencionados con la consecuente medición y relación que guardan los diferentes metabolitos con foco en el mioinositol. Espectroscopia 1H multivoxeles: Regiones de interés: Corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), Corteza prefrontal ventrolateral (VLPFC), Corteza orbitofrontal (OFC), Corteza cingular anterior (ACC), Corteza subgenual, Ínsula, Ganglios basales (BG), Núcleo *accumbens*, Tálamo, Hipocampo, Amígdala, Lóbulo temporal, Giro fusiforme, *Cuneus* (Corteza Occipital); Metabolitos: N-acetilaspártato (NAA), Creatina (Cr), Colina (Cho), Mioinositol (MI), Glutamato/Glutamina (Glx), Acido g-aminobutírico (GABA), Lactato (Lac). Tratamiento con Inositol: este se proporcionó en polvo para diluir y tomado cada mañana. Se proporcionó a los sujetos para tomar un día después de la primera evaluación por IRM iniciando con 4 gramos hasta 12 gramos o la máxima dosis tolerada.

Estadística: Cálculo del tamaño de la muestra: $\alpha=0.05$, Potencia= 96 %, Tamaño del efecto=.800, $n= 20$. Se realizó una estadística descriptiva de las variables demográficas y puntuación de las escalas al estado basal. Se estudiaron los resultados de las escalas de evaluación y luego del tratamiento con inositol con pruebas paramétricas. Se estudiaron los resultados de la espectroscopía comparando el estado basal y luego del tratamiento con inositol con t de Student. Se estableció un límite de confiabilidad al 5% bilateral.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo, con un grupo control y ciego para las mediciones de mioinositol por ERM.

Población de Estudio:

Participantes: 17

Voluntarios sanos: 8

Pacientes con trastorno bipolar: 9

Características de la población

Criterios de inclusión para los sujetos control:

Hombres y mujeres entre 18 y 55 años de edad

Sin diagnóstico actual ni antecedentes de trastornos psiquiátricos

Sin diagnóstico de trastornos neurológicos

No tener familiares de primera línea (Padres, hermanos, hijos) con diagnóstico psiquiátrico en especial del trastorno bipolar

Aceptar el uso del inositol

Firmar consentimiento informado

Criterios de inclusión para los pacientes bipolares:

Hombres y mujeres entre 18 y 55 años de edad

Diagnóstico de trastorno bipolar (DSM-V) en fase depresiva

Depresión de severidad moderada por al menos 1 mes

Tratamiento actual con carbonato de litio a dosis estables en el último mes

Niveles séricos de litio en el último mes de 0.5 a 1.5 MEq/litro

Aceptar el uso del inositol

Firmar consentimiento informado

Criterios de exclusión para todos los sujetos:

Embarazo o lactancia

Sujetos de sexo femenino en riesgo de embarazo sin método anticonceptivo eficaz

Antecedentes de padecimientos neurodegenerativos o demencia

Presencia de síndrome metabólico

Antecedentes de alergia al inositol

Sujetos con Retardo mental o demencia

Abuso o adicción al alcohol o drogas en el último año (MINI).

Sujetos con enfermedades médicas relevantes o inestables

Sujetos con antecedentes de enfermedades neurológicas incluyendo epilepsia y cualquier trastorno neurológico comórbido.

Sujetos con antecedentes de cualquier trastorno psiquiátrico primario con excepción del trastorno bipolar.

Contraindicación para la realización de la resonancia.

- Algún tipo de implante metálico en cabeza o cuello.
- Marcapaso cardíaco.
- Clip´s vasculares.

Criterios de exclusión para los pacientes bipolares

Tratamiento con otro estabilizador del estado de ánimo (carbamacepina, valproato, lamotrigina)

Padecer ciclos rápidos

Episodio mixto actual

Síntomas actuales maníacos como se identifica en la escala de Young para manía

Tratamiento con algún psicofármaco con efecto anticonvulsivante

Tratamiento con antidepresivos

Haber iniciado tratamiento con benzodiazepinas 2 semanas antes del estudio

Tratamiento con antipsicóticos

Criterios de eliminación:

No concluir las escalas y evaluaciones solicitadas

No realizar la resonancia magnética

Tomar de forma inadecuada el inositol

Efectos adversos no tolerados o graves

Decisión del participante de suspender su participación en el estudio

Sujetos en los que se detecte cualquiera de los criterios de exclusión, durante el estudio.

Lugar de referencia y método de reclutamiento:

Consulta externa del Instituto de Información e Investigación en Salud Mental A.C., Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario y referencia de médicos particulares y servicios externos.

Método de reclutamiento:

Por invitación

De acuerdo a disponibilidad

Descripción del diseño:

Se reclutaron sujetos control normales y pacientes con trastorno bipolar en fase depresiva y en tratamiento con litio, consecutivos en la medida en que estuvieron disponibles tanto en la consulta externa del Instituto de Información e Investigación en Salud Mental A.C. así como por referencia de médicos privados y del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario de la UANL. Los sujetos firmaron carta de consentimiento informado antes de cualquier procedimiento del estudio. Los sujetos fueron sometidos a los procedimientos de evaluación mediante la entrevista MINI plus. Las escalas Hamilton para Depresión (HamD) y Montgomery-Asberg (MADRS) se emplearon para evaluar síntomas depresivos. Se incluyeron en el estudio a los pacientes bipolares que tuvieron una depresión de severidad moderada (un puntaje de 16 o más puntos en la escala Hamilton para depresión e Impresión Clínica Global igual o mayor a 4 puntos). Se excluyeron a los pacientes que tuvieron en la escala de Young para manía un puntaje igual o superior a 20 puntos. Los sujetos completaron las escalas de Beck para depresión

y la escala de Calidad de Vida. Los pacientes debieron haber iniciado el cuadro depresivo 4 semanas antes del estudio y no tomar medicamentos prohibidos. Se permitió realizar la eliminación de fármacos prohibidos dos semanas antes del estudio (excepto fluoxetina que hubiera sido de 4 semanas). Los pacientes tuvieron que estar en tratamiento con litio a dosis estables por al menos 4 semanas y con niveles plasmáticos terapéuticos (0.5 a 1.5 MEq/L). En los sujetos control sanos, las escalas Hamilton para Depresión (HamD) y Montgomery-Asberg (MADRS) se emplearon para evaluar síntomas depresivos. Se incluyó en el estudio a los sujetos control sanos que tuvieron un puntaje de 7 o menos puntos en la escala MADRS y de 8 o menos puntos en la escala Hamilton para depresión e Impresión Clínica Global igual a 1 para depresión. Se excluyeron los sujetos control sanos con antecedentes de cuadros afectivos.

Aquellos sujetos que reunieron los criterios de inclusión y no tuvieron criterios de exclusión del estudio se les realizó la espectroscopia por RMN en la línea de base, antes de recibir el tratamiento con inositol y en el día 30 del tratamiento con el fin de detectar cambios entre la bioquímica cerebral. El inositol oral se inició al día siguiente de haber realizado la espectroscopia por RMN basal iniciando con 4 gramos por día por 2 días y el cual se incrementó a 8 gramos cada día por los siguientes 3 días y hasta 12 grs al día hasta el final de estudio. La dosis de inositol fue dividida en 2 o 3 tomas ante intolerancia (gases, diarrea). Pero si el sujeto no tolerara al menos 4 gramos de inositol por día será excluido del estudio. Los sujetos fueron evaluados cada semana por 2 semanas y posteriormente cada 15 días hasta completar las 6 semanas se les aplicó las escalas HamD, MADRS,

Young e ICG de severidad y de mejoría para síntomas afectivos. También, en cada visita los sujetos completaron las escalas de Beck y de calidad de vida. Los sujetos participantes fueron sometidos a evaluaciones neuropsicológicas en el estado basal y luego de 6 semanas con inositol oral.

Se determinó la concentración de metabolitos cerebrales por medio de espectroscopia por RMN, asumiendo un volumen de parénquima cerebral prescrito de 8 cm³, en región prefrontal medial (sobre todo de materia gris), incluyendo el área fronto-orbital, frontal medial y cíngulo anterior (áreas de Brodman 9,10,24,32 y 47). Así como en el área lateral prefrontal (áreas de Brodmann 10, 45, y 46 (Cecil et al 2002)).

Se comparó la magnitud de los cambios bioquímicos cerebrales entre los sujetos con trastorno bipolar y los sujetos control sanos y los cambios en la sintomatología depresiva durante el tratamiento con inositol. Se realizó una correlación en los cambios cerebrales del mioinositol en los grupos de pacientes que mejoraron de la depresión vs aquellos que no mejoran con el tratamiento con inositol.

Evaluación física

- Exploración física y neurológica
- Signos vitales y antropometría

Clinimetría

- Historia clínica psiquiátrica

- DIGS
- FIGS
- MINI Plus
- Inventario de Beck
- Inventario de ansiedad estado-rasgo
- HamD
- MADRS
- YOUNG
- ICG-S
- ICG-M
- Calidad de vida

Pruebas neuropsicológicas

- Escala de Inteligencia de Weschler en Adultos-IV
- Cubos de Corsi: WMS-IV
- Evocación de categorías, órdenes verbales y material verbal complejo: Test Barcelona
- Figura compleja de Rey
- Test d2
- Trail making test
- Test de Juicio de orientación de líneas
- Test de aprendizaje verbal España-Complutense
- Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin
- Test de colores y palabras: Stroop

- Test Torre de Londres

Resonancia Magnética

- T1W_3D_ISO tecnica FFE TR 25(ms); TE 4.61(ms); Flip angle 30; FOV 240 x 240 x 175; voxel side 1x1x1 mm; matrix size 256. Con tiempo estimado de 8 minutos (7-10min)
- Espectroscopía multivoxeles de la corteza prefrontal derecha, izquierda, cíngulo e ínsula bilaterales.
- Imagen por tensión de difusión

Espectroscopia 1H multivoxeles:

Regiones de interés:

- Corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC)
- Corteza prefrontal ventrolateral (VLPFC)
- Corteza orbitofrontal (OFC)
- Corteza cingular anterior (ACC)
- Corteza subgenual
- Ínsula
- Ganglios basales (BG)
- Tálamo
- Hipocampo
- Amígdala
- Lóbulo temporal

- Giro fusiforme
- *Cuneus* (Corteza Occipital)

Metabolitos:

- N-acetilaspártato (NAA)
- Creatina (Cr)
- Colina (Cho)
- Mioinositol (MI)
- Glutamato/Glutamina (Glx)
- Acido γ -aminobutírico (GABA)
- Lactato (Lac)

Utilización del Inositol

En el estudio se solicitó a los sujetos que tomaran inositol durante 6 semanas, para registrar la seguridad, efectos adversos y cambio en las concentraciones espectroscópicas del mioinositol. Se administró una toma al día de inositol iniciando con 4 gramos por 2 días, 8 gramos por 2 días más y posteriormente 12 gr por día hasta completar 6 semanas y luego se suspenderá en los sujetos control sanos y en los pacientes bipolares que no mejoren de la depresión. Ante eventos adversos como gases y diarrea, las tomas de inositol pueden ser divididas en 3 al día. Los sujetos debieron tolerar la menos 4 gr de inositol para participar en el estudio.

Línea de tiempo de los procedimientos (Tabla. 8)

Para estudios terapéuticos

Criterios de éxito:

Observar diferencias en la concentración de mioinositol cerebral entre los sujetos en tratamiento con inositol oral.

Criterios de fracaso:

No poder observar diferencias estadísticamente significativas entre la concentración cerebral de inositol luego del tratamiento con inositol oral.

Variabilidad inter ensayo

- Edad
- Sexo
- Escolaridad
- Ocupación
- Síntomas afectivos HamD, MADRS, YOUNG, ICG-S, Beck, Sheehan y Escala de funcionamiento psicosocial (WPAI-BP)
- Inositol dosis
- Duración del tratamiento
- Concentración de mioinositol cerebral

Método nuevo o ya establecido:

- Método ya establecido

Frecuencia de las evaluaciones

- Basal
- Cada visita y al final del tratamiento con inositol

Evaluaciones cegadas o no cegadas

- Evaluaciones de severidad y respuesta al tratamiento no cegadas
- Evaluaciones de espectroscopia ciegas al resultado de estas evaluaciones y grupo de sujetos participantes.

Cálculo del tamaño de muestra:

Dado que nos encontramos ante un estudio piloto el tamaño de la muestra se ha realizado por conveniencia, ante la dificultad de enrolar a los pacientes que padecen depresión bipolar en un estudio prospectivo que implica una intervención terapéutica, debido a que a la vez que la ideación suicida forma parte de los síntomas que se pueden presentar en una depresión bipolar a la vez esto ha sido un criterio de exclusión por razones éticas.

Capítulo VI

RESULTADOS

RESULTADOS

Características demográficas

La Tabla I muestra las características demográficas de los pacientes. Las características demográficas de la muestra estudiada fueron de la muestra de pacientes: sujetos de sexo femenino en 62.5% y 37.5% masculinos; los sujetos controles fueron 50% femeninos y 50% masculinos (Tabla 1). La edad promedio más menos desviación estándar de los pacientes fue de 28 años y de 28.5 años para los controles (Gráfico 1). En cuanto a la escolaridad, todos los sujetos controles contaban con estudios de educación superior, mientras que de los sujetos que eran pacientes, sólo uno de ellos.

CLINIMETRÍA: Estado basal y posterior a intervención

En cuanto a la severidad de la depresión (Tabla 2) se obtuvo una media de 29.13 (DE 5.6) en la medición en estado basal para los pacientes y para los controles de 0.88 (DE 1.6), siendo en la evaluación final una media de 10.00 (DE 10.21) para los pacientes y de 0.0 (DE 0.0) para los controles. Al realizar la comparativa mediante la prueba t de student se obtiene una "t" de 3.25 ($p=0.005$). Los resultados fueron igualmente significativos para el caso de la escala HAMDS con una media de 22.88 (DE 5.6) en estado basal para con pacientes y de 1.50 (DE 2.9) para los controles, existiendo una diferencia de $t=2.99$ con $p=0.009$. En la escala de depresión autoreportada de Beck

también se obtuvo una diferencia significativa a favor de la mejoría clínica, esto es $t=3.28$ con una $p=0.005$.

Por su parte la escala de manía de Young se reportó una $t=0.605$ con una $p=0.55$ por lo cual no fue significativo el cambio entre pacientes y controles, recordando que este estudio se llevó a cabo en pacientes bipolares en fase depresiva y no maniaca, por lo cual es congruente con lo planteado por el estudio. Fue significativo para las escalas de CGI de severidad habiendo un cambio de $t=2.5$ con $p=0.021$ y para la CGI de mejoría igualmente significativa con $t=3.59$ y $p=0.003$.

La escala Q-LES-Q-SF mostró un aumento en la puntuación, visto como un valor de $t=2.30$ y $p=0.03$. La escala de Sheehan obtuvo una $t=0.87$ pero no mostró significancia estadística $p=0.39$. El inventario de autoevaluación estado-rasgo con $t=2.56$ y $p=0.021$. Igualmente fue significativo el cambio presentado en la escala WPAI-BD $t=2.83$ con una $p=0.025$. El inventario de autoevaluación tuvo una $t=2.66$ y $p=0.018$.

Cuantificación de metabolitos

Las concentraciones químicas cerebrales en el tejido cerebral variaron en las diferentes áreas evaluadas, así como en el tiempo de evaluación como lo muestra la tabla 3.

- **Estado basal**

No fue observada significancia estadística cuando son comparados los pacientes Vs controles previo a la intervención con inositol oral (Tabla 2), el área que más se acercó a esta significancia fue corteza prefrontal ventrolateral (DLPFC) derecha donde $p=0.076$ siendo $t=1.91$. De esta comparativa pre intervención 9 de las 19 áreas

mostraron un aumento y 10 una disminución, pero como ya fue mencionado, no fue significativo. Las otras dos áreas que más se acercaron a la significancia estadística fueron: la ínsula derecha con $p=0.155$ y $t=-1.578$ y corteza prefrontal ventrolateral izquierda con una $p=0.168$ y $t=1.456$.

- **Estado posterior a intervención**

Se observó significancia estadística en las concentraciones de mioinositol cerebral posterior a la toma de Inositol 12 grs./día a las 6 semanas de tratamiento (segunda espectroscopía) en corteza prefrontal ventrolateral (DLPFC) izquierda, obteniéndose para esta área una media de 0.39 DE=0.31 para los pacientes y para los controles una media de 0.14 y DE=0.07, en la comparativa pacientes Vs controles se ha obtenido una $t=2.20$ con una $p=0.045$. Igualmente obtuvo una significancia estadística el área de tálamo derecho donde la media para los pacientes fue de 1.75 y de DE=1.48 mientras que para los controles fue de -0.22, DE=0.85, en la comparativa pacientes Vs controles se obtuvo un valor de $t=2.24$ y de $p=0.045$. Para las demás áreas cerebrales no se encontró una significancia estadística pero se observó que en esta comparativa de pacientes Vs controles posterior a intervención en 14 de las 19 áreas evaluadas se observó un incremento en la concentración de mionositol cerebral, no siendo así para las áreas restantes.

Pruebas neuropsicológicas

Se realizó el análisis estadístico de la comparación entre sujetos pacientes y sujetos controles sanos, tomando en cuenta no sólo el puntaje total de las escalas sino

tomando los valores por apartados, así como el hecho que son las puntuaciones escalares y no sólo las directas, es decir ajustadas a rango de edad y sexo, encontrándose una disminución estadísticamente significativa para varias de las pruebas aplicadas, como fueron, dentro de la prueba TAVEC: RI-A1 $t=-2.21$ $p=0.04$, RL-LP $t=-2.25$ $p=0.04$, RCL-LP $t=-2.32$ $p=0.03$; de la prueba Comp V, se obtuvo en la subprueba CEO un valor de $t=-2.55$ y $p=0.02$; en la prueba D2, un TR $t=-2.83$ $p=0.013$, TA $t=-3.079$ $p=0.008$, C $t=-2.85$ $p=0.01$, TOT $t=-3.081$, $p=0.008$, CON $t=-3.092$ $p=0.008$, en la prueba de Fluidez, en el subíndice P, se obtuvo un incremento al realizar la comparación $t=2.34$ $p=0.03$, en cuanto a la prueba de STROOP se ha tenido un decremento en el apartado I, $t=-2.72$ y $p=0.01$; en WCST el %P ha sido de $t=-2.20$ y $p=0.04$. La prueba para inteligencia WAIS fue aplicada y los resultados obtenidos fueron significativos estadísticamente para los apartados de velocidad de procesamiento, siendo una diferencia negativa para los pacientes de $t=-3.04$ $p=0.00$, lo cual también fue constatado en el índice de velocidad de procesamiento siendo este $t=-3.02$ $p=0.00$ y para CIT igualmente una diferencia negativa de $t=-2.25$ $p=0.03$, en la escala total se obtuvo $t=-2.23$ $p=0.04$.

Efectos adversos

Se realizó una cuantificación de los diferentes síntomas de efectos adversos ante la toma de inositol vía oral, siendo los reportados, fatiga, somnolencia, mareo, diarrea, cólicos, náuseas, hiporexia, hipomanía y peristalsis aumentada, sólo esta última obtuvo una significancia estadística al estar presente en 12.5% de los pacientes y en 75% de los controles, se calculó χ^2 6.34 con una $p=0.012$ (Tabla).

Capítulo VIII

CONCLUSIÓN

CONCLUSIONES

La muestra constituida por ocho pacientes ambulatorios con trastorno bipolar en fase depresiva, fue seleccionada con criterios estrictos sobre el diagnóstico y la condición clínica de los pacientes y sin la interferencia de otros tratamientos farmacológicos, así mismo fueron evaluados los ocho sujetos controles sanos. Luego de 6 semanas de tratamiento con inositol oral hasta 12 gr/día se observó un aumento significativo estadísticamente en la relación mioinositol/creatina en el área de tálamo derecho y de corteza prefrontal ventrolateral (DLPFC) izquierda. La fiabilidad de la medición de relación de mioinositol/creatina cerebral se calculó por comparación entre las dos medidas en el tiempo por el mismo evaluador, independientemente del estado clínico en el momento (ciegas), con el mismo material (equipo de RMN y software para espectroscopía) y método. El presente estudio representa un seguimiento en las perspectivas ya reportadas por otros autores como Konstantakopoulos y colaboradores quienes en su revisión del 2015, sobre tratamientos para trastorno bipolar en fases tempranas, postulan en cuanto al inositol que la vía de la inhibición de la inositol monofosfatasa es un blanco terapéutico prometedor, pero que hacían falta estudios de investigación para demostrar su efectividad (Konstantakopoulos, Dimitrakopoulos, & Michalopoulou, 2015). Cabe mencionar que la dosis de 4 a 12 gr por día fue bien tolerada teniendo como principal efecto secundario aumento en la peristalsis, siendo tolerable, lo cual sustenta lo ya anteriormente reportado en un estudio reciente donde el

inositol causó malestar gastrointestinal marginalmente comparado con placebo ($p = 0.06$) (Mukai et al., 2014).

Mediante la clinimetría empleada observamos mejoría de la depresión con inositol oral ($p < .05$) en las diferentes escalas de evaluación de la depresión empleadas en este estudio. Así Pellet y Col (1986) que comunican cifras de mejoría del 50 % para el total de depresiones bipolares, 2,5% para los episodios con melancolía y 45% para las distimias. (Ellos midieron)Sin embargo esta mejoría clínica no presentó correlaciones significativas los cambios de mioinositol cerebral después de 6 semanas de tratamiento. En un estudio previo por Moore y cols. también demostraron cambios en la severidad de la depresión medida con la escala de clasificación de severidad de depresión de Hamilton, disminuyendo el puntaje. Este estudio demuestra que la administración de inositol reduce el puntaje de la escala de depresión de Hamilton, MADRS, e ICG-S y su consecuente clasificación de severidad de depresión, en pacientes bipolares con episodio depresivo, en comparación con los sujetos controles sanos que igualmente recibieron la intervención de inositol vía oral. Sin embargo, aunque la mejoría clínica es aguda, no se asoció en nuestro estudio con los cambios de concentración de mionositol cerebral, al respecto Moore y colaboradores sugieren que la reducción temprana de mioinositol el lóbulo temporal por litio sin efecto clínico podría dar lugar a una cascada de señales y expresión secundaria de genes.

Con lo que respecta a las pruebas neuropsicológicas en nuestro estudio, los pacientes con trastorno bipolar en depresión mostraron diferencias en la velocidad de procesamiento, el control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva. El mayor rendimiento en

pacientes con TB en orden de ejecución y fluidez fonológica podría estar relacionado con la impulsividad y las diferencias en la memoria verbal asociadas con el componente ejecutivo del recuerdo libre. Se constató una diferencia negativa para los pacientes en relación a los controles en la prueba de inteligencia WAIS-IV, lo cual congruente con la literatura científica donde ya es bien descrito por Martínez-Arán y colaboradores quienes han reportado ciertos déficits o deterioros cognitivos, incluso en estados de remisión del trastorno bipolar, sin embargo es necesario apuntalar que el 88% de los controles tienen un grado de escolaridad de posgrado, lo cual debe ser considerado. Igualmente acorde con la evidencia científica se puede destacar que las subpruebas más afectadas fueron las concernientes a función ejecutiva como ya ha sido reportado por Roger y su equipo de trabajo. Por lo anterior se propone para una futura investigación sobre esta misma línea, poder parear en la mayor medida de lo posible las características sociodemográficas de las muestras comparadas, lo cual ha sido una de las limitantes del presente estudio por la dificultad para reclutar a los sujetos de estudio.

En cuanto a la función neurocognitiva, la literatura científica nos señala que parece haber una reducción pequeña a moderada en CI y función neurocognitiva general durante todas las fases de la enfermedad; sin embargo, el CI premórbido y la función neurocognitiva general parece estar intacta. En nuestra muestra los sujetos sanos obtuvieron puntuaciones mayores en la prueba de inteligencia WAIS, pero cabe señalar que éstos contaban todos con estudios de posgrado, lo cual puede ser un sesgo al momento de comparar el CI con los pacientes quienes su nivel de estudios era menor. Se ha reportado que los pacientes bipolares presentan deficiencias en la memoria

verbal, la atención y las funciones ejecutivas tienden a estar presentes durante y después del primer episodio, lo cual fue constatado en nuestra muestra analizada.

Los déficits cognitivos generalmente aumentan a lo largo de la enfermedad. Los grados más altos de lesión se correlacionan con el número de episodios maníacos previos y las hospitalizaciones, y con la presencia de síntomas psicóticos, estas variables no fueron sujetas a estudio en nuestro análisis, por lo cual se propone realizar en futuras investigaciones una acuciosa anamnesis de el número de episodios maniacos, depresivos, hospitalizaciones y años de padecer el trastorno y correlacionarlo con estas mismas pruebas neurocognitivas expuestas.

El tema central de nuestro estudio lo constituye la sensibilidad al cambio de los niveles de mioinositol cerebral por espectroscopia por RMN, tras la toma de inositol oral a dosis de 12 grs./día por seis semanas en pacientes bipolares con sintomatología depresiva moderada. El plazo de mediciones de mioinositol cerebral fue más amplio que el reportado por Treviño y colaboradores. Al respecto es importante retomar lo encontrado por Moore y cols. (Am J Psychiatry 1999), en su metodología donde se llevó a cabo mediciones igualmente a largo plazo, encontrando cambios en los niveles de mioinositol cerebral con significancia estadística sobre todo en corteza frontal derecha tras administrar litio, y persistiendo los cambios con el tratamiento crónico; la tendencia en nuestro estudio muestra significancia en una zona de corteza prefrontal y de tálamo. En correlación con las pruebas neuropsicológicas donde se muestra deterioro cognitivo en relación con los controles, se ha encontrado que en lesiones de tálamo derecho se presenta heminegligencia y anosognosia en 20% y 30% respectivamente (Betolaza,

2016). En cuanto a las demás áreas cerebrales evaluadas la mayoría mostró un aumento en las concentraciones de mioinositol que tal vez adquiriría una significancia estadística si se amplía la muestra.

Capítulo IX

ANEXOS

ANEXOS

Tabla 1. Género

Género		GRUPO		p
		PACIENTES	CONTROL	
F		62.5%	50.0%	>0.05
M		37.5%	50.0%	>0.05

Gráfico 1. Edad promedio

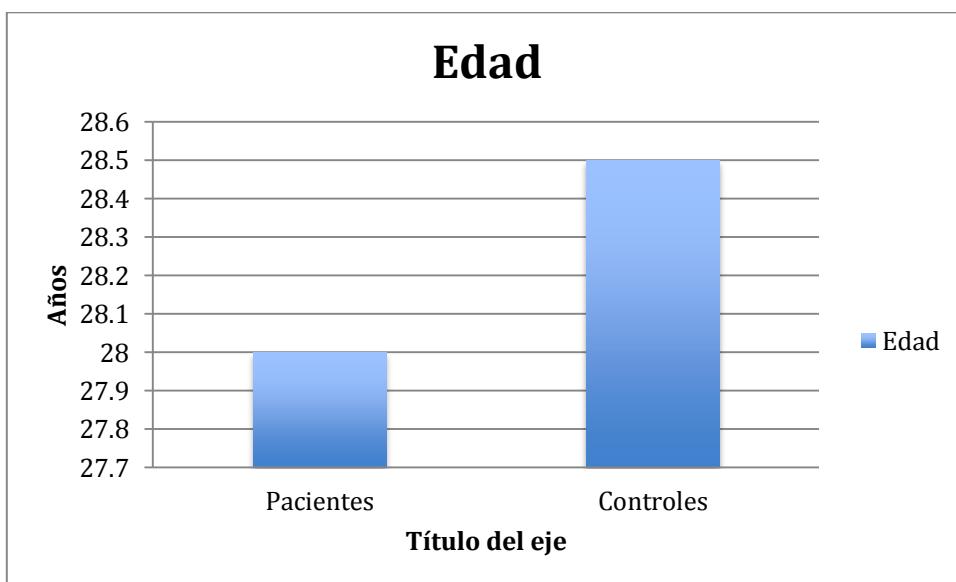


Tabla 2. Resultados de clinimetría

	t	p
MDRS BASAL – MDRS V7	1.507	0.175
Hamilton BASAL – Hamilton V7	1.488	0.180
Beck BASAL – Beck V7	1.000	0.351
Q-LES-Q-SF BASAL – Q-LES-Q-SF V7	-1.178	0.277
Sheehan Basal 1 – Sheehan basal 2	-1.528	0.170

Inv. Aut. BASAL – Inv. Aut. V7	2.030	0.082
MDRS BASAL – MDRS V7	4.737	0.002
Hamilton BASAL – Hamilton V7	3.617	0.009
Beck BASAL – Beck V7	4.578	0.003
Q-LES-Q-SF BASAL – Q-LES-Q-SF V7	-2.080	0.076
Sheehan Basal 1 – Sheehan basal 2	-0.382	0.714
Inv. Aut. BASAL – Inv. Aut. V7	1.789	0.117
Mania de Young Basal – Mania de Young V7	-0.592	0.573
CGI-SEV BASAL – CGI-SEV V7	3.347	0.012
CGI-MEJ BASAL – CGI-MEJ V7	9.354	0.000
basal 3 – final 1	2.646	0.033
basal 3 – final 2	2.400	0.047
basal 3 – final 3	3.310	0.013
final 1 – final 2	0.552	0.598
final 1 – final 3	1.080	0.316
final 2 – final 3	0.798	0.451
WPAI-BD BASAL – WPAI-BD V7	2.830	0.025

Tabla 3. Resultados de espectroscopía por resonancia magnética previo a intervención.

GRUPOS		Media	Desviación estándar	t	p	
PRE	1	CASO	0.4650	0.37138	0.170	0.868
		CONTROL	0.3752	1.44902		
	2	CASO	-0.0348	1.24301	1.125	0.286
		CONTROL	-1.1120	2.40611		
	3	CASO	0.2452	0.12771	1.918	0.076
		CONTROL	0.1337	0.10364		
	4	CASO	-0.0428	0.59141	-0.696	0.498
		CONTROL	0.1055	0.11561		
	5	CASO	0.2879	0.22745	1.456	0.168
		CONTROL	-0.1256	0.77048		
	6	CASO	0.3220	0.14934	0.080	0.938
		CONTROL	0.3118	0.30857		
	7	CASO	0.2401	0.18790	0.760	0.460
		CONTROL	0.0908	0.52314		
	8	CASO	0.3259	0.28240	0.426	0.677
		CONTROL	0.2767	0.16384		
	9	CASO	0.1007	0.68020	-0.325	0.750
		CONTROL	0.1810	0.15864		
	10	CASO	0.3223	3.15302	-0.483	0.637

		CONTROL	0.8875	1.00951		
	11	CASO	-0.6202	2.55883	-1.578	0.155
		CONTROL	0.8385	0.53650		
	12	CASO	1.0744	2.04014	0.897	0.385
		CONTROL	0.4193	0.32922		
	13	CASO	1.3213	3.07052	1.034	0.319
		CONTROL	0.0712	1.50811		
	14	CASO	1.2773	5.69202	-0.072	0.943
		CONTROL	1.5680	9.17436		
	15	CASO	0.3265	0.64711	-0.850	0.411
		CONTROL	0.5486	0.25269		
	16	CASO	-2.0328	6.91349	-1.008	0.351
		CONTROL	0.6284	1.08690		
	17	CASO	1.1710	1.16480	-0.080	0.938
		CONTROL	1.2468	2.25361		
	18	CASO	0.7252	2.60303	-0.932	0.367
		CONTROL	2.0166	2.93073		
	19	CASO	-0.0245	1.27085	-0.340	0.739
		CONTROL	0.2337	1.61788		

Tabla 4. Resultados de espectroscopía por resonancia magnética posterior a intervención.

GRUPOS		Media	Desviación estándar	t	p	
POS	1	CASO	0.2319	1.02430	-0.557	0.587
		CONTROL	0.4601	0.54320		
	2	CASO	0.7349	1.02082	1.226	0.240
		CONTROL	0.1946	0.71545		
	3	CASO	0.9172	1.04176	1.710	0.124
		CONTROL	0.2576	0.32434		
	4	CASO	0.3979	0.31917	2.200	0.045
		CONTROL	0.1432	0.07301		
	5	CASO	0.2925	0.40029	-0.884	0.392
		CONTROL	1.0557	2.40802		
	6	CASO	0.3743	0.22701	1.591	0.134
		CONTROL	-0.1710	0.94256		
	7	CASO	0.3745	0.57622	0.568	0.579
		CONTROL	0.2526	0.19237		
	8	CASO	0.5188	0.52545	1.348	0.220
		CONTROL	0.2407	0.15721		
	9	CASO	0.3118	0.29833	1.347	0.201

		CONTROL	0.1575	0.12090		
	10	CASO	-0.2126	2.18351	-0.601	0.557
		CONTROL	0.2819	0.79990		
	11	CASO	6.1097	14.21314	1.163	0.283
		CONTROL	0.2599	0.68895		
	12	CASO	7.0372	17.40751	0.988	0.340
		CONTROL	0.9298	1.72708		
	13	CASO	4.6716	8.67241	1.433	0.195
		CONTROL	0.2709	0.47674		
	14	CASO	-3.2816	11.39150	-1.244	0.234
		CONTROL	6.0117	17.78962		
	15	CASO	1.1751	1.48974	2.241	0.045
		CONTROL	-0.2292	0.85062		
	16	CASO	3.7788	12.40910	0.874	0.397
		CONTROL	-0.2065	3.52618		
	17	CASO	-3.1918	8.18478	-1.116	0.300
		CONTROL	0.0599	0.98877		
	18	CASO	1.3646	5.32439	0.629	0.540
		CONTROL	0.1806	0.16948		
	19	CASO	6.5267	13.06753	1.299	0.241
		CONTROL	0.0948	1.02412		

Tabla 5. Pruebas Neuropsicológicas WAIS

WAIS	t	p
comprensión verbal	-1.577	0.134
razonam. Perceptivo	-1.066	0.302
memoria de trabajo	-1.752	0.099
velocidad de procesamiento	-3.044	0.008
escala total	-2.230	0.040
ICV	-1.602	0.129
IRP	-1.055	0.307
IMT	-1.778	0.094
IVP	-3.020	0.008

CIT	-2.257	0.038

Tabla 6. Pruebas Neupsicológicas

	t	p
JLO	-0.369	0.718
REY C	-0.158	0.876
REY T	-1.151	0.269
REY M	-0.894	0.386
RI-A1	-2.215	0.044
RI-A5	-1.134	0.276
RI-AT	-1.825	0.089
RI-B	-0.268	0.793
RL-CP	-1.728	0.106
RCL-CP	-1.986	0.067
RL-LP	-2.225	0.043
RCL-LP	-2.326	0.036
Recon	-0.659	0.521
FP	0.727	0.479
P	-0.838	0.416
I-RL	-0.072	0.944
I-RCL	-0.697	0.497
CEO	-2.553	0.023

MVC	-1.270	0.225
MVCt	-0.401	0.694
DD	-0.454	0.657
DI	-1.917	0.077
TR	-2.216	0.044
TA	-2.515	0.025
O	-0.161	0.874
C	-2.854	0.013
TOT	-2.720	0.017
CON	-2.721	0.017
VAR	-0.472	0.644
A	-0.271	0.790
B	-1.595	0.133
S	-0.342	0.738
T	0.193	0.850
SD	0.590	0.565
TD	1.515	0.152
SI	-0.079	0.938
TI	-0.347	0.733
A	-0.317	0.756
P	2.344	0.034
P	-0.080	0.937
C	-1.056	0.309

I	-2.720	0.017
C	-1.145	0.271
M	0.597	0.560
IT	-0.232	0.820
ET	-0.307	0.764
TT	-0.070	0.945
TV	0.551	0.590
RV	-1.964	0.070
%TE	-1.571	0.138
%P	-2.201	0.045
%C+	-1.100	0.290

Tabla 7. **Efectos adversos**

		GRUPO		p
		PACIENTES	CONTROL	
Fatiga	AUSENTE	87.5%	100.0%	>0.05
	PRESENTE	12.5%	0.0%	>0.05
somnolencia	AUSENTE	87.5%	100.0%	>0.05
	PRESENTE	12.5%	0.0%	>0.05
mareo	AUSENTE	87.5%	100.0%	>0.05
	PRESENTE	12.5%	0.0%	>0.05
diarrea	AUSENTE	50.0%	75.0%	>0.05
	PRESENTE	50.0%	25.0%	>0.05
peristalsis aumentada	AUSENTE	87.5%	25.0%	0.012
	PRESENTE	12.5%	75.0%	0.012
cólicos	AUSENTE	87.5%	100.0%	>0.05
	PRESENTE	12.5%	0.0%	>0.05
náusea	AUSENTE	87.5%	100.0%	>0.05
	PRESENTE	12.5%	0.0%	>0.05

hiporexia	AUSENTE	75.0%	87.5%	>0.05
	PRESENTE	25.0%	12.5%	>0.05
hipomanía	AUSENTE	87.5%	100.0%	>0.05
	PRESENTE	12.5%	0.0%	>0.05

Tabla 7.5

Peristalsis aumentada	Chi2	6.349
	df	1
	p	0.012

	Reclutamiento	Basal	Semana 1	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8 o final
	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7
Consentimiento informado	X						
Criterios de inclusión y exclusión	X	X					
Historia clínica	X						
Exploración física y neurológica	X						
Signos vitales y antropometría	X	X	X	X	X	X	X
Clinimetría	X	X	X	X	X	X	X
Pruebas neuropsicológicas		X					
Resonancia	X					X	

magnética con Espectroscopía							
Inositol		X	X	X	X		
Eventos adversos	X	X	X	X	X	X	X

Tabla 8. Cronograma de actividades

Gráfico 2. Escalas de evaluación de pacientes

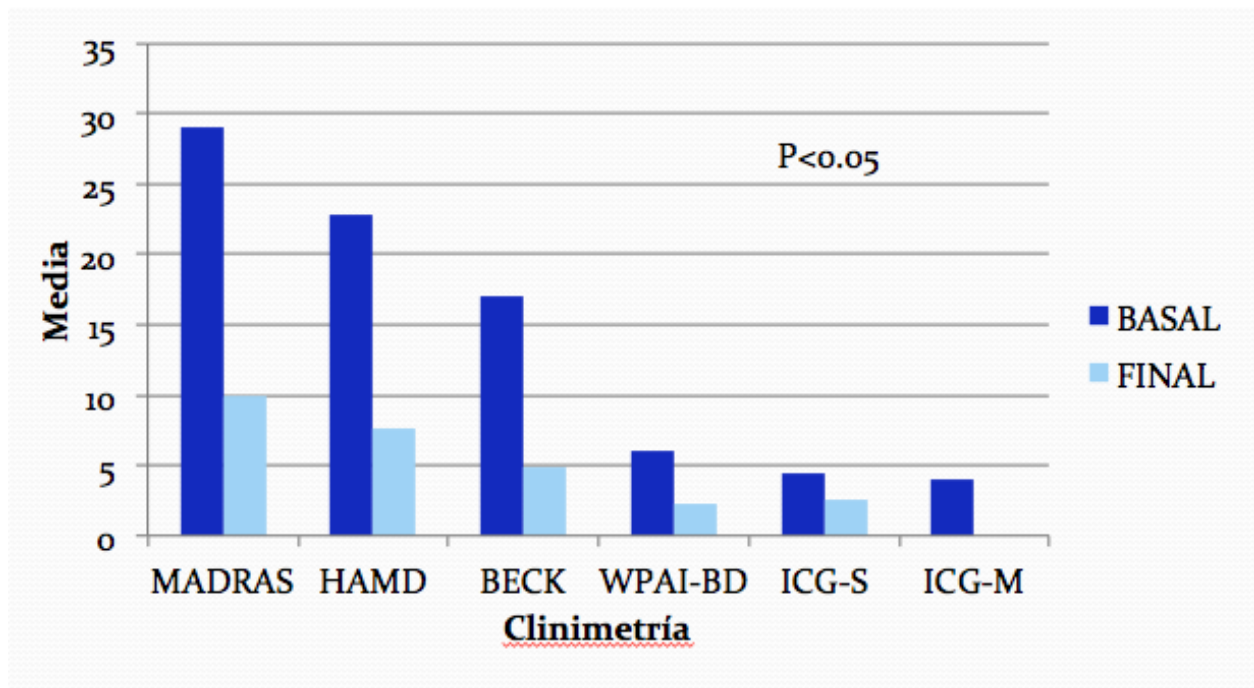


Gráfico 3. Diferencia entre pacientes y controles luego de 6 semanas de tratamiento con inositol oral. Mionositol detectado por espectroscopía ERM.

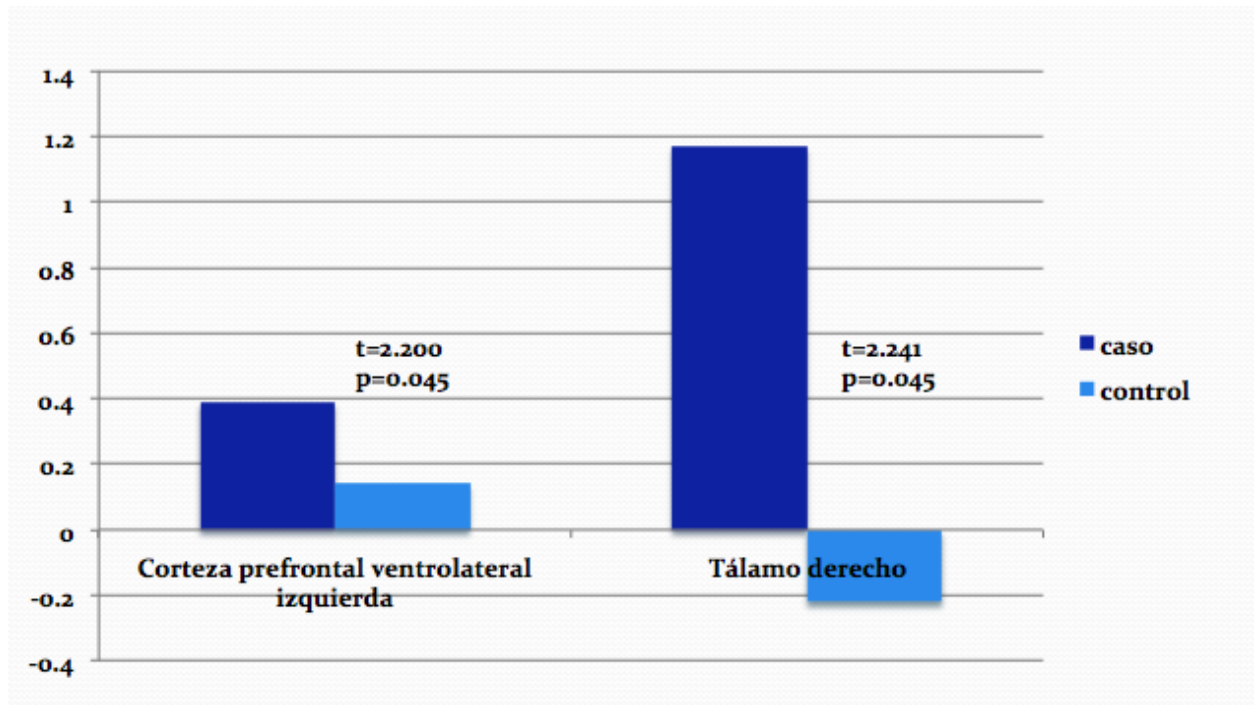


Gráfico 4. Pruebas Neuropsicológicas

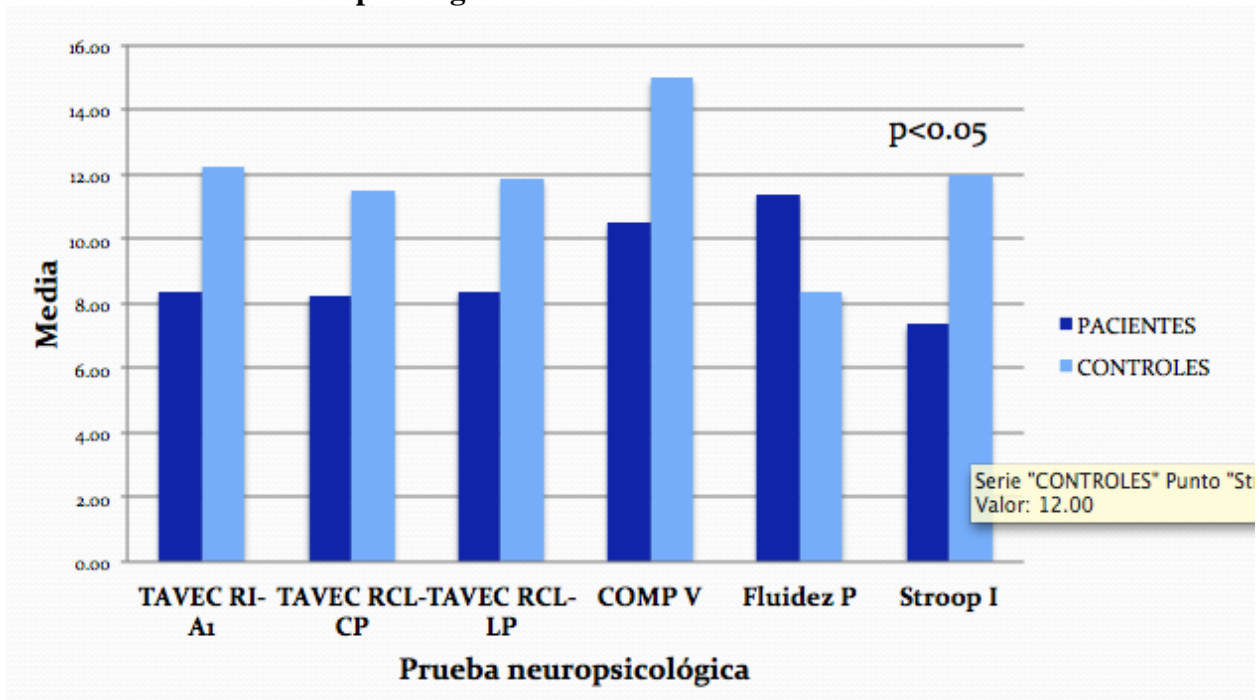


Gráfico 5. Pruebas Neuropsicológicas 2

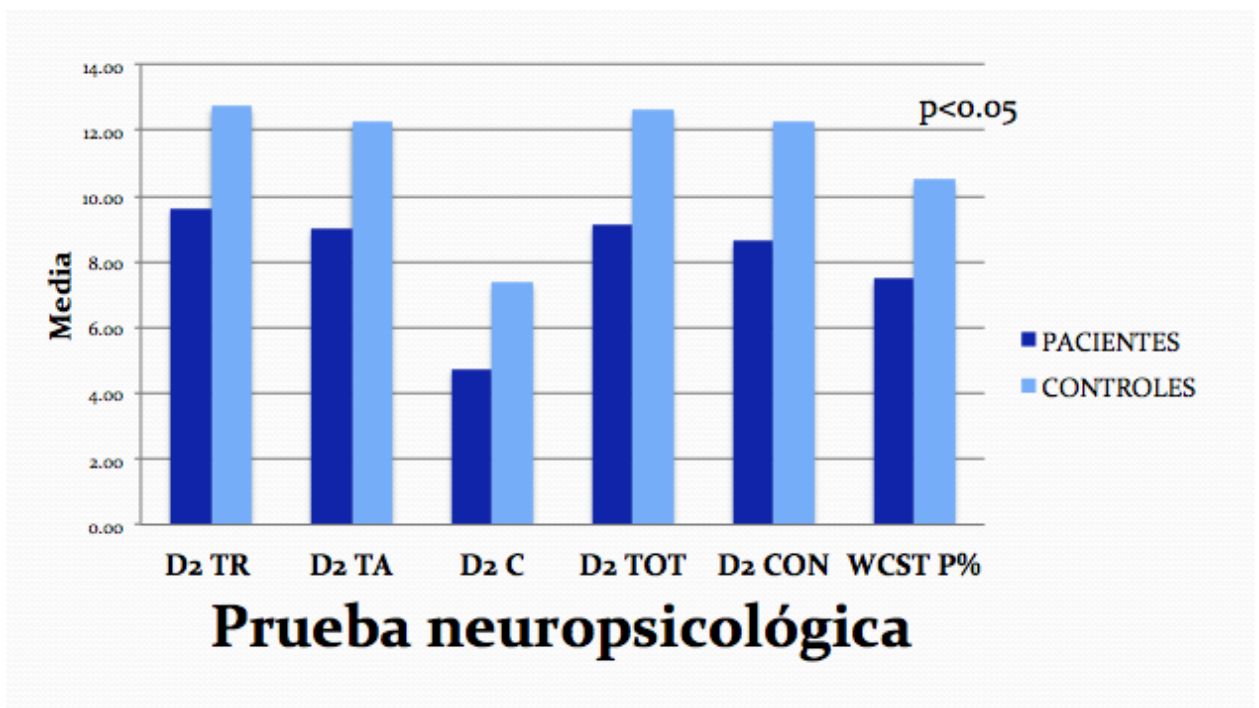
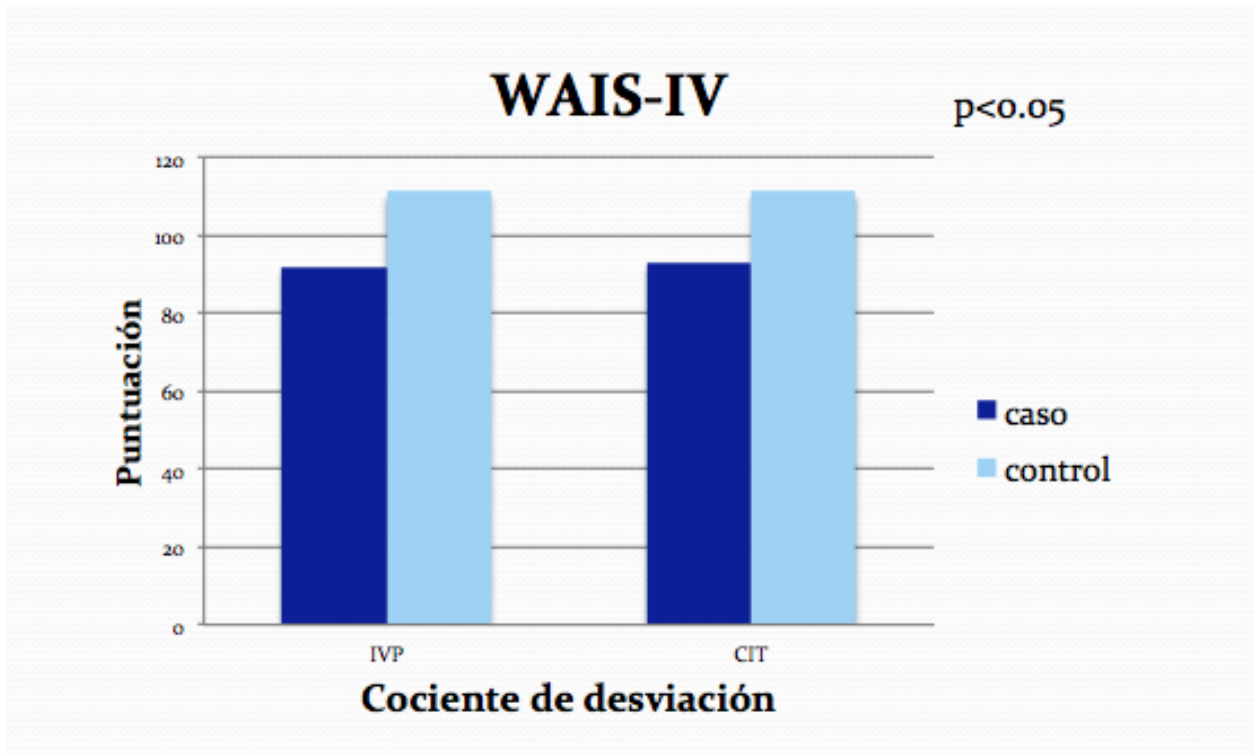


Gráfico 5. WAIS-IV



Capítulo IX

BIBLIOGRAFÍA

Aisen AM, Chenevert TL. MR spectroscopy: clinical perspective. *Radiology* 1989;173: 593-99.

Allison JH, Stewart MA. Reduced brain inositol in lithium-treated rats. *Nature - New Biology* 1971;233(43):267-8. 72051635.

Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud P, Mallet JJ, Sappey-Marini D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain :Proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR* 2001;22:119-127.

Barkai AI, Dunner DL, Gross HA, Mayo P, Fieve RR. Reduced myo-inositol levels in cerebrospinal fluid from patients with affective disorder. *Biological Psychiatry* 1978;13(1):65-72. 78104254.

Belmaker RH. Controlled trials of inositol in psychiatry. XXIst Collegium Internationale Neuro-psychofarmacologicum, Glasgow, Scotland, 12th-16th July. 1998.

Belmaker RH, Levine JA, Kofman O. Inositol - a novel augmentation for mood disorders. 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, Ontario, Canada. 30th May-4th June. 1998.

Benjamin J, Agam G, Levine J, Bersudsky Y, Kofman O, Belmaker RH. Inositol treatment in psychiatry. *Psychopharmacology Bulletin* 1995;31(1):167-75. 7675981.

Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud P, Mallet JJ, Sappey-Marini D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain :Proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR* 2001;22:119-127.

Castillo M, Kwok L, Mukherji S. Clinical application of proton MR spectroscopy. *AJNR* 1996;17:1-15.

Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Mallinger AG, Hardan A, Vagnucci A et al. Inositol as an add-on treatment for bipolar depression. *Bipolar Disorders* 2000;2(1):47-55. 11254020.

Cohen H, Kotler M, Kaplan Z, Matar MA, Kofman O, Belmaker RH. Inositol has behavioral effects with adaptation after chronic administration. *J Neural Transm. Australia.* (1997) 104:299-305

Cox J. Development and application of in vivo clinical magnetic resonance spectroscopy. *Prog Biophys Mol Biol.* 1996;65:45-81.

Davanzo P, Thomas AT, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M, McCracken J. Decreased Anterior Cingulate Myo-inositol/Creatine Spectroscopy Resonance with Lithium Treatment in Children with Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* (2001) 24, 359–369.

Einat. H. Karbovski. J. Korik. D. Tsalah,R.H. Belmaker. Inositol reduces depressive-like behaviors in two different animal models of depression. *Psychopharmacology* (1999) 144:158–162.

Einat H, Shaldubina A, Belmaker RH. Epi-inositol: A potential antidepressant. *Drug Development Research* 2000;50(3-4):309-15. 2000356172.

Einat H, Belmaker RH. The effects of inositol treatment in animal models of psychiatric disorders. *Journal of Affective Disorders* 2001;62(1-2):113-21. 21101533.

Elizur A, Kofman O, Belmaker RH. Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression *Am J Psychiatry* 1995;152:792-794, American Psychiatric Association.

Eickholt BJ, Effects of Valproic Acid Derivatives on Inositol Trisphosphate Depletion, Teratogenicity, Glycogen Synthase Kinase-3_Inhibition, and Viral Replication: A Screening Approach for New Bipolar Disorder Drugs Derived from the Valproic Acid Core Structure.

MOLECULAR PHARMACOLOGY Vol. 67, No.5. p.p.1426. 2005 Printed in U.S.A.

Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM: Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1537–1547

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB: The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530–537

Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Young TL: A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. *Bipolar Disord* 2004; 6:61–66

Katota T, Horinoudri T, Kuroda Ch. Development and aging of the cerebrum :assessment with proton MR spectroscopy. *AJNR* 2001;22:128-135.

Barak, Y., Levine, J., Glasman, A., Elizur, A., & Belmaker, R. H. (1996). Inositol treatment of alzheimer's disease: A double blind, cross-over placebo controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 20(4), 729–735. [http://doi.org/10.1016/0278-5846\(96\)00043-7](http://doi.org/10.1016/0278-5846(96)00043-7)

Betolaza, S. (2016). Thalamic lesions: a semiological challenge. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*.

Celentano, C., Matarrelli, B., Mattei, P. A., Pavone, G., Vitacolonna, E., & Liberati, M. (2016). Myo-Inositol Supplementation to Prevent Gestational Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports*, 16(3), 30. <http://doi.org/10.1007/s11892-016-0726-6>

Konstantakopoulos, G., Dimitrakopoulos, S., & Michalopoulou, P. G. (2015). Drugs under early investigation for the treatment of bipolar disorder. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 24(4), 477–490. <http://doi.org/10.1517/13543784.2015.1019061>

Mukai, T., Kishi, T., Matsuda, Y., & Iwata, N. (2014). A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 29(1), 55–63. <http://doi.org/10.1002/hup.2369>

Santamaria, A., Di Benedetto, A., Petrella, E., Pintaudi, B., Corrado, F., D'Anna, R., ... Facchinetti, F. (2015). Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(19), 1–4. <http://doi.org/10.3109/14767058.2015.1121478>

Silverstone, P. H., McGrath, B. M., & Kim, H. (2005). Bipolar disorder and myo-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings. *Bipolar Disorders*, 7(1), 1–10. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00174.x>

Sundkvist, G., Dahlin, L. B., Nilsson, H., Eriksson, K. F., Lindgärde, F., Rosén, I., ... Greene, D. A. (2000). Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 17(4), 259–68. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821291>

Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., ... Trevor Young, L. (2013). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. <http://doi.org/10.1111/bdi.12025>

Kofman O, Belmaker RH. Ziskind-Somerfeld Research Award 1993. Biochemical, behavioral, and clinical studies of the role of inositol in lithium treatment and depression. *Biol Psychiatry* 1993;34(12):839-52. 94154087.

Levine J, Rapaport A, Lev L, Bersudsky Y, Kofman O, Belmaker RH et al. Inositol treatment raises CSF inositol levels. *Brain Research* 1993;627(1):168-70. 94123095.

Levine J, Barak Y, Gonzalves M, Szor H, Elizur A, Kofman O et al. Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression. *American Journal of Psychiatry* 1995;152(5):792-4. 7726322.

Levine J, Barak Y, Kofman O, Belmaker RH. Follow-up and relapse analysis of an inositol study of depression. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 1995;32(1):14-21. 7622343.

Levine J, Pomerantz T, Stier S, Belmaker RH. Lack of effect of 6 g inositol treatment of post-ECT cognitive function in humans. *Journal of Psychiatric Research* 1995;29(6):487-9. 8642546.

Levine J. Controlled trials of inositol in psychiatry. *European Neuropsychopharmacology* 1997;7(2):147-55. 9169302.

Levine J, Sheckman T, Lefkifker E, Horesh N, Shapiro J, Agam G et al. Inositol may reverse lithium-induced polydipsia but not polyuria. *Human Psychopharmacology* 1997;12:459-65.

Levine J, Mishori A, Susnosky M, Martin M, Belmaker RH. Combination of inositol and serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. *Biological Psychiatry* 1999;45(3):270-3. 10023500.

Martínez-Arán, A; Vieta, E; Reinares, M; Colom, F; Torrent, C; Sánchez-Moreno, J; Benabarre, A; Goikolea, JM; Comes, M; Salamero, M (Febrero de 2004), «Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder, *American Journal of Psychiatry* **161** (2): 262-270

Michaelis T, Merboldt KD, Bruhn H, Hönicke W, Frahm J. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology* 1993; 187: 219-27.

Minoshima S, Giordani B, Berent S., Frey KA, Fuster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42:85-94.

Nemets B, Fux M, Levine J, Belmaker RH. Combination of antidepressant drugs: The case of inositol. *Human Psychopharmacology* 2001;16(1):37-43. 2001103564.

Nemets B, Levine J, Mishori A, Belmaker RH. Combination of inositol and serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. XX1st Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Glasgow, Scotland, 12th-16th July. 1998.

Nemets B, Mishory A, Levine J, Belmaker RH. Inositol addition does not improve depression in SSRI treatment failures. *Journal of Neural Transmission* 1999;106(7-8):795-8. 10907738.

Perez-Gómez, M, Junqué C, Mercader J M, Berenguer J. Aplicaciones de la espectroscopia por resonancia magnética en el estudio de la patología cerebral. *Rev Neurol* 2000 ;30(2):155-160.

Prien RF, Klett CJ, Caffey EM: Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes: a comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29:420-42

Provencher SW. Estimation of metabolite concentration from localized in vivo Proton NMR Spectra. *Magn Reson Med*.1993;30:672-679.

Ricci R,Barbarella G, Musi P Boldrini P, Trevisan P, Basaglia N. Localized proton MR spectroscopy of brain metabolim changes in vegetative patients. *Neuroradiology* 1997; 39: 313-9.

Roger S. McIntyre, MD, Joanna K. Soczynska, and Jakub Konarski (octubre de 2006). «Bipolar Disorder: Defining Remission and Selecting Treatment». *Psychiatric Times*. XXIII (11)..

Rudkin T, Arnold D. Proton magnetic resonance spectroscopy for diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch of Neurol* ,1999;56(88):919-26

Shimon H, Agam G, Belmaker RH, Hyde TM, Kleinman JE. Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 1997;154(8):1148-50. 97390548.

Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, Crismon ML, Ketter TA, Sachs GS, Swann AC: The Texas Implementation of Medication Algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:870-886

Taylor MJ, Wilder H, Bhagwagar Z, Geddes J. Inositol para trastornos depresivos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Tsitsipa, Eirini; Fountoulakis, Konstantinos N. (1 December 2015), "The Neurocognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review of Data", *Annals of General Psychiatry*.

Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005; 3(suppl 7):5-69

Yuli Bersudsky, MD, PhD, Haim Einat, PhD, Ziva Stahl, MSc, and Robert H. Belmaker MD. Epi-Inositol and Inositol Depletion. Two New Treatment Approaches in Affective Disorder. *Current Psychiatry Reports*. Israel.1999, 1:141-147

Capítulo X

RESUMEN BIOGRÁFICO

La Dra. Alejandra Cabello Arreola es originaria y residente de Monterrey, NL, donde ha realizado sus estudios de pregrado y de posgrado, ambos en la Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario "José Eleuterio González". Su interés es en el área de trastorno afectivos, mismo interés que le llevó a realizar la presente investigación a manera de tesis.

JUSTIFICACION FINANCIERA

El monto mayor del presupuesto corresponde al costo por RMN con espectroscopía. El costo de 2750 pesos por paciente (dos RMN) obedece a un convenio con el Centro de Radiodiagnóstico S.C. (Dr. Alfonso Gil). El costo habitual por una RMN con espectroscopia es de 6000.00 pesos.

La IRM con espectroscopía y el montaje de la técnica necesaria para el estudio ha sido ya realizada con dicho Centro de Radiodiagnóstico.

El estudio cuenta con un financiamiento del PAYCID, y apoyo financiero del INFOSAME.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética para estudios de Investigación de la Facultad de Medicina del Hospital Universitario, Dr. José Eleuterio Gonzalez UANL.