



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrados



Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”

***“CAMBIOS EN EL PUNTAJE DE LA ESCALA BREVE DE EVALUACION
PSIQUIÁTRICA (BPRS) EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA EN
TRATAMIENTO CON CLOZAPINA”***

Presenta La Tesis para Obtener el Diploma de Especialista en Psiquiatría

Dra. Mara Luz Cortés Sosa

Dr. Fernando Corona Hernández
Asesor Teórico

Dr. Pablo Vera Flores
Asesor Metodológico



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

La vida está llena de retos, lograr superarlos supone esfuerzo y muchos sacrificios, por eso agradezco a quienes estuvieron siempre a mi lado, siendo el apoyo incondicional y dándome todo el amor que alguien pueda necesitar.

Gracias a mi esposo, Alejandro, quien es el motor de vida que me impulsa siempre a ser la mejor versión de mí, has sido y será el factor más importante en mi realización en todos los aspectos, ha estado a mi lado incluso en los momentos y situaciones más inesperadas y difíciles, me ha acompañado y escuchado día con día dándome la tranquilidad, confianza, seguridad y amor que necesitaba en cada momento. En él, tengo el espejo en el que deseo reflejarme, pues sus innumerables virtudes, su pasión desmedida y su inmenso corazón me llevan a admirarlo y amarlo cada día más.

Gracias a mi madre, quien con un amor inagotable e indescriptible me ha enseñado que lo imposible no existe, que el trabajo, la perseverancia y el amor hacia los demás y hacia mí misma me pueden llevar a superar todas mis limitaciones.

Gracias a mi padre, que sin duda es quien asentó, con amor y dedicación, los cimientos para la construcción de mi vida académica y profesional, me enseña todos los días que la responsabilidad, la pasión y el deseo de ser mejor pueden llevarte a superar todos los obstáculos.

Agradezco a mi hermano Jorge Ignacio, porque su presencia, ejemplo, cariño y amor han dado una motivación diaria, te admiro, te amo incondicional e infinitamente, gracias por ser y estar a mi lado.

Gracias a mis asesores que con paciencia y dedicación me enseñaron a dar ese extra en todo momento, ir más allá por el bien del paciente y nunca darme por vencida. Dr. Pablo Vera Flores, gracias por su paciencia inquebrantable y todas las enseñanzas.

Para el resto de mi familia y mis amigos, quienes siempre estuvieron presentes en el desarrollo de todos mis proyectos y en especial de esta tesis, gracias, por siempre apoyarme y darme la confianza de saber que lo podría lograr, los atesoro y los llevo en mi alma y corazón.

ÍNDICE

Agradecimientos	II
Lista de tablas, gráficas	IV
Abreviaturas	V
Resumen	VI
1 Introducción	8
2 Marco teórico	9
2.1 Antecedentes	14
3 Método	18
3.1 Justificación	18
3.2 Planteamiento del problema	18
3.3 Pregunta de investigación	19
3.4 Objetivos	20
3.5 Hipótesis	20
3.6 Variables	21
3.7 Muestreo	21
3.8 Sujetos	22
3.9 Criterios de selección	22
3.10 Tipo de estudio	23
3.11 Instrumentos de medición	23
3.12 Procedimiento	24
3.13 Consideraciones bioéticas	28
4 Análisis estadístico	31
5 Resultados	33
6 Discusión	45
7 Conclusiones	48
7.1 Alcances y limitaciones	49
8 Referencias bibliográficas	50
9 Anexos	52

LISTA DE TABLAS, GRÁFICAS Y ABREVIATURAS

Tabla 1. Tabla de variables	Página 21
Tabla 2. Costos y materiales	Página 27
Tabla 3. Comparación de la dosis de clozapina y puntaje de BPRS al inicio y 3 meses posterior	Página 42
Tabla 4. Análisis multivariado a través de regresión lineal múltiple sobre los factores que impactan en la disminución del puntaje BPRS	Página 44
Tabla 5. Cronograma de actividades	Página 52
Gráfica 1. Gráfica factores causales	Página 10
Gráfica 2. Gráfica de grupo etario de inicio de la enfermedad	Página 11
Gráfica 3. Frecuencia de presentación acorde a sexo	Página 33
Gráfica 4. Frecuencias por grupos etarios	Página 34
Gráfica 5. Diagnostico acorde a CIE 10	Página 35
Gráfica 6. Frecuencias de Diagnostico de Esquizofrenia	Página 36
Grafica 7. Dosis de clozapina indicada a la valoración inicial	Página 37
Grafica 8. Puntajes obtenidos en primera aplicación de BPRS	Página 38
Grafica 9. Dosis de clozapina indicada en segunda aplicación	Página 39
Grafica 10. Puntajes obtenidos en segunda aplicación de BPRS	Página 40
Gráfica 11. Diferencias en los puntajes entre BPRS inicial y BPRS a los 3 meses.	Página 41
Gráfica12. Correlación de la diferencia del puntaje de BPRS con la dosis de clozapina al inicio y su incremento durante el seguimiento.	Página 43

Abreviaturas

BPRS – Breve Escala de Evaluación Psiquiátrica

HPFBA – Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

SNC – Sistema Nervioso Central

GABA – Acido gamma-aminobutírico

RESUMEN

La esquizofrenia es una etiología común de sintomatología psicótica, frecuentemente requiriendo tratamiento con clozapina, para disminuir o remitir la psicopatología. Por esta razón se han creado escalas, que evalúan la gravedad de la psicopatología de la enfermedad como la escala Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

En este estudio se aplicó escala BPRS en el periodo entre mayo de 2018 y febrero de 2019, con el objetivo de valorar si existen cambios en la intensidad de psicopatología a lo largo de 3 meses.

Material y métodos: De muestra inicial de 50 pacientes se aplicó escala BPRS en primera valoración posterior al inicio de tratamiento con clozapina, reaplicandose escala BPRS a los 3 meses de tratamiento.

Resultados: La información fue sometida a análisis estadístico incluyendo medidas de tendencia central, prueba de T pareada de Student para establecer diferencia de medias, coeficiente de correlación de Spearman con la finalidad de determinar direccionalidad del efecto entre dosis de clozapina como monoterapia y la intensidad de la sintomatología psicótica medida con BPRS, observándose una disminución en los puntajes de la escala aplicada al aumento de la dosis de clozapina, posteriormente se realizó análisis multivariado a través de regresión lineal múltiple demostrando que el incremento de la dosis de clozapina y la escolaridad tuvieron impacto sobre la disminución del puntaje BPRS independientemente sobre la edad, sexo y dosis inicial de clozapina.

Existe una marcada tendencia a obtener mejores resultados, con el paso del tiempo en tratamientos con clozapina en relación a la disminución de puntajes de BPRS.

PALABRAS CLAVE: *esquizofrenia, escala BPRS, Clozapina.*

1. INTRODUCCIÓN

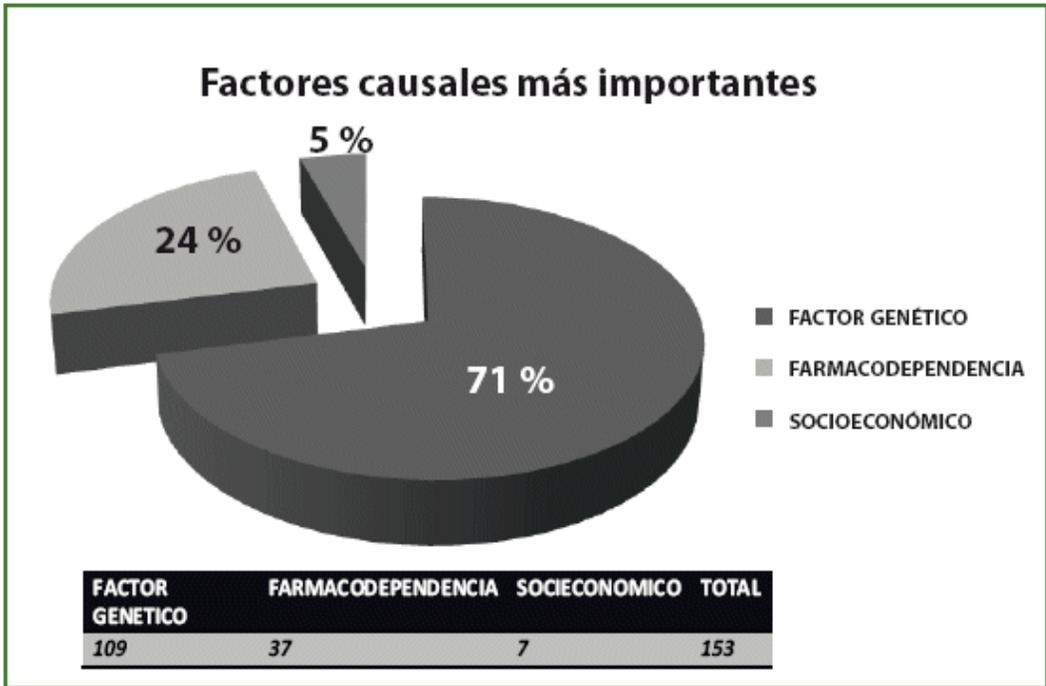
La esquizofrenia es una de las etiologías más comunes de sintomatología psicótica, presentando en ocasiones síntomas de difícil control, llegando a requerir tratamientos antipsicóticos de segunda o tercera línea de tratamiento y en muchas ocasiones requiriendo tratamiento con Clozapina, con lo que finalmente se alcanza la remisión de dicha sintomatología, sin embargo, el mantenimiento del paciente a corto y largo plazo se puede ver afectado por un sin fin de factores, por lo que es importante evaluar si la remisión de síntomas se puede alcanzar en un periodo de tiempo definido, en este caso tres meses, con óptimos resultados y sin reincidencia a pesar de un adecuado apego a tratamiento. La propuesta de esta investigación es aplicar la escala BPRS a pacientes con esquizofrenia que hayan presentado mejoría significativa en los síntomas psicóticos con tratamiento basado en Clozapina y que llevando seguimiento y adecuado apego terapéutico no hayan presentado aumento en la intensidad de la sintomatología psicótica, en el lapso de tres meses posteriores a su egreso del HPFBA.

2. MARCO TEORICO

La esquizofrenia es una complicada enfermedad y su amplia gama clínica y evolutiva sigue constituyendo un desafío para psiquiatras clínicos e investigadores. Su fisiopatología y su etiología son aún desconocidas, y continúan basándose en hipótesis, a pesar de los avances en neurociencias principalmente: neuropsicología, neurofisiología, psicofisiología cerebral e imagenología funcional cerebral¹.

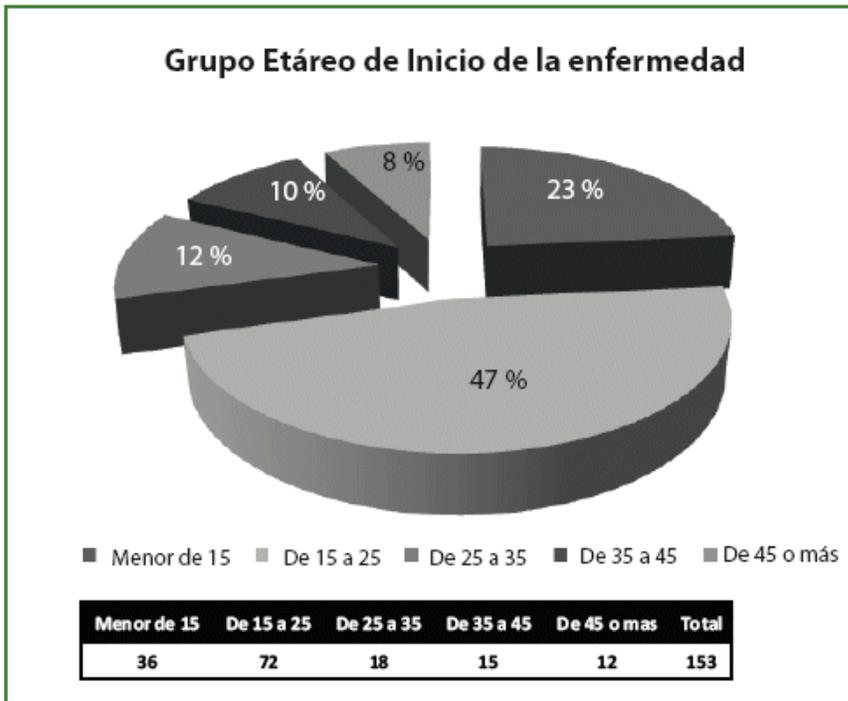
El diagnóstico de esquizofrenia es uno de los grandes retos de la psiquiatría moderna. Los avances en el conocimiento neurobiológico y el desarrollo de nuevas clasificaciones, han transformado poco la dicotomía definida por Kraepelin a principios del siglo pasado entre la "demencia precoz" y la "locura maniaco depresiva"².

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, grave e incapacitante, que se caracteriza por alteraciones sensoriales, del pensamiento y de las áreas afectivas, estas últimas evidenciándose en forma de embotamiento o falta de adecuación a las emociones propias o de terceros. En general, se mantiene tanto la conciencia y la capacidad intelectual, aunque con el paso del tiempo pueden presentarse déficits cognoscitivos³.



Gráfica 1. Factores causales más importantes

Esta enfermedad tiende a iniciar en una edad más temprana en el hombre, generalmente entre los dieciséis y veinticuatro años, mientras que en la mujer generalmente se produce entre los veinte y treinta y cuatro años⁴. El uno por ciento de la población es afectada por esta enfermedad. Es un trastorno mental grave que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. La esquizofrenia afecta al hombre y a la mujer con la misma frecuencia⁵.



Grafica 2. Grupo Etario de Inicio de la enfermedad

Dentro del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”, se atienden aproximadamente 43,000 pacientes cada año, tanto en el área de consulta externa como en Hospitalización Continua, con una población que va en aumento constantemente. Acorde a cifras obtenidas del área de epidemiología y estadística de dicha Institución, dentro del área de Hospitalización continua la principal causa de morbilidad en 2017 fue la esquizofrenia paranoide, atendándose 1001 pacientes con este diagnóstico, lo que constituye el 27% de las morbilidades. El resto de diagnósticos de esquizofrenia ocupa un porcentaje más bajo, sin embargo, se atendieron 17 casos de esquizofrenia hebefrenica, 6 casos de esquizofrenia catatónica, 51 casos de esquizofrenia indiferenciada, 2 casos de esquizofrenia residual, 4 casos de esquizofrenia simple, 3 casos denominados como otras esquizofrenias y 2 casos de esquizofrenia sin especificación,

dándonos un total de 1086 paciente atendidos en dicha área con el diagnóstico de esquizofrenia. En el área de consulta externa, se atendieron aproximadamente 12,500 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia paranoide, representando el 32% de la población, mientras que se les brindo atención a 939 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia indiferenciada. Estos datos aportan una visión general de la importancia de esta patología en el HPFBA.

Acorde a la Clasificación Internacional del Enfermedades Mentales CIE-10:

“El trastorno compromete las funciones esenciales que dan a la persona normal la vivencia de su individualidad, singularidad y dominio de sí misma. El enfermo cree que sus pensamientos, sentimientos y actos más íntimos son conocidos o compartidos por otros y pueden presentarse ideas delirantes en torno a la existencia de fuerzas naturales o sobrenaturales capaces de influir, de forma a menudo bizarra, en los actos y pensamientos del individuo afectado.”³

Su inicio puede ser agudo, con trastornos importante y evidentes de conducta, así mismo puede ser de inicio insidioso con una evolución gradual de ideas y conducta extraña. El curso también presenta una gran variabilidad y no es inevitablemente crónico y deteriorante ya que existe un pequeño porcentaje de casos, que varía en las diferentes poblaciones, evoluciona hacia una recuperación completa o casi completa. Ambos sexos se afectan aproximadamente por igual, pero el comienzo tiende a ser más tardío en las mujeres⁵.

Aunque en sentido estricto no se han identificado síntomas patognomónicos, la fenomenología psicopatológica tiene un significado especial para el diagnóstico de

esquizofrenia, todos los fenómenos pueden estar presentes y de forma habitual suelen asociarse entre ellos.⁴

El abordaje terapéutico de la esquizofrenia sin duda debe perfilarse acorde a su curso evolutivo, pensando en el pronóstico y en la calidad de vida de los pacientes afectados. Se necesita ajustar planes de tratamiento profundo y multidisciplinario, que incluye aspectos psicoterapéuticos, psicoeducativos, psicofarmacológicos, de rehabilitación neurocognitiva y social ^{5 y 6}. Actualmente el desarrollo de estos programas constituye un tema de interés, donde deben tomarse en cuenta puntos como el momento de inicio de la enfermedad, curso y evolución de la misma, el momento favorable para comenzar tratamiento farmacológico. Estas aristas surgen en congruencia con el inicio del paradigma de la intervención temprana dando un enfoque importante a la perspectiva de prevención.⁶

2.1. ANTECEDENTES

La Clozapina, un antipsicótico atípico, fue sintetizada en 1958 en Suiza, mostró un perfil único, ya que es efectiva como droga antipsicótica y produce efectos extrapiramidales mínimos, lamentablemente apareció un efecto adverso grave, cuando se reportó agranulocitosis durante el tratamiento con clozapina⁷.

La Clozapina es considerada el prototipo de antipsicótico atípico. El carácter de atipicidad se lo da el antagonismo doble 5HT₂ - D₂. Sin embargo, posee uno de los más complejos perfiles farmacodinámicos. Es altamente efectiva y puede lograr un efecto antipsicótico en casos donde otras moléculas antipsicóticas no tienen respuesta⁹.

Además, tiene una afinidad significativa por receptores muscarínicos e histamínicos H₁⁷⁻⁹ y es antagonista adrenérgico α_1 y α_2 . Aunque no está claro aún el mecanismo de estas drogas sobre los efectos adversos metabólicos, se ha descrito que los antipsicóticos con mayor riesgo de producir alza de peso son aquellos con menor cociente D₂/5-HT₂, mayor afinidad H₁, H₂ y actividad anticolinérgica. Posiblemente el alza de peso por Clozapina se debe al efecto antagonista 5HT_{2C} y también esté relacionado con el efecto antagonista H₁, los que son conocidos por producir alza de peso^{8 y 10}. Sin embargo, para poder entender los mecanismos de acción es importante comprender la función de los neurotransmisores.

Dopamina

La dopamina es uno de los neurotransmisores responsables de la génesis de la enfermedad. La hipótesis original de la esquizofrenia, es la existencia de un exceso en la actividad dopaminérgica en el SNC, aunque es importante considerar que éste no es el único mecanismo involucrado, debido a que algunos pacientes son resistentes al tratamiento con antipsicóticos típicos, los cuales bloquean la actividad dopaminérgica. Es importante señalar que un mismo sistema de neurotransmisión se puede regular en forma diferente en cada región del SNC; en la esquizofrenia se ha propuesto un estado hipodopaminérgico en la corteza y un estado hiperdopaminérgico en las regiones subcorticales. Se ha demostrado que el decremento en la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal se asocia a un incremento dopaminérgico en los ganglios de la base. Existiendo un incremento en la actividad dopaminérgica prefrontal que reduce los catabolitos dopaminérgicos en el estriado. La dopamina es liberada por dos mecanismos diferentes: 1) una liberación fásica ocasionada por la despolarización neuronal, y 2) una liberación tónica o constitutiva influenciada por las neuronas aferentes de la corteza frontal¹².

Serotonina

Es difícil considerar la acción de la dopamina sin mencionar su interacción con la serotonina. La serotonina inhibe la liberación de dopamina mediante la hiperpolarización de los somas dopaminérgicos en la sustancia nigra, con lo que bloquea la liberación dopaminérgica en el estriado y la corteza. Los síntomas negativos de la esquizofrenia se han relacionado con una reducción en la

transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal. Utilizar antagonistas serotoninérgicos facilita la liberación prefrontal de dopamina, lo que disminuye los síntomas negativos. Este mecanismo explica los efectos que producen sobre los síntomas negativos los antipsicóticos atípicos, como la clozapina¹⁴.

Glutamato

La interacción entre los sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos ha sido ampliamente documentada. El efecto del glutamato sobre la liberación de dopamina ha ocasionado resultados contradictorios, poniendo en evidencia una función dual, excitadora e inhibidora, sobre la liberación dopaminérgica.¹²⁻¹⁴

Acido gamma-aminobutírico (GABA)

Las evidencias más directas de una disfunción GABAérgica es la disminución del RNAm responsable de la síntesis de la enzima glutamato descarboxilasa en la corteza cerebral de los pacientes con esquizofrenia y una disminución en la inmunorreactividad para la enzima glutamato descarboxilasa 1 (GAT-1) en la corteza prefrontal.¹⁴

Receptor NMDA

Los antagonistas NMDA ocasionan una disminución de la excitación tónica sobre las neuronas GABAérgicas, con lo que liberan la acción de las neuronas excitadoras. Esta pérdida de modulación (inhibición) puede ser responsable del estado psicótico que se induce, así como de la citotoxicidad. Al considerar la interacción entre las células glutamatérgicas por medio del receptor NMDA con las

células GABAérgicas, se plantea que una disminución (o ausencia congénita) de estas últimas células puede desencadenar estados psicóticos y degeneración neuronal.¹⁴

Debemos tomar en consideración que se estima que el 1% de la población mundial tiene esquizofrenia, eso implica que aproximadamente entre 1 a 1.5 personas de cada 100 la padecen y el riesgo de padecerla oscila entre el 0.5 a 1.5% en población de 15 a 35 años, justo cuando la población está en los años más productivos^{5 y 15}.

Así mismo es de vital importancia tomar en consideración que cada episodio psicótico que el paciente enfrente condicionará deterioro cognitivo, volviendo paulatinamente, la rehabilitación y reinserción del paciente, más complicada y por ende que el paciente sea más dependiente en todos los ámbitos¹⁶.

La Clozapina siendo un antipsicótico atípico ha demostrado tener una amplia efectividad para incidir en los síntomas positivos de la enfermedad, así como no exacerbar de manera importante los síntomas negativos de la misma. Dentro de esta enfermedad y sus presentaciones, los síntomas positivos son los que causan una disfunción visible y lo que causa problemas a lo largo del tiempo en el paciente y en los que lo rodean, sin embargo, entre más tiempo sea posible mantener estos síntomas en remisión el pronóstico del paciente tanto en calidad de vida como en funcionalidad será cada vez mejor¹⁵.

3. METODO

3.1 JUSTIFICACIÓN

La Clozapina tiene un alto índice terapéutico (relación entre el beneficio clínico y los efectos adversos); sin embargo, la presencia de algunos efectos adversos potencialmente graves hace necesario el establecimiento de una vigilancia estrecha cuando es administrado.¹⁶ La Clozapina es el único fármaco indicado específicamente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento por lo que su uso es realmente necesario en una población de pacientes psicóticos crónicos como los que maneja el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. Un metanálisis confirmó la superioridad terapéutica en pacientes en tratamiento con Clozapina en comparación con otros pacientes en tratamiento con antipsicóticos, tanto de primera como de segunda generación¹⁷. El objetivo de este estudio es poder identificar si en la población del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez el tratamiento prolongado con este antipsicótico es capaz de disminuir los valores de BPRS como indicador de sintomatología psicótica, así como ser capaz de mantener dicha disminución en un tiempo establecido, para así promover el uso de este antipsicótico enfocándose en lo beneficios y su superioridad terapéutica ante otros antipsicóticos de uso frecuente, en pacientes con esquizofrenia.

3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a múltiples causas existe una alta incidencia de reinicio de sintomatología psicótica en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, sin embargo, a su

reingreso a Hospitalización se utilizan esquemas antipsicóticos no adecuados por lo que se obtiene una respuesta pobre a los tratamientos.

El uso de Clozapina tiene importantes limitantes como el riesgo de agranulocitosis y la vigilancia que requiere por la misma situación.

El conocer la mejoría sintomática que pueden presentar los pacientes en tratamiento con Clozapina puede ayudar a mejorar la correcta indicación de la misma, sin embargo, se requiere documentar adecuadamente que la mejoría sea consistente en el tiempo.

La escala BPRS aplicada a la población tratada con Clozapina en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez puede ayudar a documentar y promover el uso adecuado de Clozapina.

Se decidió el uso de esta herramienta, ya que se trata de una escala de fácil acceso y entendimiento, que además sintetiza de manera breve la sintomatología más característica y propia del trastorno mental a evaluar, además permite que sea aplicada por personal que no requiere una capacitación especializada para la aplicación, permitiendo que este estudio sea un ejemplo, para médicos residentes y adscritos, sobre la importancia en el tamizaje del paciente con herramientas clínicas que nos permitan evaluar, documentar y estadificar tanto la gravedad, como la evolución y mejoría en la psicopatología.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los puntajes de BPRS disminuyen con el tratamiento con Clozapina por 3 meses?

3.3. OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar si los pacientes que se encuentran en tratamiento con clozapina, que llevan buen apego al mismo y que llevan seguimiento por la consulta externa, pueden permanecer sin aumento de intensidad de sintomatología psicótica durante 3 meses.

ESPECIFICOS:

- Conocer si los pacientes con tratamiento con Clozapina llevan adecuado apego a tratamiento.
- Conocer si los pacientes con Clozapina pueden mantener misma puntuación de BPRS desde su primera consulta y a los 3 meses.

3.4. HIPÓTESIS

“La puntuación de BPRS en pacientes con esquizofrenia tratados con Clozapina por 3 meses disminuye o se mantiene igual”.

HIPÓTESIS NULA

“La puntuación de BPRS en pacientes con esquizofrenia tratados con Clozapina por 3 meses aumenta o se mantiene igual”.

3.5. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN NOMINAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
GENERO	Fenotipo asociado a caracteres sexuales primarios y secundarios	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión sistemática del expediente clínico y entrevista al paciente.	Dicotómica Cualitativa	Masculino Femenino
EDAD	Edad cumplida en años al momento de su inclusión al estudio	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión sistemática del expediente clínico y entrevista al paciente.	Discontinua Cuantitativa	Años cumplidos
ESCOLARIDAD	Espacio de tiempo en que dura la enseñanza	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión sistemática del expediente clínico y entrevista al paciente.	Cualitativa Ordinal	Primaria Secundaria Preparatoria Licenciatura
DIAGNÓSTICO	Proceso de reconocimiento, análisis y evaluación de una cosa o situación para determinar sus tendencias, solucionar un problema o remediar un mal.	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión sistemática del expediente clínico y entrevista al paciente.	Cualitativa Ordinal	Esquizofrenia Paranoide Esquizofrenia Simple Esquizofrenia Indiferenciada
APEGO A TRATAMIENTO	El grado de comportamiento de una persona al tomar el medicamento y ejecutar cambios en el modo de vida, que corresponden con las recomendaciones acordadas con el médico.	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión sistemática del expediente clínico y entrevista al paciente.	Cualitativa Ordinal	Continua o no con el tratamiento con Clozapina a los 3 meses de inicio.
GRAVEDAD DE PSICOPATOLOGÍA GENERAL	Puntuación de escala BPRS, como herramienta clínica de dominio público, diseñada para medir el cambio en la gravedad de síntomas.	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión sistemática del expediente clínico y entrevista al paciente.	Cuantitativa Discontinua	0-9: Ausencia de trastorno. 10-20: Trastorno leve >21: Trastorno grave

Tabla1.- Tabla de Variables

3.6. MUESTREO

Debido a que se trata de un estudio cuantitativo y debido a las condiciones de trabajo del servicio de consulta externa se empleara una muestra por conveniencia, no probabilística, que reúna las características específicas, cumpliendo los criterios de inclusión, para este estudio.

3.7. SUJETOS

Todos los pacientes que egresen de su último internamiento y que acudan al área de filtro del área de Consulta Externa del Hospital Fray Bernardino Álvarez que cuenten con diagnóstico de Esquizofrenia.

3.8. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de sexo masculinos y femeninos.
- Pacientes en rango de edad de 18 a 59 años.
- Pacientes que egresen de hospitalización con diagnóstico de Esquizofrenia.
- Pacientes que acudan al área de Consulta Externa a cita de seguimiento.
- Pacientes que hayan egresado de su último internamiento con tratamiento con Clozapina.
- Pacientes que hayan egresado y continuen con tratamiento con Clozapina, sin importar la presencia de otra familia de farmacos.
- Pacientes que acudan a cita programada en el área de Consulta Externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que presenten primer brote psicótico.
- Pacientes que tengan tratamiento con antipsicótico Clozapina en conjunto con otro antipsicótico.

- Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado autorizando participar en la investigación.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que abandonen el tratamiento con Clozapina e inicien tratamiento con otro antipsicótico.
- Pacientes que sean rehospitalizados posterior a la valoración inicial.
- Pacientes que abandonen la asistencia a citas en la Consulta del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.
- Pacientes que no completen las escalas aplicadas.
- Pacientes que fallezcan durante el periodo de realización del estudio.

3.9. TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, cuali-cuantitativo, longitudinal y correlacional.

3.10. INSTRUMENTOS

ESCALA BREVE DE EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA (BPRS)

La BPRS es una herramienta clínica de dominio público, diseñada para medir el cambio en la gravedad de la psicopatología general. La BPRS se evalúa sobre un puntaje total continuo que frecuentemente se usa para medir la efectividad de las intervenciones terapéuticas en pacientes con trastornos psicóticos moderados y graves. Es un instrumento de fácil comprensión y aplicación, diseñado para ser administrado por clínicos expertos con base en la información obtenida durante la entrevista clínica y la observación del paciente. Se estima que la escala se puede

aplicar en 20 a 30 minutos mediante un modelo de entrevista semiestructurada. La escala original constaba de 16 ítems¹⁸.

Existen múltiples versiones de esta escala con diferentes sistemas de puntuación y con variable número de ítems, siendo la de 18 ítems la más usada. Se trata de una escala heteroaplicada que mide gravedad de síntomas psicóticos y no psicóticos, evalúa aspectos verbales y no verbales de la entrevista y es especialmente útil en casos moderados y graves. Cuenta con 18 ítems puntuados de 0 a 7 (otras versiones con variable nº de ítems y sistemas de puntuación). Evalúa síntomas como preocupaciones somáticas, ansiedad psíquica, retraimiento emocional, desorganización conceptual, sentimientos de culpabilidad, ansiedad somática, manierismos y posturas, grandiosidad, humor depresivo, hostilidad, suspicacia, alucinaciones, enlentecimiento psicomotor, falta de colaboración, contenidos del pensamiento inusuales, afectividad embotada o inapropiada, agitación psicomotora, desorientación. Siendo los siguientes los puntos de corte: 0-9: ausencia de trastorno, 10-20: Trastorno leve o “caso probable”, 21 o más: Trastorno grave o “caso cierto”¹⁸.

3.11. PROCEDIMIENTO

- Se solicitó autorización para llevar a cabo el protocolo de investigación al área de Enseñanza del HPFBA (ANEXO 2), así mismo se solicitó autorización para llevar a cabo dicho protocolo al Jefe de Consulta Externa del HPFBA y Jefes de cada piso de Hospitalización Continua. (ANEXO 3)

- Se buscaron pacientes en el área de Hospitalización Continua que cuenten con diagnóstico de Esquizofrenia y se encuentren próximos a egresar con tratamiento con Clozapina.
- Se buscaron pacientes de la Consulta Externa del Hospital Fray Bernardino Álvarez que hay egresado con tratamiento con Clozapina y continúen con dicho tratamiento.
- Se entrevistó a los pacientes en el periodo de mayo 2018 – febrero 2019.
- Todas las entrevistas estuvieron a cargo del residente de psiquiatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.
- Se realizó, por el médico residente, una primera entrevista en el área de Hospitalización Continua previa al egreso.
- Se agendó una cita a los 3 meses de su egreso del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.
- Se les explicó a los pacientes en qué consiste el protocolo.
- Se les presentó una carta de consentimiento informado, que, en caso de aceptar ser incluidos en el protocolo, firmaron el mismo o colocaron su huella digital (ANEXO 1)
- Durante primera entrevista, se entrevistó al paciente, se solicitaron datos de relevancia y se consignaron en Ficha Individual de Registro De Datos (ANEXO 5) aplicó primera escala BPRS (ANEXO 4) y se consignaron en su expediente clínico.
- Se re agendó cita subsecuente a los 3 meses donde se aplicará nuevamente escala BPRS, por mismo médico residente, consignando los resultados en expediente clínico.

- Se mantuvo contacto con el médico tratante a fin de que éste informe de algún cambio del diagnóstico del paciente.
- Toda la información se reportó en una Hoja de Recolección de datos (ANEXO 6), para después hacer la base de datos y el análisis correspondiente.
- Posteriormente a la captura de la información se procedió a transcribir los datos de los pacientes en una hoja prediseñada de Excel. Por último, se exportó al programa estadístico IBM SPSS Statistics.
- El investigador responsable presentó los Informes de Seguimiento, y que una vez que el estudio fue terminado presentaron el Informe de Seguimiento Técnico final, así como los informes extraordinarios que se le solicitaron sobre el avance de proyecto de investigación, hasta la terminación o cancelación del mismo

Título del Protocolo de Investigación:
“CAMBIOS EN EL PUNTAJE DE LA ESCALA BREVE DE EVALUACION PSIQUIÁTRICA (BPRS) EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA EN TRATAMIENTO CON CLOZAPINA”

Nombre del Investigador Responsable		
Cortés	Sosa	Mara Luz
Apellido paterno	Materno	Nombre (s)

Presupuesto por Tipo de Gasto			
Gasto de Inversión.			
		ESPECIFICACIÓN	COSTO
1.	Equipo de cómputo: <ul style="list-style-type: none"> • MacBook • Impresora HP láser monocromática p1102w • Memoria USB • Hojas blancas • Artículos • Tinta impresora • Copias fotostáticas 	1 laptop 1 impresora 1 USB 500 1 cartucho	Propia Propia \$99.00 \$50.00 \$400.00
Subtotal Gasto de Inversión			\$549
Gasto Corriente			
1.	Artículos, materiales y útiles diversos: <ul style="list-style-type: none"> • Bolígrafos • Corrector • Carpetas • Broche sujeta hojas 	3 bolígrafos 2 unidades 5 carpetas 3 broches	\$30.00 \$60.00 \$15.00 \$15.00
Subtotal Gasto Corriente			\$120.00
			TOTAL
			\$669.00

Tabla 2. Costos y materiales.

3.12. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Este trabajo se basa en principios éticos que no dañen a los participantes, no implicará malestar o dolor en ellos. El trato que recibirán los participantes será digno y de respeto, con ello hay un compromiso al resguardo de la información obtenida durante el estudio. Previa participación en el estudio, se otorgará carta de consentimiento informado a cada participante o su familiar. (Véase anexo).

En el presente proyecto de investigación, el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la Declaración del Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y Códigos y Normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la Investigación Clínica y lo recomendado por la Coordinación Nacional de Investigación en el Hospital Fray Bernardino ¿? Así mismo, el investigador principal se apegará también a las Normas y Reglamentos Institucionales y a los de la Ley General de Salud.

Se han asumido también el cuidado, la seguridad y el bienestar de los pacientes, y se respetarán cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la Enmienda de Tokio, Código de Nüremberg, el Informe de Belmont, y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos. Por lo anterior, esta investigación se considera “sin riesgos”.

El investigador no tendrá participación con los procedimientos con los que fueron tratados los pacientes, limitándose solo a la recolección de la información generada y capturada en el expediente clínico y en la entrevista del paciente; la investigación por sí misma no representa ningún riesgo para el paciente.

La información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada para evitar reconocer los nombres de los pacientes y será utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

Por lo que, de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud Título Segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes, Artículo 17, la presente investigación se clasifica como Investigación sin riesgo: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental prospectiva.”

Así mismo, se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo con la Declaración de Helsinki con su modificación en Hong Kong basados primordialmente en la beneficencia y la autonomía.

En el artículo 13, señala que deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida.

Del artículo 14, en el inciso I, ya que apegado a los requerimientos de la Institución y del Comité local de Investigación, se ajustará a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

El investigador se rige bajo un importante código de ética y discreción, por lo tanto, no existe la posibilidad de que la información recabada con respecto a los pacientes se filtre de manera total o parcial y atente contra la vida e integridad del mismo. La información obtenida en este estudio será utilizada únicamente para fines de investigación, los datos no serán de uso del dominio público.

4. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos se recolectaron en una tabla de datos de Office Excel Mac 2011 de Microsoft.

Se aplicó escala BPRS a pacientes del HPFBA que cumplieron con los criterios de inclusión antes citados y se recolectaron datos que se consignaron en la hoja de recolección de datos, esto se llevó a cabo en el periodo comprendido entre mayo de 2018 y febrero de 2019.

La información recolectada se concentró en tablas electrónicas con el fin de llevar a cabo análisis estadístico de acuerdo al estudio. La reunión de esta información y su vaciado a hojas electrónicas se llevó a cabo por el investigador de este proyecto.

Se desarrolló un plan de análisis estadístico que se apega a la pregunta de investigación, hipótesis y objetivos mencionados previamente.

Las variables objeto de éste análisis son:

Edad, Sexo, Escolaridad, Diagnostico CIE-10, Dosis de Clozapina BPRS Basal, Puntaje BPRS Basal, Dosis de Clozapina BPRS2, Puntaje BPRS2, Diferencia en puntaje BPRS.

Se obtuvieron medidas de tendencia central para la descripción demográfica de las variables cuantitativas y para las variables cualitativas se utilizó frecuencias y porcentajes.

Para las variables cuantitativas (puntaje de BPRS y dosis de clozapina) se aplicó la prueba de Kolmagorov en donde se demostró una distribución diferente a la normal con por lo que se decidió realizar transformación logarítmica de las variables y se aplicó la prueba de T pareada de Student para establecer diferencia de medias. Además, se realizó una prueba de correlación de Spearman con la finalidad de observar direccionalidad del efecto entre la dosis de clozapina y el puntaje de la escala de BPRS.

Para identificar la independencia de la dosis de clozapina inicial y el incremento de la dosis durante los 3 meses de seguimiento sobre el puntaje de la escala BPRS al final del seguimiento, se realizó un análisis multivariado a través de una regresión logística en donde se incluyó edad, sexo y escolaridad de los sujetos estudiados.

Se consideró una p significativa cuando fue menor de <0.05 .

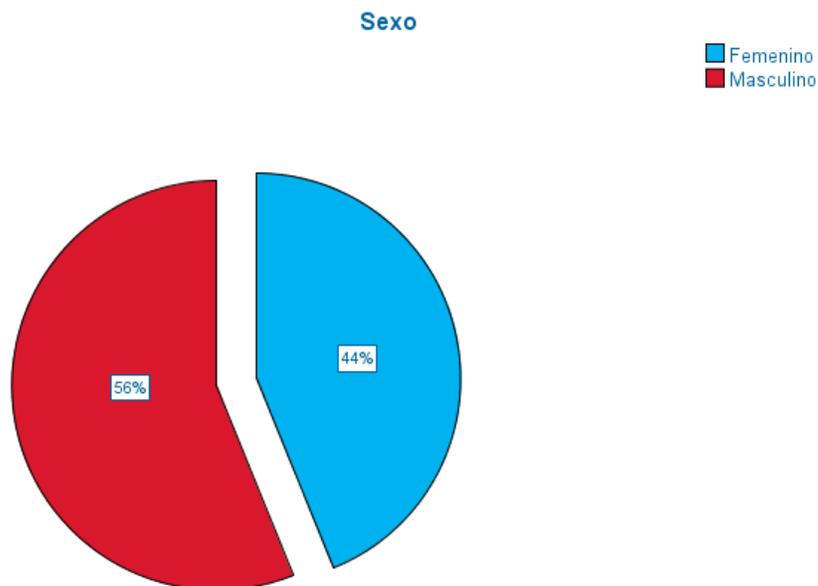
El análisis estadístico se procesó a través del siguiente Software: IBM SPSS Statistics.

5. RESULTADOS

Se realizaron escalas BPRS a 50 pacientes que cumplían los criterios de inclusión de estudio, de los cuales se excluyeron y eliminaron 9 pacientes; 3 por requerir rehospitalización posterior a la valoración inicial en un periodo menor a 3 meses, y los otros 6 por abandonar su asistencia a citas de seguimiento en el HPFBA; considerándose 41 pacientes como muestra final.

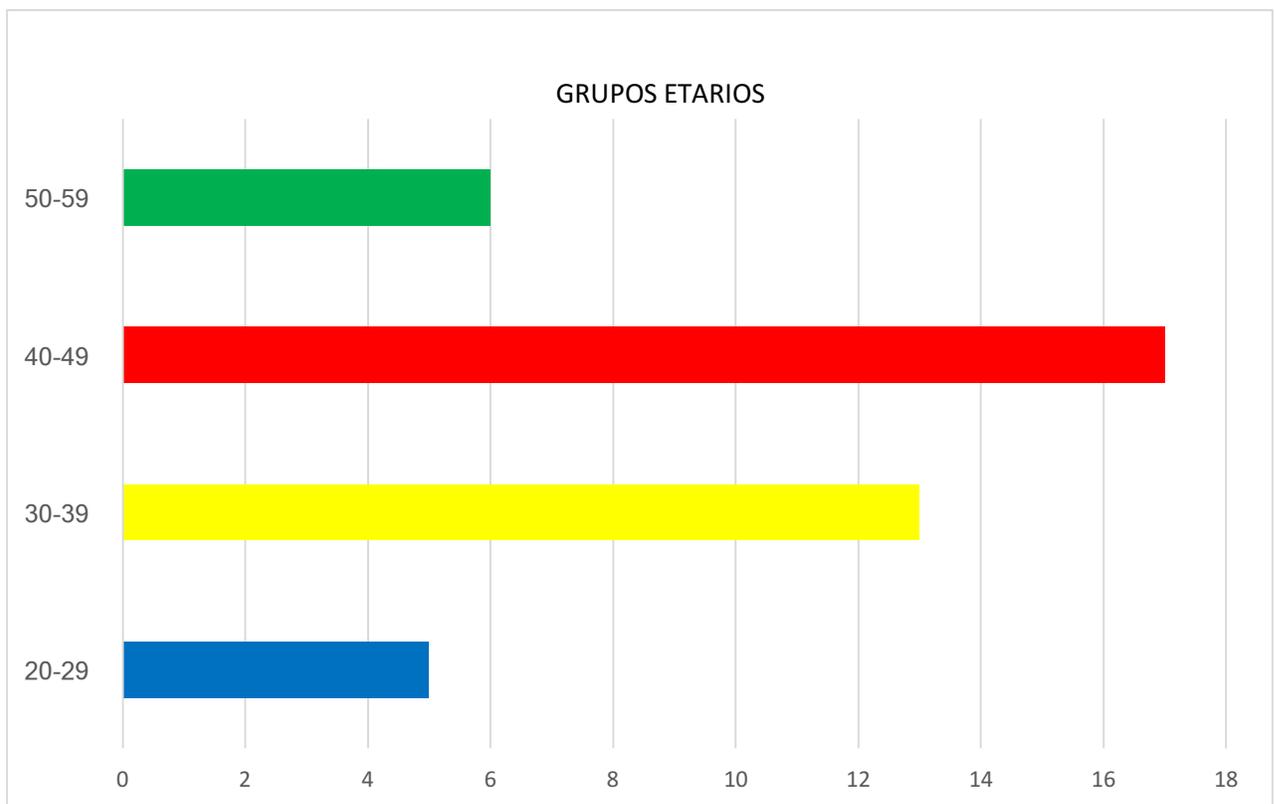
A los 41 pacientes se les aplicó nuevamente la escala BPRS de forma inicial y a los tres en el periodo comprendido entre mayo 2018 y febrero de 2019.

Se encontró que 23 pacientes eran del sexo masculino, representando el 56.1%, mientras que 18 pacientes eran del sexo femenino, es decir, el 43.9 % de la población. Grafica 3.



Gráfica 3. Frecuencia de presentación acorde a sexo.

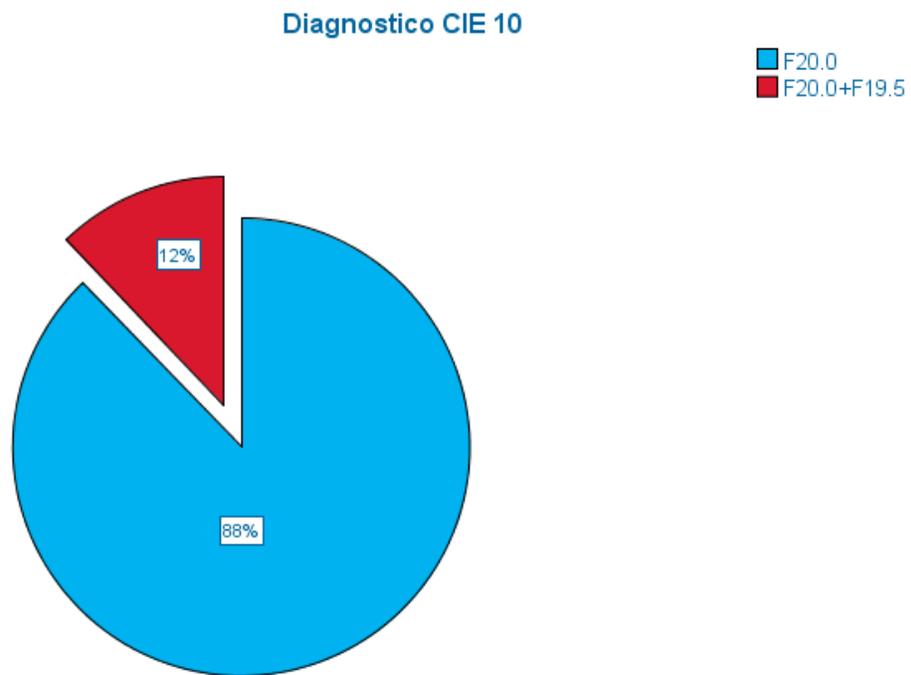
La edad promedio de los participantes fue de 40 años, el rango de edad de mayor frecuencia es el de aquellos pacientes que se encuentran entre los 40 y 49 años de edad, constituyendo el 41.46% de los participantes, en porcentaje, seguidos por el grupo etario de entre 30 y 39 años representando el 31.70%, posteriormente por la población de 50 a 59 años y los de 20 a 29 años, quienes significaron el 14.64% y el 12.20% respectivamente. Grafica 4.



Grafica 4. Frecuencias por grupos etarios de los participantes.

Con respecto a la escolaridad 23 pacientes, el 56%, contaban con nivel escolar medio superior preparatoria, mientras que el 32% contaba con escolaridad secundaria, mientras que solo el 12%, es decir 5 pacientes contaban con una licenciatura.

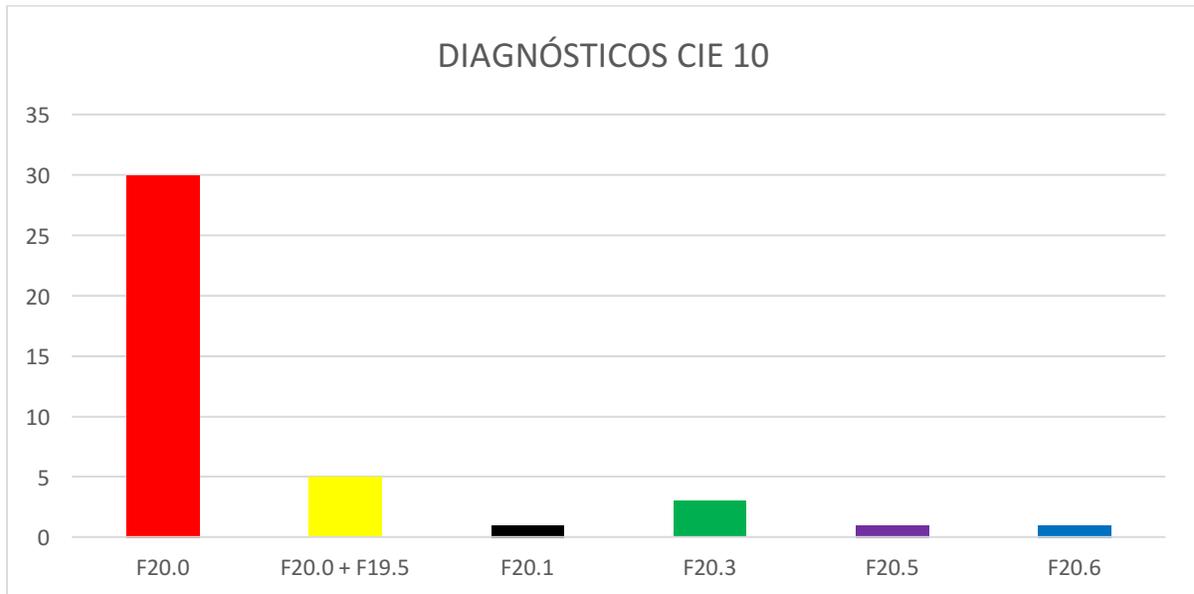
Sobre la variable de diagnóstico, el 100% de los participantes contaban con diagnóstico de esquizofrenia, siendo éste un criterio de inclusión; sin embargo, se observó que 5 pacientes, es decir el 12.2%, contaban con diagnóstico CIE 10 asociado de Trastorno Psicótico secundario a consumo de múltiples sustancias F19.5. Grafica 5.



Grafica 5. Diagnóstico acorde a CIE 10

Se advierte que, del total de 41 participantes, 35 pacientes cuentan con diagnóstico CIE 10 específico de Esquizofrenia Paranoide, representando el 85% de la población, mientras tanto 3 pacientes contaron con diagnóstico CIE 10 de Esquizofrenia indiferenciada, 1 con diagnóstico de Esquizofrenia desorganizada, 1 con diagnóstico de Esquizofrenia simple y 1 más, con diagnóstico de Esquizofrenia residual.

Es importante destacar que la asociación de Trastorno psicótico por consumo de múltiples sustancias, solo se observó con el diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide. Grafica 6.

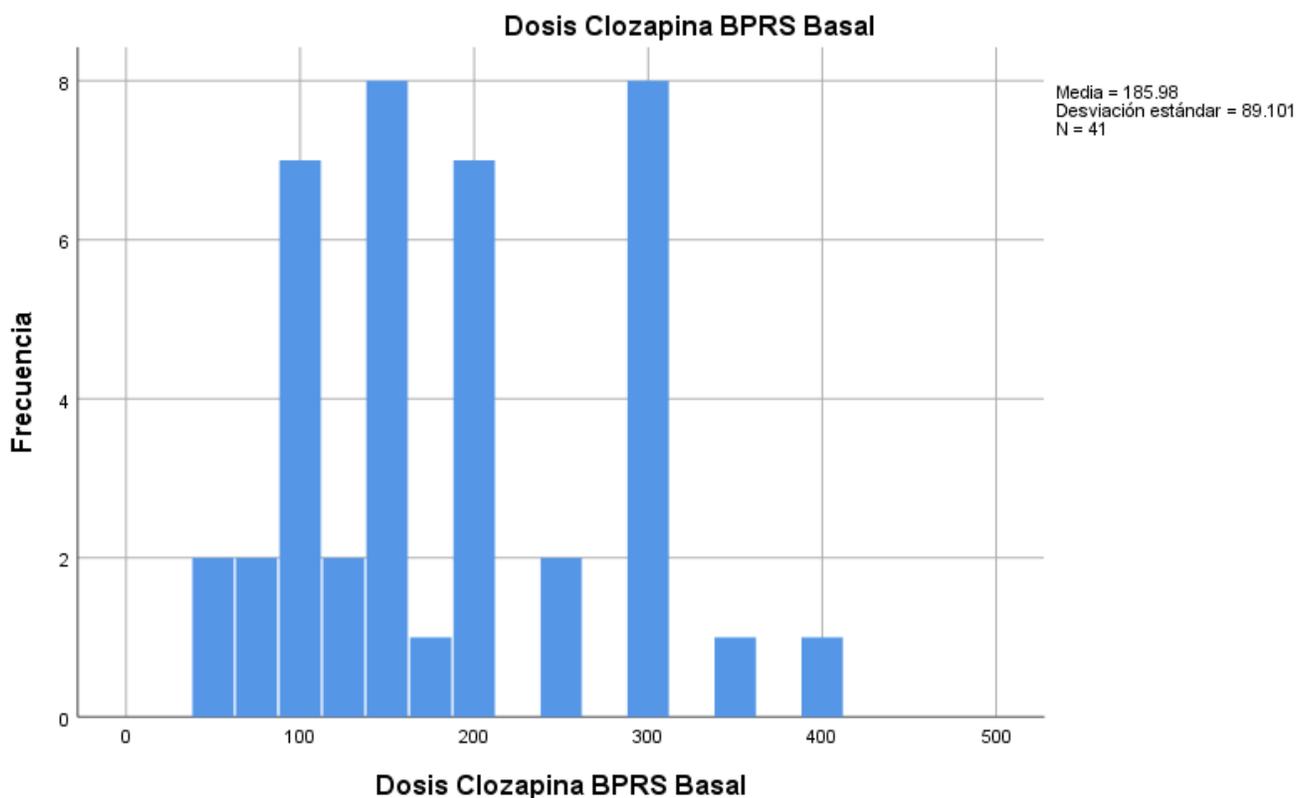


Grafica 6. Frecuencias de Diagnostico de Esquizofrenia.

Sobre el apego a tratamiento sería importante destacar que los 41 pacientes de la muestra mantuvieron un adecuado apego a tratamiento durante 3 meses, siendo esto un criterio de inclusión, observándose que de la muestra inicial de 50 pacientes 9 de ellos, es decir el 18%, no llevaron un adecuado apego a tratamiento abandonándolo por lo que fueron excluidos de la muestra con la que se trabajó finalmente.

Con respecto a la dosis de Clozapina indicada en los pacientes participantes, al momento de la aplicación de la BPRS Basal se encontró que el mayor porcentaje se encontraba en dosis de 150 mg/día constituyendo el 19.5% y en dosis de 300

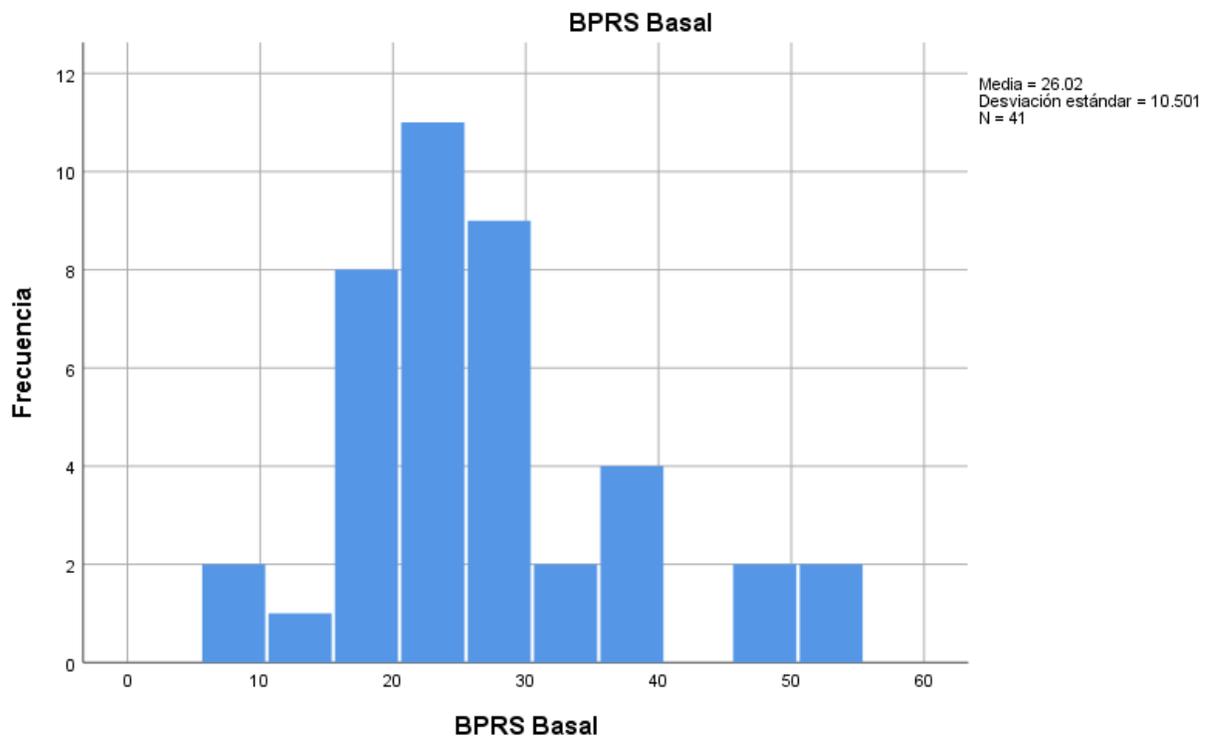
mg/día representando otro 19.5%, con una media de 185.98 mg/día. Se observaron 7 pacientes con 100 mg/día y otros 7 pacientes con 200 mg/día, es decir 17.1% respectivamente. El menor porcentaje, el 2.4% de la población, se encontró en dosis de 175 mg/día, 350 mg/día y 400 mg/día cada uno. Grafica 7.



Grafica 7. Dosis de Clozapina indicada a la valoración inicial.

A todos los pacientes participantes se aplicó una BPRS durante la valoración inicial, los puntajes de dicha escala variaron de entre 8 puntos, el menor, y el mayor puntaje obtenido de 54 puntos. Se obtuvo una media de 26.02 y una desviación estándar de 10.50. Del total de la muestra, 10 de estos pacientes se encontraban con puntajes que variaban de entre 10 puntos y 18 puntos, indicando que, acorde a los puntajes de la escala, presentaban trastorno leve o “caso

probable”, 30 pacientes obtuvieron puntajes superiores a 20 puntos, lo que significa que presentaban trastorno grave o “caso cierto”. Solo 1 paciente obtuvo un puntaje de BPRS basal de 8 puntos, lo que indica que se encontraba con trastorno leve o “ausencia de trastorno”. Gráfica 8.



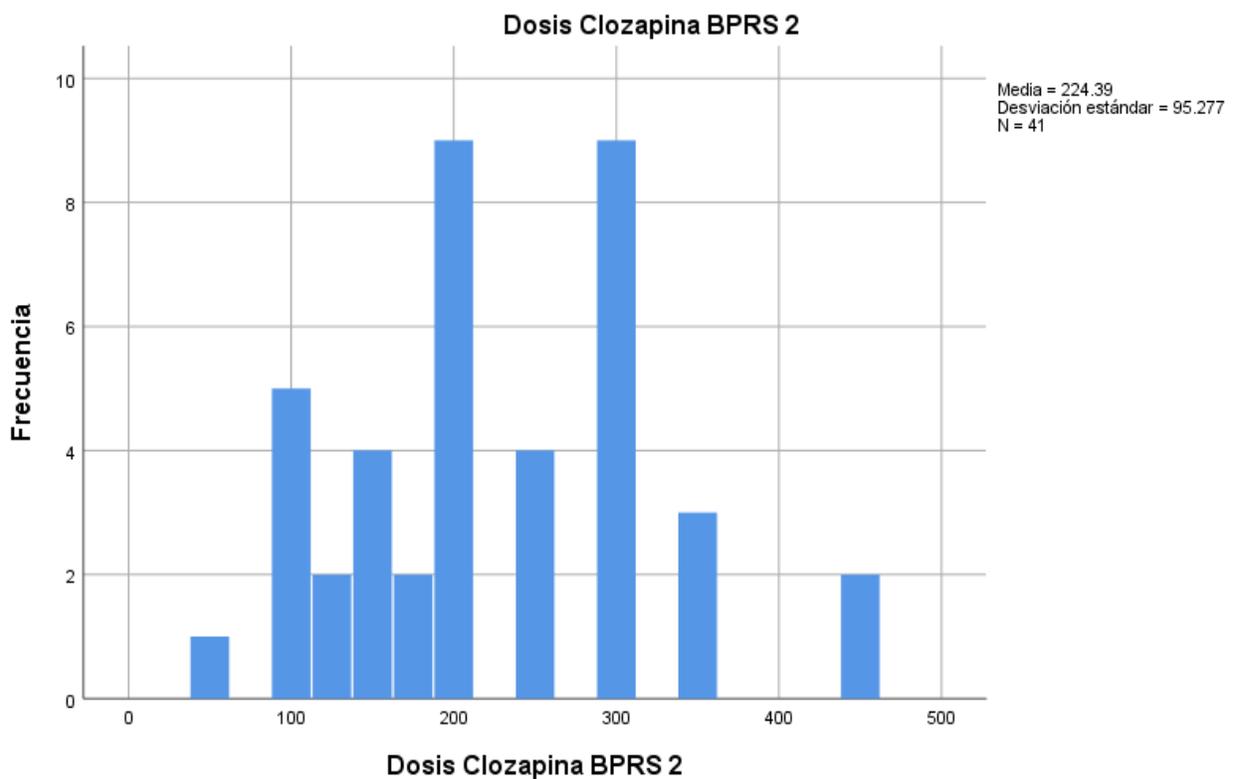
Grafica 8. Frecuencia de Puntajes obtenidos en primera aplicación de BPRS.

Posterior a 3 meses de la aplicación de la primera escala BPRS, se reagendó cita con los 41 pacientes y se volvió a aplicar escala BPRS, previo a la segunda aplicación de la escala se registró la dosis de Clozapina con la que estaban en ese momento los pacientes. Para la segunda medición de BPRS se encontraron dosis indicadas de Clozapina de entre 50 mg/día y 450 mg/día, encontrándose que 15 pacientes, es decir el 36.5% de ellos, tuvieron aumento de dosis indicada,

mientras que los otros 26 participantes, el 63.5%, se mantuvieron durante el lapso de 3 meses, con la misma dosis indicada a la de la primera aplicación de BPRS.

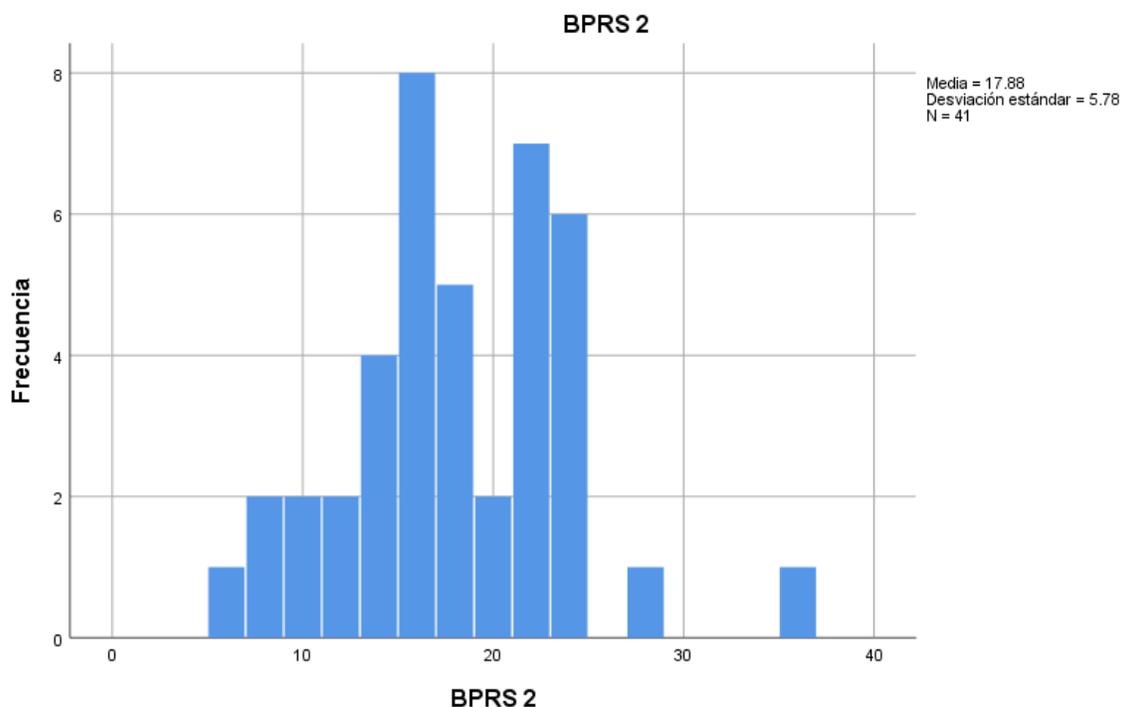
De estos 15 pacientes, a 6 pacientes les aumentaron la dosis en 50 mg/día, mientras que el máximo aumento de dosis fue de 250 mg/día. Los 26 pacientes restantes mantuvieron una dosis estable de entre 50 mg/día hasta 450 mg/día.

Grafica 9.



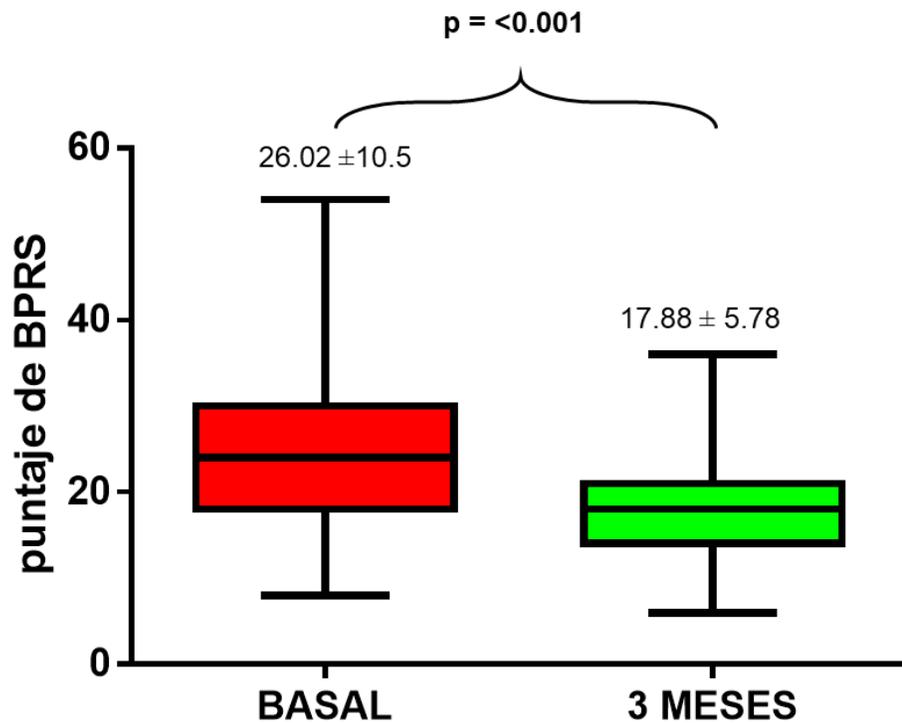
Grafica 9. Dosis de Clozapina indicada a la segunda aplicación de la BPRS.

En la segunda aplicación de BPRS los puntajes de dicha escala variaron de entre 6 puntos, el menor, y el mayor puntaje obtenido fue de 36 puntos. Se observaron modificaciones, obteniéndose una media de 17.88 y una desviación estándar de 5.78. De los 41 pacientes a quienes se les aplicó por segunda ocasión BPRS observamos que 3 de ellos, obtuvieron puntajes menores a 9 puntos, lo que significa que, acorde a los puntajes de la escala, se encuentran libres de trastorno. Los 38 pacientes restantes con puntajes de entre 10 puntos y 36 puntos, de los cuales 23 pacientes obtuvieron puntajes entre 10 y 20, indicando que presentaban trastorno leve o “caso probable”, los 15 pacientes restantes con puntajes de 20 puntos o superior, lo que significa que presentaban trastorno grave o “caso cierto”. Grafica 10.



Grafica 10. Frecuencia de puntajes obtenidos en segunda aplicación (3 meses) de BPRS.

En concordancia con la pregunta de investigación, se observó disminución en los puntajes de la escala BPRS en 36 de los 41 participantes, el 87.8%, mientras que 5 pacientes, es decir el 12.2% permanecieron con la misma puntuación, tanto en BPRS basal y BPRS a los 3 meses, mientras que ningún paciente presentó aumento en el puntaje de las escalas en el lapso de 3 meses. Dentro de los cambios observados, se aprecia disminución desde 2 puntos, hasta 33 puntos, el cambio más significativo, el cambio más común, fue una disminución de 4 puntos en 6 pacientes, los cuales representa el 14.6% de la población, sin embargo, el cambio clínico más significativo correspondió a un paciente con una disminución de 33 puntos, la cual representa el 2.4% de la población. Grafica 11.



Gráfica 11. Diferencias en los puntajes entre BPRS inicial y BPRS a los 3 meses.

Se realizó una tabla global de resultados, donde acorde a las características demográficas significativas para este estudio se observa lo antes mencionado Tabla 3.

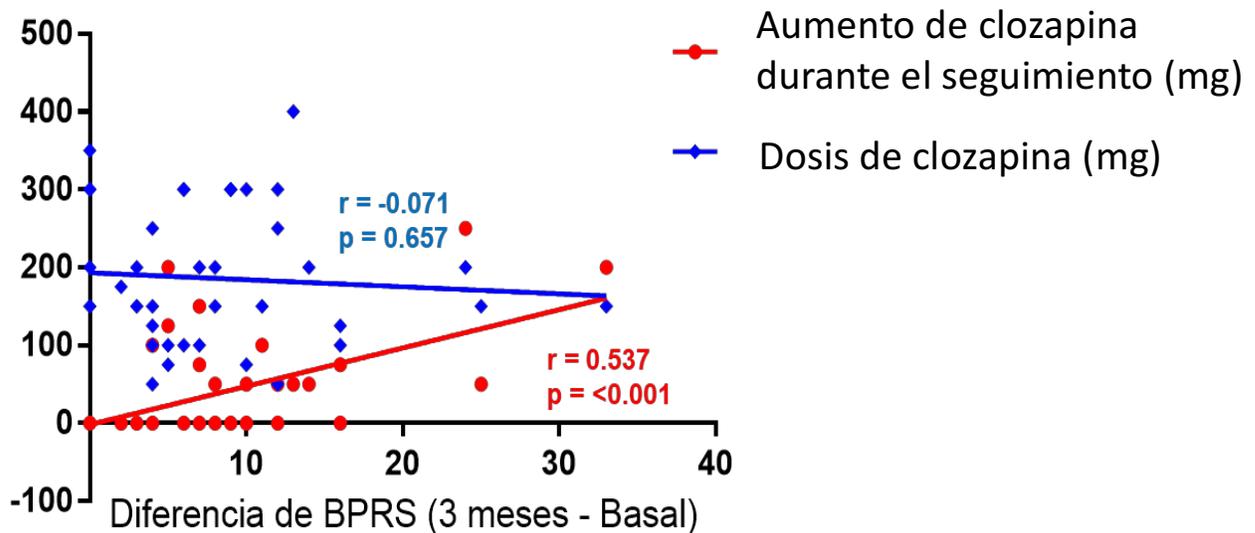
COMPARACIÓN DE LA DOSIS DE CLOZAPINA Y PUNTAJE DE BPRS AL INICIO Y 3 MESES POSTERIOR			
	PACIENTES (n=41)		
	Media±DE		p
	BASAL	3 MESES	
EDAD (años)	40.04 ± 9.09	-	-
SEXO (H/M)	23/18	-	-
CLOZAPINA (mg)	185.98 ±89.101	224.39 ± 95.277	<0.001
BPRS	26.02 ±10.501	17.88 ± 5.780	<0.001

Tabla 3. Comparación de la dosis de clozapina y puntaje de BPRS al inicio y 3 meses posterior.

Por otro lado, se demostró que hubo descenso del puntaje de BPRS comparando el inicio con el final, con significancia estadística (puntaje BPRS inicial 26.02 ±10.501 vs final 17.88 ± 5.78 p<0.001); de la misma manera se demostró, que hubo un aumento en la dosis de clozapina, comparando la dosis de inicio de tratamiento con la dosis final entre los sujetos, con diferencia estadísticamente significativa (clozapina dosis inicial 185.98 ±89.101mg vs dosis final 224.39 ± 95.277mg <0.001). Tabla 3

Se realizó correlación de Spearman con la finalidad de valorar la direccionalidad del efecto, a través de correlacionar la diferencia del puntaje de BPRS con la dosis inicial de la clozapina y el incremento de la dosis de la clozapina durante el seguimiento del paciente, en donde solo se demostró que se correlacionó

positivamente el incremento de la dosis de clozapina con la disminución del puntaje de BPRS ($r=0.53$ $p<0.0001$). Gráfica 12



Gráfica 12. Correlación de la diferencia del puntaje de BPRS con la dosis de clozapina al inicio y su incremento durante el seguimiento.

Al identificar una correlación positiva de la dosis del incremento de la clozapina con la disminución en el puntaje de BPRS se decidió realizar un modelo multivariado a través de una regresión lineal múltiple, en donde se demostró que el incremento de la dosis de clozapina (Coeficiente 0.06 $p<0.001$) y la escolaridad (Coeficiente 3.8 $p=0.021$) tuvieron impacto sobre la disminución del puntaje de BPRS, independientemente sobre la edad, sexo y dosis inicial del clozapina. Tabla 4.

ANÁLISIS MULTIVARIADO A TRAVÉS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE SOBRE LOS FACTORES QUE IMPACTAN EN LA DISMINUCIÓN DEL PUNTAJE BPRS			
	PACIENTES (n=41)		
	Coefficiente	Intervalo de confianza 95%	p
EDAD (años)	-0.76	-0.31 a 0.15	0.513-
SEXO (H/M)	-1.33	-5.73 a 3.07	0.543
ESCOLARIDAD	3.84	0.62 a 7.06	0.021
CLOZAPINA BASAL (mg)	0.008	-0.01 a 0.034	0.481
INCREMENTO DE LA CLOZAPINA DURANTE EL SEGUIMIENTO (mg)	0.068	0.037 a 0.1001	<0.001

Tabla 4. Análisis multivariado a través de regresión lineal múltiple sobre los factores que impactan en la disminución del puntaje BPRS

6. DISCUSIÓN

En la literatura se ha reportado que los antipsicóticos típicos son efectivos en aproximadamente del 70% al 80% de los pacientes que cumplen criterios para esquizofrenia, pero sus efectos son solo parciales en muchos pacientes, particularmente en aquellos que han estado enfermo durante largos periodos. De igual forma, se ha demostrado que la Clozapina, a pesar de ser un antipsicótico atípico es más eficaz que los antipsicóticos típicos en la reducción de la psicopatología.¹⁹

En este estudio se observó dentro de los datos demográficos de importancia: predominancia del sexo masculino; edad sobresaliente entre 30 – 49 años, siendo importante por tratarse de un grupo etario económicamente activo y productivo dentro de la sociedad.

Se observó tras la aplicación de la escala BPRS en los pacientes en tratamiento con Clozapina, 2 mediciones; de manera inicial: pacientes con apego al tratamiento durante los primeros tres meses posteriores al inicio de tratamiento, permitiendo tener una muestra total de 41 pacientes sin interrumpir su tratamiento por falta de eficacia, con disminución evidente de los síntomas psicóticos.

A los tres meses, en los resultados obtenidos en la escala BPRS aplicada, se mostró una disminución en la puntuación, siendo la más frecuente de 4 puntos. No se pudo realizar una asociación clara entre las diferencias de puntaje entre

hombres y mujeres ya que se observó que ambos sexos disminuyeron puntaje de forma indiscriminada.

Se decidió la aplicación de la escala BPRS por tratarse de una evaluación rápida y altamente eficiente para generar una descripción completa de las características principales de los síntomas, su gravedad y al mismo tiempo valorar el cambio de tratamiento en pacientes psiquiátricos. Su uso se recomienda donde la eficiencia, la velocidad y la economía son consideraciones importantes.²¹ Permitiendo que la escala sea aplicada por médicos residentes de reciente inicio, hasta médicos psiquiatras adscritos; dejándonos conocer de forma general la gravedad psicopatológica del paciente para la toma de decisiones como el aumento de dosis.

Habitualmente los pacientes que no mejoran con tratamiento antipsicótico de forma adecuada, se consideran como resistentes a tratamiento, siendo candidatos para el inicio de tratamiento con Clozapina; en éste estudio no se contempla si el paciente es resistente al tratamiento o cumple con criterios específicos para ser considerados como resistentes.²⁰

Otro hallazgo de importancia es que al inicio de este estudio de investigación se observó que solo 10 pacientes contaban con dosis terapéuticas de Clozapina, recordando que la dosis recomendada puede llegar a ser de hasta 900 mg/día, con un promedio de dosis terapéutica de entre 300 y 400 mg/día; esto es de relevancia clínica evidenciando que en la gran mayoría de los casos no se llega a

dosis terapéuticas de dicho antipsicótico, ya sea por el riesgo de efectos secundarios o conformidad ante una reducción parcial de la psicopatología.

Durante los 3 meses, tiempo que fue designado para la revaloración de la psicopatología, el número de paciente que contaban con dosis terapéuticas de Clozapina aumento a 14 pacientes con incremento gradual; observando que la disminución de puntaje más importante fue de 33 puntos en un paciente quien inicio con dosis infraterapeuticas, alcanzando al término de 3 meses dosis terapéuticas de 300 mg/día, a pesar de que solo se logró una disminución así de importante en un paciente, sería importante tomar en cuenta esto para objetivizar la eficacia del antipsicótico.

Lo antes mencionado facilita la apertura a nuevas líneas de investigación que nos permitan conocer los factores asociados a la respuesta a este antipsicótico, así como nuevos estudios que ayuden a disminuir el estigma que existe ante el uso de Clozapina con una adecuada valoración y evidencia contundente, fiable y precisa que evidencie el riesgo real de presentar efectos secundarios, así como poder sopesar de forma informada el riesgo y el beneficio que el tratamiento con clozapina puede traer al paciente.

7. CONCLUSIONES

La clozapina ha demostrado alta efectividad en el tratamiento en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia paranoide; mismo que es considerado como tratamiento de primera línea para pacientes con resistencia a otros tratamientos antipsicóticos; es decir, en quienes la disminución de la gravedad de psicopatología no es suficiente o adecuada a expectativa del clínico.

Se obtuvo una disminución en el puntaje de la escala BPRS de la mayoría de los pacientes; sin embargo, la muestra no es suficiente para poder considerar los resultados como estadísticamente significativos por lo que el tamaño de la muestra deberá ampliarse, posteriormente, acorde a la cantidad de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que se valoran y a quienes se le inicia tratamiento con clozapina en una unidad de concentración como el HPFBA.

Existe una marcada tendencia a obtener mejores resultados, con el paso del tiempo en tratamiento con clozapina con respecto a la disminución de los puntajes de BPRS, por lo que es recomendable que dicho estudio sea continuado a posterioridad, para poder observar con claridad los factores que interfieren en la respuesta al fármaco, así como los factores de importancia que inciden en el apego al tratamiento, las recaídas y las re hospitalizaciones de los pacientes con este tratamiento.

Se requieren de futuras investigaciones para poder determinar la cantidad de tiempo exacto requerido de tratamiento con clozapina para observar un descenso adecuado y esperado para la funcionalidad del paciente; así como evaluar áreas como la cognitiva, afectiva, funcionalidad y calidad de vida de los pacientes en tratamiento con clozapina.

Por otro lado, se debe de fomentar el uso de clozapina en un mayor número de pacientes, promoviendo la creación de modelos y programas estructurados que fomenten el apego adecuado a dicho antipsicótico, además de que disminuyan el estigma y temor que existe ante el uso de este antipsicótico por el riesgo de efectos secundarios.

ALCANCES Y LIMITACIONES

Éste estudio contó con una muestra relativamente pequeña debido al tiempo de realización, pero da acceso a que, posteriormente, la muestra pueda ampliarse; además de, aumentar el número de mediciones y prolongar el tiempo de las mismas, con la finalidad de poder obtener datos estadísticamente confiables a fin de considerar nuevas variables de importancia. Además, se debe de tomar en consideración las limitantes de este estudio, como el tamaño de la muestra, el cual puede considerarse relativamente pequeño y la escala aplicada, ya que depende del criterio y experiencia del aplicador, siendo una medición subjetiva.

8. REFERENCIAS

- 1.- Sadock BJ, Sadock VJ. Manual de bolsillo de psiquiatría clínica. 5ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2007. 104-16.
- 2.- Pardo V. Trastornos cognitivos en la esquizofrenia I. Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos: puesta al día. Rev Psiquiatr Urug. 2005; 69(1):71-83.
- 3.- OMS (1992), CIE-10. Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripción clínicas y pautas para el diagnóstico, Madrid. Ed. Méditor.
- 4.- López-Ibor AJ, Valdés MM. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV-TR. 4ª ed. Barcelona: MASSON; 2002. 334-58.
- 5.- Medina-Mora ME, Borges G, Lara Muñoz C, Benjet C, Blanco Jaimes J, Fleiz Bautista C, *et al.* Prevalencia de Trastornos Mentales y Uso de Servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. Salud Mental. 2003; 26(4):1-16.
- 6.- Green MF, Nuechterlein KH. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder. Schizophr Bull. 1999; 25:309-318.
- 7.- Meltzer HY. An overview of the mechanism of the action of clozapine. J Clin Psychiatry 1994; 55 (Suppl B): 47-52.
- 8.- Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. Drug Saf 2001; 24:59-73.
- 9.- Wetterling T, Mubigbrodt H. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics. J Clin Psychopharmacology 1999; 19: 316-321.
- 10.- Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. A novel antipsychotics and new onset Diabetes. Biol Psychiatry 1998; 44: 778-783.
- 11.- Green MF, Nuechterlein KH. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder. Schizophr Bull. 1999; 25:309-318.
- 12.- Bahena Trujillo R, Flores G, Arias-Montaña J.A. Dopamina: Síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. Revista Biomédica, [S.I.], v. 11, n. 1, p. 39-60, ene.2000. ISSN 2007-8447.
- 13.- Rosel P, Ramírez N, San L, Arranz B. Disfunción genética del receptor de serotonina 5-HT_{2A} en los trastornos psiquiátricos. Actas Españolas de Psiquiatría 2001;29(2): 131-138.

- 14.- Meyer Lindenberg A, Tost H. Neural mechanisms of social risk for psychiatric disorders. *Nat Neurosc.* 2012; 15(5):663-668.
- 15.- Derito N, Martinez G, Fernández Castro L, Bordalejo D, Monchablon Espinoza A. Antipsicóticos Atípicos (parte 1). *Rev Arg Clin Neuropsiquiatr* 2004; 11 (4): 1-6.
- 16.- Armendáriz JJ E, Clozapine: an historical view and current use in treatment resistant schizophrenia. *Ars Pharm* 2008; 49 (2): 135-144.
- 17.- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patient with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 518-526.
- 18.- Sánchez R, Ibáñez MA, Pinzón A. Análisis factorial y validación de la versión en español de la escala Brief Psychiatric Rating Scale en Colombia. *Biomédica.* 2005;25:120-128.
- 19.- Mauri, M. C., Volonteri, L. S. et al. Predictors of Clinical Outcome in Schizophrenic Patients Responding to Clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*,2003. 23(6), 660–664.
- 20.- Herrera-Estrella, M., & Luna, K. Clozapina: una revisión. *Psiquiatría Biológica*, 2016. 23(3), 87–92.
- 21.- Overall, J. E., & Gorham, D. R. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 1962. 10(3), 799–812.

9.- ANEXOS
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	SEPT -OCT 2017	NOV- DIC 2017	ENE- MAR 2018	ABR- JUL 2018	AGO- OCT 2018	NOV 2018	DIC 2018	2019
Identificación del tema	X							
Establecer título y justificación	X	X						
Recopilar información		X						
Establecer actividades		X						
Formulación del protocolo base		X	X					
Presentación de protocolo				X				
Solicitud de autorizaciones requeridas				X				
Análisis de probables pacientes					X			
Selección de pacientes					X	X		
Inicio de aplicación de escalas						X	X	
Recopilación y análisis de datos							X	
Reporte del análisis							X	X
Presentación de resultados								X

Tabla 5.- Cronograma de actividades

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**SECRETARIA DE SALUD
COORDINACION DE INSTITUTOS
NACIONALES DE
SALUD Y HOSPITALES DE ALTA
ESPECIALIDAD
HOSPITAL PSIQUIATRICO “FRAY
BERNARDINO ÁLVAREZ”
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN
SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS
DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:

***“Cambios En El Puntaje De La Escala Breve De
Evaluacion Psiquiátrica BPRS En Pacientes Con
Esquizofrenia Paranoide En Tratamiento Con
Clozapina”***

Lugar y fecha:

Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”. INICIO:
Agosto 2018, TERMINO: 1° de marzo de 2019

Justificación y objetivo del estudio:	Determinar si la clozapina es capaz de mantener la misma o menor gravedad de psicopatología traducida en puntuación de escala BPRS en un tiempo de 3 meses de tratamiento.
Procedimientos:	Se aplicará escala BPRS en la primera entrevista, y a los 3 meses.
Posibles riesgos y molestias:	Los correspondientes a la aplicación de BPRS
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Mejoría de sintomatología psicótica en pacientes esquizofrénicos tratados con Clozapina.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al término de la aplicación del instrumento se le dará a conocer al médico tratante del participante el resultado de sus escalas.
Participación o retiro:	Cada integrante tendrá la libertad de retirarse si así lo deseara
Privacidad y confidencialidad:	Todos los resultados se tratarán con confidencialidad

Disponibilidad de tratamiento médico en pacientes: De ser necesario y acorde al resultado de la aplicación del instrumento, se comentarán los resultados con su médico tratante.

Beneficios al término del estudio: Conocer el resultado de la aplicación del instrumento, así como orientación sobre el resultado, posibles tratamientos y factores modificables que influyan en su estado de salud.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Mara Luz Cortés Sosa. Médico residente de 3° año de
Psiquiatría

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma del investigador

Testigo 1. Nombre y firma

Testigo 2. Nombre y firma

ANEXO 2

CARTA DE INFORMACION PARA JEFE DE ENSEÑANZA

Carta de información dirigida a la Dra. Patricia Anzaldo, Jefa de enseñanza del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez:

Ciudad de México, a _____ de _____ de 2018.

Dra. Patricia Anzaldo

Presente:

Por este medio envío un cordial saludo, y aprovecho para solicitar a usted autorización para la realización del protocolo de estudio titulado: "***Cambios En El Puntaje De BPRS En Pacientes Con Esquizofrenia Paranoide En Tratamiento Con Clozapina***" mismo que pretende llevarse a cabo durante un período de 6 meses, a partir de agosto de 2018 a marzo del 2019. En donde se evaluará con entrevista psiquiátrica, y la aplicación de inventarios BPRS. Agradeciendo su apoyo y atención prestada, quedo a su disposición.

Atentamente

Dra. Mara Luz Cortés Sosa

Médico residente de 3° año

ANEXO 3

CARTA DE INFORMACION PARA JEFE DE SERVICIO

Carta de información dirigida al Dr. Jefe de Consulta Externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez:

Ciudad de México, a _____ de _____ de 2018.

Dr. José Ibarreche Beltrán

Presente:

Con el presente solicito a usted, autorización para llevar a cabo el protocolo de investigación titulado: "**Cambios En El Puntaje De BPRS En Pacientes Con Esquizofrenia Paranoide En Tratamiento Con Clozapina**" mismo que pretende llevarse a cabo durante un período de 6 meses, a partir de agosto de 2018 a marzo del 2019. En donde se evaluará con entrevista neuropsiquiátrica, y la aplicación de inventarios BPRS.

Agradeciendo su apoyo y atención prestada, quedo a su disposición.

Atentamente

Dra. Mara Luz Cortés Sosa

Médico Residente de 3° año

ANEXO 4

ESCALA BREVE DE EVALUACION PSIQUIÁTRICA (BPRS)

4.2.2. Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)

1. Preocupación somática	0	1	2	3	4
2. Ansiedad psíquica	0	1	2	3	4
3. Barreras emocionales	0	1	2	3	4
4. Desorganización conceptual (incoherencia)	0	1	2	3	4
5. Autodesprecio y sentimientos de culpa	0	1	2	3	4
6. Ansiedad somática	0	1	2	3	4
7. Alteraciones motoras específicas	0	1	2	3	4
8. Autoestima exagerada	0	1	2	3	4
9. Humor depresivo	0	1	2	3	4
10. Hostilidad	0	1	2	3	4
11. Suspiciona	0	1	2	3	4
12. Alucinaciones	0	1	2	3	4
13. Enlentecimiento motor	0	1	2	3	4
14. Falta de cooperación	0	1	2	3	4
15. Trastornos del pensamiento	0	1	2	3	4
16. Embotamiento o trastornos afectivos	0	1	2	3	4
17. Agitación psicomotriz	0	1	2	3	4
18. Desorientación y confusión	0	1	2	3	4

ANEXO 5

FICHA INDIVIDUAL DE REGISTRO DE DATOS

FICHA INDIVIDUAL DE REGISTRO DE DATOS

NOMBRE:
EXPEDIENTE:
EDAD:
SEXO:
ESCOLARIDAD:
DIAGNOSTICO:
ESQUEMA DE TRATAMIENTO:

