

Universitat Autònoma de Barcelona



Departament de Psicologia Clínica i de la Salut

**Factores de riesgo  
de suicidio en  
primeros episodios psicóticos**

TESIS DOCTORAL

Autor:

**Manuel Canal Rivero**

Directores:

**Jordi E. Obiols Llandrich**

**Miguel Ruiz Veguilla**

Memoria presentada para optar al título de Doctor en Psicología Clínica y  
de la Salud por la  
Universidad Autónoma de Barcelona

Barcelona, 2018

## I. Psicosis

### Los trastornos psicóticos

El término psicosis engloba una serie de trastornos mentales recogidos en las principales guías diagnósticas (ej. Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales versión V (DSM-V: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*) y Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 (CIE-10) (American Psychiatric Association, 2013; Organización Mundial de la Salud, 1992). En concreto, tal como especifica la Guía Clínica y Terapéutica publicada por Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, los trastornos incluidos en el DSM-V que conformarían lo que se conoce como trastornos psicóticos son: esquizofrenia (295.90), trastorno esquizofreniforme (295.40), trastorno esquizoafectivo (295.70), trastorno de la personalidad esquizotípico (301.22), trastorno delirante (297.1), trastorno psicótico breve (298.8), trastorno psicótico inducido por sustancias/medicación (292.11; 292.12), trastorno psicótico debido a otra condición médica (293.xx), catatonía (295.20), catatonía asociada con otro trastorno mental (293.89), trastorno catatónico debido a otra condición médica (293.89), catatonía no especificada (293.89) así como otro trastorno específico del espectro de la esquizofrenia y otro trastorno psicótico (298.8) (American Psychiatric Association, 2013; Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program, 2016).

La semiología clínica básica que caracteriza a los trastornos psicóticos se ha dividido clásicamente en “síntomas positivos” entre los que se incluyen las alucinaciones y delirios y “síntomas negativos” como son la presencia de apatía, falta de interés y/o iniciativa, retraimiento social/depresión así como la falta de respuesta emocional (American Psychiatric Association, 2013; Crow, 1985).

#### Primer Episodio Psicótico

##### *Definición*

Recientemente, la “Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia” define un primer episodio psicótico (PEP) como “*la presencia, por primera vez, de sintomatología psicótica definida como la existencia o sospecha clínica (por desorganización conductual, catatonía, etc.) de delirios y/o alucinaciones, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas*” (Arango, 2015). Este último aspecto señalado en la definición es de suma importancia, ya que el PEP puede estar precedido por la presencia previa de síntomas psicóticos de meses e incluso años de evolución (National Collaborating Centre for Mental Health, 2014)

##### *Epidemiología*

Aunque los primeros síntomas psicóticos pueden presentarse a cualquier edad, estos tienden a presentarse durante los primeros años de la edad adulta (Kessler et al., 2007). En concreto, la ratio anual de incidencia por cada 100.000 habitantes es de 45.8 entre los 16-17 años, 57.2 entre los 18-19 años, 51.7 entre los 20-22 años, 36.8 entre los 23-25 años, 26.9 entre los 26-28 años, 23.8 entre los 29-31 años y 14.2 entre los 32-35 años. La ratio total se sitúa en 34 casos por cada 100.000 habitantes (Kirkbride et al., 2017).

### *Después del PEP*

La guía de referencia elaborada por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE: *The National Institute for Health and Care Excellence*) se refiere a los PEP como “*the end of the beginning*” (National Collaborating Centre for Mental Health, 2014). De esta forma, la guía resalta la importancia del proceso clínico y terapéutico que se produce tras el PEP.

Uno de los aspectos más relevantes de las personas que sufren un PEP es que conforman un grupo muy heterogéneo. De hecho, a pesar de que estas personas comparten la presencia de una semiología clínica común, es muy probable que cada persona desarrolle una combinación única de síntomas y experiencias, así como un patrón evolutivo que puede diferir enormemente entre las diferentes personas que han sufrido un PEP (National Collaborating Centre for Mental Health, 2014).

A este respecto, se ha observado que entre un 20.7% y un 25% de los pacientes que son atendidos por presentar un PEP no mantienen el diagnóstico del trastorno psicótico a lo largo del tiempo (Pope, Joober, & Malla, 2013). La probabilidad de seguir manteniendo un trastorno psicótico tras un PEP depende en gran medida del trastorno psicótico específico asociado al PEP. Así, los diagnósticos de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo son los que muestran una mayor estabilidad. Por el contrario, aproximadamente un 83% de las personas diagnosticadas de trastorno psicótico no especificado o trastorno psicótico breve en el momento del PEP, no presentarán un trastorno del espectro de la esquizofrenia en los años posteriores (Hobbs, Stanbrook, & Chakraborty, 2017).

También han surgido estudios que han analizado la prevalencia de sintomatología psicótica en población general hallándose que un 5% de la población adulta experimenta este tipo de síntomas (Nuevo et al., 2012), mientras que la prevalencia de la semiología de clínica psicótica aumenta hasta el 7% en adolescentes entre 13-18 años y el 17% en niños entre 9-12 años (Kelleher et al., 2012).

Los cambios diagnósticos que se producen tras el PEP, el amplio abanico de síntomas y formas en los que estos aparecen, así como la relativa alta prevalencia de sintomatología psicótica en población general han hecho que algunos autores se hayan replanteado el concepto de PEP. Atendiendo a estas razones, mantienen que la mera presencia de síntomas psicóticos no implicaría necesariamente la existencia de un PEP (Arango, 2015). Es más, van Os et al. entienden que los trastornos psicóticos deberían entenderse más como un *continuum* que como entidades categoriales (van Os, J; Linscott, R. J.; Myin-Germeys, I.; Delespaul, P.; Krabbendam, 2009).

#### Teorías sobre el origen de la psicosis

Son muchas las teorías que han intentado responder a la pregunta de cuáles son las causas de los trastornos psicóticos. Sin embargo, la mayoría han hecho énfasis bien en factores biológicos o por el contrario en aspectos ambientales.

El hecho de que entre los hijos de personas diagnosticadas de esquizofrenia exista mayor prevalencia de trastornos psicóticos es uno de los apoyos a las teorías biológicas de la esquizofrenia. Concretamente, los estudios de adopción mostraron mayor presencia de trastornos psicóticos en las personas cuyos padres biológicos padecían del trastorno (Kety, S; Rosenthal, D; Wender, P. H.; Schulsinger, F; Jacobsen, 1976).

Posteriores análisis estimaron que el porcentaje de riesgo de padecer un trastorno psicótico entre hermanos dicigóticos es del 10-15%, mientras que en hermanos monocigóticos es del 40-50% (Sullivan, P F; Kendler, K S; Neale, 2003).

Los cromosomas que más atención han recibido por estar posiblemente relacionados con los trastornos psicóticos son: i) la delección del cromosoma 22q11, ii) translocación del 1q42/11q14 y iii) el cromosoma X (MacIntyre, Blackwood, Porteous, Pickard, & Muir, 2003). No obstante, el descubrimiento del mapa del genoma humano ha permitido el estudio de la influencia causal que pudiera tener la interacción de específicos cromosomas (Lander et al., 2001; Venter et al., 2001).

En cuanto al estudio genético, los genes neuregulin-1 (NRG1), dysbindin-1 (DTNBP1), receptores dopaminérgicos D1-D4 (DRD1-4: *dopamine receptors D1-D4*), DISC1 (disrupted in schizophrenia 1), catecol-O-metiltransferasa (COMT) y el receptor metabotrópico de glutamato 3 (GRM3: *metabotropic glutamate receptor 3*) han despertado el interés de los investigadores por su posible papel etiológico en la esquizofrenia (Clelland et al., 2016; Talkowski et al., 2008). Sin embargo, la investigación sobre las causas genéticas de los trastornos psicóticos ha sido poco concluyente hasta día de hoy. Lo cierto es que, si atendemos a todas las investigaciones publicadas hasta la fecha, casi 4000 genes han sido relacionados con los trastornos psicóticos. Esto supone un 25% de todos los genes que se conocen actualmente en el ser humano. Dichos resultados ponen en evidencia la falta de precisión y replicabilidad de los estudios genéticos disponibles hasta la fecha (Saini, SM; Mancuso, SG; Mostaid, Md S; Liu, C; Pantelis, C; Everall, IP; Bousman, 2017; Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008).

Diferentes modelos teóricos han sido postulados a fin de poder conceptualizar y entender la diversidad de datos aportados por las investigaciones. Así, Chakravarti et al. entienden que la esquizofrenia pudiera ser un trastorno heterogéneo, poligenético y multifactorial con múltiples polimorfismos genéticos en los que cada uno de ellos contribuyese de manera muy pequeña a la susceptibilidad para desarrollar el trastorno mental (Chakravarti, 1999).

En contra, McClellan defiende que la esquizofrenia sería mejor entendida como una entidad genética heterogénea causada por mutaciones genéticas particulares y que contribuyen de manera significativa en personas o grupo de individuos particulares (McClellan, Susser, & King, 2007). Finalmente, Crow entiende que los trastornos psicóticos pudieran deberse más a la expresión genética (Crow, 2007).

Con todo, Tandon et al. concluyeron que: i) no existe un gen localizado que pudiera entenderse como el responsable de la heredabilidad del trastorno sino que más bien han aparecido un gran número de candidatos que pudieran contribuir a dicha heredabilidad, ii) ningún gen o conjunto de genes parecen ser suficientes y necesarios para el desarrollo de los trastornos psicóticos y iii) la falta de replicabilidad en los estudios dista de poder realizar conclusiones fidedignas acerca del origen genético del trastorno así como de la contribución que estos pudieran ejercer (Tandon et al., 2008).

Las hipótesis ambientales suponen una perspectiva diferente. Desde este punto de vista han sido formuladas como posibles causas: i) complicaciones obstétricas y perinatales siendo la hipoxia la causa más citada (Byrne, Agerbo, Bennedsen, Eaton, & Mortensen, 2007), ii) la época del año en el que se produce el nacimiento; en concreto, los nacimientos ocurridos al final del invierno y principios de la primavera aumentan el riesgo de padecer esquizofrenia entre un 5-10% (Davies, Welham, Chant, Torrey, &

McGrath, 2003), iii) relación entre traumas sufridos durante la infancia, muerte o separación de los progenitores, dificultades en la adquisición de ciertos hitos del desarrollo (aunque se ha discutido si estos deberían entenderse como factores de riesgo o si por el contrario deberían entenderse como manifestaciones tempranas del trastorno) (Tandon et al., 2008) así como iv) infecciones maternas y déficits nutricionales durante los tres primeros meses de embarazo (Meyer, Yee, & Feldon, 2007).

Yuii et al. han defendido que un posible causante de los trastornos del espectro de la esquizofrenia sería la relación entre déficits nutricionales y la experiencia de eventos adversos por parte de la madre durante el embarazo. Tal relación estaría mediada por lo que los autores han venido a llamar la “sensibilidad al estrés” (Yuii, Suzuki, & Kurachi, 2007). Esta sería la causante de la presencia de una predisposición a la hiperdopaminergia en los niños (Lipsey, Wilson, Cohen, & Derzon, 2002).

En relación a la hiperdopaminergia, Kapur & Mamo formularon la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia. Según estos autores la esquizofrenia sería causada por un exceso dopaminérgico producido en el sistema mesolímbico. Esta teoría fue formulada en base a los mecanismos de acción de la medicación antipsicótica. En concreto, estos fármacos bloquean los receptores dopaminérgicos D2 (Kapur, S; Mamo, 2003). Sin embargo, muchos autores han criticado dicha teoría precisamente por emplear la farmacodinámica como base etiológica de un trastorno y la falta de apoyos empíricos que avalen esta suposición (Moncrieff, 2009).



Volviendo a las hipótesis de tipo más ambientalista, la vida en un ambiente rural o urbano fue otro de los dos grandes factores ambientales relacionados con la esquizofrenia (Keshavan, 2004). Así, algunas teorías han defendido que el medio urbano pudiera ser causa de la esquizofrenia. Los trabajos de Pedersen & Mortensen han servido de apoyo a estas hipótesis. En concreto, estos autores hallaron una relación dosis-respuesta entre el grado de urbanidad y el riesgo de esquizofrenia (C. B. Pedersen & Mortensen, 2001). Recientes estudios confirmarían la relación entre desarrollar un trastorno psicótico y haberse criado en un ambiente urbano hasta los 15 años de edad (Kirkbride et al., 2006).

La hipótesis de selección supone otra interpretación diferente a la anteriormente expuesta. En concreto, defiende que las personas que padecen del trastorno migran hacia las ciudades. Los partidarios de esta línea interpretan que el hecho de que este tipo de personas se desplacen hacia las grandes urbes avalaría dicha hipótesis (Dohrenwend et al., 1992). Sin embargo, la migración también ha sido propuesta como posible agente causal del trastorno psicótico. El metaanálisis llevado a cabo por Cantor-Graae & Selten reveló que la presencia de historia personal, así como familiar de migración aumentaba el riesgo de esquizofrenia 2.7 veces dentro de la primera generación de emigrantes, y 4.5 veces en la segunda generación (Cantor-Graae & Selten, 2005).

El consumo de cannabis también ha sido propuesto como factor desencadenante de los trastornos psicóticos (Moore et al., 2007). Pero esta relación causa-efecto ha sido puesta en entredicho recientemente. Es más, actualmente se cree que el consumo de cannabis pudiera entenderse mejor como un precipitante en personas vulnerables que como un factor causante en sí mismo (Degenhardt & Hall, 2006).

No obstante, ni las causas genéticas ni ambientales parecen poder operar de forma aislada. De hecho, se ha reconocido que tanto los factores ambientales como genéticos juegan un papel importante pese a no saberse en qué medida lo hacen (Tsuang, Bar, Stone, & Faraone, 2004).

Fatemi & Folsom han intentado conjugar las hipótesis genéticas y ambientalistas. Mantuvieron que la vulnerabilidad a desarrollar un trastorno psicótico se debería a la interacción genes y riesgos ambientales que se produce en el momento del nacimiento (Fatemi & Folsom, 2009). Una alternativa a esta teoría es que todas las personas disponemos de cierto grado de vulnerabilidad para desarrollar el trastorno psicótico. Así, el factor crítico para el desarrollo de la esquizofrenia no sería genético o de tipo neurológico sino el tiempo, naturaleza y grado de exposición a los factores de riesgo ambientales (van Os, J; Linscott, R. J.; Myin-Germeys, I.; Delespaul, P.; Krabbendam, 2009).

Se ha estimado que alrededor de un 80% de la etiología de la esquizofrenia pudiera deberse a factores genéticos y a la interacción de estos con el ambiente (Sullivan, P F; Kendler, K S; Neale, 2003). Sin embargo, y pese al importante número de trabajos publicados y al avance en la investigación, la pregunta a cuáles son los factores causantes de los trastornos psicóticos dista mucho de poder ser respondida. Las teorías formuladas hasta la fecha son aún incapaces de entender la enorme complejidad existente en la interacción entre genes y ambiente (van Os, J; Kenis, G; Rutten, 2010).

El tratamiento de la psicosis

La estrategia terapéutica recomendada por las últimas guías clínicas es la puesta en marcha simultánea y lo antes posible de diferentes tipos de intervenciones clínicas como la farmacológica, psicológica, social así como recuperación cognitiva y funcional. En cuanto a las intervenciones psicológicas, alguna de las terapias psicológicas que más efectividad han mostrado son las de tipo cognitivo-conductual (Ochoa & López-Carrilero, 2015). Este tipo de terapias reducen de forma significativa: i) el número de re-hospitalizaciones incluso 18 meses después del final de la terapia, ii) el número de días de hospitalización, iii) reducción de la gravedad de la sintomatología psicótica incluso en medidas 12 meses después de la finalización de la terapia, iv) reducción significativa en sintomatología depresiva y v) mejorías significativas en el funcionamiento psicosocial incluso 12 meses tras la finalización de la terapia.

En los últimos años ha proliferado la puesta en marcha de lo que se ha venido a conocer como rehabilitación cognitiva. Este grupo de intervenciones tienen por objeto la mejora del funcionamiento cognitivo de los pacientes. Algunas de las áreas cognitivas sobre las que se centran son la atención, memoria de trabajo, función ejecutiva, etc... Sin embargo, no existen estudios que hayan mostrado la eficacia de este tipo de terapia (National Collaborating Centre for Mental Health, 2014). En cambio, han sido incluidas dentro de las recomendaciones de la NICE debido a los prometedores resultados en la mejora del funcionamiento psicosocial cuando este tipo de intervención ha sido incluida en programas de trabajos protegidos y de ayuda vocacional (Østergaard Christensen et al., 2014).

La terapia familiar cuenta también con un importante apoyo empírico (Kapur, S; Mamo, 2003). En concreto, este tipo de intervenciones han demostrado una reducción significativa en el riesgo de recaída, número de re-hospitalizaciones y la mejora del funcionamiento psicosocial. Asimismo, se ha podido constatar una mejora sustancial en la toma de conciencia y conocimiento del trastorno incluso en medidas de seguimiento 12 meses después de la finalización del tratamiento (Garety et al., 2008).

La inclusión de programas de psicoeducación, así como de entrenamiento en habilidades sociales ha sido otro de los puntos nucleares en la puesta en marcha de programas específicos para las fases iniciales de la psicosis. No obstante, no existen datos que avalen la efectividad de este tipo de programas en PEP.

Finalmente, la conocida arteterapia parece mejorar la sintomatología de carácter negativo. Incluso, diferentes estudios avalan que los efectos producidos por este tipo de intervención sobre la sintomatología negativa se ha mantenido en períodos de seguimiento a los 6 meses (National Collaborating Centre for Mental Health, 2014).

En cuanto a los programas de prevención, se recomienda ofrecer i) terapia de tipo cognitivo-conductual acompañada o no de intervención familiar así como ii) intervenciones que han demostrado ser eficaces para trastornos de ansiedad, depresión, inicio de trastorno de personalidad o abuso de sustancias (Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program, 2016; National Collaborating Centre for Mental Health, 2014). A este respecto, Stafford et al. publicaron un metaanálisis que analizaba la eficacia de programas terapéuticos en la prevención de un PEP. Los resultados del estudio no fueron concluyentes pero sí sugerían que este tipo de intervenciones podrían retrasar así como prevenir el debut del trastorno (Stafford, M. R; Jackson, H; Mayo-Wilson, E; Morrison, A. P; Kendall, 2013).

La utilidad y conveniencia de los programas específicos para el tratamiento de los PEP ha sido también analizada. Los resultados obtenidos son esperanzadores, pues muestran que los usuarios de estos paquetes de tratamiento específicos presentan un mejor funcionamiento psicosocial y menores tasas de desempleo que los pacientes que siguen una atención clínica estandarizada (Bertelsen et al., 2008). Además, se ha demostrado una mejor relación costes-beneficios de dichos programas (Mihalopoulos, Harris, Henry, Harrigan, & McGorry, 2009).