



La hipótesis de la auto-medicación en primeros episodios psicóticos

Arantzazu Zabala; Rafael Segarra; Jose Ignacio Eguíluz; Javier Ballesteros; Natalia Ojeda; Edorta Elizagarate; Pedro Sánchez; Miguel Gutiérrez.

arantzazu.zabala@ehu.es

RESUMEN:

Nuestro objetivo es validar la hipótesis de la auto-medicación, que intenta explicar la extraordinaria elevada prevalencia de consumo de tabaco en esquizofrenia (70-90% frente 25%-30% población general) (1). Plantea que los pacientes fuman en un intento por mejorar los déficits cognitivos, los síntomas y/o reducir los síntomas extrapiramidales derivados de antipsicóticos (1). METODOLOGÍA: Se evaluaron primeros episodios psicóticos basalmente, al mes 6 y 12 mediante: a) una batería neuropsicológica computerizada (atención y memoria de trabajo), b) la PANSS y c) escalas UKU y Simpson-Angus. Los pacientes se mantuvieron en la misma categoría: no-fumador (n=15) o fumador (n=26; >15 cigarros/día). RESULTADOS: Los fumadores pierden su superioridad cognitiva en línea de base [Stroop-I tiempo de reacción p=0.030 y %errores p=0.006; CPT-OX %comisiones p=0.004 y %omisiones p=0.015], presentando un curso estático. Los no-fumadores muestran mejorías [CPT-X tiempo de reacción p=0.027 y %omisiones p=0.016; Stroop-I %errores p=0.006; CPT-OX %comisiones p=0.048 %omisiones (p=0.013)]. Los fumadores empeoran sus síntomas negativos (P=0.043). No se observan diferencias significativas entre grupos en ningún momento del estudio en las escalas UKU o Simpson-Angus. CONCLUSIONES: Los resultados basales apoyan la aproximación cognitiva de la hipótesis de la auto-medicación (2). Los no-fumadores mejoran su rendimiento probablemente gracias al tratamiento antipsicótico. Fumar parece mejorar la atención y memoria de trabajo de forma similar a los antipsicóticos, y podría reflejar un intento de mejorar los síntomas cognitivos premórbidos. Fumar no se asocia con menos síntomas extrapiramidales. Los PEP fumadores empeoran sus síntomas, por lo que fumar podría ser un marcador de una enfermedad más severa.

ABSTRACT:

The purpose of this study is to validate the self-medication hypothesis that explains the extraordinary higher prevalence of cigarette smoking in schizophrenia (70-90% versus 25%-30% general population). This hypothesis sustains that patients may smoke in an attempt to reduce their cognitive deficits, symptoms, and/or the side effects of antipsychotics (1). METHODS: First episode psychosis patients were assessed at baseline, month 6-and-12 with: a) a computerized neuropsychological battery (attention and working memory), b) the PANSS and c) the UKU and the Simpson-Angus scales. Patients included fitted in the same smoking category throughout the study: non-smoker (n=15) and smoker (n=26; >15 cigarettes/day). RESULTS: Smokers lost their superior baseline performance [Stroop-I reaction time p=0.030 and %errors p=0.006; CPT-OX % commissions p=0.004 and % omissions p=0.015], showing a static course whereas smokers obtained significant gains [CPT-X reaction time p=0.027 and % omissions p=0.016; Stroop-I %errors p=0.006; CPT-OX % commissions p=0.048 and % omissions (p=0.013)]. Smokers worsen their negative symptoms (P=0.043). No significant differences were detected for UKU or Simpson-Angus scores at any assessment point. CONCLUSIONS: Baseline results support the cognitive approach to the self-medication hypothesis (2). The non-smoking patients showed significant cognitive improvements, probably as a result of antipsychotic treatment. Smoking might improve

La hipótesis de la auto-medicación en primeros episodios psicóticos

attention and working memory to a similarly modest extent as atypical antipsychotics, and could reflect an effort to ameliorate premorbid cognitive dysfunctions. Smoking was not associated with fewer extrapyramidal side-effects. Smokers worsen their symptoms over the first year; therefore, smoking may be a marker of a more severe illness.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con psicosis, y particularmente con un diagnóstico de esquizofrenia, presentan una prevalencia de consumo de tabaco extraordinariamente elevada (60%-90% frente a 25%-30% en población general) (3). El hecho de que dicha prevalencia haya sido observada en diferentes países y culturas, ha conducido a sugerir la presencia de un hipotético factor biológico que haría que estos pacientes sean más susceptibles de iniciar el hábito de fumar (4). La hipótesis de la auto-medicación (1, 5) supone un intento multidimensional por clarificar ese posible factor. Dicha hipótesis plantea por ejemplo que los pacientes fumarían en un intento por revertir los efectos secundarios de la medicación antipsicótica. Se ha descrito que los pacientes fumadores presentan por lo general una menor prevalencia y severidad de síntomas extrapiramidales, a la vez que tienen pautadas dosis más altas que los pacientes no fumadores (5), hecho que probablemente está relacionado con un incremento del metabolismo de los antipsicóticos inducido por el consumo de tabaco (6, 7). Sin embargo, este planteamiento se considera hoy en día controvertido a la luz de nuevos resultados que confirman que no el metabolismo de todos los antipsicóticos de segunda generación es susceptible de verse acelerado por el hecho de fumar, como es el caso de la risperidona, quetiapina, ziprasidona o aripipazol (5). Por otro lado, se ha señalado que la prevalencia de fumadores es similar entre pacientes crónicos y con un primer episodio psicótico (PEP) (8), que entre un 86%-90% de pacientes fumadores inician el hábito antes de el debut de su enfermedad (9, 10), y que las personas que más tardan desarrollarán la enfermedad presentan ya a nivel premórbido una prevalencia más elevada que aquellos que no desarrollarán la enfermedad (11). Por lo tanto, parece que el tratamiento antipsicótico no es un factor que pueda explicar por sí mismo la relación entre el consumo de tabaco y la esquizofrenia, y que a la base de esta asociación podríamos encontrar una característica inherente a la enfermedad que se podría manifestar a nivel premórbido. Dicho es el caso de los déficits cognitivos (12).

La aproximación cognitiva a la hipótesis de la automedicación mantiene que los pacientes fuman en un intento de mejorar sus déficits cognitivos, basándose en los efectos estimulantes que produce la nicotina sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), cuya expresión está alterada en la esquizofrenia (13) y cuyo papel sobre el procesamiento cognitivo ha sido subrayado (14). De esta forma, se ha visto que la administración de dosis agudas de nicotina a pacientes no fumadores mejora déficits en las áreas de atención y memoria de trabajo, y que revierte la caída en las puntuaciones en pruebas relacionadas con dichos dominios cognitivos a consecuencia de la abstinencia en pacientes fumadores (15-18). Así mismo, se ha señalado que dicho efecto producido por la administración de nicotina se ve bloqueado por la administración de antagonistas de los nAChR (19). Por otro lado, también se han obtenido resultados negativos en relación al efecto potenciador de la nicotina sobre procesos atencionales y de memoria de trabajo (20, 21). En el caso de otros dominios cognitivos, los resultados son aún más controvertidos (20) (19).

La hipótesis de la auto-medicación en primeros episodios psicóticos

Una tercera aproximación a la hipótesis de la automedicación mantiene que los pacientes fuman en un intento de mejorar sus síntomas positivos y negativos. Sin embargo, aún no contamos con datos suficientes ya que son pocos los estudios que han analizado esta aproximación (1, 5). Sin embargo, la literatura sugiere que el hecho de fumar está asociado a un peor pronóstico y se ha asociado a una forma más severa de la enfermedad (1, 22).

Considerando lo anteriormente expuesto, realizamos un estudio observacional en pacientes con un primer episodio psicótico (PEP) con el objetivo de determinar la presencia de un posible efecto beneficioso del consumo de tabaco sobre la cognición. El análisis transversal en línea de base, indicó que los pacientes fumadores obtienen un rendimiento cognitivo superior a los no fumadores en medidas de atención y memoria de trabajo (23). A continuación, exponemos los resultados obtenidos sobre el seguimiento de esta muestra tras un año de la instauración del tratamiento antipsicótico. Nuestro objetivo en estos análisis fue determinar posibles diferencias en el curso de las alteraciones cognitivas entre pacientes fumadores y no fumadores, considerando además que la instauración del tratamiento con antipsicóticos de segunda generación (ASG) en esta fase inicial de la enfermedad produce también una potenciación cognitiva tras el primer episodio (24). Nuestro objetivo secundario fue valorar la posible relación entre consumo de tabaco y a) síntomas clínicos y b) efectos secundarios de la medicación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio pacientes con un PEP con una edad comprendida entre los 15 y 65 años. Un PEP fue definido por la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas con una puntuación igual o superior a 4 en la escala PANSS: delirios, alucinaciones, trastorno formal del pensamiento o catatonia. Los criterios de exclusión fueron: tratamiento previo debido a la presencia de síntomas psicóticos, enfermedades neurológicas o médicas relevantes, historia de traumatismo con pérdida de conciencia, retraso mental, participación en ensayos clínicos o psicosis inducida por tóxicos. El estudio fue aprobado por los comités éticos de los dos hospitales donde se realizó y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. Se reclutaron un total de 89 pacientes con un PEP.

Los pacientes fueron agrupados en categorías (19), atendiendo el número de cigarrillos fumados por día: no-fumadores (0 cigarrillos/día) o fumadores (≥ 15 cigarrillos/día). Los fumadores ocasionales (1-14 cigarrillos/día) no fueron incluidos. Cinco no-fumadores y 6 fumadores no colaboraron con la exploración neuropsicológica. A los 12 meses, se perdieron 14 pacientes, 10 no-fumadores comenzaron a fumar y 2 fumadores redujeron su consumo. Considerando exclusivamente aquellos

La hipótesis de la auto-medicación en primeros episodios psicóticos

pacientes que se mantiene a los largo del estudio en la misma categoría, tenemos una muestra final de 26 fumadores y 15 no-fumadores.

Se utilizó el SCID I (25) con propósitos diagnósticos. Los síntomas fueron evaluados mediante la PANSS (26) y la Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (27). Los efectos extrapiramidales se valoraron mediante la escala UKU (28) y Simpson-Angus (29). Los datos que se presentan corresponden al momento de alta en línea de base, 6 meses y 12 meses.

La exploración neuropsicológica se realizó mediante una batería computerizada que incluye medidas de atención sostenida (Continuous Performance Test-O/CPT-O), selectiva (Tests de Stroop-Interferencia) y memoria de trabajo (Continuous Performance Test-XO/CPT-XO).

Análisis estadísticos: debido al pequeño tamaño muestral, los análisis se realizaron mediante pruebas no-paramétricas. Los datos descriptivos se muestran como frecuencias o medias y desviaciones estándar. Se valoraron posibles diferencias entre fumadores y no-fumadores mediante el test de Kruskal-Wallis para variables continuas y es test exacto de Fisher para las nominales. El test de Wilcoxon para muestras pareadas se utilizó para valorar diferencias intra-grupales en el rendimiento cognitivo. Todos los tests fueron de dos colas y los análisis se realizaron mediante el programa STATA, versión 10.1.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas

Las características sociodemográficas y clínicas de los grupos para cada una de las visitas, se presentan en la Tabla 1. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes fumadores y no-fumadores en datos socio-demográficos, severidad de síntomas, tipo de tratamiento antipsicótico o síntomas extrapiramidales, en ninguna de las visitas.

Rendimiento Cognitivo

El perfil del rendimiento cognitivo en las medidas de atención y memoria de trabajo para pacientes fumadores y no-fumadores con un PEP se presenta en la Figura 1.

- Diferencias entre los grupos:

Las medias y desviaciones estándar para pacientes fumadores y no-fumadores en las tres visitas se presentan en la Tabla 2. En la línea de base, los fumadores obtuvieron tiempos de reacción (TR) más cortos y un porcentaje más bajo de errores que los no-fumadores en la tarea Stroop-I. A los 6 meses, los fumadores sólo mantienen su superioridad en el rendimiento en los TR del Stroop-I, mientras que a los 12 meses, el rendimiento cognitivo es similar para ambos grupos.

- Diferencias intra-grupales:

Las diferencias medias en las puntuaciones entre el mes 12 y línea de base se presentan en la Tabla 2. Para el grupo de fumadores no se encontró ninguna diferencia significativa en su rendimiento cognitivo a lo largo del estudio. Para los no-fumadores se detectaron mejoras significativas, en sus TR y porcentaje de errores de omisión en el test CPT-O, porcentaje de errores de la tarea Stroop-I, y porcentaje de errores de omisión en el test CPT-XO.

Curso de síntomas

A pesar de no detectarse diferencias entre los grupos en la PANSS total o MADRS, el análisis intra-grupal reveló en el grupo de fumadores un incremento significativo en la puntuación PANSS total a los 12 meses (diferencia media -10.44 ± 21.65 ; $Z = -2.005$, $P = 0.045$), sin observarse dicho efecto en el grupo de no fumadores (diferencia media -0.86 ± 21.60 ; $Z = -0.503$, $P = 0.615$). El análisis de las puntuaciones individuales para cada una de las escalas de la PANSS en pacientes fumadores demostró que para la PANSS negativa, estos pacientes obtuvieron un empeoramiento significativo (diferencia media -3.52 ± 7.38 ; $Z = -2.020$, $P = 0.043$), sin que fuese este el caso para la PANSS positiva o general (diferencia media -2.96 ± 7.57 ; $Z = -1.593$, $P = 0.111$ diferencia media -3.96 ± 10.83 ; $Z = -1.455$, $P = 0.146$ respectivamente).

No se detectaron diferencias significativas en ninguno de los grupos para la escala MADRS (fumadores [diferencia media 0.77 ± 9.74 ; $Z = 0.661$, $P = 0.509$]; no-fumadores [diferencia media 2.07 ± 6.27 ; $Z = 1.568$, $P = 0.117$]).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos sugieren con los pacientes con un PEP presentan un curso de déficits cognitivos diferenciado entre los pacientes fumadores y no-fumadores durante el primer año tras la instauración del tratamiento antipsicótico. Mientras que los fumadores obtienen puntuaciones basales superiores en medidas de atención y memoria de trabajo, tras la estabilización del primer episodio su rendimiento sigue un curso estático. Por el contrario, los no-fumadores, que parten de una situación más desfavorecida, demuestran mejoras significativas en su rendimiento. Tras un año de la instauración del tratamiento, el rendimiento en las áreas de atención y memoria de trabajo es equiparable entre ambos grupos.

En línea de base se observa un rendimiento más favorable en tareas de atención y memoria de

La hipótesis de la auto-medicación en primeros episodios psicóticos

trabajo en los pacientes fumadores.

La superioridad en la línea de base de los pacientes fumadores es similar a los resultados obtenidos previamente por nuestro grupo (23). Hasta donde llega nuestro conocimiento, no encontramos en la literatura estudios previos que haya valorado este tema en pacientes con un PEP. Este resultado es consistente con la sugerencia de que el principal efecto de la estimulación del sistema nACh en pacientes con esquizofrenia es una mejora en la impulsividad y disfunción inhibitoria (17, 19, 20, 30, 31). En esta línea, el rendimiento superior en memoria de trabajo probablemente está asociado a la mejora en la selectividad en el procesamiento perceptual, proceso en el que se basa la atención selectiva (32).

El perfil superior en el rendimiento en fumadores, no se observa ya a los 6 y 12 meses de seguimiento

Tras un año de seguimiento, el rendimiento atencional y en memoria de trabajo es equiparable entre fumadores y no-fumadores. Una posible interpretación sería que los no-fumadores obtienen un mayor beneficio de los efectos de aprendizaje en las tareas. Las mejoras en no-fumadores también pueden explicarse mediante los efectos terapéuticos de los ASG sobre la cognición, efecto que se ha descrito en pacientes con un PEP. Tanto la olanzapina como risperidona (principales tratamiento en nuestro estudio), han demostrado una mejoría modesta sobre la cognición, durante el curso temprano de la enfermedad (24). Este efecto potenciador adquirido mediante los ASG en los no-fumadores, lleva a este grupo a obtener el mismo rendimiento que presenta los fumadores en línea de base, quienes probablemente estaban obteniendo efecto potenciador sobre la cognición mediante la estimulación nicotínica.

Fumar como un marcador de una enfermedad más severa

Los fumadores no parecen obtener el mismo efecto potenciador de los ASG que los no-fumadores, sin que se hayan observado efectos sinérgicos entre nicotina y ASG. A pesar de que la farmacodinámica de la nicotina y de los ASG no es la misma, se ha señalado que los ASG modulan la neurotransmisión colinérgica (33). Una posible explicación para la falta de efecto potenciador de las ASG en los pacientes fumadores, sería que para este grupo se ha llegado a un efecto techo en relación a la estimulación agonista que podría derivarse de las dos vías (nicotina y ASG). También cabría considerar que la posibilidad de hallarnos ante dos sistemas etiopatológicamente diferenciados, presentando una mayor alteración el de los fumadores, que les impediría un mayor beneficio que el que vienen obteniendo. Algunos autores han sugerido que fumar es un marcador de una enfermedad más severa (1, 22). A pesar de que nuestros resultados indican que ambos grupos presentan un perfil sintomático equiparable en línea de base, observamos un empeoramiento en

La hipótesis de la auto-medicación en primeros episodios psicóticos

fumadores, lo que vendría a apoyar la hipótesis expuesta sobre una mayor severidad.

Fumar, mediación antipsicótica y síntomas extrapiramidales.

Nuestros resultados no apoyan la aproximación que mantiene que los pacientes fuman en un intento de revertir los efectos secundarios de los ASG, ya que no hemos detectado diferencias significativas en esta variable entre los grupos. De hecho, la relación entre la medicación y fumar parece ser específica del fármaco concreto prescrito; mientras que fumar incrementa la actividad del citocromo P450 1A2 disminuyendo las concentraciones de olanzapina (6), este efecto no ha sido descrito para la risperidona (5). Consecuentemente, no podemos descartar la posibilidad de interacciones diferentes en nuestros grupos.

Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño muestral que ha limitado nuestra capacidad para analizar posibles diferencias en el rendimiento cognitivo dentro del grupo de fumadores en función del fármaco prescrito. Así mismo, la falta de datos sobre la duración media del tratamiento en línea de base, también limita nuestros análisis. Sin embargo, el protocolo estipula la realización de la exploración neuropsicológica tras los 2 meses de inclusión y por lo tanto de prescripción, y el efecto potenciador de los fármacos sobre la cognición se ha descrito a las 12 semanas (24). Si la medicación está afectando nuestros resultados cognitivos basal, sería en la dirección de que los no-fumadores se estarían ya beneficiando de dicho tratamiento sobre la cognición, por lo que las diferencias reales entre ambos grupos serían aún mayores que las descritas. Finalmente, no disponer de un grupo de sujetos sanos nos impide controlar nuestros resultados por los efectos de aprendizaje. Ya que sólo se han incluido medidas de atención y memoria de trabajo, sin disponer de medidas para otras áreas, no podemos concluir el efecto potenciador de la nicotina sobre la cognición.

CONCLUSIONES

El posible efecto potenciador de la nicotina sobre la atención y memoria de trabajo en PEP, parece ser similar al modesto efecto descrito para los ASG durante el curso temprano de la enfermedad. Estos resultados apoyan la aproximación cognitiva de la hipótesis de la auto-medicación, así como nuevas evidencias que podrían ayudar a explicar una elevada prevalencia de consumo de tabaco en pacientes que aún no han desarrollado la enfermedad. Para este grupo, fumar podría

La hipótesis de la auto-medicación en primeros episodios psicóticos

suponer una conducta de auto-medicación para sus déficits cognitivos, obteniendo un efecto similar al de los ASG.

Un mayor conocimiento sobre el papel que juega el consumo de nicotina en psicosis contribuirá al desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de los déficits cognitivos en esta población. Los receptores cognitivos han sido identificados como potenciales dianas terapéuticas por MATRICS, y a pesar de que se han puesto ya en marcha ensayos clínicos, los resultados aún no son concluyentes (34).

Table 1. Características Socio-demográficas y clínicas de pacientes fumadores y no-fumadores con un primer episodio psicótico

	No-fumadores (n=15)	Fumadores (n=26)	Análisis estadístico
Edad (rango)	32.53±13.11 (17-60)	25.08±6.22 (18-39)	$\chi^2(1)=3.024, P=0.082$
Género			
Masculino	9 (60%)	19 (73%)	P=0.492
Femenino	6 (40%)	7 (27%)	
Educación (años)			
≤ 5	3 (20%)	5 (19%)	P=0.222
6-8	5 (33%)	13 (50%)	
9-11	5 (33%)	8 (31%)	
>11	2 (14%)	0	
Trabajo			
Activo	4 (27%)	11 (42%)	P=0.502
No-activo	11 (73%)	15 (58%)	
DUP (semanas) (rango)	75.22±94.68 (0.14-332.57)	106.47±156.43 (0.71-536.29)	$\chi^2(1)=0.103, P=0.748$

La hipótesis de la auto-medicación en primeros episodios psicóticos

PANSS TOTAL			
Baseline	54.53 ± 20.63	54.40 ± 13.54	$\chi^2(1)=0.200, P=0.655$
6 meses	57.50 ± 21.72	61.50 ± 21.66	$\chi^2(1)=0.443, P=0.506$
12 meses	55.50 ± 23.75	66.12 ± 21.61	$\chi^2(1)=1.421, P=0.233$
MADRS			
Baseline	7.53 ± 5.72	8.65 ± 5.65	$\chi^2(1)=0.342, P=0.559$
6 meses	9.71 ± 7.94	8.64 ± 7.99	$\chi^2(1)=0.327, P=0.567$
12 meses	5.47 ± 6.79	8.58 ± 7.82	$\chi^2(1)=1.871, P=0.171$
SIMPSON-ANGUS			
Baseline	1.40 ± 2.56	1.08 ± 2.45	P=0.860
6 meses	2.14 ± 3.13	1.83 ± 3.43	P=0.227
12 meses	2.20 ± 3.32	2.12 ± 3.47	P=0.129
UKU			
Baseline	0.67 ± 0.82	0.62 ± 1.02	P=0.228
6 meses	0.71 ± 0.91	0.61 ± 0.99	P=0.730
12 meses	0.80 ± 1.08	1.23 ± 2.47	P=0.882
TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO			
Baseline			
Olanzapina	7 (47%)	11 (42.5%)	P=0.834
Risperidona	5 (33%)	11 (42.5%)	
Otros	3 (20%)	4 (15%)	
6 meses			
Olanzapina	8 (53%)	8 (31%)	P=0.536
Risperidona	3 (20%)	10 (38%)	
Otros	1 (7%)	3 (12%)	
Sin tratamiento	3 (20%)	5 (19%)	
12 meses			
Olanzapina	8 (53%)	9 (35%)	P=0.611
Risperidona	3 (20%)	10 (38%)	
Otros	2 (13.5%)	3 (12%)	
Sin tratamiento	2 (13.5%)	4 (15%)	

DUP: Duración de Psicosis no tratada; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; Simpson-Angus: The Simpson-Angus Neurological Rating Scale; UKU: The UKU Side Effect Rating Scale

Tabla 2. Rendimiento cognitivo de pacientes fumadores y no-fumadores con un primer episodio psicótico durante un año de seguimiento: diferencias entre y intra grupos

Prueba cognitiva	No-fumadores Media ± De (n)	Fumadores Media ± DE (n)	ENTRE GRUPOS Kruskal Wallis	INTRA GRUPO No-fumadores Diferencia media ± DE Wilcoxon	INTRA GROUP Fumadores Diferencia media ± DE Wilcoxon
CPT-O. Tiempo reacción (sec.)					
Baseline	0.515 ± 0.091 (15)	0.473 ± 0.056 (24)	$\chi^2(1)=0.805,$ P=0.369	0.032 ± 0.067 Z=2.200, P=0.028	-0.033 ± 0.113 Z=-0.131, P=0.896
6 meses	0.468 ± 0.067 (12)	0.501 ± 0.097 (21)	$\chi^2(1)=0.009,$ P=0.926		
12 meses	0.482 ± 0.061 (13)	0.488 ± 0.064 (20)	$\chi^2(1)=0.990,$ P=0.320		
CPT-O. Omisiones (%)					
Baseline	9.47 ± 14.82 (15)	3 ± 5.56 (24)	$\chi^2(1)=0.973,$ P=0.324	5.5 ± 10.31 Z=2.412, P=0.016	0.8 ± 6.3 Z=0.885, P=0.376
6 meses	0.17 ± 0.58 (12)	1.62 ± 3.93 (21)	$\chi^2(1)=0.101,$ P=0.751		
12 meses	3.69 ± 9.89 (13)	0.9 ± 1.65 (20)	$\chi^2(1)=3.424,$ P=0.064		
Stroop-I. Tiempo reacción (sec.)					
Baseline	2.54 ± 3.16 (14)	1.15 ± 0.25 (19)	$\chi^2(1)=4.708,$ P=0.030	0.35 ± 0.78 Z=1.160, P=0.246	-0.03 ± 0.39 Z=-0.158, P=0.874
6 meses	1.23 ± 0.39 (12)	1.15 ± 0.26 (20)	$\chi^2(1)=4.116,$ P=0.043		
12 meses	1.81 ± 1.47 (13)	1.12 ± 0.25 (19)	$\chi^2(1)=0.173,$ P=0.678		
Stroop-I. Errors (%)					
Baseline	16.43 ± 15.86 (14)	3.95 ± 7.18 (19)	$\chi^2(1)=7.370,$ P=0.007	10.45 ± 14.22 Z=2.196, P=0.028	-3.21 ± 14.62 Z=-0.915, P=0.360
6 meses	3.33 ± 3.89 (12)	6.25 ± 13.36 (20)	$\chi^2(1)=2.798,$ P=0.094		
12 meses	7.69 ± 14.67 (13)	2.63 ± 5.10 (19)	$\chi^2(1)=0.121,$ P=0.728		
CPT-XO. Tiempo reacción (sec.)					
Baseline	0.467 ± 0.112 (15)	0.411 ± 0.105 (22)	$\chi^2(1)=2.401,$ P=0.121	0.053 ± 0.086 Z=1.766, P=0.077	-0.028 ± 0.100 Z=0.538, P=0.538

La hipótesis de la auto-medicación en primeros episodios psicóticos

6 meses	0.394 ± 0.056 (12)	0.425 ± 0.112 (20)	$\chi^2(1)=0.030,$ P=0.863		
12 meses	0.423 ± 0.092 (13)	0.414 ± 0.083 (19)	$\chi^2(1)=0.003,$ P=0.953		
CPT-XO. Omisiones (%)					
Baseline	13.87 ± 17.25 (15)	3.09 ± 4.13 (22)	$\chi^2(1)=5.868,$ P=0.015	9.67 ± 16.10 Z=2.484, P=0.013	0.59 ± 6.25 Z=-0.072, P=0.943
6 meses	2.33 ± 1.72 (12)	3.3 ± 5.15 (20)	$\chi^2(1)=0.131,$ P=0.717		
12 meses	8.31 ± 15.15 (13)	4.42 ± 6.85 (19)	$\chi^2(1)=0.197,$ P=0.657		

La hipótesis de la auto-medicación en primeros episodios psicóticos

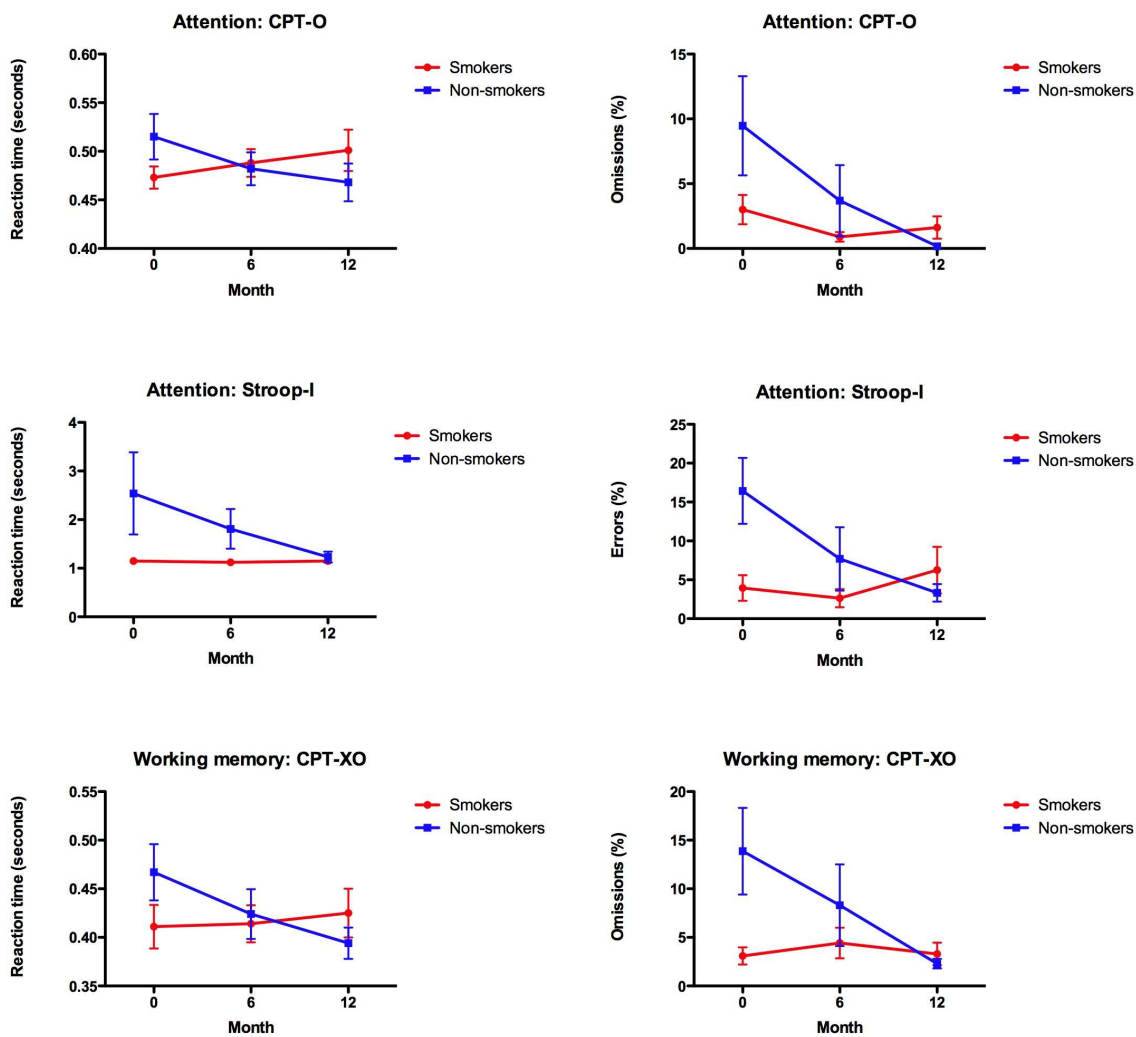


Figura 1. Curso del rendimiento cognitivo de pacientes fumadores y no-fumadores con un primer episodio psicótico durante un año de seguimiento.

REFERENCIAS

1. Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(6):1021-34.
2. Zabala A, Eguiluz JI, Segarra R, Enjuto S, Ezcurra J, Pinto AG, et al. Cognitive performance and cigarette smoking in first-episode psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(2):65-71.
3. Dervaux A, Laqueille X. [Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features]. *Encephale* 2008;34(3):299-305.
4. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76(2-3):135-57.
5. de Leon J, Diaz FJ, Aguilar MC, Jurado D, Gurpegui M. Does smoking reduce akathisia? Testing a narrow version of the self-medication hypothesis. *Schizophr Res* 2006;86(1-3):256-68.
6. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizcaino S, Benitez J. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(2):119-27.
7. Dervaux A, Laqueille X. [Tobacco and schizophrenia: therapeutic aspects]. *Encephale* 2007;33(4 Pt 1):629-32.
8. Wade D, Harrigan S, Edwards J, Burgess PM, Whelan G, McGorry PD. Course of substance misuse and daily tobacco use in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2006;81(2-3):145-50.
9. Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P. Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2001;42(5):393-402.
10. Kelly C, McCreddie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999;156(11):1751-7.
11. Weiser M, Reichenberg A, Grotto I, Yasvitzky R, Rabinowitz J, Lubin G, et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2004;161(7):1219-23.
12. Brewer WJ, Wood SJ, Phillips LJ, Francey SM, Pantelis C, Yung AR, et al. Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr Bull* 2006;32(3):538-55.
13. Mansvelder HD, van Aerde KI, Couey JJ, Brussaard AB. Nicotinic modulation of neuronal networks: from receptors to cognition. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184(3-4):292-305.
14. Marutle A, Zhang X, Court J, Piggott M, Johnson M, Perry R, et al. Laminar distribution of nicotinic receptor subtypes in cortical regions in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2001;22(1-2):115-26.
15. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Sahady DM, Head CA, Pepper WT, et al. Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(1):75-85.
16. Smith RC, Singh A, Infante M, Khandat A, Kloos A. Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(3):479-97.
17. Smith RC, Warner-Cohen J, Matute M, Butler E, Kelly E, Vaidhyanathaswamy S, et al. Effects of nicotine nasal spray on cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(3):637-43.
18. AhnAllen CG, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW, Niznikiewicz MA. Early nicotine withdrawal and transdermal nicotine effects on neurocognitive performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;100(1-3):261-9.
19. Sacco KA, Termine A, Seyal A, Dudas MM, Vessicchio JC, Krishnan-Sarin S, et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):649-59.
20. Harris JG, Kongs S, Allensworth D, Martin L, Tregellas J, Sullivan B, et al. Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(7):1378-85.
21. Myers CS, Robles O, Kakoyannis AN, Sherr JD, Avila MT, Blaxton TA, et al. Nicotine improves delayed recognition in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174(3):334-40.
22. Aguilar MC, Gurpegui M, Diaz FJ, de Leon J. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: naturalistic study of complex interactions. *Br J Psychiatry* 2005;186:215-21.

23. Zabala A, Eguiluz JI, Segarra R, Enjuto S, Ezcurra J, Pinto AG, et al. Cognitive performance and cigarette smoking in first-episode psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008.
24. Keefe RS, Sweeney JA, Gu H, Hamer RM, Perkins DO, McEvoy JP, et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164(7):1061-71.
25. First M, Spitzner R, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders, patient edition (SCID-P). Version 2. New York: Biometrics Research; 1995.
26. Peralta V, Cuesta M. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso- Esp. Neurol. Psiquiatr.* 1994;22(4):171-177.
27. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
28. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.
29. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1970;212:11-9.
30. Depatie L, O'Driscoll GA, Holahan AL, Atkinson V, Thavundayil JX, Kin NN, et al. Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(6):1056-70.
31. Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE, Mufti RS, Dyer MA, Weiss AP, et al. The Effects of Transdermal Nicotine on Cognition in Nonsmokers with Schizophrenia and Nonpsychiatric Controls. *Neuropsychopharmacology* 2007.
32. Jacobsen LK, D'Souza DC, Mencl WE, Pugh KR, Skudlarski P, Krystal JH. Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55(8):850-8.
33. Imperato A, Obinu MC, Casu MA, Mascia MS, Dazzi L, Gessa GL. Evidence that neuroleptics increase striatal acetylcholine release through stimulation of dopamine D1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266(2):557-62.
34. Lieberman JA, Javitch JA, Moore H. Cholinergic agonists as novel treatments for schizophrenia: the promise of rational drug development for psychiatry. *Am J Psychiatry* 2008;165(8):931-6.