

# Sensibilidad y especificidad de un instrumento neuropsicológico en la evaluación de subtipos de esquizofrenia: un estudio con población hispanohablante

M. A. Hilda Picasso<sup>a,b</sup>, F. Ostrosky<sup>a</sup> y H. Nicolini<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología. Facultad de Psicología. UNAM.

<sup>b</sup>Hospital Psiquiátrico Dr. Samuel Ramírez Moreno, SSA. <sup>c</sup>Instituto Mexicano de Psiquiatría

*Sensitivity and specificity of a neuropsychological instrument in the evaluation of schizophrenia subtypes: a study with a Spanish speaking population*

## Resumen

**Introducción.** Las alteraciones cognitivas son una característica de la esquizofrenia y se correlacionan con el pronóstico funcional del paciente. Tanto en la práctica clínica como en investigación es importante poder contar con instrumentos breves, objetivos y confiables que permitan evaluar el perfil cognoscitivo de esta población. Existen muy pocos instrumentos estandarizados y validados con población hispanohablante, por lo que la adaptación y validación de instrumentos es de alta relevancia. La Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI) es un instrumento de tamizaje adaptado, validado y estandarizado en población hispanohablante. El objetivo del presente estudio fue evaluar la sensibilidad y especificidad del NEUROPSI para evaluar el perfil cognoscitivo de un grupo de pacientes esquizofrénicos, así como valorar la clasificación de acuerdo a los subtipos: positivos, negativos y mixtos.

**Métodos.** Se estudió una muestra total de 60 sujetos (30 sujetos control y 30 pacientes esquizofrénicos). Utilizando el puntaje total el NEUROPSI se encontraron valores del 87,5% de sensibilidad y del 92,8% de especificidad. El análisis discriminante en el se incluyó las 25 subpruebas clasificó correctamente al 83,3% de los sujetos. Ningún sujeto del grupo control se clasificó como paciente.

**Resultados.** La calificación por subtipos fue: 80% de esquizofrenia con síntomas negativos, 90% esquizofrenia con síntomas positivos y 70% esquizofrenia con síntomas mixtos.

**Conclusiones.** El poder determinar las alteraciones cognitivas que están asociadas con las anormalidades en la esquizofrenia puede ayudar al manejo de los pacientes y en el desarrollo de tratamientos farmacológicos más específicos para rehabilitar los procesos cognitivos alterados en cada subtipo.

**Palabras clave:** Diagnóstico neuropsicológico. Sensibilidad. Especificidad. Esquizofrenia. Subtipos.

## Summary

**Introduction.** Cognitive impairment is a prominent feature of schizophrenia that correlates with functional outcome. In the clinical practice and research, there is a need to count on brief, reliable and standardized instruments to evaluate the cognitive profile in psychiatric, geriatric and neurological patients. There are only a few standardized and validated instruments with the Hispanic population, so the adaptation and validation of instruments become a high relevance issue. The Brief Neuropsychological Test in Spanish (NEUROPSI) is a brief neuropsychological battery evaluating a wide spectrum of cognitive functions and standardized with Spanish speaking population according to age and educational level. The purpose of the present study was to determine the sensitivity and specificity of this instrument for its clinical use in patients with schizophrenia, as well as in distinct subtypes of schizophrenic patients: positive, negative and mixed.

**Methods.** We studied a total sample of 60 subjects (30 patients with schizophrenia and 30 matched controls). Using the total score we found 87.5% sensitivity and 92.8% specificity. A discriminant analysis using the 25 subtest scores of the NEUROPSI accurately classified 83.3% of the sample. None of the control subjects was classified as patient.

**Results.** Classification by subtype showed 80% of patients with negative symptoms, 90% of patients with positive symptoms and 70% of patients with mixed symptoms.

**Conclusions.** The accurate diagnosis of cognitive dysfunction in schizophrenic patients could help in management as well as development of more specific pharmacological treatment for each schizophrenic subtype.

**Key words:** Neuropsychology diagnosis. Sensitivity. Specificity. Schizophrenia. Subtypes.

## Correspondencia:

Feggy Ostrosky-Solis  
Laboratorio 11. Edificio D de Posgrado. Facultad de Psicología  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Av. Universidad 3004  
Col. Copilco-Universidad  
04510 Del. Coyoacán. Mexico, D. F.  
Correo electrónico: Feggy@servidor.unam.mx

## INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial<sup>1</sup>. Los estudios neuropsicológicos han reportado que los pacientes presentan alteraciones cognoscitivas en múltiples dominios cognoscitivos que están presentes desde el ini-

cio de la enfermedad y que permanecen estables en el tiempo<sup>2</sup>. Con base en la caracterización neuropsicológica se ha postulado la existencia de alteraciones que tienen origen en anormalidades de estructuras cerebrales específicas, así, por ejemplo, se plantea la presencia de una disfunción corticosubcortical<sup>5,5</sup>, una lesión prefrontal<sup>6,8</sup>, una lesión de la corteza prefrontal dorsolateral<sup>9</sup> y anormalidades tanto en zonas frontales como temporales, así como en la conexión entre estas dos estructuras<sup>10</sup>, mientras que otras investigaciones postulan deficiencias de procesamiento como, por ejemplo, alteraciones en la memoria semántica<sup>11,12</sup> o en la memoria de trabajo<sup>13,14</sup>. Estos datos sugieren que las manifestaciones cognoscitivas de la esquizofrenia podrían estar asociadas a mecanismos patofisiológicos diferentes que difieren en su respuesta al tratamiento. Green<sup>15</sup> sugiere que el perfil cognoscitivo puede ser un mejor indicador del pronóstico funcional que la sintomatología psiquiátrica; sin embargo, la obtención de este perfil se puede ver retrasada y/o afectada debido a que la aplicación de las baterías neuropsicológicas completas requieren de personal especializado y de tiempos prolongados para su administración (p. ej., 4 a 6 horas), originando que poblaciones con demencia, cuadros psiquiátricos o sujetos ancianos no sean capaces de tolerar su aplicación.

Por su parte, las escalas breves como el Examen Cognoscitivo Breve Mini Mental<sup>16</sup> o el Blessed<sup>17</sup> son demasiado sencillas y a pesar de ser sumamente eficientes en relación al tiempo de evaluación arrojan un alto número de falsos negativos, son insensibles a alteraciones leves, los niveles educativos afectan la ejecución, son sensibles únicamente a daño cortical izquierdo y no aportan datos confiables acerca de diferencias culturales<sup>18-20</sup>.

Recientemente se han desarrollado microbaterías como el *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD)<sup>21</sup>, *Short Neuropsychological Assessment Procedure*<sup>22</sup>, el *Cambridge Mental Disorder of the Elderly Examination*<sup>23</sup> o la Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI)<sup>19</sup> intentan superar estas dificultades.

En Latinoamérica y en los países de habla hispana se presenta el problema adicional de poder contar con pruebas neuropsicológicas que incluyan criterios de ejecución de la población normal hispanohablante. Diversos estudios neuropsicológicos han mostrado que los factores socioculturales son variables importantes cuando se ejecutan pruebas neuropsicológicas<sup>24-27</sup>. Sin embargo, en los países latinoamericanos con frecuencia únicamente se traducen las pruebas desarrolladas en otros países y se emplean las normas de otras poblaciones, lo cual, sin duda, invalida los datos. No sólo es importante el poder contar con datos normativos de población hispanohablante, sino que debido a la importante influencia del nivel sociocultural en las funciones cognoscitivas, sobre todo en Latinoamérica, en donde la población con analfabetismo total y funcional es muy alta, las pruebas deben incluir perfiles de ejecución de esta población.

La Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI)<sup>19</sup> es un instrumento de tamizaje utilizado tanto en la práctica clínica como en la investigación en pa-

cientes hispanohablantes. De acuerdo a los autores fue diseñado para la evaluación del funcionamiento cognoscitivo en pacientes psiquiátricos y neurológicos y está constituido por ítems sencillos y cortos que permiten la valoración rápida de las funciones cognitivas. Contiene reactivos que son sensibles y relevantes para la población hispanohablante y que pueden ser aplicados a población de escolaridad nula. Cuenta con normas obtenidas en una muestra de 1.640 sujetos hispanohablantes, considerando 4 niveles de edad (16-30, 31-50, 51-65 y 66-85 años) y dentro de cada rango de edad cuatro niveles educativos: 0 años de estudio, 1-4 años, 5 a 9 años y más de 10 años de estudio. El sistema de calificación aporta datos cuantitativos y cualitativos. No se basa en un modelo univariado de daño cerebral, sino que con los datos independientes de cada habilidad cognoscitiva se obtiene un perfil individual que señala el desempeño del sujeto en cada una de las áreas evaluadas. Los parámetros de estandarización permiten obtener un grado o nivel de alteración que se clasifica en normal, alteraciones leves, alteraciones moderadas y alteraciones severas. El tiempo de aplicación es 20 a 25 minutos. La confiabilidad test-retest es de 0,89 para el puntaje total. La confiabilidad para las subpruebas va de 0,89 a 1,0. Los coeficientes de correlación entre jueces van de 0,93 a 1,0. Los índices de sensibilidad y especificidad en demencia leve y moderada en sujetos de 5 a 9 años de escolaridad son del 93% de sensibilidad y del 98% de especificidad<sup>20,28</sup>.

Diversas investigaciones han señalado que la esquizofrenia no es una entidad homogénea y se han propuesto diversos sistemas de clasificación basados en la sintomatología clínica. Andreasen y Olsen<sup>29,30</sup> postulan la existencia de tres subgrupos de esquizofrenia: positiva, negativa y mixta. La esquizofrenia positiva se caracteriza por el predominio de alucinaciones, delirio o marcado trastorno del pensamiento, con escasos o nulos síntomas negativos. A la inversa, en la esquizofrenia negativa predominan síntomas como pobreza del discurso, del afecto y del contenido del pensamiento, retardo psicomotor y anhedonia, con síntomas positivos mínimos o ausentes. La esquizofrenia mixta incluye a los pacientes que no alcanzan a cumplir los criterios para alguna de las dos series de síntomas o que tienen un número significativo de ambas.

Se ha intentado identificar los correlatos clínicos de cada uno de este conjunto de síntomas y se ha sugerido que los tres subtipos tienen correlatos cerebrales distintivos que incluyen anormalidades estructurales y funcionales en múltiples regiones cerebrales<sup>31,32</sup>. Sin embargo, a pesar de estas características cerebrales distintivas y estructurales los correlatos neuropsicológicos de estos tres subtipos han sido poco estudiados. Se ha reportado que los pacientes con síntomas negativos y mixtos presentan alteraciones cognoscitivas más severas que los pacientes con síntomas positivos<sup>33,34</sup> y que los síntomas negativos están inversamente relacionados con el desempeño en medidas ejecutivas<sup>35</sup>. También se ha reportado que los pacientes con síntomas mixtos presentan alteraciones en procesos atencionales<sup>36</sup>.

La identificación y en el manejo del paciente psiquiátrico es de alta relevancia poder contar con instrumen-

tos que cumplan los siguientes objetivos: identificar la presencia de trastornos cognoscitivos, aportar información al paciente, familiares y miembros del equipo médico encargados del cuidado de la salud del paciente acerca de la naturaleza específica de habilidades e inhabilidades en el funcionamiento cognoscitivo del paciente, contribuir con recomendaciones para el tratamiento y manejo de los problemas cognoscitivos y comportamentales y aportar medidas de base para que se puedan cuantificar los efectos del tratamiento o del progreso de la enfermedad<sup>37</sup>. El objetivo del presente estudio fue evaluar la sensibilidad y especificidad del NEUROPSI para evaluar el perfil cognoscitivo de un grupo de pacientes con diagnóstico clínico de esquizofrenia así como valorar la sensibilidad y especificidad del NEUROPSI de acuerdo a los subtipos clínicos (positivos, negativos y mixtos).

## MÉTODO

### Pacientes

Se evaluó a una muestra total de 60 sujetos (30 sujetos control y 30 pacientes esquizofrénicos) con un promedio de edad total de 38,43 años (rango de 20 a 60, y DS: 11,73) y 9,87 años de escolaridad (rango de 4 a 16, y DS: 2,50).

El grupo de pacientes estuvo integrado por 30 hombres diestros con diagnóstico de esquizofrenia que se encontraban internados en el Hospital Psiquiátrico Doctor Samuel Ramírez Moreno de la Secretaría de Salud. El promedio de edad total fue de 38,97 años (DS: 11,01) y 9,01 años de escolaridad (DS: 2,35). Esta muestra se dividió en tres grupos con 10 pacientes cada uno: síntomas positivos, negativos y mixtos. El diagnóstico de esquizofrenia lo realizaron dos psiquiatras independientes de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV<sup>38</sup>, y para la clasificación de los subtipos se utilizó la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS)<sup>39</sup>.

Se formó un grupo control de 30 sujetos pareados en género, edad, escolaridad y lateralidad con los grupos de pacientes. Estos sujetos tenían un promedio de edad de 36,81 años (DS: 13,87) y 12,44 años de escolaridad (DS: 2,94). Los criterios de inclusión para el grupo control fueron: *a*) no presentar antecedentes de enfermedades psiquiátricas o neurológicas; *b*) no encontrarse bajo ningún tratamiento farmacológico, y *c*) ser funcionalmente independientes.

La **tabla 1** muestra las características demográficas de la muestra control y de los pacientes. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de estas características entre los tres grupos de pacientes ni con el grupo control.

En la **tabla 2** se describen las características clínicas de los pacientes en términos de su clasificación (positivos, negativos y mixtos), cronicidad o tiempo desde que fueron diagnosticados psiquiátricamente por primera vez y tratamiento farmacológico. Con el fin de controlar en la medida de lo posible los efectos de los medicamentos se realizó una conversión de los fármacos en unidades dia-

**TABLA 1. Características descriptivas de la muestra**

Tipo de población	n = 60								
	Edad					Escolaridad			
	N	X	DS	Rango		X	DS	Rango	
				Mín.	Máx.			Mín.	Máx.
Controles	30	36,81	13,87	20	60	12,44	2,94	6	16
Pacientes mixtos	10	39,56	9,86	20	57	9,18	2,25	5	13
Pacientes negativos	10	38,93	12,42	21	60	8,87	2,41	6	14
Pacientes positivos	10	38,44	10,77	23	60	9	2,42	4	14
Total	60	38,43	11,73	20	60	9,87	2,50	4	16

rias de clorpromazina (CPZ). Esta conversión se realizó utilizando la fórmula propuesta por Ereshefsky<sup>40</sup>. Debido a que el tratamiento farmacológico en los pacientes con esquizofrenia se tiene que modificar de acuerdo a la sintomatología, se presenta la media y la desviación del tiempo en que los pacientes se mantuvieron bajo el esquema farmacológico calculado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres subtipos de pacientes con relación al promedio de unidades equivalentes de CPZ diarias ni en la cronicidad desde la aparición de los primeros síntomas hasta la fecha.

### Material

Se utilizó, el Examen Neuropsicológico Breve en Español (NEUROPSI)<sup>19</sup>, la Escala de Depresión de Beck<sup>41</sup> y la Escala de Evaluación de los Síntomas Positivos y Negativos (PANSS). A continuación se describe estas pruebas.

- El NEUROPSI. Incluye una breve historia clínica en donde se exploran antecedentes médicos y farmacológicos relevantes y pruebas para la valoración de orientación, atención y concentración, memoria verbal y visoespacial (inmediata y evocada), lenguaje (oral y escrito) y funciones ejecutivas. Incluye reactivos que están adaptados a la población hispanohablante y que pueden ser utilizados con población analfabeta. Tanto los estímulos lingüísticos como los dibujos que se incluyen fueron previamente estandarizados de acuerdo a su frecuencia de ocurrencia alta, media y baja en el español<sup>42</sup>.

**TABLA 2. Características clínicas de los subgrupos de pacientes**

Pacientes	Cronicidad (años)		Tratamiento farmacológico	
	X (DS)	Rango	Unidades CPZ X (DS)	Semanas X (DS)
Positivos	15,54 (8,01)	8-32	197,50 (100,31)	15,80 (5,11)
Negativos	18,60 (8,19)	10-32	270,40 (114,18)	16,40 (8,26)
Mixtos	17,40 (9,11)	6-32	169,00 (120)	11,00 (4,83)

- En la **tabla 3** se describe las áreas y calificación de los procesos que se evalúan en el NEUROPSI. En total, se obtienen 25 puntajes. El puntaje máximo total es 130. Se distinguen cuatro niveles de desempeño en cada rango de edad y nivel de escolaridad: normal (dentro de una desviación estándar), leve (entre una y dos desviaciones estándar), moderado (entre dos y tres desviaciones estándar) y severo (más de tres desviaciones estándar con relación a las medias en cada grupo de edad y de escolaridad).
- La Escala de Depresión de Beck es un instrumento empleado para la evaluación de los síntomas depresivos. Incluye 21 reactivos de síntomas de la depresión, los cuales manifiestan cómo se ha sentido el paciente en la última semana.
  - La Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) consta de 30 reactivos divididos en tres subescalas: la escala positiva (delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia/persecución y hostilidad), la escala negativa (afecto adormecido o embotado, la retirada emocional, empatía limitada, retirada social apática/pasiva, dificultad para pensar en abstracto, dificultad para conversación fluida y pensamiento es-

**TABLA 3. Descripción de las áreas, procesos y calificación del NEUROPSI**

Procesos	Áreas	Puntaje
Orientación	<i>Tiempo</i> (día, mes y año), <i>lugar</i> (ciudad y lugar específico) y <i>persona</i> (¿cuántos años tiene?)	6
Atención y concentración	<i>Dígitos en regresión</i> <i>Detección visual</i> . Se pide al sujeto que marque en una hoja todas las figuras iguales a la que se le presenta. Se registra el número de aciertos y el número de errores <i>Veinte menos tres</i> cinco veces consecutivas	27
Memoria verbal	<i>Memoria verbal</i> . Se presenta una lista de seis palabras (animales, frutas y partes del cuerpo) en tres ensayos. Después de cada ensayo se le pide al sujeto que diga todas las palabras que pueda recordar. También se registran las intrusiones, perseveraciones y efectos de primacía y recencia. <i>Evocación de información verbal</i> <i>Evocación espontánea</i> . Se pide al sujeto que diga todas las palabras que recuerde de la lista que se le dio. Se registra el número de aciertos, perseveraciones e intrusiones <i>Evocación por claves</i> . Se pide al sujeto que diga qué palabras de la lista eran animales, frutas o partes del cuerpo. Se registra el número de aciertos, perseveraciones e intrusiones <i>Evocación por reconocimiento</i> . Se pide al sujeto que diga si las palabras que se le presentan pertenecen o no a las que se le dieron anteriormente. Se registra el número de aciertos, perseveraciones e intrusiones.	24
Memoria visoespacial	<i>Copia de figura semicompleja</i> . Se pide al sujeto que copie la figura que se presenta <i>Evocación de la figura semicompleja</i>	24
Lenguaje	<i>Denominación</i> . Se presentan ocho figuras correspondientes a animales, instrumentos musicales, partes del cuerpo y objetos y se le pide al sujeto que las nombre <i>Repetición</i> . Se le pide al sujeto que repita las palabras y frases que se le presentan <i>Comprensión</i> . Se le presenta al sujeto una lámina en la que están dibujados dos cuadrados (grande y pequeño) y dos círculos (grande y pequeño). Posteriormente se le pide que responda a las intrucciones que se le dan <i>Fluidez verbal semántica</i> . Se pide al sujeto que mencione en un minuto todos los animales que conozca. Se registra el número de palabras correctas y se codifica en una escala de 0 a 4. También se anotan las intrusiones y perseveraciones <i>Lectura</i> . Se pide al sujeto que lea en voz alta un párrafo y se le hacen tres preguntas <i>Escritura</i> . Se pide al sujeto que escriba la oración que se le va a dictar y que copie otra oración	31
Funciones ejecutivas	<i>Funciones conceptuales</i> <i>Semejanzas</i> . Se presentan tres pares de palabras y se pide al sujeto que diga en qué se parecen <i>Cálculo</i> . Se presentan tres problemas aritméticos simples <i>Secuenciación</i> . Se pide al sujeto que continúe con la secuencia de figuras que se le presentan <i>Funciones motoras</i> <i>Cambio de posición de la mano</i> . Se pide al sujeto que realice con la mano (primero derecha y luego izquierda) los movimientos que se le presentan <i>Movimientos alternos</i> . Se pide al sujeto que realice los movimientos que se le presentan <i>Reacciones opuestas</i> . Se pide al sujeto que siga las instrucciones: si el examinador le muestra el dedo el sujeto debe mostrar el puño y viceversa	18
Total		130

tereotipado) y la Escala de Psicopatología General (valora síntomas variados como ansiedad, depresión, desorientación, preocupación, etc.). A su vez cada escala se califica en grados de severidad que van del 1 (ausente) al 7 (extremadamente severo).

### Procedimiento

Las evaluaciones neuropsicológicas de los pacientes fueron realizadas en un consultorio del Hospital Psiquiátrico Doctor Samuel Ramírez Moreno. El primer paso fue corroborar el diagnóstico por dos psiquiatras independientes utilizando los criterios del DSM-IV<sup>38</sup>. Para la clasificación de subtipos de esquizofrenia se utilizó la PANSS. Para conocer la presencia de síntomas depresivos se aplicó la Escala de Beck. Todos los pacientes fueron evaluados en períodos de estabilidad clínica de acuerdo al médico tratante.

En el caso de los pacientes se pidió el consentimiento escrito para su participación. Dicha autorización fue firmada por los familiares y cuando el paciente carecía de ellos lo firmaba su médico tratante.

### Análisis estadístico

Se obtuvieron estadística descriptiva, media y desviación estándar para las características demográficas y clínicas de la muestra. Para comparar la ejecución neuropsicológica en cada una de las subpruebas entre los dos grupos y entre el puntaje total de los subgrupos se utilizó un ANOVA y análisis a posteriori con la prueba Tukey, estableciendo como nivel de significancia  $p < 0,05$ .

Para la obtención de los puntos de corte del puntaje total del NEUROPSI se empleó la curva ROC<sup>43</sup>, la cual permite ubicar el menor número de falsos positivos y negativos dentro de la distribución para obtener un equilibrio entre la sensibilidad y especificidad. Con el puntaje total se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y los índices de concordancia, tanto para la población total de pacientes esquizofrénicos como para subgrupos de pacientes clasificados de acuerdo de acuerdo al PANSS en síntomas positivos, negativos y mixtos.

Para el diagnóstico de esquizofrenia se calculó la sensibilidad como el número de casos clasificados como casos positivos de acuerdo al punto de corte (p. ej., sujetos que obtuvieron puntajes por debajo del punto de corte calculado) dividido por el número de casos verdaderos positivos (p. ej., sujetos clasificados como esquizofrénicos de acuerdo al DSM-IV y criterios psiquiátricos) y la especificidad como el número de casos que obtuvieron puntajes por arriba o dentro del punto de corte divididos por el número de casos verdaderos negativos (p. ej., sujetos normales). La exactitud global es el porcentaje de sujetos que fueron clasificados correctamente como controles o como pacientes de acuerdo al puntaje total del instrumento.

Con el fin de tomar en cuenta no sólo el puntaje total, sino también el perfil cognoscitivo de las 25 subpruebas que integran el NEUROPSI, se realizó un análisis factorial

y con los componentes principales que se obtuvieron se efectuó un análisis discriminante.

## RESULTADOS

Se encontraron diferencias significativas  $p > 0,001$  en el puntaje total entre la población control y la población de pacientes esquizofrénicos. Al analizar el desempeño promedio de cada grupo en el NEUROPSI se observó que el grupo control obtuvo los puntajes más altos (X: 113,90; DS: 9,66), seguida del grupo con síntomas positivos (93,30) (DS: 17,60), y en seguida el grupo con síntomas mixtos (77,35) (DS: 15,86), mientras que el grupo con síntomas negativos obtuvo los puntajes más bajos (66,95) (DS: 24,78). Se compraron las diferencias entre las medias utilizando la prueba de Tukey ( $p < 0,05$ ). En el puntaje total del NEUROPSI los cuatro grupos difirieron significativamente entre sí. El grupo de pacientes negativos y el grupo de pacientes mixtos obtuvieron los puntajes más bajos y no se encontraron diferencias significativas entre estos dos grupos; sin embargo, ambos obtuvieron puntajes significativamente más bajos que los pacientes con síntomas positivos y que el grupo control.

Para la obtención de los puntos de corte del puntaje total del NEUROPSI se empleó la curva ROC y se encontró que el punto de corte óptimo que discriminó entre normalidad y patología fue de 109 puntos; con este punto de corte se obtuvieron valores de 87,5 % de sensibilidad y del 92,8 % de especificidad. Al hacer el análisis para cada uno de los subgrupos clínicos se encontraron valores de especificidad y sensibilidad adecuados para el grupo negativo y para el grupo mixto, pero para el grupo de esquizofrenia positiva la sensibilidad fue del 92,8 %, mientras que la especificidad fue del 66,6 %. Estos datos reflejan que el grupo de pacientes clasificados como positivos un 20 % de sujetos (dos pacientes) obtuvieron un puntaje total dentro del rango normal. La **tabla 4** presenta la sensibilidad y especifici-

**TABLA 4. Sensibilidad, especificidad, falsos positivos, falsos negativos, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y concordancia del NEUROPSI. Comparación de pacientes esquizofrénicos y subgrupos clínicos con la población control (n = 30)**

NEUROPSI	Pacientes esquizofrénicos (n = 30)	Esquizofrenia positiva (n = 10)	Esquizofrenia negativa (n = 10)	Esquizofrenia mixta (n = 10)
Sensibilidad	87,5 %	92,8 %	100 %	100 %
Especificidad	92,8 %	66,6 %	100 %	100 %
Falsos positivos	12,5 %	17,2 %	0 %	0 %
Falsos negativos	7,2 %	43,4 %	0 %	0 %
VPP	93,3 %	86,6 %	100 %	100 %
VPN	86,6 %	80 %	100 %	100 %
Concordancia	90 %	85 %	100 %	100 %

dad del puntaje total del NEUROPSI, así como el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y el índice de concordancia de la sensibilidad y de la especificidad para el grupo total de pacientes, así como para cada uno de los subgrupos clínicos (positivo, negativo y mixto).

El puntaje total del NEUROPSI se obtiene de la suma de las 25 subpruebas que evalúan diversos procesos neuropsicológicos, por tanto para determinar si existen dimensiones específicas que subyacen a la batería neuropsicológica y examinar la correlación entre los síntomas y estas dimensiones se realizó un análisis factorial utilizando los puntajes de las 25 subpruebas y el total del NEUROPSI. Se aplicó una rotación varimax a la solución de componentes principales. Se identificaron cinco factores con un valor eigen mayor de uno, los cuales juntos explicaron el 72,5% de la varianza. La **tabla 5** enlista las pruebas que contribuyeron significativamente a cada factor ( $p < 0,05$ ). El factor 1 explicó el 21,37% de la varianza e incluyó pruebas que evaluaron memoria verbal y funciones relacionadas con la integridad del área temporo-parietal izquierda, el factor 2 explicó el 20,22% de la varianza e incluyó pruebas relacionadas con funciones premotoras y que se han asociado con la integridad de los lóbulos frontales, el factor 3 explicó el 14,08% de la varianza e incluyó pruebas relacionadas con funciones visoespaciales asociadas a la integridad de las zonas parietales, el factor 4 explicó el 8,99% de la varianza e incluyó la subprueba de repetición y el factor 5 explicó el 7,84% de la varianza e incluyó orientación en persona.

**TABLA 5. Análisis factorial del NEUROPSI. Subpruebas que formaron los cinco factores**

Factor	Subpruebas NEUROPSI	
1	Memoria verbal por claves	21,37%
	Memoria verbal por reconocimiento	
	Memoria verbal espontánea	
	Fluidez verbal semántica	
	Detección visual	
	Total NEUROPSI	
	Curva de la memoria verbal espontánea	
2	Lectura	20,22%
	Memoria visoespacial	
	Cambios de posición	
	Movimientos alternos	
	Reacciones opuestas	
	Dígitos en regresión	
	Comprensión	
3	Total NEUROPSI	14,08%
	Escritura	
	Copia de la figura semicompleja	
	Denominación	
4	Copia de la figura semicompleja	8,99%
	Orientación en espacio	
5	Cálculo	7,84%
	Repetición	
	Orientación en persona	7,84%
	Total	72,5%

**TABLA 6. Factores que entraron en el análisis discriminante. Se enlistan los factores en el orden en el que ingresaron con su valor asociado y el coeficiente de clasificación de la función**

Variables	Coeficientes de clasificación de la función			
	Controles	Mixtos	Negativos	Positivos
Factor 1	2,600	-2,622	-3,487	-1,691
Factor 2	1,408	-1,830	-2,233	-0,160
Factor 3	0,907	-0,605	-2,578	0,461
Factor 5	0,755	-1,620	-1,198	-2,386
(Constante)	-2,698	-3,346	-4,882	-2,386

Utilizando los cinco factores se realizó un análisis discriminante por etapas para garantizar que solo los factores que contribuyeran substancialmente a la discriminación entraran en el análisis. El análisis por etapas empleó la Wilks  $\lambda$  (lambda) en cada etapa. Para asegurar que sólo entraran predictores relevantes, la probabilidad de F para ingresar se estableció en 0,2 y para remover en 0,3<sup>28</sup>. Se calcularon y probaron los coeficientes de clasificación, así como la validación de «dejar uno afuera», en la que los datos de un caso no se incluyen, y se calcula el coeficiente para clasificar el caso, y esto se repite para cada caso del conjunto.

Cuatro factores entraron al análisis discriminante en el orden que se muestra en la **tabla 6**. Los centroides de cada grupo (la media del grupo en la función discriminante) fueron significativamente diferentes (control: 1,607; mixto: -1,778; negativo: -2,493, y positivo: -0,550). La Wilks  $\lambda$  es una separación; estadística que va de cero a uno y valores estadísticos más pequeños representan una mejor separación; estos valores se pueden transformar a una estadística de chi cuadrada para probar su significancia. En la **tabla 7** se incluyen los valores de las funciones discriminantes, se incluye la Wilks  $\lambda$ , valores de chi cuadrada y nivel de significancia.

Cuando se utilizaron todos los casos para derivar los coeficientes de clasificación (**tabla 8**), el 83,3% de los sujetos fueron correctamente clasificados. Con la técnica de validación de dejar uno afuera la exactitud se redujo ligeramente al 71,7%. En este análisis se formaron tres

**TABLA 7. Valores de las funciones discriminantes. Se incluyen la Wilks  $\lambda$ , valores de chi cuadrada y nivel de significancia**

Función discriminante	Wilks $\lambda$		
	Wilks $\lambda$	Chi cuadrada	p
1	0,134	109,502	0,000
2	0,610	26,965	0,001
3	0,836	9,784	0,020

**TABLA 8. Frecuencia y porcentaje de clasificación arrojados por el análisis discriminante en la que se reporta la pertenencia a los cuatro grupos estudiados. Alcanzando 83,3% correctamente clasificados y 71,1% en la validez cruzada**

<i>Clasificación de pertenencia a grupo</i>					
<i>Población</i>	<i>Controles</i>	<i>Mixtos</i>	<i>Negativos</i>	<i>Positivos</i>	<i>Total</i>
Controles	30	0	0	0	30
Mixtos	0	7	2	1	10
Negativos	0	1	8	1	10
Positivos	1	0	0	9	10
%					
Controles	100%	0	0	0	100
Mixtos	0	70%	20	10	100
Negativos	0	10	80%	10	100
Positivos	10	0	0	90%	100

funciones discriminantes que explicaron el 100 % de la varianza. La función 1 incluyó únicamente el puntaje de repetición, la función 2 incluyó el factor 3 (procesamiento visoespacial) y el factor 1 (memoria verbal y puntaje total del NEUROPSI) y la función 3 incluyó el factor 2 (funciones premotoras y puntaje total del NEUROPSI) y el factor 5 (orientación en persona). Ningún sujeto del grupo control se clasificó como paciente. Los pacientes con esquizofrenia negativa (80 %) fueron clasificados correctamente; un paciente se clasificó como mixto y uno como positivo. Los pacientes con esquizofrenia positiva fueron clasificados correctamente en un 90 % y un paciente lo clasificó como control. Los pacientes con esquizofrenia mixta fueron los más difíciles de clasificar (70 % de acierto), ya que dos pacientes fueron clasificados como negativos y uno como positivo.

## DISCUSIÓN

Las alteraciones cognoscitivas forman parte del cuadro clínico que caracteriza a la esquizofrenia y se correlacionan con el pronóstico funcional del paciente. Tanto en la práctica clínica como en la investigación es importante poder contar con instrumentos breves, objetivos y confiables que permitan evaluar el perfil cognoscitivo que se presenta en esta población. Existen muy pocos instrumentos estandarizados y validados con población hispanohablante, por lo que la adaptación y validación de instrumentos es de alta relevancia.

EL NEUROPSI es un instrumento de tamizaje para la evaluación rápida del funcionamiento cognoscitivo que todos los pacientes toleraron adecuadamente. Los resultados de nuestra investigación revelaron que el NEUROPSI es un instrumento sensible y específico para la detección de alteraciones cognoscitivas en pacientes con esquizofrenia. Utilizando el puntaje total, el NEUROPSI,

se encontraron valores del 87,5% de sensibilidad (identificó correctamente la presencia de alteraciones cognoscitivas en el 87,5 % de los afectados) y del 92,8% de especificidad (p. ej., identificó correctamente la ausencia de alteraciones cognoscitivas en el 92,8% de los sujetos sanos). Se estimó que el índice de falsos positivos fue del 12,5% y el índice de falsos negativos del 7,2%. El análisis de acuerdo al subgrupo clínico mostró alta sensibilidad y especificidad para la clasificación de los pacientes negativos y mixtos, en donde con relación a una población control el índice de falsos positivos y de falsos negativos fue del 0%; sin embargo, en los pacientes con esquizofrenia positiva los índices de sensibilidad y especificidad disminuyeron, encontrándose un 92,8% de sensibilidad y un 66,66 % de especificidad. Estos datos concuerdan con otras investigaciones en las que se ha reportado que la esquizofrenia es una entidad heterogénea en la que se presentan diferentes patrones cognoscitivos. Mientras que en el subtipo positivo se han reportado alteraciones cognoscitivas leves y/o ejecuciones dentro del rango normal<sup>33,34</sup>, en los subtipos negativos y mixtos se presentan severas alteraciones clínicas y cognoscitivas.

Los resultados del análisis discriminante en el que se incluyó el puntaje total y todas las subpruebas que integran el NEUROPSI, y a través del cual se compararon el grupo control y los tres subgrupos, reveló que el grupo control se puede distinguir del grupo de pacientes con una exactitud del 83,3% de clasificación. El grupo de pacientes con esquizofrenia mixta fue el que mostró los índices más bajos (70%) ya que compartió síntomas con los positivos y negativos. Al igual que estudios previos<sup>33</sup> en la presente investigación se encontró que el grupo con síntomas negativos mostró un déficit generalizado. Su ejecución fue significativamente más baja que las del grupo con síntomas positivos y que el grupo control. Se ha reportado que estos pacientes presentan una pobre respuesta a los medicamentos y un pobre pronóstico para el tratamiento<sup>44</sup>. Los síntomas negativos también se han relacionado con hipofuncionamiento frontal en pruebas cognoscitivas y neurorradiológicas<sup>45</sup>. Estudios con tomografía por emisión de positrones reportan alteraciones que involucran a la corteza prefrontal dorsolateral y orbitofrontal y sus conexiones con estructuras subcorticales<sup>12</sup>. Sin embargo, el perfil neuropsicológico detectado sugiere una disfunción cerebral generalizada<sup>45</sup>.

A diferencia de otros estudios<sup>33</sup>, que reportan que el grupo mixto es el que presenta alteraciones cognoscitivas más severas, en la presente investigación se encontró que este grupo presentó un perfil cognoscitivo más intacto que el grupo negativo. Al igual que los pacientes con síntomas negativos, el perfil neuropsicológico de este grupo señala una disfunción cerebral generalizada, aunque menos severa que la del grupo negativo.

En contraste con el grupo de pacientes con síntomas negativos y mixtos, el grupo con síntomas positivos se caracterizó por presentar ejecuciones parecidas a los controles. Estos datos señalan que este grupo no está asociado con una disfunción global generalizada, sino, como menciona Elliot<sup>14</sup>, presentan un déficit en la cor-

teza prefrontal dorsolateral, la cual se ha asociado con los procesos atencionales y con la evocación de la información<sup>46</sup>. También se ha reportado que esta población muestra una buena respuesta a los neurolepticos y que las alteraciones se deben a deficiencias en la transmisión dopaminérgica<sup>47</sup>. Se ha postulado la presencia de disfunciones el circuito frontomesencefalo-talámico como el sustrato neuronal de las alteraciones cognoscitivas en este subgrupo<sup>3,5</sup>, de ahí su respuesta positiva al tratamiento farmacológico.

El poder determinar las redes neuronales que están asociadas con las anomalías en la esquizofrenia puede ayudar al desarrollo de tratamientos farmacológicos más específicos a rehabilitar procesos cognitivos alterados, presentes en cada subtipo.

Entre las limitaciones de la presente investigación se encuentra el número reducido de pacientes en cada uno de los subgrupos, por lo que es necesario ampliar la muestra y así poder determinar si existe una diferenciación cuantitativa entre el grupo de pacientes con síntomas negativos y el grupo de pacientes mixtos. También sería importante poder estudiar una muestra sin tratamiento farmacológico para así evitar los efectos de la respuesta de los neurolepticos sobre la sintomatología.

En conclusión, el NEUROPSI en población mexicana mostró ser un instrumento de tamizaje con alta especificidad y sensibilidad para la detección de alteraciones cognoscitivas en sujetos con diagnóstico de esquizofrenia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lichten DG, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders. New York: The Guilford Press, 2001.
2. Gold J, Queern C, Iannone V, Buchanan R. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia. I: sensitivity, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 1999;156:1944-50.
3. Hoff AL, Kremen WS. Neuropsychology in schizophrenia: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:149-55.
4. Volk DW, Lewis DA. Effects of a mediadorsal thalamus lesion on prefrontal inhibitory circuitry: implications for Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003;53:385-9.
5. Heckers S, Curran T, Goff D, Rauch SL, Fischman AJ, Alpert NM, et al. Abnormalities in the thalamus and prefrontal cortex during episodic object recognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48:651-7.
6. Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, Snyder AZ. Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:376-84.
7. Quintana J, Wong T, Ortiz-Portillo E, Kovalik E, Davidson T, Marder SR, et al. Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. *Biol Psychiatry* 2003;53:12-24.
8. Sesack SR, Carr DB. Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiol Behav* 2002;77:513-7.
9. Callicott JH, Egan MF, Mattay VS, Bertolino A, Bone AD, Verchinski B, et al. Abnormal MRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(4):709-19.
10. Niznikiewicz MA, Kubicki M, Shenton ME. Recent structural and functional imaging findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:123-47.
11. Kuperberg G, Heckers S. Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiology* 2000;10:205-10.
12. McKay AP, McKenna PJ, Beentham P, Mortimer AM, Holbery A, Hodges JR. Semantic memory is impaired in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;39:929-37.
13. Kim JJ, Kwon JS, Park HJ, Youn T, Hyung D, Sun M, et al. Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortex during working memory processing in schizophrenia: A(15 O)H<sub>2</sub>O PET study. *Am J Psychiatry* 2003;160:5:919-23.
14. Elliott R, Rees G, Dolan RJ. Ventromedial prefrontal cortex mediates guessing. *Neuropsychologia* 1999;37:403-11.
15. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-30.
16. Folstein, M, Folstein S, McHugh P. «Mini-mental state», a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *Jour Psych Res*, 1975;12:189-98.
17. Blessed G, Tomlinson B, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral gray matter of elderly subjects. *Brit J Psychiatry*, 1968;114:797-811.
18. Escobar JI, Burnam A, Karno M, Forsythe A, Landsverk J, Golding JM. Use of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in a community population of mixed ethnicity. *J Nerv Men Dise* 1986;174:607-14.
19. Ostrosky-Solís F, Ardila A, Rosselli M. NEUROPSI: a brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Intern J Neuropsych* 1999;5(5):413-33.
20. Ostrosky-Solís F, López G, Ardila A. Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Applied Neuropsychology* 2000;7(1):25-31.
21. Morris J, Heyman A, Mohs R, Hughes M. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). *Neurology* 1989;39:1159-65.
22. Kaufman A, Kaufman M. Short Neuropsychological assessment. American Guidance Service, 1994.
23. Roth M, Tym E, Moutjoy C, Huppert F, Hendrie H, Verma, S, Goddard R. A standardized instrument for the diagnosis of mental disorder. *Brit J Psych* 1976; p. 698-709.
24. Finlayson M, Johnson K, Reitan R. Relationship of level of education to neuropsychological measures in brain damaged and nonbrain damaged adults. *J Consul and Clinic Psych* 1977;45:536-42.
25. Ostrosky-Solís F, Canseco E, Quinanar L, Meneses S, Ardila A. Sociocultural effects in neuropsychological assessment. *Inter J Neurosc* 1985;27:53-65.
26. Ostrosky-Solís F, Canseco E, Quinanar L, Meneses S, Ardila A. Actividad cognoscitiva y nivel sociocultural. *Rev Investig Clínica* 1986(a);38:37-42.
27. Ostrosky-Solís F, Ardila A, Rosselli. López G, Medoza V. Neuropsychological test performance in illiterates. *Arch Clin Neuropsych* 1998;13(7):645-60.
28. Mejia S, Gutiérrez M, Ostrosky-Solís F. Validity of diagnostic tests for dementia and mild cognitive impairment in Spanish-Speaking elderly population. [En prensa].
29. Andreasen NC, Olsen S. Negative frente a positive schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-94.

30. Andreasen NC, Arndt S, Allinger R, Del Miller A, Flaum M. Symptoms of schizophrenia. methods, meaning, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:341-51.
31. Mozley LH, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Alavi A. Relationships between verbal memory performance and cerebral distribution of Fluorodeoxyglucose in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;40:443-51.
32. Saykin A, Gur R, Gur R, Mozley P, Mozley L, Resnick S, et al. Neuropsychological function in schizophrenia selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:618-24.
33. Cuesta MJ, Peralta V. Cognitive disorders in the positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995;58:227-35.
34. Voruganti LNP, Heslegrave RJ, Awad AG. Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997;42:1066-71.
35. Himelhoch S, Taylor SE, Goldman RS, Tandon R. Frontal lobe tasks, antipsychotic medication, and schizophrenia syndromes. *Biol Psychiatry* 1996;39:227-9.
36. Harvey PD, Pedley M. Auditory and visual distractibility in schizophrenia: clinical and medication status correlations. *Schizophrenia Res* 1989;2:295-300.
37. Ostrosky-Solís F. Demencia: concepto, criterios diagnósticos y clasificación. Las demencias, criterios diagnósticos y clasificación. En: Fernández Guinea, Arango JC, Ardila A, editores. *Manual Moderno*, 2003; p. 15-30.
38. Asociación Psiquiátrica Americana. DSM-IV. Barcelona: Masson, 1995.
39. Herrera MA, González G, Ortega-Soto HA. Manual para la calificación de la escala para síndromes positivo y negativo (PANSS). División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría. 1990.
40. Ereshefsky L, Overman GP, Karp JK. Current psychotropic dosing and monitoring guidelines. *Primary Psychiatry*, 1995; p. 50.
41. Beck y Steer, 1993.
42. Aveleyra E, Gómez E, Ostrosky-Solís F. Evidencia de la heterogeneidad genética en la enfermedad de Alzheimer familiar. *Boletín de Sociedad de Ciencias Fisiológicas*, 1997; p. 2:4-9.
43. Hanley J, Mcneil, B. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Diagnostic Radiology* 1982;143:29-36.
44. Goldman R, Axelrod B, Tandon R, Ribeiro S, Craig k, Berent S. Neuropsychological prediction of treatment efficacy and one-year outcome in schizophrenia. *Psychopathology* 1993;26:122-6.
45. Wolkin A, Sanfilippo A, Wolf A, Angrist B, Brodie J, Rotrosen J. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:959-65.
46. Liddle PF, Morris DL. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry* 1991;158:340-5.
47. Green M, Walker E. Neuropsychological performance and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1985;94:4:460-9.