



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



FIDMAG
Hermandades Hospitalarias
Research Foundation



UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona



**Hermandades
Hospitalarias**
BENITO MENNI CASM

**Conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia y su
relación con la conciencia de enfermedad mental:
correlatos con las características clínicas, la función cognitiva y los cambios
cerebrales estructurales**

Tesis doctoral

Beatriz González Suárez

Programa de Doctorat en Psiquiatria

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal

Universitat Autònoma de Barcelona

2021

Directores de la tesis:

Dra. Edith Pomarol-Clotet
FIDMAG Hermandades Hospitalarias
CIBERSAM

Dr. Peter J. McKenna
FIDMAG Hermandades Hospitalarias
CIBERSAM

Tutor de la tesis:

Dr. Adolf Tobeña Pallarès
Universitat Autònoma de Barcelona

A mis padres y a mi hermano.

A Domi.

Agradecimientos

A Jesús, amigo, referente e instigador de todo esto. Gracias por todos los ratos compartidos, en lo personal y en lo profesional, por tu paciencia infinita, tus silencios, por preocuparte por mí en mis primeros meses como residente y todo lo que vino después, por lo mucho que he aprendido a tu lado y por todo lo que nos queda aún por compartir, ojalá sea pronto.

A Edith y Peter, por su confianza en mí, su paciencia y por dedicarme su tiempo. Me siento afortunada y privilegiada por haber podido colaborar con vosotros, toda mi admiración por vuestra forma de trabajar y todo lo que habéis conseguido. Gracias.

Al resto de compañeros de la unidad de investigación, sobre todo a los de sus inicios, ya que aún estaba en hospitalización y podía pasar más tiempo con vosotros. Salva, Rai, Bibiana, Jordi, Ramón, Erick..., gracias por vuestra disposición siempre a ayudarme en lo que necesitara y por vuestro buen humor. En especial a Pilar, que me lo ha puesto especialmente fácil, gracias por tu generosidad, siempre te estaré agradecida.

A Candi y Amalia, por animarme a continuar y persistir en esto, ni os imagináis lo importante que ha sido cada palabra. Al resto de compañeros del hospital Benito Menni con los que he podido compartir trayectoria profesional desde que entré como residente, especialmente a aquellos que se han terminado convirtiendo en amigos. Jose, Alba, Charo, Nuria, Noemí, gracias.

A Lidia, mi tutora PIR. Gracias.

A todos los pacientes que han participado en los estudios, sus familiares y todos los profesionales implicados, porque sin ellos esto no hubiera sido posible. Especialmente a Ramón, por las tardes compartidas de resonancias, gracias por hacerlo todo tan fácil.

A Domi, por no dudar en ningún momento de mí, por sus intentos loquísimos de ayudarme, por las risas, los dulces y su paciencia estos últimos meses.

A mi familia, especialmente a mi madre, esto es para ti.

ÍNDICES Y ABREVIATURAS

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	13	
ABSTRACT.....	16	
CAPÍTULO 1: ESQUIZOFRENIA		
1.1. Concepto	19	
1.2. Epidemiología.....	22	
1.3. Los síntomas de la esquizofrenia.....	23	
1.4. Los déficits cognitivos en la esquizofrenia.....	26	
1.5. Diagnóstico.....	29	
1.6. Curso y pronóstico.....	31	
1.7. La etiología de la esquizofrenia.....	32	
1.8. Tratamiento.....	36	
1.9. Neuroimagen estructural y funcional en la esquizofrenia	38	
CAPÍTULO 2: EL <i>INSIGHT</i> EN LA ESQUIZOFRENIA		
2.1. Concepto de <i>insight</i>	47	
2.2. Evaluación del <i>insight</i>	49	
2.3. Modelos etiológicos del pobre <i>insight</i>	53	
2.4. <i>Insight</i> cognitivo.....	67	
2.5. Terapias psicológicas para mejorar el <i>insight</i>	68	
CAPÍTULO 3: OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....		73

CAPÍTULO 4: ESTUDIO 1. Conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia.

4.1.	Antecedentes.....	77
4.1.1	Conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia.....	81
4.1.2	Relación entre la conciencia de déficit cognitivo y el <i>insight</i> clínico en la esquizofrenia.....	89
4.2.	Metodología	
4.2.1	Participantes.....	93
4.2.2	Evaluación clínica.....	94
4.2.3	Evaluación de las funciones cognitivas.....	94
4.2.4	Evaluación del <i>insight</i> clínico.....	96
4.2.5	Evaluación de la percepción subjetiva de déficit cognitivo.....	97
4.2.6	Análisis estadístico.....	99
4.2.7	La imagen por resonancia magnética (IRM).....	101
4.3.	Resultados	
4.3.1	Datos sociodemográficos.....	103
4.3.2	Función cognitiva y características clínicas.	104
4.3.3	Conciencia de déficit cognitivo.....	105
4.3.4	Relación de la conciencia de déficit cognitivo con la conciencia de enfermedad mental.....	111
4.3.5	Relación de la conciencia de déficit cognitivo y la conciencia de enfermedad mental con variables clínicas y neuropsicológicas.....	115
4.3.6	Correlatos de imagen estructural de la conciencia de déficit en la esquizofrenia.....	117
4.4.	Discusión de los resultados.....	119

CAPÍTULO 5: ESTUDIO 2. Los correlatos de imagen estructural del *insight* clínico en la esquizofrenia.

5.1. Antecedentes.....	131
5.2. Metodología	
5.2.1 Participantes.....	149
5.2.2 Valoración del <i>insight</i> clínico.....	149
5.2.3 La imagen por resonancia magnética (MRI).....	150
5.3. Resultados	
5.3.1 Datos sociodemográficos.....	151
5.3.2 Correlatos de imagen estructural del <i>insight</i> clínico esquizofrenia.....	152
5.4. Discusión de los resultados.....	152
CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES	162
BIBLIOGRAFÍA.....	169
ANEXOS.....	208

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1.	Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-5.....	30
Tabla 4.1.	Datos demográficos y clínicos de los pacientes (n=42). Valores mostrados: medias y desviación estándar entre paréntesis (Dt).....	103
Tabla 4.2.	Correlaciones entre los cuestionarios cognitivos (versión heteroinformada) y la función cognitiva.....	106
Tabla 4.3.	Medias y rangos de puntuaciones en las escalas de déficit cognitivo en las versiones del paciente y del informante (psicólogo) y valores de significación.....	107
Tabla 4.4.	Correlaciones entre cuestionarios cognitivos (versión autoinforme) y función cognitiva.....	108
Tabla 4.5.	Distribución de las puntuaciones de discrepancia autoinforme- informe del clínico. Valores de rango, media y desviación típica (Dt).....	110
Tabla 4.6.	Correlaciones entre las puntuaciones de discrepancia y la escala SUMD.....	111
Tabla 4.7.	Análisis factorial entre las medidas de <i>insight</i> clínico y conciencia de déficit.....	113
Tabla 4.8.	Conciencia de déficit cognitivo (medida como correlación) según el nivel de <i>insight</i> clínico.....	114
Tabla 4.9.	Diferencias de medias en las puntuaciones de discrepancia (conciencia de déficit) según el nivel de <i>insight</i> clínico y su significación.....	114
Tabla 4.10.	Datos demográficos y clínicos de los pacientes (N=22). Valores mostrados: medidas, rangos y desviación estándar (Dt) entre paréntesis	118
Tabla 5.1.	Resumen resultados de los estudios de neuroimagen estructural e <i>insight</i> clínico.....	146
Tabla 5.2.	Datos demográficos y clínicos de los pacientes (n=73). Valores mostrados: medias y desviación estándar entre paréntesis (Dt).....	152

ABREVIATURAS

APA:	American Psychiatric Association
BACS:	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia
BADS:	Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome
BCIS:	Beck Cognitive Insight Scale
BIS:	Birchwood Insight Scale
CI:	Coeficiente intelectual
CAI:	Cognitive Assessment Inventory
CANTAB:	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CFQ:	Cognitive Failures Questionnaire
CIE:	Clasificación Internacional de las Enfermedades
DEX:	Cuestionario Disejecutivo
DLPFC:	Córtex prefrontal dorsolateral
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI:	Diffusion Tensor Imaging
FEDA:	Questionnaire for Self-Experienced Deficits of Attention
FCQ:	Frankfurt Complaint Scale
fIRM:	Imagen por resonancia magnética funcional
GAF:	Escala de funcionamiento global
GFM:	Giro frontal medial
GFS:	Giro frontal superior
GTS:	Giro temporal superior

FRSBE:	Frontal Systems Behavior Scale
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
IRM:	Imagen por Resonancia Magnética
IS:	Insight Scale
ITAQ:	Insight and Treatment Attitudes Questionnaire
MC:	Memory Checklist Questionnaire
MCT:	Metacognitive Training for schizophrenia patients
MERIT:	Metacognitive Reflection and Insight Therapy
MIC-CR:	Measure of Insight into Cognition- Clinician Rated
MIC-SR:	Measure of Insight into Cognition- Self Report
OFC:	Córtex orbitofrontal
OMS	Organización Mundial de la Salud
PANSS:	Positive and Negative Syndrome Scale
PRMQ:	Prospective and Retrospective Memory Questionnaire
PSE:	Present State Examination
RBMT:	Rivermead Behavioural Memory Test
RDN:	Red Neuronal por Defecto
ROI:	region of interest
SAI:	Scale for the Assessment of Insight
SAI-E:	Scale for the Assessment of Insight Expanded Version
SAIQ:	Self-Appraisal of Illness Questionnaire
SCIS:	Subjective Cognitive Impairment Scale
SCORS:	Schizophrenia Cognition Rating Scale

SDSS:	Subjective Deficit Syndrome Scale
SENS:	Subjective Experience of Negative Symptoms
SSPI:	Signs and Symptoms of Psychotic Illness Scale
SSTICS:	Subjective Scale to Investigate Cognition in Schizophrenia
SUMD:	Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder
TAP:	Test de Acentuación de Palabras
TC:	Tomografía computarizada.
WAIS-III:	Weschler Adult Intelligence Scale -III
VBM:	Voxel-based morphometry
WCS:	Work-Readiness Cognitive Screen
WCST:	Wisconsin Card Sorting Test
WHO:	World Health Organization

RESUMEN /ABSTRACT

RESUMEN

La falta de conciencia de enfermedad mental o pobre *insight* clínico es una característica prevalente en la esquizofrenia, y su relación con otras variables clínicas, cognitivas y/o neuroanatómicas ha sido un tema frecuente de investigación, aunque los resultados son inconsistentes. Según la concepción multidimensional que prevalece actualmente, el *insight* está compuesto por tres facetas que pueden aparecer disociadas: conciencia de enfermedad, conciencia de la necesidad de tratamiento y la habilidad para etiquetar los síntomas como patológicos. En este contexto, ha aumentado el interés por valorar otra faceta potencial, el grado de conciencia que los pacientes con esquizofrenia tienen de sus déficits cognitivos. La conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia es un aspecto relativamente poco investigado, y su relación con la conciencia de enfermedad mental y con sus posibles variables etiológicas aún no se ha clarificado.

El objetivo general de esta tesis fue estudiar la conciencia de déficit en la esquizofrenia y su relación con el *insight* clínico. Se examinó también la relación de ambas dimensiones con variables clínicas, cognitivas y de estructura cerebral con la intención de identificar posibles patrones diferenciales de relación con las dos clases de falta de conciencia.

En el primer estudio se examinó la conciencia de déficit cognitivo en una muestra de 42 pacientes con esquizofrenia crónica hospitalizados y su relación con la sintomatología, la función ejecutiva, la memoria, el *insight* clínico y la estructura cerebral. Los síntomas clínicos fueron evaluados utilizando la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) obteniéndose las puntuaciones para los síndromes positivos, negativos, de desorganización y los síntomas depresivos. La función ejecutiva y la memoria fueron evaluadas utilizando dos baterías de pruebas, la *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS) y el *Rivermead Behavioural Memory Test* (RBMT), respectivamente.

La valoración de la conciencia de déficit se llevó a cabo comparando el autoinforme del paciente y la evaluación cognitiva objetiva, y con el cálculo de la puntuación de discrepancia entre el autoinforme del paciente y el del informante sobre el funcionamiento cognitivo del primero. El *insight* clínico fue valorado mediante la escala SUMD (*Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder*). Los resultados indicaban que la mayoría de los pacientes eran poco conscientes de los déficits cognitivos presentes, sin que dicha falta de conciencia estuviera relacionada con variables clínicas ni cognitivas. Los resultados también reflejaban una independencia entre la conciencia de déficit cognitivo y el *insight* clínico, valorado mediante la escala SUMD.

En este estudio, se examinaron también los correlatos de imagen estructural cerebral de la dimensión de conciencia de déficit cognitivo mediante el análisis de morfometría basada en vóxeles. En una submuestra de 22 pacientes, no se encontraron clústeres de correlación significativa entre alteraciones del volumen cerebral y ninguna de las medidas de conciencia de déficit utilizadas.

El segundo estudio se centró en el análisis de los correlatos de imagen estructural del *insight* clínico (evaluado con la escala SUMD) en una muestra de 73 pacientes con esquizofrenia. Al igual que en el primer estudio para medir el volumen de la sustancia gris se usó la resonancia magnética y se analizaron las imágenes mediante análisis de morfometría basada en vóxeles de todo el cerebro. Los resultados, de manera similar a lo observado en el estudio anterior, no indicaban clústeres de correlación significativa entre el volumen cerebral y la dimensión de *insight* clínico en la esquizofrenia.

La discusión de los hallazgos del primer estudio se centra en su integración con los resultados de estudios previos y posteriores, con los que son en su mayoría consistentes. Se revisa especialmente el método utilizado para la valoración de la conciencia de déficit, de uso infrecuente en el ámbito de

la esquizofrenia. Por último, se comentan las implicaciones a nivel conceptual de la independencia entre ambas dimensiones de la conciencia en la esquizofrenia y las limitaciones del trabajo. Respecto al segundo estudio, no replicamos los hallazgos de estudios previos, por lo que la discusión se centra en la integración de los resultados negativos en la evidencia disponible. Se revisan por último las limitaciones metodológicas y los problemas conceptuales presentes en la investigación de los factores etiológicos del pobre *insight* clínico en la esquizofrenia.

ABSTRACT

Lack of awareness of mental illness or poor insight is prevalent in schizophrenia, and its relationship with other clinical, cognitive and/or neuroanatomical variables has been the subject of significant investigation, although the results are inconsistent. According to a widely held current view, insight is a multidimensional construct whose different aspects may be dissociated from one another, i.e. awareness of illness, awareness of the need for treatment and ability to label symptoms as pathological. In this context, there has recently been increased interest in another potential aspect of lack of insight in schizophrenia, the lack of awareness that patients have concerning their cognitive deficits. Nevertheless, awareness of cognitive deficit in schizophrenia remains relatively under-researched, and its relationship with awareness of mental illness and its possible etiological variables remains unclear.

The general objective of this thesis was to examine lack of awareness of cognitive deficit in schizophrenia and its relationship with clinical insight. The relationship of both aspects of insight with clinical, cognitive, and neuroanatomical variables was also examined with the intention of identifying possible differential patterns between the two types of symptom.

The first study examined cognitive deficit awareness in a sample of 42 hospitalized chronic schizophrenia patients, in relation to symptoms, memory and executive function, clinical insight and brain structure. Symptoms were evaluated using the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), obtaining scores for positive, negative, disorganized syndromes and depressive symptoms. Executive function and memory were assessed using two test batteries, the Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) and the Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT), respectively. Assessment of awareness of cognitive deficit was carried out by means of comparison between the patient's self-report and objective cognitive assessment, and calculation of the discrepancy score between the patient- and informant-rated versions of questionnaires designed to assess patient's

cognitive deficit. Clinical insight was evaluated using the SUMD (*Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder*). The results indicated that while a majority of the patients showed unawareness of cognitive deficits, this lack of awareness was unrelated to clinical or cognitive variables. No significant correlation was found between insight into cognitive impairment and insight into illness, as measured using the SUMD.

In this study brain structural correlates of unawareness of cognitive impairment were also examined, using voxel-based morphometry. In a subset of 22 patients, no clusters of significant correlation with altered brain volume were found with any of the measures unawareness of cognitive impairment used.

The second study examined brain structural correlates of clinical insight, evaluated using the SUMD scale, in a sample of 73 patients with schizophrenia. As in the previous study, magnetic resonance imaging was used to measure the volume of the gray matter, and the images were analysed by voxel-based morphometric analysis of the whole brain. No clusters of significant correlation between brain volume and clinical insight were found.

The discussion of the findings of the first study focuses on their integration with the results of existing studies, which they were found to be mostly consistent with. A particular focus is on the method used in the study to assess unawareness of cognitive impairment. Finally, some conceptual implications of the independence between clinical insight and insight into cognitive impairment in schizophrenia are reviewed, and the limitations of study are discussed. The second study discusses potential reasons which the findings were different from those of previous structural imaging studies of clinical insight in schizophrenia. Finally, possible methodological limitations and conceptual problems in the investigation of factors underlying poor clinical insight in schizophrenia are reviewed.

CAPITULO 1: ESQUIZOFRENIA

1.1. Concepto de esquizofrenia

El recorrido conceptual de lo que hoy entendemos por esquizofrenia se inicia cuando Kraepelin (1896, 1907, 1913) aúna bajo el término de demencia precoz una serie de trastornos que ya habían sido descritos con anterioridad (la catatonia de Kahlbaum, la hebefrenia de Hecker o la demencia paranoide de Morel y Sander), al considerar que todos ellos compartían numerosas características fenomenológicas, en relación con el tipo y severidad de sus manifestaciones, su edad de comienzo temprano y especialmente en relación a su curso, tendente a la cronicidad y al deterioro. De esta manera la demencia precoz pasaba a considerarse, junto con la psicosis maniaco-depresiva, una de las dos formas principales de psicosis funcional, distinguiéndola así de las psicosis orgánicas, y quedando caracterizada por la presencia de alteraciones del pensamiento (incoherencia, pérdida de asociaciones, ideas delirantes), de la atención (distractibilidad), alteraciones emocionales (deterioro de la expresión emocional, embotamiento afectivo), negativismo, conductas estereotipadas y presencia de alucinaciones.

Aunque con el término de demencia Kraepelin quería hacer énfasis en el curso degenerativo de este conjunto de trastornos, consideraba sin embargo que en ellos no se producía un deterioro significativo de la función cognitiva/intelectual, sino que predominaría en cambio un mayor deterioro de las esferas emocional y volitiva.

Consciente de la heterogeneidad de los trastornos agrupados bajo el concepto de demencia precoz, Kraepelin (1896) distinguió varios subtipos (paranoide, catatónica y emocional o hebefrénica), en función de los síntomas más predominantes.

El término de esquizofrenia, mente escindida, fue introducido posteriormente por Bleuler (1911) como propuesta para sustituir al de demencia precoz. Pretendía de esta manera enfatizar lo que consideraba las dificultades nucleares del trastorno, para él en relación con la pérdida de integración entre los procesos de pensamiento y perceptivos, lo que se conoce como la escisión del

yo. Bleuler distinguía así lo que consideraba síntomas fundamentales del trastorno: pérdida de asociaciones, alteración de la experiencia emocional, ambivalencia y autismo; de lo que para él eran síntomas accesorios del mismo: delirios y alucinaciones. Además, en comparación con la relevancia que Kraepelin le había otorgado al curso y desenlace de este grupo de trastornos, Bleuler consideraba que la enfermedad podía aparecer en otras etapas de la vida, y que como grupo heterogéneo de trastornos que era no en todos los casos el curso era necesariamente hacia el deterioro. Por otra parte, y al igual que Kraepelin, consideraba que no era característico de la esquizofrenia un deterioro a nivel intelectual/cognitivo, atribuyendo a la interferencia de los síntomas la observación de un peor rendimiento de estos pacientes en tests de función cognitiva. Consciente también de la heterogeneidad de los trastornos de esquizofrenia, Bleuler mantuvo los subtipos propuestos por Kraepelin, añadiendo la esquizofrenia simple, que quedaría caracterizada principalmente por el deterioro, sin los síntomas floridos característicos.

Posteriormente, el concepto de esquizofrenia fue evolucionando muy ligado a los intentos de jerarquizar los síntomas, determinar cuáles serían lo fundamentales, o patognomónicos, y cuales los accesorios. En este sentido es relevante la aportación del psiquiatra alemán Kurt Schneider (1950), quién dividió los síntomas de la esquizofrenia en dos grupos, los síntomas de primer rango y los síntomas de segundo rango. Los primeros constituían, a su entender, los síntomas patognomónicos del trastorno, que podían no estar presentes en todos los casos, pero de estarlo confirmarían inequívocamente el diagnóstico. En este grupo incluía experiencias como el pensamiento sonoro, la audición de voces en forma de diálogo, que discuten o comentan la actividad, las vivencias de influencia corporal, el robo, influencia, imposición y/o difusión del pensamiento, la percepción delirante y cualquier otra experiencia que implicara dirección por parte del otro de la voluntad, impulsos y/o sensaciones. Como síntomas de segundo orden estarían otras alteraciones de la sensopercepción y del contenido del pensamiento, así como las alteraciones

emocionales, entre otros. Con esta clasificación Schneider invertía la jerarquía entre los síntomas accesorios y fundamentales de Bleuler.

A partir de este momento el concepto de esquizofrenia pareció evolucionar de manera diferente en Europa y en EE. UU, flexibilizándose en este último, donde aumentó significativamente el número de casos diagnosticados, en comparación con el continente europeo (Cooper y cols., 1972). Estas diferencias se fueron subsanando con las investigaciones conjuntas sucesivas que se llevaron a cabo entre los diversos países, con el objetivo de unificar los criterios del trastorno y el diseño de instrumentos que permitieron un diagnóstico con garantías, y que culminaron con la publicación del DSM-III (APA, 1980), que supuso una mejora considerable tanto en la conceptualización como en el diagnóstico de la esquizofrenia.

En la actualidad, el DSM-V (APA, 2013) define la esquizofrenia como un trastorno mental que implica un conjunto de alteraciones de la esfera cognitiva y emocional, incluyendo cambios en la percepción, el razonamiento, el lenguaje, el comportamiento, el afecto, la volición y la atención, principalmente, y que producen un deterioro significativo en la funcionalidad de la persona. Dada la heterogeneidad en la presentación del trastorno, ya descrita desde sus inicios, hasta el DSM-IV (APA, 1994) se mantuvo el uso de subtipos (paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado y residual), inspirados en los propuestos por Kraepelin y Bleuler, pero como ya comentaremos en el apartado dedicado al diagnóstico, en la última edición del DSM, éstos se han eliminado priorizándose una aproximación dimensional a los síntomas.

1.2. Epidemiología

La esquizofrenia es un trastorno generalmente debilitante y severo, considerándose una de las principales causas de discapacidad a largo plazo (Mueser y McGurk, 2004), capaz de reducir la esperanza de vida de las personas afectadas hasta en 15 años (Kahn y cols., 2015; Van Os y Kapur, 2009) y asociado a importantes costes económicos directos e indirectos (Collins y cols., 2011).

La esquizofrenia se estima tiene una incidencia anual del 1-1,7/1000, una prevalencia puntual del 4,5/1000 y un riesgo vital estimado del 0,7% (Häfner, 2014). La prevalencia parece mayor en países ricos y entre las clases socioeconómicas más bajas, aunque estas diferencias parece que disminuyen cuando se aplican criterios diagnósticos más estrictos (Mueser y McGurk, 2004).

Algunos autores consideran que los hombres tienen mayor riesgo que las mujeres de desarrollar la enfermedad, en una ratio de 1.3-1.4: 1 (Aleman y cols., 2003), en cambio otros no encuentran diferencias (Mueser y McGurk, 2004), sin embargo, sí está bien establecido que los hombres con esquizofrenia tienen un peor pronóstico (Mueser y McGurk, 2004; Malla y Payne, 2005) y una mayor mortalidad asociada (Guloksuz y Van Os, 2018).

La esquizofrenia normalmente se desarrolla entre los 15-45 años (Tandon y cols., 2008), con mayor frecuencia en la adolescencia tardía o principio de la vida adulta (Delisi, 2008). Con respecto al sexo, los hombres parecen que inician la enfermedad antes (15-24 años), con una media de edad de debut de 5-7 años menor que las mujeres (Häfner y cols., 1998). Las mujeres también tienen un segundo pico de debut más tardío, después de la menopausia (Stilo y Murray, 2010).

1.3. Los síntomas de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno caracterizado por una amplia variedad de alteraciones en el pensamiento, la percepción, el comportamiento y las esferas cognitiva y emocional.

Como ya describimos, casi desde sus inicios se han llevado a cabo numerosos intentos de jerarquizar y agrupar las diferentes manifestaciones de la enfermedad. Por ejemplo, Strauss y cols. (1974) fueron los primeros en llevar al ámbito de la esquizofrenia la distinción entre síntomas positivos y negativos, incluyendo en los primeros principalmente a los delirios y las alucinaciones y algunas alteraciones del comportamiento y del pensamiento, y en los síntomas negativos alteraciones afectivas, como el afecto embotado, y algunas alteraciones formales del pensamiento y del comportamiento. En esta misma línea, Crow (1980) planteó la posibilidad de que existieran dos síndromes, con procesos patológicos subyacentes diferentes, y clasificó al trastorno en esquizofrenia tipo 1 y tipo 2, correspondiéndose la primera a un síndrome en el que predominarían los síntomas positivos y la segunda a otro síndrome en el que predominarían los negativos. Por su parte, Andreasen y Olsen (1982) clasificaron la esquizofrenia en tres tipos: positiva, negativa y mixta.

Aunque las clasificaciones categóricas han recibido muchas críticas, han tenido un valor heurístico incuestionable, tanto a nivel de investigación como en el trabajo clínico, por ejemplo, desde el planteamiento de Andreasen y Olsen (1982) se desarrolló la escala PANSS (*The Positive and Negative Syndrome Scale* (Kay y cols., 1987).

A nivel dimensional se han planteado también diferentes clasificaciones sintomáticas, desde la inicial psicótica/desorganizada/negativa, a incluir una dimensión afectiva o separar la catatonía como una dimensión propia, a modelos bifactoriales de cinco dimensiones (positiva, negativa,

desorganizada, manía y depresión) y un factor global de psicosis (Cuesta y Peralta, 2016; Quattrone y cols., 2019).

A nivel empírico, existe considerable evidencia en relación con la independencia de los síntomas positivos y negativos, que configurarían dos dimensiones separadas en la esquizofrenia (McKenna, 2007), así como respecto al modelo tridimensional. Liddle (1987), por ejemplo, realizó un análisis factorial para examinar las relaciones entre los síntomas en un grupo de pacientes con esquizofrenia crónica y encontró tres factores: distorsión de la realidad (alucinaciones y delirios), desorganización (trastorno formal del pensamiento y afecto inapropiado) y síntomas negativos. Diversos estudios posteriores han replicado esta división (Thompson y Meltzer, 1993; Andreasen, 1999; McKenna y Oh, 2005), considerándose una forma útil de dividir las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia.

A continuación, revisamos las manifestaciones sintomáticas más frecuentes (McKenna, 2007; Tandon y cols., 2009), teniendo en cuenta que el debate sobre la conceptualización del trastorno o trastornos continúa, que ningún síntoma se considera en la actualidad como patognomónico y que algunas manifestaciones, especialmente relevantes de la enfermedad, como los déficits cognitivos, continúan sin estatus de síntoma como tales.

Síntomas positivos

Los síntomas positivos implican la presencia de fenómenos anómalos, principalmente a nivel de creencias (delirios) y percepciones (alucinaciones), aunque como ya comentamos se incluirían también algunos trastornos formales del pensamiento y del comportamiento. Son herederos de los síntomas de primer rango de Schneider. Respecto a los delirios estos se suelen clasificar en relación con su contenido, los más frecuentes en la esquizofrenia son los de tipo persecutorio (el paciente cree que hay una conspiración para hacerle daño), grandiosidad (el paciente cree que es una

persona con poderes y/o habilidades especiales) y somático (el paciente tiene la creencia que algo está cambiando en sus funciones corporales). Otros tipos de delirios frecuentes son los de referencia, cuando el paciente cree que cualquier evento por neutro que sea tiene relación consigo mismo. Las alucinaciones se definen como percepciones sin objeto, pero con la misma cualidad de experiencia perceptiva real para el paciente. Se clasifican según el canal sensorial donde se produzca la percepción, siendo las más frecuentes en la esquizofrenia las de tipo auditivo (“oír voces”), seguidas de las alucinaciones somáticas (la percepción de sensaciones anormales en el cuerpo), y las alucinaciones visuales, olfatorias y gustativas.

Síntomas negativos

En contraste con los anteriores los síntomas negativos se denominan así porque suponen un déficit o ausencia de ciertas funciones normales. Implican frecuentemente una afectación de las esferas emocional (embotamiento afectivo), comunicativa (pobreza del lenguaje) y volitiva (disminución de la motivación, apatía, asociabilidad), que se manifiestan en una especie de retirada del paciente de su entorno, pudiendo interferir en sus actividades más básicas de autocuidado.

Trastorno formal del pensamiento

Bajo este término se incluyen alteraciones, tanto positivas como negativas, presentes en el discurso del paciente, que dificultan la comprensión del oyente y por tanto interfieren en la comunicación, y que serían reflejo de trastornos a nivel del pensamiento. Algunas de estas alteraciones son por ejemplo el descarrilamiento (el discurso del paciente se va alejando cada vez más del tema inicial, convirtiéndose en una sucesión de ideas sin clara relación entre sí e identificándose una falta de cohesión entre frases y oraciones y/o el empleo de pronombres sin referencia clara); la tangencialidad (las ideas pierden su destino final, en el sentido de que el paciente comienza a hablar de una cosa, pasa a otra y no vuelve al tema anterior); la incoherencia (el discurso es totalmente

incompresible debido a la pérdida del sentido gramatical y semántico del mismo); o la pobreza del contenido del lenguaje (el discurso del paciente se vuelve vago e impreciso).

Síntomas catatónicos

Son alteraciones psicomotoras que incluyen movimientos repetitivos sin significado, enlentecimiento o trastornos del comportamiento global, como el negativismo o la obediencia automática. Frecuentemente ocurren en el contexto de estados de estupor o excitación. Pueden afectar también al discurso, produciendo síntomas como la aprosodia, la ecolalia y el mutismo.

Otras manifestaciones prevalentes del trastorno, aunque sin estatus de síntoma, serían las alteraciones de la función cognitiva y la falta de *insight*. A las primeras dedicaremos el apartado siguiente y a la segunda, dada su lugar central en la presente tesis, el Capítulo 2.

1.4. Los déficits cognitivos en la esquizofrenia

La presencia de déficits cognitivos no fue considerada una característica relevante en la conceptualización de la esquizofrenia ni por Kraepelin ni por Bleuler. El primero, a pesar de la utilización del término demencia, dejó claro que el deterioro se producía principalmente en las esferas emocional y volitiva, y Bleuler consideraba que las funciones intelectuales se mantenían fundamentalmente intactas, a pesar de que la presencia de síntomas, como el trastorno formal del pensamiento y la falta de voluntad, pudieran interferir en la capacidad del paciente para rendir en tests cognitivos. Durante mucho tiempo se mantuvo esta visión ortodoxa, si bien en los últimos 40 años se ha aceptado mayoritariamente que el deterioro cognitivo es una manifestación relevante del trastorno.

Los primeros estudios revisados por Chapman y Chapman (1973) señalaban que los pacientes con esquizofrenia rendían por debajo de la normalidad, en comparación con sujetos sanos, en prácticamente todas las tareas cognitivas. Revisiones posteriores indicaron que el rendimiento de los pacientes con esquizofrenia, en diferentes fases del trastorno, era prácticamente indistinguible del de los pacientes con daño cerebral diverso, en un amplio rango de tareas neuropsicológicas (Goldstein y cols., 1978; Heaton y cols., 1978; Malec, 1978).

Heinrichs y Zakzanis (1998) realizaron un metaanálisis de 204 estudios, llevados a cabo entre 1980 y 1997, que comparaban la ejecución de los pacientes con controles sanos en diferentes áreas cognitivas: memoria, habilidades motoras, atención, inteligencia, función visual y visoespacial, función ejecutiva, lenguaje y percepción táctil. Los resultados indicaban un rendimiento inferior de los pacientes con esquizofrenia en prácticamente todas las áreas y en un continuo que iba desde un deterioro leve, cercano a la ejecución de los pacientes sanos, hasta una disfunción severa, similar a la observada en pacientes con trastornos neurológicos. El mayor deterioro se observaba en la memoria verbal, seguido de habilidades motoras, capacidad intelectual y función ejecutiva y atención.

Estos resultados fueron confirmados en metaanálisis posteriores. Fioravanti y cols. (2005) identificaron que los mayores déficits se localizaban en la función intelectual, el lenguaje, la memoria y el tiempo de reacción; y Reichenberg y cols. (2010) concluyeron que la mayor afectación se producía en el funcionamiento intelectual global, la atención (especialmente la sostenida), función ejecutiva, memoria explícita (inmediata y demorada), memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y habilidades perceptivas y motoras simples, manteniendo relativamente conservadas la memoria procedimental y las habilidades lingüísticas. El estudio de Fioravanti y cols. (2012), que supone la actualización del metaanálisis previo (Fioravanti y cols., 2005), confirma de

nuevo la estabilidad de los resultados acumulados, a pesar de la gran heterogeneidad presente en los estudios revisados.

El consenso parecía también amplio acerca que el deterioro observado en los pacientes con esquizofrenia no se debía al tratamiento neuroléptico, con números estudios identificando un patrón similar de deterioro en pacientes no tratados (King, 1990; Saykin y cols., 1991; Blanchard y Neale, 1994; Saykin y cols., 1994; Mortimer, 1997). En relación con este aspecto, y según los estudios longitudinales revisados por Khandaker y cols. (2011), quienes identificaron una capacidad intelectual premórbida inferior en los pacientes que desarrollaron la enfermedad, el deterioro estaría también presente antes de la aparición de la enfermedad.

Por otra parte, los estudios que han examinado si el deterioro cognitivo se debía a factores como una pobre motivación, falta de cooperación o distracción, aunque limitados, no sugerían que esto fuera un factor relevante (Goldberg y cols., 1987; Kenny y Meltzer, 1991; Duffy y O'Carroll, 1994).

Consistentemente con lo señalado por Heinrichs y Zakzanis (1998), en la actualidad hay también consenso respecto a que el grado de deterioro cognitivo que presentan los pacientes con esquizofrenia es bastante heterogéneo, con varios estudios señalando que entre un 15-30% de los pacientes rendirían dentro de un rango de normalidad o casi normalidad (Palmer y cols., 1997; Weickert y cols., 2000; Hill y cols., 2002; Allen y cols., 2003; Chan y cols., 2006; Holthausen y cols., 2007; Palmer y cols., 2009).

Respecto a la relación entre la presencia de déficits cognitivos y otros síntomas de la esquizofrenia, la mayoría de los estudios señala una escasa asociación con la dimensión positiva, en contraste con la identificada con las dimensiones negativa y desorganizada (Cuesta y Peralta, 1995; O'Leary y cols., 2000; Krug y cols., 2020).

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la esquizofrenia es fundamentalmente clínico, realizándose en base a la presencia de un conjunto de síntomas y por exclusión con otros síndromes, en ausencia de las manifestaciones características de estos. En los años 80 se sistematizaron los criterios diagnósticos con la publicación del DSM-III (APA, 1980). En la actualidad disponemos de la versión de los mismos correspondiente al DSM-5 (APA, 2013), y de los proporcionados por el sistema europeo, la CIE-11 (OMS, 2018). Los criterios DSM-5 (APA, 2013) para la esquizofrenia se muestran en la tabla 1.1.

En comparación con su versión anterior, DSM-IV (APA, 1994), el DSM-5 exige ahora que se cumplan dos síntomas del criterio A, de tal forma que ya no se permite realizar el diagnóstico en caso de que solo se cumpla un criterio, aunque éste fuera un síntoma de primer rango de Schneider o estuvieran presentes ideas delirantes bizarras. Otro cambio relevante es la eliminación de los subtipos de esquizofrenia. El resto de las modificaciones tienen que ver con la clarificación de algunos especificadores y una mejor descripción de la relación entre la esquizofrenia y la catatonía (Tandon y cols., 2013).

Respecto a los criterios de la CIE-11 (2018) para el diagnóstico de esquizofrenia, al igual que en el DSM-5, se ha restado énfasis a los síntomas de primer rango de Schneider y se han eliminado los subtipos, introduciéndose como en el DSM-5 especificadores sintomáticos dimensionales (alucinaciones, delirios, discurso desorganizado, comportamiento psicomotor anormal, síntomas negativos, alteración cognitiva, depresión y manía). El tratamiento de la catatonía, tras la eliminación de los subtipos, y los cambios introducidos en el especificador de curso han sido también similares en ambos sistemas. Las diferencias que existían en ediciones anteriores se han mantenido (criterio de duración mínimo 6 meses y criterio de funcionalidad en el DSM).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DSM-5
<p>A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Delirios. 2. Alucinaciones. 3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente). 4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico. 5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).
<p>B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).</p>
<p>C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).</p>
<p>D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.</p>
<p>E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.</p>
<p>F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).</p>

Tabla 1.1. Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-5 (APA, 2013)

1.6. Curso y pronóstico

La presentación o inicio del trastorno puede ser abrupta o insidiosa. En general se reconocen tres fases o periodos secuenciales (Tandon y cols., 2009). La forma lenta e insidiosa correspondería a la fase prodrómica, cuya duración es variable (de semanas a meses, incluso años) y caracterizada por una gran variedad de síntomas, la mayoría inespecíficos (es frecuente por ejemplo apreciar un descenso en el rendimiento escolar o laboral, dificultades subjetivas para pensar, aumento de la ansiedad, desinterés por actividades habituales o aislamiento, entre otros). A esta fase le seguiría la fase activa, en la que se inicia propiamente la enfermedad con la eclosión de los síntomas, frecuentemente positivos y desorganizados, aunque también puede producirse un empeoramiento de los síntomas negativos ya presentes. Aquí es donde se suele producir el diagnóstico. Esta fase tiene una duración variable, lo más habitual es que se vayan dando recaídas y remisiones. Los pacientes van teniendo episodios en los que los síntomas positivos reaparecen o empeoran, con mayor o menor grado de recuperación entre ellos, mientras que los síntomas negativos suelen persistir entre episodios con una evolución más gradual. Por último, vendría la fase de cronicidad o residual, en la que suelen predominar los síntomas negativos, aunque también suelen estar presentes síntomas positivos persistentes, aunque más atenuados.

El pronóstico de la esquizofrenia es muy variable. En la revisión de McKenna (2007) en torno a un 20% de los pacientes podía tener uno o dos episodios con recuperación completa o casi completa entre ellos, mientras que un 30-50% presentaba síntomas positivos severos o moderados continuos, acompañados de un deterioro significativo de su funcionamiento, que dificultaba el que pudieran vivir de manera independiente. Entre esos dos extremos del continuo se situaba el resto de los pacientes, que alcanzarían cierta estabilidad, con síntomas positivos persistentes atenuados, acompañados de sintomatología negativa, y que podían requerir cierto soporte y supervisión externa para mantener su autonomía.

1.7. La etiología de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno cuya causa o causas permanecen desconocidas (Macher, 2010), sin embargo, existe consenso acerca de la importancia de diversos factores etiológicos, algunos de los cuales comentaremos a continuación.

La predisposición genética es el factor de riesgo de la esquizofrenia del que existe más evidencia. La mayoría de ella proviene de estudios de familiares de pacientes con esquizofrenia, en los que se analizaba el riesgo de padecer la enfermedad. En este sentido, existe evidencia de que el riesgo va disminuyendo según la cercanía disminuye con el familiar afectado, pudiendo llegar a un 50% de riesgo aumentado en gemelos monocigóticos o en hijos de dos padres afectados por la enfermedad (Gottelman y cols., 1991; Cardno y Gottesman, 2000). De los estudios con gemelos se pudo estimar que la heredabilidad de la esquizofrenia se situaría en torno al 80% (Sullivan y cols., 2003).

Desde entonces la búsqueda de los genes implicados en la esquizofrenia ha despertado gran interés, identificándose algunos candidatos que podrían estar relacionados con la fisiopatología de la esquizofrenia, como el DISC-1, el NRG1 (gen de la neuroregulina) o el de la disbindina (Harrison y Weinberger, 2005; Tiwari y cols., 2010; Balu y Coyle, 2011; Johnstone y cols., 2011; Rico y Marin, 2011) o algunas variantes genéticas de la normalidad, de presentación poco frecuente en la población normal, como las variaciones en el número de copias o CNV (del inglés *Copy Number Variants*), que se han encontrado en una pequeña proporción de casos de esquizofrenia (Tiwari y cols., 2010; Gershon y cols., 2011).

Aproximaciones más recientes, basadas en el análisis del genoma completo, los GWAS (*Genome-Wide Association Studies*), han permitido identificar alrededor de 120 genes diferentes implicados en la esquizofrenia (Europe PMC Funders Group, 2014), enfatizando su naturaleza poligénica.

La existencia de alteraciones de la neuroquímica cerebral se ha hipotetizado también implicada en la etiología de la esquizofrenia. Las hipótesis se han centrado principalmente en neurotransmisores como la dopamina y en menor medida el glutamato, y la serotonina y el GABA.

Durante mucho tiempo la teoría predominante en esta línea de investigación fue la que hipotetizaba un aumento de la función dopaminérgica. Los primeros indicios a favor de la hipótesis procedían de evidencias indirectas, como el efecto de los antipsicóticos de primera generación bloqueando los receptores D2 de la dopamina, o la capacidad de sustancias agonistas, como la anfetamina y la cocaína, para producir síntomas psicóticos en personas sanas y empeorarlos en los pacientes (Howes y Kapur, 2009). Con el tiempo la hipótesis dopaminérgica se ha ido revisando con diferentes propuestas sobre dónde estarían las alteraciones en el circuito de la dopamina. Se ha propuesto, por ejemplo, que habría un aumento en el número de receptores D2, y aunque los primeros estudios que realizaban comparaciones *post-mortem* apoyaban la presencia de esta alteración, ésta podía ser también resultado del tratamiento (Owen y cols., 1978) y, además, en estudios posteriores revisados con otras metodologías no se encontraron indicios positivos de este supuesto (McKenna, 2007). Se ha propuesto también que la alteración se podía producir a nivel pre-sináptico, en este sentido el metaanálisis de Howes y cols. (2012), sobre 44 estudios, sí que identificó una elevación significativa en la función dopaminérgica presináptica, sin evidencia de alteraciones en el transporte, ni de elevación de receptores en pacientes nunca tratados.

La principal hipótesis alternativa a la de la dopamina, ha sido la que proponía una alteración de la función glutamatérgica en la esquizofrenia. Las primeras evidencias fueron también indirectas, en base a la capacidad de sustancias químicas similares, como la fenciclidina, para producir síntomas parecidos a los de la esquizofrenia (Javitt y Zukin, 1991). De manera similar, los efectos de la ketamina en sujetos sanos se consideraron también prueba indirecta de la hipótesis, aunque

autores como Pomarol-Clotet y cols. (2006) han puesto en duda que las alteraciones inducidas por esta sustancia sean similares a los síntomas característicos de la esquizofrenia. La evidencia directa de cambios en la función glutamatérgica en los pacientes con esquizofrenia también es conflictiva (McKenna, 2007).

Respecto a la implicación de otros neurotransmisores como la serotonina, se ha hipotetizado que en la esquizofrenia y otras enfermedades estaría presente una disfunción de la interacción entre la dopamina y la serotonina. En este sentido, hay cierta evidencia de alteraciones en el número de algunos de los receptores serotoninérgicos, pero no de otras alteraciones en su circuito (Selvaraj y cols., 2014).

Por último, se ha hipotetizado también una actividad disminuida del control inhibitorio que ejerce el GABA sobre la función dopaminérgica (Lewis, 2009), con varios estudios que han identificado diversas alteraciones del sistema (Lewis y cols., 2012; Yang y cols., 2013; Schmidt y Mirnics, 2015).

La posible presencia de factores relacionados con el neurodesarrollo ha sido también fuente de numerosas investigaciones sobre la etiología de la esquizofrenia. La hipótesis principal defendería que algunos pacientes con esquizofrenia tendrían ya, mucho antes del inicio de la enfermedad, una serie de alteraciones cerebrales que se habrían producido en algún momento del neurodesarrollo (por causas genéticas, ambientales o mixtas). Estas alteraciones estarían latentes, aunque con expresiones menores, y contribuirían a desencadenar los síntomas al entrar en interacción en un momento posterior con otros factores.

Los estudios que se han llevado a cabo para sustentar esta hipótesis se han dirigido principalmente, por una parte, a identificar las potenciales causas de estas alteraciones, y por otra, a identificar sus manifestaciones antes del inicio de la enfermedad. Respecto a los primeros, algunos estudios han

señalado la presencia de una mayor ratio de complicaciones obstétricas en personas que luego desarrollaron esquizofrenia (Jones y cols., 1998), mientras otros no (Done y cols., 1991; Buka y cols., 1993). Las revisiones realizadas no son tampoco concluyentes, el metaanálisis de Cannon y cols. (2002) sí identifica evidencia a favor, pero la revisión de McKenna (2007) concluyó que en general las asociaciones eran débiles. Los estudios que han buscado manifestaciones de dichas alteraciones antes del inicio de la enfermedad han aportado, sin embargo, evidencias más consistentes, señalando la presencia de signos neurológicos menores, retrasos en los hitos del desarrollo infantil, un nivel inferior de inteligencia general y más problemas de ansiedad y de comportamiento en los niños que posteriormente desarrollarían esquizofrenia (Jones y cols., 1994; Done y cols., 1994; Cannon y cols., 2000; McKenna, 2007; Chan y cols., 2018).

Otras hipótesis etiológicas que se han considerado han sugerido, por ejemplo, la presencia de factores neurodegenerativos en las primeras fases de la enfermedad (Lieberman, 1999), en base a estudios que identifican cambios cerebrales (Sun y cols., 2009; Bora y cols., 2011; Andreasen y cols., 2011; Haijma y cols., 2013), como comentaremos más adelante; o más recientemente la relación con factores inmunológicos, en base a la asociación identificada entre la esquizofrenia y enfermedades autoinmunes (Pouget y cols., 2019), aunque las evidencias son poco consistentes (Miller y cols., 2011; Upthegrove y cols., 2014; Goldsmith y cols., 2016).

También se ha explorado la relación entre el inicio de la enfermedad y la presencia de eventos vitales estresantes, con resultados prometedores iniciales (Brown y Birley, 1968; Birley y Brown, 1970), pero evidencia posterior más inconsistente (McKenna, 2007), o residir en un ambiente urbano, con cierta evidencia positiva (Van Os y cols., 2004; Sundquist y cols., 2004); así como con el consumo de cannabis, respecto al cual se ha identificado un riesgo aumentado de desarrollar esquizofrenia, aunque sin poder descartarse la causalidad inversa (Moore y cols., 2007).

Tras todo lo comentado no es difícil asumir que esté ampliamente aceptado que la esquizofrenia sea un trastorno con una etiología multifactorial (Andreasen, 1999), y que la identificación de cualquiera de los diversos factores implicados continúe siendo estímulo de multitud de investigaciones.

1.8. Tratamiento

El tratamiento de la esquizofrenia es fundamentalmente farmacológico, aunque existen estrategias no farmacológicas que, en combinación con las primeras, han demostrado también cierto grado de efectividad.

El tratamiento farmacológico se basa en el uso de antipsicóticos o neurolépticos. El primer antipsicótico, la clorpromazina, se introdujo en los años 50, seguido del haloperidol, en 1958, y posteriormente de otras sustancias con efecto similares, todas ellas se denominarían posteriormente antipsicóticos convencionales o de primera generación. El poder terapéutico de estos primeros fármacos se estableció en una serie de ensayos clínicos, aunque se evidenció también que éste era limitado, con un 25% de los pacientes mostrándose resistentes (Goldberg y cols., 1965; Brenner y cols., 1990). Estas sustancias también producían efectos secundarios significativos, especialmente los que se denominaron extrapiramidales (parkinsonismo, discinesias tardías, entre otros) (Cunningham Owens, 1999). En este periodo se demostró que los antipsicóticos funcionaban bloqueando los receptores de dopamina D2, como ya comentamos en el apartado de la etiología respecto a la hipótesis dopaminérgica. Posteriormente, el descubrimiento de la clozapina hizo que se replanteara el bloqueo de los receptores de dopamina D2 como principal objetivo del tratamiento farmacológico.

La clozapina se considera el primer antipsicótico atípico, o de segunda generación. Esta sustancia se comprobó que tenía menos efectos extrapiramidales y una eficacia superior sobre los neurolepticos convencionales en el tratamiento de la esquizofrenia (Kane y cols., 1988). Posteriormente se desarrollaron otras sustancias, como la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, el amisulpiride o el aripripazol, entre otros. En los metaanálisis de Davis y cols. (2003) y Leucht y cols. (2009) se identificó que algunas de estas sustancias, como la risperidona, la olanzapina o el amisulpiride, tenían un pequeño efecto terapéutico superior a sustancias como la clorpromazina y el haloperidol y en cambio otras no (quetiapina, aripripazol). La mayoría tenía, sin embargo, menores efectos secundarios que los antipsicóticos de primera generación. La razón de la superioridad terapéutica de la clozapina se desconoce, siendo el único antipsicótico que ha demostrado ser efectivo en la esquizofrenia resistente al tratamiento (Lally y MacCabe, 2015).

Estas sustancias ejercen su principal efecto sobre los síntomas positivos en fases agudas (Edlinger y cols., 2005; Kane y Correll, 2010), con un menor efecto documentado sobre los síntomas negativos (Dixon y cols., 1995; Buchanan y cols., 2010; Kane y Correll, 2010), mostrándose en todo caso superiores los antipsicóticos de segunda generación (Leucht y cols., 2009). En dicho contexto de menor disponibilidad de tratamientos eficaces para la sintomatología negativa, se han desarrollado otras sustancias con diana en los sistemas serotoninérgico, gabaérgico y colinérgico, aunque con resultados inconsistentes y limitados (Buchanan y cols., 2007; Coyle y cols., 2010).

Respecto a tratamientos no farmacológicos, se han ensayado y se han llevado a cabo todo de intervenciones, desde las más iniciales basadas en el entrenamiento de habilidades para la vida independiente, estrategias psicoeducativas o intervenciones familiares para reducir la emoción expresada, a las más actuales como las basadas en el *mindfulness* o el entrenamiento metacognitivo, todas ellas con resultados dispares e inconsistentes. Hasta el momento, la intervención con mayor evidencia acumulada de eficacia, también por las características de ésta,

ha sido la terapia cognitivo-conductual para los síntomas positivos del trastorno. En este sentido, los resultados del metaanálisis de Wykes y cols. (2008), sobre estudios realizados hasta 2006, informaban de un tamaño del efecto pequeño-mediano sobre los síntomas positivos y negativos. Los resultados de un metaanálisis más reciente (Jahuar y cols., 2014) indicaban, sin embargo, tamaños de efecto menores, que disminuían en los estudios con evaluaciones ciegas. Los estudios de Lynch y cols. (2010) y Laws y cols. (2018), no identificaron tampoco que este tipo de intervenciones redujesen las tasas de recaída, ni que mejorasen significativamente otros aspectos del trastorno, como la calidad de vida de los pacientes. Metaanálisis más recientes, como el de Bighelli y cols. (2018), continúan señalando, en cambio, que la terapia cognitivo-conductual es eficaz para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia, con un rango de tamaño de efectos pequeño-mediano.

A pesar de los resultados poco consistentes acumulados, el uso de técnicas de intervención cognitivo conductual, especialmente para los síntomas positivos, se recomienda en las guías oficiales de tratamiento del sistema sanitario público de países, como UK (NICE, *Nacional Institute for Health and Care Excellence*), y la 12ª división de la Asociación Americana de Psicología señala que los tratamientos no farmacológicos con mayor apoyo experimental son: el tratamiento asertivo comunitario, el apoyo al empleo, las intervenciones familiares, la terapia cognitivo conductual, la economía de fichas, el entrenamiento en habilidades sociales y la rehabilitación cognitiva (Fonseca-Pedrero, 2020).

1.9. Neuroimagen estructural y funcional en la esquizofrenia

La exploración de las bases estructurales y funcionales de la esquizofrenia tiene una larga tradición que se inicia con la búsqueda de patología cerebral en los años 20, en estudios *postmortem*. Desde

esta aproximación se identificaron numerosas anomalías histológicas, pero que revisiones posteriores (David, 1957; Harrison, 1999) han señalado como dudosas y limitadas. Tras estos comienzos, el conocimiento actual sobre las bases neurológicas de la esquizofrenia se ha establecido a partir de estudios de imagen estructural y funcional, principalmente.

Los estudios de imagen estructural se iniciaron en los años 70 con la introducción de la tomografía computarizada (TC) y continuaron, posteriormente, en base a las técnicas de imagen por resonancia magnética (IRM), que supusieron una mejora significativa a nivel de resolución y de posibilidades de diferenciar entre sustancia gris y sustancia blanca. Los primeros estudios de funcionamiento cerebral usaban isótopos radiactivos, para posteriormente beneficiarse también de las ventajas de las técnicas de imagen por resonancia magnética funcional (fIRM). A continuación, revisamos los resultados más relevantes.

Estudios de imagen estructural

El primer estudio de imagen estructural en la esquizofrenia fue llevado a cabo por Johnstone y cols. (1976), quienes usando TC (tomografía computarizada), identificaron un aumento significativo de los ventrículos laterales en una muestra de 13 pacientes con esquizofrenia crónica hospitalizados en comparación con un grupo control de 8 sujetos sanos. En una revisión de 50 estudios posteriores de TC, realizada por Andreasen y cols. (1990), este hallazgo se vio que era el más replicado, identificándose también en pacientes con un primer episodio de la enfermedad, y evidenciándose escasa progresión de la alteración en los estudios que llevaron a cabo medidas repetidas, lo que en aquel momento se interpretó como un apoyo a la hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia, ya comentada.

Wright y cols. (2000) llevaron a cabo por su parte un metaanálisis de 58 estudios, ya con técnicas de imagen por resonancia magnética (IRM), y encontraron evidencia de cambios a nivel de estructura cerebral en los pacientes con esquizofrenia, en comparación con controles sanos, en forma de dilatación ventricular lateral (25%) y reducciones del volumen global (2%) y regional: lóbulo frontal (5%), hipocampo (6%), tálamo (4%) y amígdala (9%). Los resultados de la revisión de Shenton y cols. (2001), sobre 193 estudios, informaban de resultados similares, en relación con un volumen cerebral global menor en pacientes con esquizofrenia y una mayor dilatación ventricular. Resultados bastante consistentes todos ellos, con los que se identificaron en un metaanálisis posterior de 52 estudios de primeros episodios psicóticos (Steen y cols., 2006), en relación con la dilatación ventricular (24,7-33,7%) y la reducción del volumen global cerebral (2,7%,) y regional (hipocampo y lóbulo temporal).

Haijma y cols. (2013) llevaron a cabo un metaanálisis de 317 estudios de IRM publicados entre 1998 y 2012, 33 de ellos con pacientes nunca tratados. Los resultados señalaban una reducción significativa del volumen intracraneal y el volumen cerebral global. Las mayores reducciones de volumen de sustancia gris se identificaron en el giro frontal inferior, giro fusiforme, giro temporal superior, ínsula e hipocampo. Los resultados fueron bastante similares en la muestra de pacientes nunca tratados. Los autores identificaron también una asociación significativa entre una mayor dosis de medicación antipsicótica y una mayor pérdida de volumen cerebral, así como que la pérdida de volumen de sustancia gris estaba asociada a una mayor duración de la enfermedad. La evidencia de una pérdida progresiva de volumen en la esquizofrenia parecía contradecir la hipótesis previa, basada en los estudios de TC comentados, de que los cambios estructurales cerebrales en la esquizofrenia eran principalmente fruto de alteraciones en el neurodesarrollo.

En relación con esta última cuestión, el metaanálisis de Olabi y cols. (2011) sobre 27 estudios longitudinales, y el trabajo también longitudinal de Andreasen y cols. (2011) confirmaron que los

pacientes con esquizofrenia mostraban una mayor dilatación ventricular y una disminución progresiva mayor de volumen global cerebral y regional, tanto de sustancia blanca como de sustancia gris, en comparación con los sujetos controles.

Los estudios de imagen estructural comentados hasta el momento se basaban en medidas volumétricas convencionales: volumen cerebral global, volumen global de sustancia blanca y sustancia gris, y volumen de regiones de interés (ROI) preseleccionadas a priori. Posteriormente se desarrollaron técnicas de imagen que permitían explorar todo el cerebro, sin la necesidad de preseleccionar regiones de interés, como por ejemplo la morfometría basada en vóxeles o *voxel-based morphometry* (VBM) (Ashburner y Friston, 2000) o el análisis de grosor cortical o *cortical thickness* (Dale y cols., 1999).

Honea y cols. (2005) revisaron 15 estudios con VBM e identificaron reducción de volumen en 50 regiones cerebrales, situadas con mayor frecuencia en regiones del lóbulo temporal, córtex medial y frontal lateral izquierdo y el hipocampo. En un metaanálisis posterior, también de estudios con VBM, Glahn y cols. (2008) identificaron reducciones de volumen de sustancia gris en regiones frontales, temporales, insulares y talámicas. Posteriormente Bora y cols., (2012), en otro metaanálisis similar, identificaron reducciones del volumen de la sustancia gris en regiones frontales e insulares bilaterales, así como en el tálamo y en el giro temporal superior izquierdo. El mismo grupo realizó otro metaanálisis, Bora y cols. (2011), pero solo de estudios de primeros episodios de esquizofrenia, identificando también reducciones de volumen en la ínsula posterior derecha, giro temporal superior y córtex cingulado anterior, aunque menos pronunciados en comparación con los identificados en los pacientes con esquizofrenia crónica.

A modo de conclusión, los resultados del trabajo de Sheperd y cols. (2012), una meta-revisión de 11 metaanálisis de estudios volumétricos convencionales y VBM, indicaban que amplias áreas de

sustancia gris, tanto corticales como subcorticales, mostraban reducción de volumen en los pacientes con esquizofrenia. Esta reducción era significativamente mayor en el córtex cingulado anterior y otras áreas del córtex medial frontal e ínsula izquierda. Los cambios eran menos marcados en los pacientes con un primer episodio psicótico.

La técnica de VBM también ha sido utilizada para examinar el volumen de sustancia blanca en la esquizofrenia, aunque otras, como la DTI (*diffusion tensor imaging*), se han mostrado más sensibles para identificar las alteraciones a este nivel. Los resultados de las revisiones realizadas sobre estudios con DTI han sido sin embargo inconsistentes (Kannan y cols., 2005; Kubicki y cols., 2007; Keshavan y cols., 2008; White y cols., 2008; Kyriakopoulos y cols, 2008) si bien, cuando se han metaanalizado estudios que utilizaban una aproximación global de todo el cerebro y no basada en ROIs (Ellison-Wright y Bullmore, 2009), se han podido identificar consistentemente alteraciones en los lóbulos frontal y temporal izquierdos.

Los resultados de un metaanálisis posterior de estudios con VBM y DTI (Vitolo y cols., 2017), evidenciaron una alteración de los circuitos frontales, temporales y límbicos, además del circuito cortico-cerebelo-talámico-cortical, y las vías comisurales, señalando una alteración diseminada de la sustancia blanca en la esquizofrenia que involucraría circuitos cerebrales específicos, en lugar de regiones bien definidas.

Estudios de funcionamiento cerebral

El primero estudio de funcionamiento cerebral en la esquizofrenia lo llevaron a cabo Ingvar y Franzen (1974) mediante la técnica de inhalación de xenón-133, que permitía medir el flujo sanguíneo cerebral. Los resultados señalaban un patrón regional de flujo sanguíneo en los

pacientes inverso al normal, que identificaron como hipofrontalidad. Sin embargo, estudios posteriores en condiciones de reposo, revisados por Chua and McKenna (1995), ofrecían resultados inconsistentes respecto a este hallazgo.

Weinberger y cols. (1986) sugirieron que la hipofrontalidad podría estar en relación con demandas cognitivas que implicaran a regiones prefrontales, por lo que llevaron a cabo un estudio también con inhalación de xenón-133, comparando a pacientes y controles, en estado de reposo y durante la ejecución de una tarea ejecutiva, el WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*). Sus resultados reflejaron claramente una hipofrontalidad en los pacientes durante la ejecución de la tarea, pero solo una tendencia no significativa en condición de reposo, lo que parecía confirmar su hipótesis, si bien en la revisión ya comentada de Chua y McKenna (1995), solo 4 de los 7 estudios que valoraban el nivel de activación durante la ejecución de tareas ejecutivas, tenían resultados en esta dirección.

Dos metaanálisis posteriores (Zakzanis y Heinrichs, 1999; Hill y cols., 2004) reflejaron también resultados que no apoyaban la hipótesis de Weinberger y cols. (1986). En el primero se identificó hipofrontalidad, tanto en reposo como durante la ejecución de tareas ejecutivas, más marcada en esta última condición. En el segundo, también se observaba hipofrontalidad en ambas condiciones, aunque de la misma magnitud.

Estudios posteriores (Manoach y cols., 1999; Callicott y cols., 2003; Tan y cols., 2006), adoptando ya una aproximación de todo el cerebro basada en vóxeles, han identificado evidencia a favor de la hipofrontalidad, pero también de la hiperfrontalidad, un incremento de la activación prefrontal durante la realización de tareas ejecutivas, tipo *nback*.

En este sentido, dos metaanálisis han confirmado la evidencia a favor de la hiperfrontalidad. En el primero, Glahn y cols. (2005) revisaron estudios que usaban la tarea de n-back, y los resultados

indicaban una activación disminuida en el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) bilateral y el córtex insular derecho, y una actividad aumentada en el córtex cingulado anterior y regiones del polo frontal izquierdo. En el segundo, de Minzenberg y cols. (2009), que incluía estudios que usaban una amplia variedad de tareas ejecutivas, los resultados fueron similares, reflejando una activación disminuida en el DLPFC bilateral, el córtex frontal medial derecho, el tálamo izquierdo, los ganglios basales bilaterales, y regiones del córtex parietal y temporal; y una actividad aumentada en el córtex cingulado anterior dorsal, el polo frontal, el córtex premotor ventral y dorsal izquierdo, el córtex prefrontal ventrolateral y regiones del córtex parietal y temporal.

Los resultados de los estudios comentados se han intentado explicar apelando a una supuesta “ineficiencia cortical” en los pacientes con esquizofrenia (Weinberger y cols., 2001). Estos autores atribuían la hiperfrontalidad observada a que los pacientes tenían que esforzarse más ante tareas de dificultad pequeña, dada la patología presente en su córtex prefrontal. Autores como Callicot y cols. (2003) y Manoach (2003) completaron esta hipótesis sugiriendo que la activación del lóbulo prefrontal seguiría una función de U invertida y, llegando a un umbral determinado de dificultad de la tarea, la activación de la región decaería de ahí que se observaran ambos patrones, de hiper e hipofrontalidad, en los pacientes en comparación con los controles.

Una manera alternativa de explicar los hallazgos está en relación con la red neuronal por defecto (RDN). Esta red es un conjunto de regiones cerebrales que están activas en situaciones de reposo, pero que se desactivan durante la ejecución de algunas tareas cognitivas (Gusnard y Raichle, 2001; Raichle, 2001). Estas regiones incluyen el córtex prefrontal medial, el córtex cingulado posterior/retrosplenial y el lóbulo parietal inferior, y en menor medida el córtex temporal lateral, y el córtex hipocampal y parahipocampal (Buckner y cols., 2008). La RDN se considera involucrada en la generación de procesos mentales internos independientes del mundo exterior, activándose

durante tareas que los implican (Gusnard y cols., 2001; Svoboda y cols., 2006), y desactivándose durante la realización de tareas cognitivas que requieren dirigir la atención (Fransson, 2006).

Pomarol-Clotet y cols. (2008) examinaron 32 pacientes con esquizofrenia crónica y 32 controles durante la ejecución de una tarea *n-back*. Al igual que en estudios previos los autores identificaron una activación disminuida en el DLPFC derecho y otras áreas frontales, pero también un fallo en la desactivación en una amplia región del córtex frontal medial, que forma parte de la red neuronal por defecto (RND). Dado que el área en la que identificaron el fallo en la desactivación coincidía con alguna de las áreas donde también se había identificado hiperfrontalidad en estudios previos, los autores propusieron que el aumento de activación en algunas de las áreas frontales mediales identificado en algunos estudios podía ser en realidad una incapacidad para desactivar esas áreas.

Este hallazgo ha sido desde entonces replicado por muchos autores, en ocasiones junto a un fallo de la desactivación en otras regiones (Whitfield-Gabrieli y cols., 2009; John y cols., 2011; Milanovic y cols., 2011; Salgado-Pineda y cols., 2011; Schneider y cols., 2011; Guerrero-Pedraza y cols., 2012). Y en el metaanálisis de Wu y Jiang (2019), de 52 estudios que analizaban patrones de activación de los pacientes con esquizofrenia mientras realizaban una tarea de memoria de trabajo, 34 informaban de hipoactivaciones, 21 de hiperactivaciones y 12 de un fallo de desactivación en las áreas que se consideran parte de la red neuronal por defecto.

Los estudios de conectividad funcional han identificado por su parte también la RDN como una de las redes alteradas en la esquizofrenia, tanto en estudios con tareas cognitivas (Garrity y cols., 2007; Wolf y cols., 2009; Curcic-Blake y cols., 2015), como en estado de reposo (Zhou y cols., 2007; Jafri y cols., 2008; Salvador y cols., 2010; Woodward y cols., 2011; Mingoia y cols., 2012; Gerretsen y cols., 2014).

CAPITULO 2: EL *INSIGHT* EN LA ESQUIZOFRENIA

2.1. Concepto de *insight* clínico

Una de las primeras descripciones del *insight* clínico (o *insight* o conciencia de enfermedad de ahora en adelante) en relación con la esquizofrenia la encontramos en el ensayo de Aubrey Lewis (1934), quien lo definió como “una actitud correcta ante un cambio mórbido en uno mismo” (David, 1999).

Las primeras aproximaciones a la valoración del *insight* partían de una concepción categorial y dicotómica del mismo, de tal manera que el paciente podía tener *insight* o no tenerlo. Sirve de ejemplo la definición utilizada en el estudio IPSS (*International Pilot Study of Schizophrenia*) (WHO, 1973) en el que el *insight* se consideró presente ante la mínima conciencia de trastorno emocional y no presente si el paciente negaba “vigorosamente” estar trastornado.

A partir de principios de los años 90 fue ganando terreno en cambio una concepción del *insight* clínico como un fenómeno multidimensional, que existía en un continuo y se podía dar en una variación de grados, desde la negación completa, pasando por un vago reconocimiento, hasta llegar a un entendimiento perfecto. Desde esta concepción el *insight* estaría compuesto además por diversos aspectos o facetas: la conciencia de tener una enfermedad mental, la habilidad para etiquetar como patológicas experiencias mentales inusuales y la adherencia al tratamiento (David y cols., 1990). Amador y cols. (1991), también desde una concepción multidimensional del *insight*, distinguieron entre la no conciencia de enfermedad mental, que hacía referencia al fallo del individuo en reconocer la presencia de signos del trastorno aun cuando fuera confrontado por el entrevistador; y la mala atribución de los síntomas, en relación con la creencia del paciente que el déficit específico o signo o consecuencia del trastorno no venía originado por la enfermedad mental. Ambos aspectos del *insight* podían aparecer disociados en los pacientes, quienes podrían mostrar por ejemplo un correcto reconocimiento de un aspecto, pero una mala atribución, así como

podían mostrar conciencia de un determinado síntoma, pero no de otros, o conciencia de la presencia de la enfermedad, pero no de las consecuencias de ésta.

La aceptación del *insight* como un fenómeno multidimensional estimuló el desarrollo de instrumentos de evaluación más sofisticados y capaces de captar los diferentes aspectos comentados. A su vez, la disponibilidad de instrumentos fiables y válidos propició que se llevaran a cabo investigaciones más rigurosas sobre las implicaciones clínicas y las variables explicativas de la no conciencia de enfermedad en la esquizofrenia. Algunos de estos aspectos los comentaremos en los siguientes apartados.

En la actualidad existen consenso acerca de que el pobre *insight* clínico en la esquizofrenia es un fenómeno complejo, multidimensional y multicausado, además de una característica prevalente y distintiva del trastorno. Se estima que entre un 50-80% de los pacientes con esquizofrenia tienen parcial o nula conciencia de su trastorno (Amador y Gorman, 1998; Carpenter y cols., 1973) y se ha identificado su asociación con diversas variables de relevancia clínica: pobre adherencia al tratamiento (Cuffel y cols., 1996; Kemp y David, 1997; Lysaker y cols., 2009; Henriksen y cols., 2014; Vellingan y cols., 2017); mayor ratio de ingresos psiquiátricos (Amador y David, 2004); peor funcionamiento global (Pyne y cols., 2001) y peor pronóstico (Mintz y cols., 2003; Lincoln y cols., 2007; Lysaker y cols., 2013). Se ha identificado también su presencia aunque los síntomas remitan (Braw y cols., 2012), en otras culturas (Wangs y cols., 2011; Schennach y cols., 2012;), y en distintas fases de la enfermedad (Cuesta y cols., 2011; Koren y cols., 2013; Vohs y cols., 2015). Por otra parte, parece que tener un buen *insight* puede ser contraproducente, encontrándose de manera frecuente asociación con la presencia de síntomas depresivos (Mintz y cols., 2003; Misdrahi y cols., 2014; Belvederi y cols., 2015), menor autoestima (Valiente y cols., 2011) y menor calidad de vida percibida (Hasson-Ohayon y cols., 2009; Kurtz y Tolman, 2011; Davis, 2020).

A pesar de los avances en la conceptualización y en la evaluación del *insight*, la evidencia acumulada respecto a la relación de la pobre conciencia de enfermedad en la esquizofrenia y potenciales variables explicativas de larga tradición, como la psicopatología y la función cognitiva, es aún inconsistente y poca satisfactoria en cuanto a su potencia explicativa. Por otro lado, los hallazgos sobre la implicación de otras variables propuestas posteriormente como la metacognición o la integridad de la estructura y función cerebral aún son limitados. A pesar de ello en los últimos años se ha llevado a cabo un esfuerzo notable por desarrollar un modelo integrador explicativo que dé cuenta de los mecanismos responsables del pobre *insight* clínico, y que permita guiar la investigación y el desarrollo de estrategias de tratamiento eficaces, dada la evidencia señalada sobre las implicaciones a nivel clínico y social de la pobre conciencia de enfermedad. Aspectos que comentaremos en los siguientes apartados.

2.2. Evaluación del *insight* clínico

Los primeros intentos de valorar el *insight* se llevaron a través del análisis de casos clínicos en los que se discutían las creencias del paciente respecto a su enfermedad. Posteriormente se desarrollaron métodos estandarizados de evaluación para facilitar la investigación. Se trataba en su mayoría de medidas unidimensionales, ítems únicos que formaban parte de otras escalas, como la HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) (Hamilton, 1960), PSE (*Present State Examination*) (Wing y cols., 1974), *The Schedule fo Affective Disorders in Schizophrenia* (Endicott y Spitzer, 1978) o la PANSS (*Positive And Negative Symptons Scale*) (Kay y cols., 1987).

Con la reconceptualización del *insight* como un fenómeno multidimensional se desarrollaron instrumentos que permitieron valorar los diferentes aspectos propuestos, tanto en forma de entrevista estructurada como de autoinforme. Estos últimos se desarrollaron para facilitar la valoración en pacientes más reacios a la entrevista directa y para disminuir los sesgos del clínico, como la tendencia a juzgar como con pobre *insight* a los pacientes con menor inteligencia o peores habilidades verbales, pero a su vez se señaló que podían resultar problemáticos a la hora de valorar el *insight* de pacientes que presentaran deterioro cognitivo y/o trastornos del pensamiento (Marks y cols., 2000).

A continuación, presento las escalas utilizadas con mayor frecuencia en investigación:

Entrevistas Semi-estructuradas:

- *Insight and Treatment Attitudes Questionnaire* (ITAQ) (McEvoy y cols., 1981): evalúa a través de 11 ítems la percepción del tratamiento y la aceptación de la etiqueta de enfermedad. Fue la primera en desarrollarse y, aunque representaba un avance en la manera de evaluar el *insight*, lo seguía tratando como un fenómeno unitario obviando muchos de los aspectos que se consideran forman parte del mismo.
- *Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder* (SUMD) (Amador y Strauss, 1990): consta de tres ítems generales que evalúan conciencia de tener una enfermedad mental, conciencia de los efectos tratamiento y conciencia de las consecuencias derivadas de tener un trastorno mental, y 17 ítems que evalúan conciencia y atribución de síntomas concretos del trastorno, que pueden estar presentes o no. La escala permite evaluar tanto la conciencia actual como la pasada. Es una de las entrevistas más utilizadas en investigación al disponer de versiones reducidas, pero en su versión completa requiere un tiempo considerable de evaluación. A diferencia de la escala

anterior no valora la conciencia o creencia sobre la necesidad de tratamiento, solo sobre sus potenciales beneficios.

- *Scale for the Assessment of Insight Expanded Version (SAI-E)* (Kemp y David, 1997): evalúa a través de 12 ítems las tres dimensiones propuestas por David (1990): conciencia de tener una enfermedad mental, adherencia al tratamiento y habilidad para etiquetar como patológicos eventos mentales inusuales característicos de la enfermedad. La versión original (David, 1990) no consideraba la conciencia y atribución de ítems concretos, lo que sí se incluyó en la versión extendida.

Autoinformes

- *Birchwood Insight Scale (BIS)* (Birchwood y cols., 1994): evalúa a través de 8 ítems tres dimensiones del *insight*: conciencia de enfermedad, habilidad para etiquetar síntomas psicóticos como patológicos y reconocimiento de la necesidad de tratamiento.
- *Insight Scale (IS)* (Markova y Berrios, 1992): evalúa a través de 32 ítems el grado de autoconocimiento de los cambios en el estado mental y la interacción con el mundo externo. La escala se desarrolló desde una conceptualización del *insight* diferente, más amplia, que lo consideraba una subcategoría del auto-conocimiento general. Busca capturar si los pacientes se han dado cuenta de que ha ocurrido un cambio, dentro de ellos y en relación con el mundo, lo atribuyan o no a un trastorno mental.
- *Self-Appraisal of Illness Questionnaire (SAIQ)* (Marks y cols., 2000): evalúa a través de 17 ítems los pensamientos sobre la enfermedad, el reconocimiento sobre la necesidad de tratamiento y el grado de preocupación sobre la enfermedad y otros aspectos relacionados con ella.

Las investigaciones realizadas sobre los diferentes instrumentos de evaluación han señalado que, a pesar de sus diferencias, parecen estar midiendo el mismo constructo, incluyendo los ítems unidimensionales (Amador y cols., 1993; Sanz y cols., 1998; Cuesta y cols., 2000). A pesar de ello la mayoría de los autores recomiendan el uso de escalas multidimensionales, dada la valoración inespecífica resultante de medidas unidimensionales, que podría sobre todo confundir la investigación sobre potenciales variables explicativas del *insight*, al poder darse tanto relaciones compartidas como específicas entre las diferentes dimensiones que lo componen y los factores causales propuestos.

Por otra parte, a partir del análisis de las escalas multidimensionales, se ha podido confirmar la estructura de tres factores/dimensiones principales del *insight* clínico, así como identificar moderada intercorrelación entre ellos, en una magnitud que sugiere tanto la existencia de factores subyacentes compartidos, como independientes (Amador y David, 2004). Respecto a los factores no compartidos, se ha señalado por ejemplo que la conciencia de necesidad de tratamiento y la adherencia al mismo podría estar más influida por factores personales (Amador y David, 2004), y la conciencia de enfermedad por factores culturales (Perkins y Moodley, 1993; Johnson y Orrell, 1995; Goldberg y cols., 2001; Saravanan y cols., 2004), siendo quizás la habilidad para etiquetar eventos mentales inusuales como patológicos la dimensión en la que se encontraría un mayor paralelismo con el fenómeno de la anosognosia en los trastornos neurológicos (Blakemore y Frith, 2003; Kircher y David, 2003) y, por tanto, la de mayor consistencia intercultural. Algunos autores han considerado también la posibilidad que la dimensión de conciencia global de enfermedad sea reflejo de un “pseudo-insight” o un insight descriptivo, como comentaremos más adelante.

2.3. Modelos etiológicos del pobre *insight* clínico.

Los modelos sugeridos para explicar la no conciencia de enfermedad en la esquizofrenia y que guiaron las primeras investigaciones en torno a sus factores causales han sido principalmente tres: el psicológico, el clínico y el cognitivo. En la actualidad se pueden encontrar clasificaciones de 4/5 modelos, añadiendo factores metacognitivos y neurobiológicos, pero a mi entender bien podrían considerarse derivaciones del modelo cognitivo por lo que he preferido mantener la división inicial y realizar de esta manera la exposición.

Los resultados acumulados dentro de cada modelo son inconsistentes y limitados, consiguiendo explicar porcentajes de varianza muy pequeños, con la añadida frustración por la no replicación sistemática de alguno de los hallazgos. Los numerosos problemas conceptuales y metodológicos, así como la ausencia de un modelo integrador que dé sentido a la amalgama de datos han sido el tono dominante en este ámbito de investigación. A pesar de ello o justo por ello, en los últimos años se ha abogado por explicaciones multicausales que han estimulado investigaciones que incluían al menos la consideración de más de una variable; y, en la actualidad, contamos con un modelo integrador (Vohs y cols., 2016) que ha podido incluir de una manera plausible todos los factores previamente considerados como implicados, ofreciendo además una conceptualización del *insight* que encaja con los datos más recientes acumulados desde la investigación sobre procesos metacognitivos, y desde donde se ha iniciado el desarrollo de estrategias de intervención con resultados prometedores.

A continuación, revisaremos en primer lugar los modelos clásicos para finalizar con la propuesta integradora de Vohs y cols. (2016).

Modelo psicológico

Antes de la sistematización de los instrumentos de evaluación y la investigación rigurosa de lo que se disponía era de la descripción detallada de casos clínicos en los que el paciente negaba la presencia de la enfermedad, a pesar de la confrontación del clínico. En este contexto las primeras explicaciones de lo observado se dirigieron a señalar que el pobre *insight* funcionaría como una defensa psicológica o una estrategia de afrontamiento antes las consecuencias emocionales de reconocer padecer una enfermedad grave (Mayer-Gross, 1920; McGlashan y Carpenter, 1976; Van Putten y cols., 1976; Cooke y cols., 2007). Esta teoría diferiría de otras, como veremos, porque vendría a decir que el pobre *insight* no es una manifestación de la esquizofrenia, sino una reacción psicológica ante ésta (Dixon y cols., 1998).

En relación con esta hipótesis Mayer-Gross ya había descrito en 1920 la negación de la enfermedad como una de las dos defensas características en la esquizofrenia, y McGlashan y Carpenter (1976) consideraban la depresión post-psicótica el indicio de que el paciente empezaba a recuperarse y a tomar conciencia de lo que le pasaba. El mayor apoyo a la hipótesis ha venido de todas formas de los estudios que han encontrado una asociación entre un mejor *insight* y mayor presencia de desesperanza, baja autoestima, depresión e ideación suicida (Collins y cols., 1997; Carroll y cols., 1999; Cunningham Owens y cols., 2001; Mintz y cols., 2003; Drake y cols., 2004; Carroll y cols., 2004; Lewis, 2004; Cooke y cols., 2007; Valiente y cols., 2011; Misdrahi y cols., 2014; Belvederi y cols., 2015), lo que se conoce como la “paradoja del *insight*” y que podría señalar de manera indirecta la función “protectora” de la pobre conciencia de enfermedad en la esquizofrenia.

Esta evidencia no sería sin embargo suficiente para sostener la hipótesis, ya que podría darse que el pobre *insight* tuviera otras causas, pero que una vez presente tuviera la función identificada

(Osatuke y cols., 2008), y sí lo sería en cambio si se identificara una relación entre presentar pobre *insight* y el uso prioritario de estrategias de afrontamiento basadas en la negación y/o evitación.

En este sentido, algunos estudios han señalado una relación moderada entre mayores niveles de negación y peor conciencia de enfermedad (Moore y cols., 1999), y Lysaker y cols. (2002) identificaron que los pacientes con menor *insight* usaban con mayor frecuencia estrategias de reevaluación positiva y escape/evitación. Además, Pyne y cols. (2001) encontraron que los individuos con mejor *insight* eran los más preocupados por el estigma asociado a la enfermedad, lo que podría ser un apoyo indirecto a la teoría del pobre *insight* como defensa, porque de acuerdo con esta teoría serían los pacientes más preocupados por creencias negativas asociadas a su enfermedad los más motivados a utilizar estrategias de afrontamiento basadas en la negación. En esta misma línea, Lysaker, France y cols. (2005) identificaron una interacción entre los constructos de *insight* y esperanza en un estudio de estilos de afrontamiento en la esquizofrenia. En este trabajo eran los sujetos con mayor *insight* y mayor esperanza los que utilizaban preferentemente estrategias de afrontamiento más adaptativas, mientras que en los sujetos con alto *insight* y baja esperanza se identificó lo contrario.

Consistentemente con los resultados de Pyne y cols. (2001), varios autores han señalado que las relaciones identificadas entre el *insight* y depresión, baja calidad de vida y baja autoestima estarían mediadas por el estigma, en el sentido de solo identificarse en los pacientes que poseen creencias estigmatizantes respecto a la enfermedad mental (Lysaker y cols., 2007; Starin y cols., 2009; Cavelti y cols., 2012; Ehrlich-Ben Or y cols., 2013; Belvederi y cols., 2015).

La identificación en todo caso de mayor malestar emocional e ideas de suicidio, asociados a una mejora del *insight* (Flanagan y Compton, 2012), aconseja tener este aspecto presente en el contexto de las intervenciones planificadas dirigidas a la mejora de la conciencia de enfermedad.

Modelo clínico

El modelo clínico o psicopatológico incluye tanto a planteamientos que consideraron el pobre *insight* como un síntoma bien positivo, negativo o desorganizado (Osatuke y cols., 2008) como, principalmente, aquellos que lo entendían como producto de la severidad clínica presente.

Entre los primeros se ha considerado por ejemplo que el pobre *insight* podría ser un síntoma positivo, una especie de “delirio de salud” (Van Putten y cols., 1976), en el sentido de una negación de la presencia del trastorno en presencia de evidencia respecto a su interferencia en la vida cotidiana; o un síntoma negativo, una especie de “retirada” en el intento de comprender la experiencia fenomenológica, o un síntoma desorganizado como una alteración en el pensamiento en referencia a uno mismo y en comparación con el funcionamiento premórbido o con el funcionamiento de los otros.

Tanto desde estos planteamientos como desde los que consideraban el pobre *insight* una consecuencia de la clínica presente, la evidencia venía de los estudios que señalaban una asociación entre el nivel de *insight* y la severidad psicopatológica (Markova y Berrios, 1992; Takei y cols, 1992; Cuesta y Peralta, 1994; Collins y cols., 1997; Sevy et al., 2004; De Hert y cols.,2009; Parellada et al., 2011; Mingrone y cols., 2013), aunque los resultados no eran del todo consistentes, con estudios que también fallaban en replicar dicha asociación (McEvoy y cols., 1989; Amador y cols., 1993; Cuesta y cols., 2000; Greenberger y cols., 2010).

En todo caso, los resultados del metaanálisis de Mintz y cols. (2003), realizado sobre 40 estudios, si bien identificaban una relación significativa entre la severidad de la sintomatología global, positiva y negativa y el nivel de *insight*, ésta era modesta consiguiendo explicar únicamente entre el 3-7% de la varianza observada, con la edad de debut y la fase de la enfermedad como variables

moderadoras de la relación, lo que dificultaba tanto apoyar como rechazar la hipótesis inicial, pero en todo caso señalaba que la sintomatología jugaría un rol pequeño en el grado de conciencia de enfermedad.

De todas formas, aunque dilucidar la relación existente entre el pobre *insight* y la sintomatología sería importante de cara a la conceptualización del primero, aún si nos inclináramos por considerarlo una manifestación independiente de la enfermedad y no una consecuencia de ésta, sería esperable encontrar algún tipo de relación con otros síntomas característicos, que es lo que los resultados acumulados parecen sugerir (Amador y David, 2004).

Modelo cognitivo o neuropsicológico / metacognitivo / neurobiológico

Como representación inicial de este modelo Amador y cols. (1991, 1993) sugirieron que las manifestaciones más severas y persistentes del pobre *insight* en la esquizofrenia estarían relacionadas con déficits cognitivos. Los autores señalaban así las similitudes entre la no conciencia de enfermedad en la esquizofrenia y el fenómeno de la anosognosia descrito por Babinski en los trastornos neurológicos, sugiriendo que ambas condiciones tendrían una etiología común en relación con una disfunción en el lóbulo frontal y/o parietal.

La anosognosia en los trastornos neurológicos se ha atribuido tradicionalmente a lesiones focales, especialmente del hemisferio derecho y en regiones parietales y sus conexiones, y a daño cerebral difuso; si bien Stuss y Benson (1986) implicaron también a regiones frontales por los resultados que presentaban estos pacientes en tests de funciones cognitivas, que requerían que esas regiones estuvieran preservadas.

La hipótesis se apoyaba en las numerosas semejanzas entre ambos fenómenos, por ejemplo, ante la confrontación del clínico era habitual tanto la indiferencia como la confabulación. En la esquizofrenia no es infrecuente que cuando se interroga al paciente por las causas de su hospitalización, tras negar sufrir un trastorno mental, argumente un conflicto con un familiar o cualquier otra “excusa”. Ambos fenómenos también se presentan en muchas ocasiones con especificidad de dominio, por ejemplo, un paciente con daño cerebral adquirido podía ser capaz de reconocer la presencia de déficit en una función y no en otra, y en la esquizofrenia también se había descrito la disociación entre las dimensiones del *insight* clínico y también respecto a otras dimensiones de la conciencia, por ejemplo, el reconocimiento de movimiento anormales (Arango y cols., 1999).

Sin embargo, la mayor evidencia inicial a favor del modelo cognitivo, o de la analogía con la anosognosia, venía de los estudios que presentaban datos a favor de la relación entre un pobre *insight* y una peor ejecución en tests cognitivos, especialmente de funciones frontales, bajo el supuesto que ciertas funciones de orden superior son necesarias para la autoconciencia, en ambas condiciones. En este sentido las asociaciones más consistentes se han encontrado con el rendimiento en el WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*) (Heaton, 1981), aunque los resultados no son del todo consistentes: algunos estudios encuentran una relación fuerte (Young y cols., 1993; Lysaker y cols., 2002, 2003; Drake y Lewis, 2003), algunos moderada (Young y cols., 1998; Marks y cols., 2000; Rossell y cols., 2003) y algunos no significativa (Cuesta y cols., 1995; Collins y cols., 1997; Dickerson y cols., 1997; Arduini y cols., 2003;). Tomados en conjunto indicarían la presencia de una asociación leve- moderada entre el pobre *insight* y las funciones frontales evaluadas por el WCST (Osatuke y cols., 2008).

El metaanálisis de Aleman y cols. (2006), realizado sobre 35 estudios, confirma que la disfunción neuropsicológica, especialmente el deterioro de la flexibilidad cognitiva y la monitorización de errores contribuían al pobre *insight*. El estudio señalaba también una asociación, aunque menor con la capacidad intelectual premórbida. Por su parte, en la revisión de 34 estudios realizada por Shad y cols. (2006) el aspecto más frecuentemente relacionado con *insight* era también la función ejecutiva, evaluada con el WCST. Algunos estudios sin embargo identifican una relación con el deterioro de otras funciones cognitivas, además de las ejecutivas, o con medidas globales de funcionamiento (Keshavan y cols., 2004; Wiffen y cols., 2012; Nair y cols., 2014), mientras otros estudios han fallado en encontrar una asociación entre el pobre *insight* y el deterioro cognitivo (Zhou y cols., 2015), o han identificado una relación débil (Subotnik y cols., 2020).

A pesar de las inconsistencias, sería lógico pensar que, para poder tener una adecuada conciencia de enfermedad, lo que requiere contrastar la imagen y el funcionamiento actual de uno mismo con el anterior, previo a la irrupción de la enfermedad, o con el de los demás, se necesitaría que funciones cognitivas superiores, como la flexibilidad cognitiva, la monitorización de errores o la habilidad para tener en cuenta hipótesis alternativas de las experiencias anormales, se encontraran al menos mínimamente preservadas. Además, como en otros intentos de identificar factores potencialmente explicativos del pobre *insight* en la esquizofrenia, nos encontramos con que parte importante de la inconsistencia vendría probablemente derivada no tanto de un fallo de replicabilidad, sino de problemas metodológicos relacionadas con el uso de tamaños muestrales reducidos y diferentes medidas (Amador y David, 2004)

Muy relacionado con los estudios que han examinado la relación entre el *insight* y las funciones cognitivas, son las investigaciones más recientes que han explorado el potencial rol mediador de procesos sociocognitivos y metacognitivos, funciones cognitivas también de orden superior (Lysaker y cols., 2005; Lysaker y cols., 2011; Vohs y cols., 2015; Chan, 2016). Por ejemplo, Langdon

y Ward (2009) defendían que el *insight* requería se mantuviera intacta la capacidad cognitiva de adoptar la perspectiva del otro para poder valorar la salud mental propia desde esa perspectiva externa. En este sentido se ha encontrado una relación consistente entre el pobre *insight* y alteraciones de la teoría de la mente (Bora, 2017; Subotnik y cols., 2020). El desarrollo por su parte de la escala BCIS (*Beck Cognitive Insight Scale*) (Beck y cols., 2004), que evalúa las dimensiones del *insight* cognitivo de autoreflexión y auto-certeza, ha contribuido también a la proliferación de estudios que han tratado de identificar el patrón de relaciones entre la pobre conciencia de enfermedad en la esquizofrenia y el deterioro de este tipo de procesos metacognitivos relacionados con la autoconciencia, como se comentará más adelante.

Coherente con el modelo cognitivo y/o metacognitivo y con la analogía con la anosognosia, los avances en las técnicas de neuroimagen cerebral despertaron el interés por la identificación de las potenciales alteraciones estructurales y/o funcionales cerebrales, de las que los déficits en las funciones cognitivas y metacognitivas identificados en los pacientes con menor *insight* clínico podían ser expresión. En este sentido en el Capítulo 5 presentamos una revisión de los estudios de correlatos de imagen estructural del *insight* clínico.

Respecto a los estudios de neuroimagen funcional se puede consultar las recientes revisiones de Pijnenborg y cols. (2020) y Larabi (2020). Los resultados del metaanálisis realizado en el primer trabajo no fueron significativos, debido probablemente en parte a la heterogeneidad de paradigmas y procesos examinados en los estudios revisados, pero en todos ellos se identificaron asociaciones entre el *insight* clínico y el funcionamiento cerebral, especialmente en áreas prefrontales, siendo éstas las regiones más consistentemente asociadas con la conciencia de enfermedad. En el trabajo de Larabi (2020) se destaca igualmente la relevancia para el *insight* clínico de la implicación (aumento/disminución de la actividad) de áreas distribuidas por todo el cerebro, siendo más consistentes los hallazgos en referencia a regiones del lóbulo parietal inferior,

precúneo, giro frontal inferior e ínsula. Los resultados de ambas revisiones son coherentes con algunos de los resultados disponibles respecto a imagen estructural. Larabi (2020) presenta también datos de revisión sobre estudios de conectividad, en base a la insatisfacción con la identificación de áreas cerebrales aisladas proporcionadas en los estudios de imagen estructural y funcional, que sugieren, en especial los estudios de conectividad funcional, la implicación de la red neuronal por defecto (RDN) en pacientes con pobre *insight*.

Otros modelos explicativos

Los factores explicativos propuestos en los modelos previos no son mutuamente excluyentes, sino que podrían sumar potencia explicativa considerados de manera conjunta. A pesar de ello son limitadas las investigaciones disponibles que han contemplado de manera combinada alguno de los factores revisados.

Existen por ejemplo intentos de agrupar variables neuropsicológicas y psicológicas. Es el caso del estudio de Startup (1996) que revela una relación curvilínea entre el *insight* y la función cognitiva, identificándose en el grupo de pacientes con afectación leve de la cognición perfiles de buen y pobre *insight*, y sugiriendo que en este último caso el mecanismo potencial responsable podría ser el mayor uso de mecanismos de defensa, mientras que en los pacientes con afectación cognitiva ésta sería la responsable de la pobre conciencia de enfermedad observada. En esta misma línea están los estudios de Lysaker y cols. (2002, 2003). En el primero de ellos se identificaron dentro del grupo de pacientes con peor *insight*, dos presentaciones, en la primera predominaba el déficit ejecutivo, valorado mediante el WCST, en la segunda el uso preferente de estrategias de evitación-escape. En el estudio de Lysaker y cols. (2003) identificaron dos grupos de pacientes con pobre *insight*, unos relativamente conservados a nivel de función cognitiva y otros con deterioro

moderado. En el primer grupo encontraron que era más habitual el uso de un estilo de afrontamiento basado en el distanciamiento, en comparación con el segundo. Sin embargo, no identificaron estas diferencias respecto al estilo de afrontamiento entre los dos grupos de buen funcionamiento ejecutivo y diferentes niveles de *insight*. Los resultados parecían sugerir que las estrategias de afrontamiento serían al menos una de las variables que jugarían un rol en explicar las variaciones en el nivel de *insight*, junto a la función cognitiva, pero no la única.

Un estudio más reciente (Gilleen y cols., 2016) aclara un poco más este último punto. Al igual que Lysaker y cols. (2003) estos autores identifican tres perfiles de *insight* en su muestra de pacientes con trastornos del espectro psicótico. Un primer perfil con buen *insight* y función ejecutiva conservada y otros dos, con pobre *insight* y diferentes niveles de rendimiento a nivel ejecutivo. En el grupo de pacientes con pobre *insight* y buen funcionamiento ejecutivo global, identificaron una mayor afectación de las tareas de flexibilidad cognitiva y una puntuación menor en la escala de auto-reflexión del BCIS (Beck y cols., 2004), comparados con el grupo de buen *insight* y niveles similares de función ejecutiva global. De sus resultados concluyeron que mientras la función cognitiva sería una condición necesaria para un buen *insight*, no sería suficiente, con niveles bajos de las dos variables identificadas pudiendo explicar el pobre *insight* de los pacientes sin afectación significativa de la función ejecutiva.

Este tipo de hallazgos supone evidencia de que a un producto final de pobre *insight* se pueda llegar por caminos diferentes, haciendo compatibles varios de los modelos comentados con anterioridad y señalando futuras líneas de investigación centradas en la identificación de perfiles de pacientes con pobre *insight*.

En la revisión que realizan Osatuke y cols. (2008) sobre los modelos etiológicos del pobre *insight*, incluyen un último modelo, según el cual, y entendiendo el pobre *insight* como una falta de concordancia entre la perspectiva del paciente y la del profesional, éste estaría moldeado por factores sociales, culturales e interpersonales y por tanto no sería necesariamente patológico *per se*. En el fondo, a mi entender, y a pesar de la radicalidad de la propuesta, se trata de reclamar la consideración de otro tipo de variables a la hora de explicar lo que entendemos por un pobre *insight*. Sería por ejemplo el caso de autores como Saravanan y cols. (2005) quienes recomiendan una valoración de éste en el contexto de las creencias culturales locales sobre la enfermedad y la salud, en vez de en referencia a estándares universales.

Los estudios realizados bajo este planteamiento no apoyan sin embargo las premisas iniciales despatologizantes del pobre *insight* que defiende el modelo. Gigante y cols. (2004) compararon las percepciones de pacientes y sus familiares e identificaron que aun compartiendo variables contextuales diferían en la habilidad para etiquetar los síntomas como patológicos, aunque coincidieran en la forma de reconocer o no la enfermedad y la necesidad de tratamiento. Como ya comentamos al inicio del capítulo, este hallazgo refrendaría también que la dimensión de atribución sería la más descontextualizada y por tanto la de mayor validez transcultural, admitiendo en cambio la influencia del contexto sociocultural en otras. Estudios en poblaciones no occidentales (Tharyan y Saravanan, 2000) confirmaron de nuevo la consistencia de la dimensión de etiquetado de experiencias como patológicas.

A pesar de la escasa evidencia empírica del modelo despatologizante, este tipo de cuestionamientos sobre el modelo médico de la salud y la enfermedad y el consenso en torno a lo que es tener un buen *insight*, con el conflicto que ello puede acarrear para un profesional que tiene delante a un paciente con una experiencia subjetiva que no “encaja”, entronca, aunque de una manera menos radical, con el interés por la evaluación las narrativas personales del paciente sobre

su enfermedad, lo que llamaron Roe y Kravetz (2003) el *insight* narrativo (en contraste con el descriptivo). Desde estos planteamientos se han llevado estudios cualitativos de narraciones sobre la experiencia de enfermedad que han puesto de relevancia la utilidad de tener en cuenta la perspectiva del individuo, sus creencias y valores cuando se evalúa un fenómeno tan complejo como el *insight*. Algunas de estas investigaciones (Roe y cols., 2008) han identificado por ejemplo un perfil de aparente “buen” *insight* que se asemejaría al concepto de pseudo-*insight* (David, 1990), y que no implicaría el tipo de actividad auto-reflexiva que se defiende en la actualidad como característica de las personas que muestran una adecuada conciencia de enfermedad, entendiendo la adecuación desde la funcionalidad, es decir aquella que permite al paciente beneficiarse y participar activamente de su proceso de recuperación. La alusión de estos autores a procesos activos de construcción de significado (narrativos) tiene mucho que ver con el siguiente apartado.

Modelo integrador de Vohs (2016)

El modelo de Vohs y cols. (2016) supone un esfuerzo por integrar de una manera coherente la mayoría de los factores hipotetizados en la base del pobre *insight* en la esquizofrenia. Al mismo tiempo ofrece una conceptualización de la conciencia de enfermedad como un acto narrativo, de construcción de significado, que es coherente con el rol activo que desde los planteamientos actuales de recuperación se defiende para los pacientes con esquizofrenia. Por último, considera el pobre *insight* un fenómeno multicausal, señalando las potenciales dificultades en la construcción de significado a partir de la experiencia de enfermedad mental, y guiando el diseño y la implementación de nuevas y más efectivas estrategias de tratamiento.

Este modelo entiende el pobre *insight* como un fallo a la hora de darle un significado adaptativo a los cambios en la experiencia mental derivados de la irrupción y persistencia de la enfermedad

(Lysaker y cols., 2009). Un pobre *insight* no implica por lo tanto que a la persona le falten conocimientos o que no esté de acuerdo con una etiqueta diagnóstica o que no acepte los hechos de su enfermedad, sino que se ha producido algún fallo en la construcción activa de una explicación integrada de los eventos que le han ocurrido y le siguen ocurriendo en relación con la enfermedad. La persona se encuentra por tanto en un estado en el que carece de una narrativa válida con sentido de lo que le está ocurriendo, una narrativa que permita que dichos hechos se entiendan y que se pueda responder ante ellos adaptativamente (Lysaker, Clements y cols., 2002).

Desde estos planteamientos y, en coherencia con el modelo recuperación en la esquizofrenia, las terapias dirigidas a mejorar el *insight* implican acompañar al paciente en este proceso de creación activa de significado, y en todo caso suministrarle las herramientas para contrarrestar los déficits que pueden dificultarle esta tarea. Desde el modelo se postula que para llegar a esa construcción integrada la persona ha de tener preservada su capacidad de autoreflexión sobre sí misma y sus experiencias, pudiendo dicha capacidad quedar más o menos limitada por los factores que tradicionalmente se han identificado como causas probables del pobre *insight* clínico: la sintomatología presente, la neurocognición y las alteraciones estructurales y funcionales cerebrales, los procesos metacognitivos y los factores emocionales y relacionados con el estigma.

En primer lugar, la presencia de sintomatología activa podría ser una barrera para la narración integrada de las experiencias, por ejemplo, en presencia de síntomas severos podría ser difícil entender o pensar sobre ellos. Los datos a favor de una contribución parcial y pequeña en la varianza del *insight* ya comentados (Mintz y cols., 2003) podrían indicar que la afectación mayor o menor podría venir determinada por las diferencias personales (por ejemplo, en cuanto a capacidad autorreflexiva) y las condiciones contextuales (situaciones en las que fuera más fácil darle una explicación a la experiencia sintomática).

En segundo lugar, la presencia de déficits cognitivos, metacognitivos y en la cognición social podría afectar también al proceso de autorreflexión y construcción de significado que requiere el *insight*. Los déficits en la función cognitiva podrían limitar, por ejemplo, el acceso a la memoria de eventos relacionados con la enfermedad, o dificultar su organización secuencial y coherente o el poder apreciar relaciones funcionales entre ellos (Lysaker y cols., 2013). Todo ello podría dejar al paciente con una visión muy limitada de lo ocurrido desde el inicio de la enfermedad o interferir en la tarea necesaria que ha de llevar a cabo de comparar su estado actual con el anterior. Los déficits en la cognición social podrían afectar por su parte a su habilidad para hacer esta comparación usando la perspectiva del otro, o reducir su capacidad para juzgar como ha impactado en los demás los cambios sufridos en él debidos al trastorno. Por último, los déficits metacognitivos dificultarían la integración coherente de todos los hechos e ideas formadas sobre uno mismo y los otros. La integridad de la estructura, la función y la conectividad de las regiones cerebrales implicadas en todos estos procesos cognitivos y metacognitivos descritos sería necesaria para su correcto funcionamiento.

Respecto al último conjunto de factores implicados, la intensidad del malestar emocional derivado del reconocimiento del trastorno mental podría llegar a interferir en la construcción de significado, sobre todo en personas con determinadas creencias negativas sobre la enfermedad mental.

Tal y como lo hemos descrito, el modelo de Vohs y cols. (2016) ofrecería una propuesta de integración de la evidencia acumulada sobre la implicación de diversos factores explicativos en el pobre *insight*, facilitando así la potencial identificación de la contribución diferencial que cada uno de ellos tiene sobre el nivel de conciencia de un individuo en concreto, y la puesta en marcha de intervenciones terapéuticas más eficaces. Al mismo tiempo, el disponer de un marco integrador de este tipo podría facilitar el continuar explorando las potenciales influencias compartidas y únicas que cada factor tendría sobre las diferentes dimensiones del *insight* clínico.

2.4. Insight cognitivo.

El *insight* cognitivo es un constructo que aparece cada vez con mayor frecuencia en relación con el *insight* clínico y que, en el contexto de la presente tesis, y para un lector no familiarizado con el tema, podría llevar a confusión con el término utilizado en ocasiones de insight neurocognitivo, por lo que considero de relevancia incluirlo en este capítulo y realizar las aclaraciones pertinentes.

El concepto de *insight* cognitivo aparece por primera vez, con el sentido actual, en el artículo original de Beck y cols. (2004) en el que presentan la escala BCIS (*Beck Cognitive Insight Scale*) para evaluarlo. Los autores justifican la creación de este instrumento en base a su creencia de que las escalas clínicas tradicionales para evaluar la no conciencia de enfermedad en la esquizofrenia podrían captar errónea y únicamente el “*insight* intelectual” en oposición al “*insight* emocional”, siendo este último el que supondría un entendimiento verdadero sobre las experiencias y creencias disfuncionales y sus consecuencias. Dichas escalas de *insight* clínico, según Beck y cols. (2014), no valorarían la capacidad del paciente con esquizofrenia para evaluar sus experiencias anómalas y sus conclusiones erróneas, habilidades que con bastante plausibilidad bien podrían tener alteradas y que podrían estar contribuyendo tanto al pobre *insight* clínico, como al mantenimiento de algunos de los síntomas positivos. A la combinación de estos dos tipos de habilidades, la habilidad de autoreflexión y la habilidad de cuestionar las conclusiones a las que uno mismo llega, es a lo que Beck y cols. (2004) denominaron como *insight* cognitivo.

Desde la publicación del artículo original han proliferado los estudios que han tratado de identificar la asociación de este constructo con el *insight* clínico y sus correlatos tradicionales (clínicos y cognitivos), con resultados inconsistentes (Greenberger y Serper, 2010; Tastet y cols., 2012; Nair y cols., 2014; Lysaker y cols., 2018). Para una revisión en profundidad del tema se puede consultar el trabajo de Vam Camp y cols. (2017), y el estudio ya comentado de Pijnemborg y cols. (2020), en el

que se revisan los resultados de neuroimagen estructural y funcional también en relación con el *insight* cognitivo.

Como ya hemos comentado con anterioridad, el cuestionamiento del “objeto” de la evaluación en el campo de la conciencia de enfermedad no es anecdótico y el replanteamiento sobre las maneras de llevar a cabo una mejor valoración de ésta tampoco. A mi entender los procesos a los que hacen referencia Beck y cols. (2004) quedan bien integrados en el modelo etiológico sobre el pobre *insight* que acabamos de presentar y en las matizaciones realizadas sobre el *insight* narrativo (frente al descriptivo), pero, el desarrollo de la escala BCIS tiene el mérito de haber permitido operativizar una serie de habilidades cognitivas de orden superior (metacognitivas), implicadas en el autoconocimiento, y que muy probablemente estén implicadas en el complejo fenómeno de la conciencia de enfermedad de la esquizofrenia.

De todas formas, desde la aparición del artículo comentado, y especialmente desde el uso sistemático de la escala BCIS, son muchos los trabajos en los que su referencia al *insight* cognitivo puede llevar a cierta ambigüedad, desde considerarlo como otro tipo de *insight* en contraste con el clínico, a considerarlo una nueva dimensión dentro de este. Además, y en relación con la presente tesis, creo ha podido traer también cierta confusión al ámbito de la conciencia de déficit cognitivo o *insight* neurocognitivo, sirva de ejemplo el título del artículo de Donohoe y cols. (2009) que haciendo referencia a este último utiliza el término de *insight* “cognitivo”.

2.5. Terapias psicológicas para mejorar el *insight*

Sin ser objeto de esta tesis y con las limitaciones que ello implica para su exposición aquí, la posibilidad de intervención sobre el pobre *insight* es una de las principales motivaciones de la

investigación en este campo, por lo que creo conveniente acabar el capítulo con una breve revisión sobre los tratamientos psicológicos disponibles y los resultados sobre su eficacia.

Las primeras intervenciones en pacientes con esquizofrenia y pobre *insight* se basaron en estrategias psicoeducativas, con resultados poco satisfactorios sobre su potencia para introducir cambios a nivel de adherencia terapéutica (Zygmunt y cols., 2002). Posteriormente se adaptaron intervenciones ya utilizadas en el tratamiento de otros aspectos de la enfermedad, con resultados prometedores, sobre todo en referencia a intervenciones cognitivo-conductuales (Rathod y Turkington, 2005; Lysaker y cols., 2009). El metaanálisis llevado a cabo por Pijnenborg y cols. (2013) sobre 19 ensayos controlados aleatorizados, que incluían una variedad de intervenciones, ofrecía datos a favor de un efecto global medio y significativo, pero que se diluía cuando se analizaba el efecto de intervenciones específicas (terapia cognitivo-conductual y psicoeducación, principalmente). Desde entonces, ha continuado acumulándose evidencia a favor de la posibilidad de introducir cambios en los niveles de *insight* con terapia cognitivo conductual, intervenciones motivacionales, basadas en *mindfulness*, tratamientos multicomponentes y, más recientemente, intervenciones de carácter metacognitivo (Lysaker y cols., 2018).

La indicación de intervenciones multicomponentes o paquetes de tratamiento se basa en los resultados ya comentados sobre la influencia de diferentes tipos de variables en el pobre *insight* clínico. En este sentido, Lalova y cols. (2013) compararon tres tipos de intervención, cada una con una diana específica: función cognitiva, memoria autobiográfica y metacognición. Los resultados reflejaron que los tres tipos de intervención tenían efectos sobre la mejora tanto del *insight* global, como sobre la conciencia de síntomas concretos.

Las intervenciones de tipo metacognitivo también se dirigen a las potenciales causas subyacentes del pobre *insight*. En este sentido, la intervención más frecuentemente utilizada es el MCT (*Metacognitive Training for schizophrenia patients*), desarrollada por Moritz y Woodward (2007), con resultados prometedores en cuanto a sus posibilidades para mejorar el *insight* clínico (Balzan y cols., 2014; Gaweda y cols., 2015) y el *insight* cognitivo (Lam y cols., 2015; Ussorio y cols., 2016; Ochoa y cols., 2017). Otra intervención de carácter metacognitivo es el programa MERIT (*Metacognitive reflection and insight therapy*) (Lysaker y Klion, 2018), dirigido a mejorar la capacidad autoreflexiva. Los resultados preliminares de Vohs y cols. (2017) indicaron mejoras significativas en la medida de *insight* clínico, que además no aumentaron los niveles de depresión.

Otro ejemplo de intervención multicomponente y con elementos metacognitivos es el REFLEX (Pijnenborg y cols., 2011) con tres módulos dirigidos a tratar la sensibilidad ante el estigma, la toma de perspectiva y la autoreflexión. Los resultados, si bien indicaban una mejora post-intervención tanto en el *insight* clínico como en el cognitivo, no mostraban diferencias con el grupo control (Pijnenborg y cols., 2019).

Por último, los resultados del metaanálisis de Lopez-Morinigo y cols. (2020) sobre intervenciones metacognitivas sugieren que este tipo de intervenciones, principalmente el MCT, producen mejoras en el *insight* clínico de los pacientes, aunque especialmente en el *insight* cognitivo, si bien parece que los resultados disminuyen en el seguimiento a 6 meses.

En conclusión, dada la multidimensionalidad y complejidad del fenómeno del *insight* los tratamientos multimodales serían los más recomendados, con una combinación de estrategias neurocognitivas, metacognitivas, sociocognitivas y psicosociales dirigidas a las diferentes variables identificadas como responsables del pobre *insight*, pero sin olvidar que dichos factores se pueden configurar en un individuo en concreto de manera particular, y también tienen un efecto potencialmente diferencial

sobre las dimensiones del *insight*, dado lo cual sería importante clarificar cuáles serían los procesos responsables tanto del cambio, como del no cambio, de los diferentes aspectos de la conciencia de enfermedad en un individuo o grupo de individuos en concreto tras las intervenciones realizadas.

CAPITULO 3: OBJETIVOS E HIPOTESIS

Objetivos

El objetivo general de los dos estudios de la presente tesis es el de evaluar la conciencia de déficit cognitivo en los pacientes con esquizofrenia crónica, examinar su relación con la conciencia de enfermedad mental, y los correlatos de ambas dimensiones con variables clínicas, cognitivas y de estructura cerebral.

En el primer estudio se llevó a cabo la valoración de la conciencia de déficit mediante un método infrutilizado en la esquizofrenia, pero de uso frecuente en los trastornos neurológicos, y se examinaron los correlatos de ambas dimensiones de la conciencia con variables clínicas y cognitivas, bajo la hipótesis de posibles patrones diferenciales de relación, derivada de la evidencia disponible sobre el fraccionamiento de la conciencia en la esquizofrenia.

En los dos estudios se evaluaron los correlatos de imagen estructural cerebral de ambas dimensiones, mediante un análisis de vóxeles de todo el cerebro. Se utilizó esta técnica en vez del método convencional basado en el análisis volumétrico de regiones de interés (ROI) preseleccionadas, dadas sus ventajas en términos de sensibilidad y de eliminar los sesgos basados en la preselección de regiones. En el momento del diseño de los estudios suponía la decisión lógica por el estado de la investigación, si bien desde entonces, en el ámbito de la neuroimagen del *insight* clínico se ha producido un rápido avance derivado de las nuevas técnicas de análisis de la imagen estructural y funcional.

Objetivos específicos de los dos estudios

Para el Estudio 1 los objetivos fueron los siguientes:

- examinar el grado en que los pacientes con esquizofrenia crónica tienen conciencia de los déficits cognitivos que presentan.

- examinar en qué medida la conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia, evaluada mediante la puntuación de discrepancia, se relaciona con la conciencia de enfermedad mental y con variables clínicas y cognitivas.
- examinar el grado en que la conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia crónica se relaciona con cambios en la estructura cerebral, específicamente a nivel de volumen de la sustancia gris.

Para el Estudio 2 el objetivo fue:

- examinar el grado en que el *insight* clínico en la esquizofrenia crónica se relaciona con cambios estructurales cerebrales, específicamente a nivel de volumen de la sustancia gris.

Hipótesis

Estudio 1.

- La pobre conciencia de déficit cognitivo será una manifestación frecuente en la muestra de pacientes con esquizofrenia crónica, reflejándose en una correlación no significativa entre los autoinformes de déficit y la evaluación objetiva, y en la magnitud de la puntuación de discrepancia.
- La conciencia de déficit cognitivo y la conciencia de enfermedad mental se comportarán como dos dimensiones independientes, identificándose mayores correlaciones intra-dominio que inter-dominio, y no localizándose patrones de relación diferenciados con las variables clínicas y cognitivas examinadas.

- Utilizando el método de morfometría basada en vóxels (VMB) de todo el cerebro se hallarán clústeres de correlación significativa entre las puntuaciones de conciencia de déficit cognitivo y áreas de volumen de sustancia gris, principalmente del lóbulo frontal, en la dirección de una reducción de volumen cerebral asociada a una peor conciencia de déficit.

Estudio 2

- Utilizando el método de morfometría basada en vóxels (VMB) de todo el cerebro se hallarán clústeres de correlación significativa entre las puntuaciones de la escala de *insight* clínico y áreas de volumen de sustancia gris, principalmente del lóbulo frontal, en la dirección de una reducción de volumen cerebral asociada a una peor conciencia de enfermedad mental.

CAPITULO 4

ESTUDIO 1: CONCIENCIA DE DÉFICIT COGNITIVO EN LA ESQUIZOFRENIA

4.1 Antecedentes

El interés por evaluar las experiencias o síntomas subjetivos en la esquizofrenia se remonta a las escalas desarrolladas para evaluar los “síntomas básicos” (Huber y Gross, 1989). Este concepto, desarrollado dentro de la tradición alemana, hacía referencia a un conjunto de experiencias precoces, como por ejemplo pérdida de energía, disfunción motora, sensaciones corporales anormales, alteración de los procesos cognitivos o dificultad para experimentar emociones, entre otros, que antecedían a la aparición de los síntomas psicóticos positivos, y que al no ser observables solo se podrían evaluar a través de informes subjetivos. Estas experiencias se consideraban la expresión de una vulnerabilidad cognitiva presente mucho antes del inicio de los primeros síntomas psicóticos y, por lo tanto, se hipotetizaba que estarían más relacionadas con indicadores objetivos de déficit que con los propios síntomas positivos. En dicho contexto se desarrollaron diversas escalas para valorar esas experiencias: *Frankfurt Complaint Scale-FCQ* (Sullwold, 1986), *Subjective Deficit Syndrome Scale -SDSS* (Jaeger y cols., 1990), *Subjective Experience of Negative Symptoms -SENS* (Selten y cols., 1993) entre otras, y se llevaron a cabo diversos estudios para poner a prueba la hipótesis de su relación con indicadores cognitivos objetivos y su potencial valor predictivo respecto a la eclosión de la psicosis. En dichos estudios se confirmó que los pacientes podían identificar y expresar a través de escalas la presencia de experiencias subjetivas anómalas. Los resultados respecto a la relación entre los “síntomas básicos” e indicadores objetivos de déficit cognitivo fueron, sin embargo, más inconsistentes (Hasse-Sandler y cols, 1982; Williams y cols., 1984; Brenner y cols., 1987; Van den Bosch y Rozendaal, 1988; Cuesta y cols., 1996; Van den Bosch y Rombouts, 1998).

Las experiencias subjetivas valoradas mediante esas escalas incluían no solo síntomas cognitivos, así queda reflejado en las dimensiones de las mismas, pero a mi parecer su valoración constituye

un buen antecedente de los estudios que después continuarían examinando la relación entre lo subjetivo y lo objetivo en la esquizofrenia, aunque ya se limitarían principalmente a aspectos subjetivos del funcionamiento cognitivo.

El interés creciente por el estudio ya específico de la percepción subjetiva de déficit cognitivo en la esquizofrenia llevó al desarrollo de nuevas escalas centradas en la valoración de los dominios de déficit cognitivo, que con mayor frecuencia se observaban en el trastorno. Es el caso de instrumentos como la *Subjective Scale to Investigate Cognition in Schizophrenia* (SSTICS) de Stips y cols. (2003), probablemente la más utilizada, o la *Schizophrenia Cognition Rating Scale* (SCoRS) de Keefe y cols. (2006). Proliferaron a partir de ahí los estudios en los que se comparaba el informe del paciente sobre su estado cognitivo con un criterio objetivo, ya fuera su funcionamiento cognitivo evaluado por un informante o, en la mayoría de las ocasiones, una exploración neuropsicológica. Muchos de estos estudios, y el desarrollo de las escalas, se llevaron a cabo inicialmente con el objetivo de valorar si el informe subjetivo del paciente sobre sus déficits cognitivos podía llegar a sustituir a una evaluación objetiva de los mismos (en el caso que los reflejara con fidelidad), para ser por ejemplo utilizado como medida co-primaria en ensayos clínicos. Un resumen de los principales hallazgos y sus conclusiones se pueden consultar en la revisión de Homayoun y cols. (2011). Estos autores analizan 26 estudios que examinan la relación entre medidas objetivas (evaluación objetiva y/o criterio clínico) y subjetivas de cognición en la esquizofrenia, incluyendo algunas de las investigaciones realizadas sobre los “síntomas básicos” (Williams y cols., 1984, Cuesta y cols., 1996; Van den Bosch y Rozendaal, 1988; Van den Bosch y Rombouts, 1998). De los 26 estudios, 12 aportaban datos de relación significativa entre ambos tipos de medidas (objetivas y subjetivas), mientras que 14 de ellos fallaban en encontrarlas. Los autores señalaban que la concordancia entre medidas aumentaba cuando la escala utilizada para valorar la percepción subjetiva era la SSTICS (Stip y cols., 2003), apuntando a la posibilidad de que una de las

razones de la inconsistencia de los hallazgos tuviera que ver con la heterogeneidad de medidas utilizadas.

Los resultados, si bien no avalaban que los autoinformes subjetivos de déficit pudieran sustituir a las evaluaciones objetivas, introducían el valor diferencial que la dimensión subjetiva de déficit, ya como algo diferenciado a la objetiva, podía suponer por ejemplo para recoger el punto de vista del paciente, valorar su calidad de vida o examinar su potencial relevancia con aspectos relacionados con adherencia al tratamiento y/o pronóstico.

Los resultados inconsistentes de los estudios que ponían en relación medidas subjetivas y objetivas de déficit en la esquizofrenia llevaron también a muchos autores a plantearse diversas hipótesis explicativas, algunas a nivel metodológico, como la falta de correspondencia entre los dominios subjetivos y objetivos de déficit o la escasa validez ecológica de las pruebas neuropsicológicas; y otras a nivel conceptual, como la posibilidad de que reflejaran una dificultad inespecífica inherente a la propia tarea de autoevaluación, sin relación con el trastorno presente, o la potencial influencia de factores emocionales y clínicos sobre la autovaloración, entre otras. Para muchos otros autores, sin embargo, los resultados podían estar reflejando las dificultades del paciente con esquizofrenia para tomar conciencia de su propio estado cognitivo, al igual que ocurría respecto a su estado mental (*insight* clínico), y de manera similar a lo observado en trastornos neurológicos (anosognosia). Todo ello estimuló que se llevaran a cabo nuevos estudios, ya con el objetivo específico de valorar esta potencial dimensión de la conciencia en la esquizofrenia, y se desarrollaran nuevas escalas de valoración, como por ejemplo la escala MIC-CR (*Measure of Insight into Cognition- Clinician Rated*) de Medalia y Thysen (2008) y su versión de autoinforme MIC-SR (*Measure of Insight into Cognition- Self Report*) de Medalia y cols. (2008).

La autoconciencia (*self-awareness*) de las habilidades cognitivas se ha explorado extensivamente en individuos con trastornos neurológicos diversos con déficits neuroconductuales asociados como, por ejemplo, la esclerosis múltiple (Gorerover y cols., 2005), el daño cerebral adquirido (Sherer y cols., 2003), el Alzheimer y otras demencias (Michon y cols., 1994; O'Keefe y cols., 2007; Farias y cols., 2005), la enfermedad de Huntington (Hoth y cols., 2007), entre otros; y principalmente, por las mismas razones que hizo despertar el interés posterior en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, debido a la importancia que tiene la autoconciencia para la rehabilitación, donde una ausencia o disminución de ésta podría impedir a los individuos comprender el impacto de sus déficits en la vida cotidiana y obstaculizar su habilidad para beneficiarse de la rehabilitación (Prigatano, 1996). Dado se estima que entre el 61 y el 78% de los pacientes con esquizofrenia presentan déficits cognitivos generalizados (Heinrichs y Zakzanis, 1998), los cuales permanecen estables a través del tiempo, son particularmente resistentes al tratamiento y tienen implicaciones importantes relacionadas con el pronóstico y la funcionalidad del individuo (Harvey y Sharma, 2002), conocer hasta qué punto los pacientes tiene conciencia de los mismos puede ser de especial relevancia de cara a planificar estrategias que maximicen los tratamientos de rehabilitación cognitiva, dado además las implicaciones que la ausencia de conciencia de enfermedad mental se ha visto tiene sobre aspectos de cumplimiento terapéutico, pronóstico y funcionamiento (Lysaker y cols., 2009).

Conforme avanzaba el interés por valorar el grado de conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia comenzó a surgir la cuestión de si ésta constituiría una dimensión independiente de la conciencia de enfermedad mental, o sería solo una expresión más de ella, dado el consenso en torno a la multidimensionalidad del *insight* clínico en la esquizofrenia y la posibilidad de la expresión disociada de las dimensiones más clásicas. Stip y cols. (2006) introdujeron el término "esquizoanosognosia" para señalar de manera tentativa la posible diferencia entre la falta de

conciencia en relación con los déficits cognitivos y la falta de conciencia de enfermedad tradicional. En la misma línea, algunos autores han utilizado en sus estudios sobre el tema el término de *insight* o conciencia neurocognitiva para enfatizar también las diferencias (Burton y cols., 2006; Gould y cols., 2015; Prouteau y cols., 2015).

En torno a estas dos cuestiones: examinar hasta qué punto los pacientes con esquizofrenia tienen conciencia de sus déficits cognitivos y cómo se relaciona esta conciencia con el *insight* clínico, gira el estudio que presentamos en este capítulo y la revisión de la literatura realizada en este apartado.

4.1.1 Conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia

La manera más habitual de acercarse a la valoración de la conciencia de déficit en la esquizofrenia ha sido comparar el informe subjetivo de déficit del paciente con una medida objetiva: el informe del clínico/informante o una evaluación neuropsicológica (lo más frecuente). Sin este criterio objetivo de funcionamiento real del paciente estaríamos recogiendo mediante el autoinforme sus quejas cognitivas, lo cual, si bien puede ser útil para según qué objetivos, no nos informaría del grado en que la persona puede valorar con precisión su estado, es decir, podríamos encontrarnos con una puntuación en el autoinforme baja porque realmente el paciente presente escasos déficits cognitivos y no porque sea poco consciente de los mismos. Por otra parte, en general, las investigaciones que han comprobado la precisión de los clínicos para valorar el estado cognitivo de sus pacientes comparando las escalas clínicas con las evaluaciones objetivas se han encontrado con escasa concordancia (Harvey y cols., 2003; Hofer y cols., 2007). Es por ello por lo que hemos decidido excluir de la revisión los estudios que utilizan el criterio clínico como criterio objetivo de comparación del autoinforme, y no incluían además una evaluación objetiva (San Juan y cols., 2006; Johnson y cols., 2009; Lecardeur y cols., 2009; Bayard y cols., 2009), aunque en las dos revisiones

existentes sobre el tema (Honaymoon y cols., 2011; Potvin y cols., 2014) sí se contemplan alguno de estos trabajos. De todas formas, lo habitual en los estudios revisados es aportar datos complementarios de la relación entre el autoinforme del paciente y una evaluación clínica (con mayor frecuencia el factor cognitivo de la PANSS), además de contar con la evaluación objetiva como principal medida de comparación (Vorungati y cols., 2007; Chang y cols., 2015; Bengoechea y cols., 2010).

Presentamos por tanto a continuación la revisión de 29 estudios que cumplen esas condiciones: utilizan una escala específica de déficit cognitivo subjetivo, excluimos por tanto las escalas de “síntomas básicos”, que comparan con una evaluación objetiva de la función cognitiva, presenten datos o no complementarios respecto a la comparación con informes clínicos de déficit. Como comentábamos, existe una revisión (Homayoun y cols., 2011) y un metaanálisis (Potivn y cols., 2014) sobre la conciencia de déficit de esquizofrenia, pero no hay una correspondencia exacta en los artículos incluidos en ellas y los revisados aquí, tanto por fecha de publicación de los mismos, como por los criterios de selección ya comentados. A pesar de ello, las conclusiones son bastante similares.

Antes de analizar los resultados respecto la conciencia de déficit, a continuación, reviso los instrumentos más utilizados en los estudios contemplados.

La escala más frecuente utilizada para valorar la percepción subjetiva del paciente sobre sus déficits fue la *Subjective Scale to Investigate Cognition in Schizophrenia* (SSTICS) (Stip y cols., 2003), utilizada en 14 estudios (Stip y cols., 2003; Chouinard y cols., 2003; Proteau y cols., 2004; Potvin y cols., 2005; Hake y cols., 2007; Voruganti y cols., 2007; Bengoechea y cols., 2010; Johnson y cols.,

2011; Zhornitsky y cols., 2011; Sellwood y cols., 2013; Cella y cols, 2014; Potvin y cols., 2017; Raffard y cols., 2020; Baliga y cols.,2020). La SSTICS es un autoinforme de 21 ítems en el que los pacientes deben valorar la frecuencia con que experimentaban dificultades cognitivas en las áreas de: memoria explícita, memoria de trabajo, atención, función ejecutiva, lenguaje y praxias. La siguiente escala subjetiva más usada fue el *Measure of Insight into Cognition – Self Report* (MIC-SR) (Medalia y cols., 2008), utilizada en los estudios de Medalia y cols. (2008), Saperstein y cols. (2012), Burton y cols. (2016) y Glenthøj y cols. (2020), y que consiste en un autoinforme de 12 ítems en el que los pacientes deben valorar la frecuencia con que experimentan dificultades cognitivas en las áreas de: atención, memoria y funcionamiento ejecutivo. Otros tres estudios (Medalia y Thyssen, 2008; Medalia y Thyssen, 2010; Saperstein y cols., 2012) utilizaron la versión en modalidad de entrevista de la escala anterior, la *Measure of Insight into Cognition – Clinician Rated* (MIC-CR) (Medalia y Thyssen, 2008), y que consta de 12 ítems que evalúan la presencia y frecuencia de dificultades cognitivas en las áreas de: atención, memoria y funcionamiento ejecutivo. Esta entrevista dispone de una subescala de conciencia de déficit (similar al MIC-SR) y una subescala de atribución, en la que se interroga al paciente por la causa atribuible a los déficits de los que ha informado ser al menos parcialmente consciente en la primera parte. Los autores construyeron este instrumento a imagen de la escala SUMD (Amador y Strauss, 1990), usada para evaluar el *insight* clínico, bajo la premisa de que sin interrogar por la atribución del síntoma no se podría hablar con propiedad de *insight* neurocognitivo, solo de conciencia. Dado que la mayoría de los estudios revisados no incluye este aspecto comentaremos solo los resultados respecto a la dimensión de la conciencia de déficit. Otros dos estudios (Poletti y cols., 2012; Balzan y cols., 2014) usaron la *Schizophrenia Cognition Rating Scale* (SCORS) (Keefe y cols., 2006), una entrevista basada en 18 ítems que evalúan la presencia de déficits cognitivos en varios dominios (atención, memoria, razonamiento y resolución de problemas, memoria de trabajo, lenguaje y habilidades motoras) y el grado en que se reflejan en la vida cotidiana. Esta escala en concreto, en su versión completa, implica la administración de la entrevista al paciente, a un familiar y finalmente a un informante que hace un juicio final sobre

el estado cognitivo del paciente. Este es uno de los instrumentos que se diseñó, como ya comentamos, para disponer de una medida que pudiera sustituir a la evaluación objetiva, y no para evaluar la conciencia de déficit, es por ello por lo que los estudios que mencionamos son los que utilizan solo la valoración del paciente de manera separada, y no la puntuación global de la escala. Los restantes 6 estudios (Medalia y Lim, 2004; Moritz y cols., 2004; Chan y cols., 2008; Donohoe y cols., 2009; Durand y cols., 2015; Chang y cols., 2015) utilizan diversas escalas, algunas de ellas evalúan dominios cognitivos aislados, es el caso de *The Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (PRMQ) (Smith y cols., 2000) o *Questionnaire for Self-Experienced Deficits of Attention* (FEDA) (Zimmermann y cols., 1991), y otras examinan varios dominios cognitivos: *Cognitive Failures Questionnaire* (CFQ) (Broadbent, 1982); *Cognitive Assessment Inventory* (CAI) (Ventura y cols., 2013); *SCIS Subjective Cognitive Impairment Scale* (SCIS) (Chang y cols., 2015); *Work-Readiness Cognitive Screen* (WCS) (Erlanger y cols., 2002).

Respecto a las medidas neuropsicológicas utilizadas en los estudios revisados la heterogeneidad es mucho mayor, la mayoría opta por una batería de pruebas seleccionada *ad hoc* para evaluar los dominios cognitivos más frecuentemente deteriorados en la esquizofrenia, aunque son varios los estudios que coinciden en utilizar baterías ya disponibles, como por ejemplo la *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS) (Keefe y cols., 2004) usada en 7 estudios (Medalia y Thysen, 2008; Medalia y cols., 2008; Medalia y Thysen, 2010; Poletti y cols., 2012; Sellwood y cols., 2013; Balzan y cols., 2014; Glenthøj y cols., 2020) o subtests específicos de la *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) (Robbins y Sahakian, 1994), usada en 5 estudios (Proteau y cols., 2004; Potvin y cols., 2005; Donohoe y cols., 2009; Zhornitsky y cols., 2011; Potvin y cols., 2017). En algunos trabajos utilizan medidas objetivas de un único dominio cognitivo: función ejecutiva (Hake y cols., 2007) o memoria prospectiva (Chan y cols., 2008) dados los propósitos de los estudios, aunque lo habitual es como mínimo encontrar medidas de los dominios de atención y memoria.

En cuanto a los resultados la mayoría de los estudios ofrecen datos de correlación entre las medidas objetivas y subjetivas de déficit. En este sentido 19 estudios presentan datos de una pobre asociación entre ambos tipos de medidas (Chouinard y cols.,2003; Medalia y Lim, 2004; Moritz y cols., 2004; Medalia y Thysen 2008; Medalia y cols., 2008; Chan y cols., 2008; Medalia y Thysen, 2010; Johnson y cols., 2011; Zhornitsky y cols., 2011; Saperstein y cols, 2012; Poletti y cols., 2012; Sellvwood y cols., 2013, Cella y cols., 2014; Balzan y cols., 2014; Chang y cols., 2015; Durand y cols., 2015; Burton y cols., 2016; Glenhoj y cols., 2020 y Baliga y cols., 2020), mientras que 9 estudios (Stip y cols., 2003; Proteau y cols., 2004; Potvin y cols., 2005; Hake y cols., 2007; Voruganti y cols., 2007; Bengoechea y cols., 2010; Saperstein y cols, 2012; Potvin y cols., 2017 y Raffard y cols., 2020) sí presentan datos de correlación significativa entre ambas tipos de medidas, lo que indicaría la presencia de algún grado de conciencia de déficit en los pacientes.

Algunos de los estudios citados, además de datos de correlación, aportan otro tipo de análisis que complementan y amplían, en la mayoría de los casos, las conclusiones derivadas de éstas. Por ejemplo, Medalia y Lim (2004) dicotomizan su muestra según el criterio objetivo (rendimiento cognitivo) y analizan el nivel de acierto en las clasificaciones (deteriorado o no) realizadas tanto por pacientes como por clínicos. Los resultados indican que los pacientes (y también los clínicos) son poco precisos a la hora de clasificar su propio estado cognitivo y un 40% de los pacientes con deterioro objetivo cognitivo no se percibe con ningún tipo de problema. Una estrategia similar llevan a cabo Moritz y cols. (2004), quienes comparan la precisión de la decisión (deterioro/no deterioro) de pacientes y clínicos respecto al criterio objetivo y con conclusiones similares.

Otros autores utilizan la estrategia de dicotomizar la muestra según las puntuaciones en el criterio objetivo o el autoinforme cognitivo y aportan datos de comparaciones de medias grupales en el

otro criterio. Es el caso de Glenthøj y cols. (2020) quienes no identifican diferencias de medias grupales en el autoinforme cognitivo tras separar su muestra según el nivel de rendimiento objetivo, si bien este estudio se realizó con una muestra de pacientes de alto riesgo para la psicosis, por lo que sus resultados son difíciles de generalizar. Raffard y cols. (2020) por su parte, dicotomizan la muestra según la puntuación en el autoinforme cognitivo identificando, en cambio, mayor relación entre la puntuación de éste y el criterio objetivo solo en la submuestra de pacientes con mayor puntuación en el autoinforme, lo que consideran indicio de la presencia de un % significativo de pacientes con esquizofrenia que sí juzgarían con precisión sus habilidades cognitivas.

Por su parte, y utilizando muestras preseleccionadas de pacientes con deterioro cognitivo objetivo, Medalia y Thysen (2008) reportan resultados de un 52% de pacientes con nula conciencia de déficit, 21% con conciencia parcial y 27% con conciencia preservada. En estudios posteriores del mismo grupo, aunque con diferentes instrumentos de medida, identifican un 28% de pacientes con nula conciencia de déficit (Medalia y cols., 2008) y un 27% con conciencia completa (Medalia y Thysen, 2010). Con la misma estrategia de selección muestral Durand y cols. (2016) presentan datos de hasta un 54% de pacientes con pobre conciencia de déficit. En el estudio de Donohoe y cols. (2009), en cambio, son 2/3 de los pacientes, el 65,8%, los que sí reconocían la presencia de dificultades cognitivas en presencia de un déficit cognitivo objetivado.

Los resultados de estos últimos estudios reflejarían un espectro variable de conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia, aunque predominando los pacientes con dificultades para hacer una valoración ajustada, lo que sería similar a lo observado en el campo de la conciencia de enfermedad mental.

Analizando por su parte algunos de los estudios que ofrecen datos de correlación a favor de cierta conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia, se confirma la idea de estar ante un fenómeno complejo, con el riesgo derivado de sacar conclusiones precipitadas. Por ejemplo, Proteau y cols. (2004) encuentran relación entre un peor rendimiento cognitivo en 4 subtests de la CANTAB (Robbins y Sahakian, 1994) y una mayor puntuación en la escala SSTICS (Stip y cols., 2013) (mayor frecuencia informada de dificultades cognitivas), pero la naturaleza de las quejas subjetivas no se correspondía con los dominios cognitivos más deteriorados. Los resultados del estudio de Potvin y cols. (2016) son bastante similares, encontrando también una asociación entre el autoinforme cognitivo y la evaluación objetiva, pero sin la correspondencia esperada entre dominios.

Según estos últimos resultados, los pacientes informarían de dificultades cognitivas para llevar a cabo ciertas tareas cotidianas, pero estas quejas no estarían relacionadas específicamente con los déficits cognitivos presentes, sino serían expresión de un malestar mal definido, que sólo se superpone parcialmente con la noción de déficit cognitivo tal como la concibe la neuropsicología (Potvin y cols., 2014). Si esta cuestión es un problema de índole metodológico, en relación con las escalas utilizadas, está aún por resolver, dado además que en 8 de los 9 estudios que ofrecen correlaciones positivas entre medidas objetivas y subjetivas de déficit, la escala utilizada para evaluar la percepción subjetiva fue la SSTICS (Stip y cols, 2003), aspecto que ya se comentó a raíz de la revisión de Homyoun y cols. (2011).

Con relación a estas cuestiones, Potvin y cols. (2014), en las conclusiones de su metaanálisis, enfatizan también la relevancia de las escalas utilizadas para evaluar la percepción subjetiva de déficit cognitivo, la falta de correspondencia entre dominios subjetivos y objetivos, y la escasa

validez ecológica de algunas pruebas neuropsicológicas, como aspectos que podrían estar contribuyendo a sobreestimar la falta de conciencia de déficit identificada en los estudios revisados.

Por último, existiría una manera alternativa de aproximarse al estudio de la conciencia de déficit, infrautilizada en la esquizofrenia, pero usada con frecuencia en estudios con trastornos neurológicos, y que puede solventar algunas de las dificultades comentadas respecto al uso de escalas y la validez ecológica de las pruebas neuropsicológicas. Se trata del cálculo de la puntuación de discrepancia como medida del grado de conciencia de déficit. En la práctica, el método consiste en pasar la misma escala a paciente e informante y calcular la puntuación resultante de la sustracción de una a la otra. Se considera entonces que, a mayor discrepancia en valor absoluto, más se aleja el paciente del informante y menos preciso resulta a la hora de estimar su propio estado cognitivo. Las puntuaciones de discrepancia permiten valores positivos y negativos, considerándose las primeras como sobrestimaciones (hipergnosias) y las segundas como subestimaciones (anosognosias) del déficit percibido por el paciente respecto al del informante.

Como decíamos, este método se ha utilizado principalmente en el ámbito de los trastornos neurológicos, si bien el trabajo de Gilleen y cols. (2011) es ejemplo de su uso para evaluar la conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia. En este estudio los autores utilizan el cuestionario DEX (Wilson y cols., 1996), que valora déficits ejecutivos en la vida cotidiana, y comparan las versiones auto y heteroinformadas del mismo para obtener una puntuación de discrepancia (conciencia de déficit) en ese dominio concreto. A posteriori comparan este valor con otras variables clínicas y cognitivas, así como con una medida de *insight* clínico. Para lo que nos ocupa en este apartado, sus resultados reflejan una relativa buena conciencia en los pacientes con esquizofrenia respecto a sus dificultades en su funcionamiento ejecutivo en la vida cotidiana.

Prouteau y cols. (2015) utilizaron también una puntuación de discrepancia para valorar el *insight* neurocognitivo. En este caso, sin embargo, la puntuación no resultaba de la comparación entre las versiones auto y heteroinformada de una escala de percepción de déficit, sino de la concordancia entre la percepción de déficits ejecutivos en la escala SSTICS y una prueba objetiva de dicha área, con una transformación previa de ambas puntuaciones a porcentajes para que se pudieran sustraer una a la otra. La puntuación resultante permitía informar tanto de sobreestimaciones como de subestimaciones del déficit cognitivo presente. Los resultados identificaron un subgrupo de pacientes con esquizofrenia que tenían pobre conciencia de sus déficits ejecutivos en la vida cotidiana, pero también un % de pacientes con una autoconciencia adecuada.

4.1.2 Relación entre la conciencia de déficit cognitivo y el *insight* clínico en la esquizofrenia

Una pregunta que surgió pronto junto al interés por conocer el grado de conciencia que los pacientes con esquizofrenia tenían de sus déficits cognitivos, es que relación tenía esta nueva dimensión de la conciencia con la más tradicional conciencia de enfermedad mental (o *insight* clínico). Es decir, determinar si la pobre de conciencia de déficit cognitivo es una dimensión independiente de la conciencia de enfermedad mental, o es solo una manifestación más de ella, asumiendo su concepción multidimensional. Hasta el momento la especificidad de dominio se había comprobado fundamentalmente respecto a las dimensiones clásicas de la conciencia de enfermedad, aunque de manera limitada también había evidencia de la disociación con la conciencia de la discinesia tardía (Arango y cols., 1990). Markova y Berrios (2001), por su parte, y en relación con la aplicación del modelo de la anosognosia al *insight* clínico, se habían mostrado críticos sobre que los procesos subyacentes a la conciencia de una parálisis pudieran ser los mismos

que los presentes tras la conciencia de un déficit de memoria, y ya mucho menos los responsables de la conciencia sobre una alteración de la sensopercepción.

La mayoría de los estudios que han tratado de responder a esta cuestión presentan datos de no correlación entre la conciencia de déficit/autoinforme cognitivo y medidas de *insight* clínico, ya sea éstas unidimensionales, como el ítem PG12 de la PANSS (la más frecuente), o multidimensionales (BIS o SUMD), evidencia por tanto a favor de la no relación entre ambas dimensiones o facetas de la conciencia en la esquizofrenia (Medalia y Thysen, 2008; Medalia y cols., 2008; Lecardeur y cols., 2009; Johnson y cols., 2009; Medalia y Thysen, 2010; Bengoechea y cols., 2010; Gilleen y cols., 2011; Johnson y cols., 2011; Zhornitsky y cols., 2011; Sellwood y cols., 2013; Chang y cols., 2015; Baliga y cols., 2020).

Con otro tipo de acercamiento, los resultados del estudio Donohoe y cols. (2009), en cambio, indicarían la presencia de un fenómeno algo más complejo. Estos autores, con el objetivo de examinar las relaciones entre un autoinforme de percepción de dificultades cognitivas (CFQ) y una medida de *insight* clínico (SAI), dicotomizaron su muestra acorde bien a este último, bien a la conciencia de déficit (relación autoinforme/ evaluación objetiva), y examinaron en cada grupo la dimensión contraria a la usada para la división muestral. Los resultados indicaron que en el grupo de pacientes con pobre *insight* clínico no había correlación entre el autoinforme cognitivo y la evaluación objetiva (conciencia de déficit), a diferencia de en el grupo con buen *insight* clínico. En la otra dirección, en cambio, los resultados fueron diferentes, no encontrándose diferencias en cuanto a conciencia de enfermedad entre los grupos según su nivel de conciencia de déficit. De sus hallazgos concluyeron que la conciencia de enfermedad contribuiría a tener una mejor conciencia de déficit, pero no al revés, lo que sugeriría tanto la existencia de algún tipo de relación o mecanismo común entre las dos dimensiones, como la relativa independencia entre ambas.

Bayard y cols. (2009) por su parte dicotomizaron también su muestra según la puntuación en una escala de *insight* clínico (SUMD) y compararon en ambos grupos las puntuaciones en el autoinforme cognitivo (SSTICS). Los resultados indicaban que los pacientes con mejor conciencia de la necesidad de tratamiento (dimensión del *insight* clínico) reportaban mayor número de quejas cognitivas en la vida diaria, lo que indicaría cierta relación entre ambos aspectos, y no con el resto de las dimensiones. Pero, dado que el estudio no aportaba datos sobre la evaluación objetiva de los pacientes, no estaríamos propiamente hablando de conciencia de déficit, sino de quejas sobre dificultades cognitivas.

En conclusión, y coincidiendo con Potvin y cols. (2014), con los datos disponibles pareciera que la falta de conciencia de déficit cognitivo y la falta de conciencia de enfermedad son dos dimensiones poco relacionadas, aunque faltarían más estudios que examinaran la conciencia de déficit cognitivo, y no solo la percepción subjetiva del mismo, y que utilizaran mayoritariamente medidas multidimensionales de *insight* clínico.

Otra manera de examinar la potencial relación entre ambas dimensiones consistiría en revisar los patrones de asociación que mantienen con potenciales variables explicativas (psicopatología, función cognitiva, estructura cerebral). Los resultados disponibles respecto a la relación de este tipo de variables y el *insight* clínico se revisan en los Capítulos 2 y 5. En lo referente a la conciencia de déficit cognitivo la mayoría de los estudios revisados aportan datos de correlación entre las variables de interés y los autoinformes de déficit cognitivo, siendo escasos los que lo hacen con la conciencia de déficit (por las limitaciones derivadas de los métodos de cálculo de ésta).

Los resultados en general muestran una asociación positiva entre la presencia de clínica depresiva y el reporte de mayores dificultades cognitivas (Medalia y Thysen, 2008; Medalia y cols., 2008; Lecardeur y cols., 2009; Bayard y cols., 2009; Johnson y cols., 2009; Lecardeur y cols., 2009; Gilleen

y cols., 2011; Saperstein y cols., 2012; Sellwood y cols., 2013; Chang y cols., 2015; Durand y cols., 2015; Burton y cols., 2016; Raffard y cols., 2020; Baliga y cols., 2020). En cuanto a la relación con la presencia de síntomas positivos y/o negativos, los datos son más limitados e inconsistentes, aunque varios estudios identifican relaciones significativas (Lecardeur y cols., 2009; Saperstein y cols., 2012; Cella y cols., 2014; Burton y cols., 2016; Raffard y cols., 2020). Las conclusiones del metaanálisis de Potvin y cols. (2014) señalan en todo caso la aparente mayor relevancia de variables afectivas, frente a la sintomatología psicótica.

Los estudios que presentan datos respecto a la relación entre la conciencia de déficit cognitivo y la función cognitiva son muy limitados debido, como comentábamos antes, al propio método de cálculo de esta dimensión de la conciencia, y los resultados disponibles son inconsistentes. Algunos estudios no aportan datos a favor de una relación significativa con la función cognitiva (Medalia y Thysen, 2008, 2010; Gilleen y cols., 2011; Burton y cols., 2016); mientras otros señalan relación con memoria de trabajo (Saperstein y cols., 2012) o con función ejecutiva (Prouteau y cols., 2015).

Las relaciones entre la dimensión de la conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia y sus potenciales correlatos estructurales cerebrales no han sido todavía exploradas, al menos hasta donde llega mi conocimiento.

Con los datos disponibles en la literatura en el momento de diseño del estudio nos planteamos dos objetivos principales, por un lado explorar el grado de conciencia de déficit cognitivo en una muestra de pacientes con esquizofrenia mediante el método de la discrepancia, que como comentábamos no se había usado apenas en la esquizofrenia con este propósito, pero sí en trastornos neurológicos con buenas garantías; y por otro lado examinar la relación entre la

dimensión de conciencia de déficit cognitivo y el *insight* clínico, así como las relaciones de ambas dimensiones con variables clínicas y cognitivas. En un momento temporal posterior se añadió la exploración de las relaciones entre los dos aspectos de la conciencia en la esquizofrenia y los correlatos de imagen estructural cerebral. Para facilitar la exposición los resultados respecto a la conciencia de déficit cognitivo se incluyen en este capítulo.

4.2 Metodología

4.2.1 Participantes

La muestra del estudio constaba de 42 pacientes con esquizofrenia crónica: 34 eran hombres y 8 mujeres. Todos los pacientes fueron reclutados de dos unidades de hospitalización psiquiátrica del Complejo Asistencial en Salud Mental Hospital Benito Menni (Sant Boi de Llobregat): Unidad de Subagudos y Unidad de Media y Larga Estancia. Todos ellos cumplían criterios, según DSM-IV, para el diagnóstico de esquizofrenia y el criterio de enfermedad crónica, una duración del trastorno de ≥ 2 años. Todos los pacientes estaban tomando medicación neuroléptica (antipsicóticos atípicos $n=22$, neurolépticos típicos $n=5$, combinación típicos y atípicos $n=15$). La dosis media diaria (en equivalente a clorpromazina) era 745.17 mg (Dt 573.20 mg).

Los participantes estaban lo suficientemente estables a nivel clínico en el momento de su participación en el estudio como para poder administrarse las pruebas y valoraciones clínicas pertinentes. Otros criterios de inclusión fueron: tener una edad comprendida entre los 18 y 65 años y un nivel intelectual premórbido dentro de la normalidad, basado en la revisión de la historia clínica y una prueba de capacidad intelectual premórbida, el Test de Acentuación de Palabras (TAP, Del

Ser y cols., 1997; Gomar y cols., 2011). Los pacientes eran excluidos si: a) tenían historia de daño cerebral, como traumatismos cerebrales, b) tenían una enfermedad neurológica o somática con afectación neurológica o c) tenían historia de abuso o dependencia de sustancias tóxicas en los 12 meses previos a su participación en el estudio.

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, antes de su participación en el estudio. El protocolo de investigación había sido aprobado previamente por el comité científico del CASM Hospital Benito Menni.

4.2.2 Evaluación clínica

La valoración psicopatológica se realizó con la versión española de la escala de PANSS (Kay y cols., 1987; Cuesta y Peralta, 1994). La escala fue administrada por el referente clínico de cada paciente, y consiste en 30 ítems que cubren creencias anormales, percepciones anormales, trastorno formal del pensamiento, aspectos del síndrome negativo y otros síntomas como los motores (enlentecimiento psicomotor, inquietud psicomotora, manierismos, etc.) y síntomas como la ansiedad entre otros. Los valores están basados en las respuestas a las preguntas realizadas por el examinador y en la observación directa.

4.2.3 Evaluación de las funciones cognitivas

Se examinaron tres aspectos de la función cognitiva de los pacientes: la capacidad intelectual, la memoria y la función ejecutiva.

La capacidad intelectual premórbida se estimó como criterio de inclusión en el estudio mediante el Test de Acentuación de Palabras (TAP) (Del Ser y cols., 1997; Gomar y cols., 2011). Esta prueba valora la habilidad de la persona para pronunciar palabras (sin acentuar y usadas con baja frecuencia), habilidad que se conoce se mantiene relativamente preservada incluso cuando se pierde el significado de la palabra debido a una enfermedad neurológica. La puntuación del TAP puede convertirse en una estimación del CI cuya fiabilidad se ha demostrado en los sujetos sanos (Gomar y cols., 2011).

La capacidad intelectual actual se evaluó mediante 4 subescalas del WAIS-III, dos de tipo verbal (Vocabulario y Semejanzas) y dos de tipo manipulativo (Cubos y Matrices), prorrateadas para obtener un índice del CI total.

La función ejecutiva se evaluó mediante la prueba *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS) (Wilson y cols., 1996). Esta escala fue creada para evaluar con validez ecológica la función ejecutiva y ser sensible a las manifestaciones del deterioro de ésta en la vida diaria. La batería está compuesta de seis pruebas que reproducen en la medida de lo posible tareas ejecutivas que se llevan a cabo durante actividades cotidianas y que cubren diferentes habilidades, incluyendo planificación, flexibilidad mental, solución de problemas, estimación temporal y toma de decisiones ante demandas de multitareas. Las puntuaciones (de 0 a 4) de las seis pruebas que componen la batería otorgan una medida global de funcionamiento ejecutivo. La batería ha sido estandarizada para grupos de sujetos sanos, así como para grupos de sujetos con daño cerebral. Existe una adaptación española para su aplicación en población sana, así como en grupos de sujetos con esquizofrenia (Vargas y cols, 2009).

Las funciones mnésicas se evaluaron mediante el Test Conductual de Memoria Rivermead (RBMT) (Wilson y cols., 1985). Este instrumento, al igual que la BADS, se desarrolló para evaluar con validez ecológica los déficits de memoria más habituales en la vida cotidiana. La prueba está compuesta de doce subtests que evalúan diferentes habilidades: orientación, recuerdo inmediato y diferido de material verbal, memoria visual y memoria prospectiva, entre otras. Cada subtest se puntúa de 0 a 2 y la puntuación de los 12 da una puntuación perfil (rango de 0-24), ya que cuenta con baremos correspondientes para grupos de edad.

Ambas pruebas (la BADS y la RBMT) han sido validadas en grupos de sujetos adultos sanos y se han establecido los rangos de puntuaciones para las ejecuciones normales y las deficitarias.

4.2.4 Evaluación del *insight* clínico

El *insight* clínico o la conciencia de enfermedad se evaluó mediante la versión española de la Escala de valoración de la no conciencia de trastorno mental (*Scale Unawareness of Mental Disorders*, SUMD) (Amador y Strauss, 1990; Ruiz y cols., 2008).

La SUMD es una escala estandarizada basada en una entrevista semi-estructurada que permite evaluar la conciencia de enfermedad mental con respecto a cinco dimensiones: conciencia de tener una enfermedad mental, conciencia de los efectos de la medicación, conciencia de las consecuencias sociales de tener una enfermedad mental, conciencia de los síntomas y atribución de estos síntomas a un trastorno mental. Las tres primeras dimensiones se evalúan a través de tres ítems que evalúan la conciencia actual y retrospectiva. Las dos últimas dimensiones se evalúan a través de dos subescalas que evalúan la conciencia (actual y retrospectiva) y la atribución de 17 síntomas específicos (alucinaciones, delirios, trastorno del pensamiento, afecto inapropiado, apariencia/vestimenta inusual, conductas estereotipadas o ritualísticas, juicio social pobre, pobre control de impulsos agresivos, pobre control de impulsos sexuales, alogia, embotamiento afectivo,

apatía, anhedonia/asociabilidad, dificultades de atención, confusión/desorientación, contacto visual inusual y relaciones sociales pobres). Todos los ítems puntúan en una escala del 1 a 5, con puntuaciones más altas indicando menor grado de conciencia y/o peor atribución. Siguiendo el manual de la escala, la valoración de la conciencia de síntomas específicos solo se llevó a cabo cuando el síntoma estaba presente en el paciente (a juicio del clínico referente y confirmado por la puntuación en la escala PANSS) y la valoración de la atribución del síntoma solo se contemplaba si existía algún tipo conciencia del síntoma (puntuación ≤ 3).

La escala fue diseñada para que cualquier subescala o ítem pudiera ser usado de forma independiente a los otros, dependiendo de las metas de la investigación. Debido a los objetivos del estudio solo se evaluó la conciencia en el momento presente y, si bien se administró el resto de la escala al completo, para los análisis estadísticos solo se utilizaron los tres ítems generales, dado que son los que con mayor frecuencia se usan en las investigaciones con este instrumento (Mintz y cols., 2003).

4.2.5 Evaluación de la percepción subjetiva de déficit cognitivo.

Se evaluó la percepción subjetiva de los pacientes de su funcionamiento cognitivo en la vida diaria en las dos áreas que se habían explorado psicométricamente: la memoria y la función ejecutiva.

Para evaluar la percepción subjetiva de déficit ejecutivo se utilizaron dos instrumentos: el cuestionario Disejecutivo (DEX), desarrollado junto con la escala BADS (Wilson y cols., 1996) y la Escala FRSBE (*Frontal Systems Behavior Scale*) (Grace y Malloy, 2001).

El Cuestionario DEX consta de 20 ítems que evalúan áreas como impulsividad (p.ej, “actúo sin pensar, haciendo la primera cosas que se pasa por la cabeza”), planificación (p.ej, “tengo dificultades para pensar o planificar el futuro”), o perseveración (p.ej, “encuentro difícil dejar de repetir o hacer algo una vez he comenzado”). El paciente ha de señalar la frecuencia con que tiene este tipo de dificultades en su vida cotidiana. Los ítems puntúan en una escala del 0 al 4, con puntuaciones altas indicando una mayor frecuencia de aparición de los problemas.

La escala FRSBE consta de 46 ítems que evalúan cambios de comportamiento habitualmente asociados a disfunciones de los sistemas frontales. Es una escala similar a la DEX, pero las puntuaciones se dividen adicionalmente en tres subescalas: apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva. Algunos ejemplos de ítems son: “repito determinadas conductas o me quedo enganchado en ciertas ideas”, “me confundo cuando tengo que hacer varias cosas una detrás de otra”, “olvido hacer cosas, pero luego las recuerdo cuando me las comentan o cuando es demasiado tarde”. El paciente ha de señalar la frecuencia con que tiene ese tipo de dificultades en su vida cotidiana. Los ítems puntúan en una escala del 1 al 5, con puntuaciones altas indicando una mayor frecuencia de aparición de los problemas. La escala permite la valoración del funcionamiento antes de la lesión o enfermedad y en el momento actual. Dados los objetivos del estudio solo utilizamos la valoración en el momento presente. La escala FRSBE se diseñó para valorar pacientes con daño cerebral, pero ofrece buenas propiedades psicométricas al ser aplicada a pacientes con esquizofrenia (Velligan y cols., 2002)

Para evaluar la percepción subjetiva de los déficits de memoria se utilizó el cuestionario *Memory Checklist* (MC) (Wilson y cols., 1985; 1989). Esta escala se modificó de otra diseñada por Sunderland y cols. (1983), para ser usada juntamente con el Test Rivermead (RBMT). La versión utilizada consta de 19 ítems que valoran dificultades de memoria tal y cómo se pueden manifestar en la vida cotidiana. Algunos ejemplos de ítems son: “¿Se olvida con frecuencia de donde guarda las cosas o

las busca en lugares equivocados?”, o “¿Confunde detalles durante una conversación?”. El paciente ha de señalar la frecuencia con que tiene ese tipo de dificultades en su vida diaria. Los ítems se puntúan en una escala de 0 a 4 puntos, con mayor puntuación indicando mayor presencia de dificultades. En este estudio utilizamos una versión ligeramente modificada de esta escala, desarrollada por Orsntein y cols. (2007), en la que el periodo de evaluación era el mes anterior y no las 24h anteriores como en la versión utilizada por Wilson (1985, 1989) en la validación de la RBMT. Al igual que la escala FRSBE se ha utilizado satisfactoriamente para evaluar déficits mnésicos en pacientes con esquizofrenia (Ornstein y cols., 2007).

Los tres cuestionarios utilizados disponen de dos versiones paralelas para ser utilizadas en versión autoinforme (paciente) y heteroinformada (informante). En este estudio los informantes fueron los psicólogos clínicos de referencia de cada paciente.

4.2.6 Análisis estadístico

En primer lugar, se examinó si las variables se ajustaban a la normalidad mediante la prueba Z de *Kolmogorov-Smirnov*. Solo en el caso de las puntuaciones en la escala de *insight* clínico (SUMD) encontramos que la distribución se alejaba significativamente de la normalidad, por lo que para los análisis en los que estuviera implicada esta variable se utilizaron estadísticos no paramétricos. También se utilizaron estos estadísticos cuando se redujo el tamaño muestral en alguno de los análisis realizados.

En segundo lugar, realizamos un análisis de correlaciones (coeficiente de correlación de Pearson) entre las puntuaciones de las escalas de déficit cognitivo (versión heteroinformada - clínicos) y las pruebas neuropsicológicas, para comprobar que el informe clínico era válido como criterio objetivo.

A continuación, analizamos la correlación entre las dos versiones (auto y heteroinformada) de las escalas de déficit y llevamos a cabo una comparación de medias para muestras dependientes mediante la prueba *t de Student*. Se analizaron también las correlaciones (Coeficiente de correlación de Pearson) entre el autoinforme del paciente y los resultados de los tests neuropsicológicos.

En tercer lugar, se calculó la puntuación de discrepancia, sustrayendo a la puntuación en cada ítem del cuestionario cognitivo del paciente (versión autoinforme) la del informante (versión heteroinformada). Resultaron tres puntuaciones de discrepancia (una para cada escala de percepción de déficit utilizada) que se comprobó también se distribuían según la normalidad. A continuación, se correlacionaron las tres puntuaciones de discrepancia con los resultados de los tests neuropsicológicos y variables clínicas (PANSS) (Coeficiente de correlación de Pearson). Mismos análisis se llevaron a cabo con la escala SUMD (Coeficiente de correlación rho de Spearman).

A continuación, se correlacionaron las puntuaciones de discrepancia con la puntuación total de la escala SUMD y las de los tres ítems que la componen. Los análisis se repitieron con la submuestra en la que las puntuaciones de discrepancia tenían valor negativo, entendiendo que eran las que capturaban la pobre conciencia de déficit.

Se llevó a cabo también un análisis de reducción de datos mediante un análisis factorial utilizando el método de rotación oblicua e introduciendo las puntuaciones de las tres dimensiones de *insight* clínico, ítems 1, 2 y 3 de la escala SUMD, y las tres puntuaciones de discrepancia cognitiva (conciencia de déficit). El objetivo de este análisis fue comprobar si las dos dimensiones de

conciencia (enfermedad mental y déficit cognitivo) saturaban en diferentes factores y si dichos factores estaban relacionados.

Dado los resultados, se realizó un análisis complementario posterior en el que se llevó a cabo una dicotomización de la muestra según las puntuaciones en la escala de *insight* clínico (SUMD), para ello se utilizó bien el punto de corte suministrado por los autores del instrumento, puntuación ≥ 3 (Amador y cols., 1990), bien la mediana de la puntuación total, para a continuación reanalizar las correlaciones entre autoinforme cognitivo y función cognitiva y las diferencias entre grupos. Dada la reducción muestral se utilizaron estadísticos no paramétricos: coeficiente rho de Spearman y el test *U de Mann-Whitney*.

4.2.7 La imagen por resonancia magnética (IRM)

Una submuestra de 22 pacientes se sometió a una sesión de resonancia magnética estructural utilizando un escáner 1.5 Tesla GE Signa (*General Electric Medical Systems*, Milwaukee, Wisconsin), instalado en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (España). Se adquirió una secuencia ponderada en T1, de alta resolución estructural empleando los siguientes parámetros de adquisición: tamaño de matriz de 512x512, 180 cortes axiales contiguos, resolución de vóxel de 0.47x0.47x1 mm³, de tiempo de eco (TE), repetición (TR) e inversión (TI): (TE/TR/TI = 3.93/2000/710 ms, respectivamente), ángulo de giro: 15 grados.

Las imágenes estructurales se analizaron mediante FSL-VBM (Douaud y cols., 2007) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>), un protocolo de VBM (*Voxel-based morphometry*) optimizado (Good y cols., 2001) llevado a cabo con herramientas del FSL (Smith y cols., 2004). En

primer lugar, las imágenes cerebrales estructurales fueron segmentadas en sustancia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo y se registraron conforme a la plantilla (*template*) espacial estándar MNI-152 mediante registro no-lineal (Andersson y cols., 2007). A fin de crear una plantilla de sustancia gris específica para este estudio, las imágenes resultantes de este primer paso fueron promediadas. A continuación, las imágenes originales de sustancia gris fueron co-registradas con la plantilla creada (“normalización”) y moduladas para preservar las pérdidas de información de volumen debidas a las transformaciones no lineales. La modulación se realizó mediante la aplicación de los determinantes jacobianos, que recogen las expansiones y contracciones de los vóxeles durante la transformación de la imagen original conforme a la plantilla. La modulación permite recuperar la información de volumen perdida durante la normalización y, por lo tanto, al tratar con las imágenes moduladas podremos analizar volumen de sustancia gris, por ejemplo, correlación con determinadas variables. Las imágenes de sustancia gris moduladas se suavizaron (*smooth*) con un kernel gaussiano isotrópico (sigma de 4 mm).

Posteriormente se aplicó el modelo lineal general en cada vóxel (*voxelwise* GLM) utilizando análisis no paramétricos basado en permutaciones, corrigiendo por comparaciones múltiples mediante el método TFCE (*threshold-free cluster enhancement*) (Smith y Nichols, 2009). Los resultados se realizaron con un umbral de significación de un valor de p corregida de 0.05.

Se llevó a cabo un único análisis a nivel correlacional dentro del grupo de pacientes con las tres puntuaciones de discrepancia (conciencia de déficit cognitivo).

4.3 Resultados

4.3.1 Datos sociodemográficos y clínicos

Los datos demográficos de los 42 pacientes que participaron en la investigación se muestran en la tabla 4.1. La mayoría de los pacientes eran varones ($n= 34$), con aproximadamente 10 años de educación y con una evolución aproximada de la enfermedad de 27 años (11 a 45).

Variable	Media (Dt)
Edad	48.45 (8.66)
Años de educación	10.02 (3.19)
Sexo (m/f)	34/9
Años de evolución de la enfermedad	27.59 (8.55)
GAF	40.08 (11.27)
PANSS puntuación total	74.02 (13.48)
Síndrome Positivo PANSS	14.88 (5.19)
Síndrome Negativo PANSS	17.24 (5.54)
Síndrome Desorganizado PANSS	10.00 (2.82)
CI premórbido estimado (TAP)	96.63 (11.66)
CI actual (WAIS III)	91.33 (13.83)
SUMD total (3 ítems)	7,83 (3.96)

Tabla 4.1. Datos demográficos y clínicos (N =42). Valores mostrados: medias y desviación estándar entre paréntesis (Dt)

Respecto a las puntuaciones en la escala de conciencia de enfermedad mental (SUMD), y para análisis posteriores, aplicamos el punto de corte establecido por los autores como significativo de un pobre *insight* (puntuación ≥ 3), lo que permitió dicotomizar la muestra según sus niveles de conciencia para cada dimensión de la SUMD analizada. Respecto a la primera dimensión (conciencia

global de enfermedad mental), el 54,76% de los pacientes (23/42) mostraban nula o baja conciencia; respecto a la segunda dimensión (conciencia beneficios del tratamiento), el 59,52% (25/42) tenían nula o baja conciencia y, por último, en la tercera dimensión (conciencia respecto a las consecuencias sociales del trastorno) fueron el 40,47% de los pacientes (17/42) los que se situaron en la categoría de nulo o bajo insight. Si utilizamos una puntuación compuesta por las 3 dimensiones y como punto de corte la mediana (≤ 7 indicativo de buen *insight*), el 52% de los pacientes (20/42) mostraban una pobre conciencia de enfermedad mental. Los resultados dicotomizando la muestra de una u otra forma son similares en cuanto al % de pacientes que caen dentro de una u otra categoría.

4.3.2 Función cognitiva.

La media del funcionamiento intelectual premórbido de los pacientes de la muestra, estimado mediante los cuatro subtests del WAIS-III (Semejanzas, Cubos, Matrices y Vocabulario), fue 91.33 (Dt = 13.83), situada en el rango medio de la normalidad.

La exploración psicométrica del funcionamiento cognitivo reveló una frecuencia significativa de deterioro a nivel de funciones ejecutivas y de memoria. La media de las puntuaciones (*profile score*) de los pacientes en la Batería BADS de función ejecutiva fue 11.54 (Dt=3.85) y en el Test Rivermead de Memoria (*screening score*) de 6.44 (Dt=3.85). Siguiendo las indicaciones de los manuales de ambos instrumentos respecto a los puntos de corte sugeridos, en el RMBT, 10 pacientes (24,4%) rendían en el rango de normalidad, 8 (19,51%) en el rango considerado pobre y 22 (53,7%) y 1 paciente (2,4%) presentaban un funcionamiento deteriorado y muy deteriorado, respectivamente, en la función explorada. En la BADS, 13 pacientes (31,2%) se situaban en el rango de normalidad, 8 (19,5%) en el límite y 20 (48,8%) en el rango de deterioro.

4.3.3 Conciencia de déficit cognitivo.

La valoración de la conciencia de déficit cognitivo en la muestra de pacientes con esquizofrenia se llevó a cabo mediante dos métodos. El primero de ellos consistió en comparar la percepción subjetiva de déficit del paciente (autoinforme) con los dos criterios objetivos disponibles: la versión heteroinformada del cuestionario de déficit cognitivo y la exploración del funcionamiento mnésico y ejecutivo a través de las pruebas neuropsicológicas. El segundo método implicó el cálculo de las puntuaciones de discrepancia entre las versiones auto y heteroinformadas de los cuestionarios de déficit en la vida cotidiana. El primero de los métodos, en la comparación con el cuestionario del informante, y el segundo implicaban asumir que el clínico era preciso a la hora de estimar la ejecución objetiva del paciente valorada psicométricamente. A continuación, presentamos los resultados de los análisis realizados.

Relación entre la valoración del clínico sobre el estado cognitivo del paciente y la ejecución de éste en las pruebas neuropsicológicas.

Los resultados de las correlaciones entre los tests de función ejecutiva (BADS) y memoria (RBMT) y la versión heteroinformada de las escalas de déficit cognitivo en la vida diaria se presentan en la Tabla 4.2.

Como se puede observar, se detectan varias correlaciones significativas entre la valoración que el informante realiza sobre el funcionamiento cognitivo (cuestionarios MC y FRSBE) del paciente en la vida diaria y su funcionamiento objetivo evaluado a través de tests neuropsicológicos. Como ya comentamos estos hallazgos apoyarían el uso del criterio del informante como criterio objetivo de

comparación con el autoinforme, así como avalaría el uso del método de la discrepancia. Estudios previos habían encontrado, en cambio, que las valoraciones clínicas del déficit cognitivo no eran precisas a la hora de ajustarse al criterio objetivo (Harvey y cols., 2001; Medalia y Lim, 2004; Moritz y cols., 2004; Hofer y cols., 2007); si bien, en ninguno de estos estudios se utilizaba como valoración clínica una versión paralela del autoinforme del paciente, aspecto que sí se contemplaba, por ejemplo, en el estudio de Ornstein y cols. (2007) con resultados, en este aspecto, similares a los nuestros.

	Informante-Psicólogo ^a
RBMT- <i>Memory Checklist</i> (MC)	-0.49**
BADS- DEX	-0.28
BADS- FRSBE Total	-0.48**
BADS- FRSBE Apatía	-0.19
BADS- FRSBE Desinhibición	-0.34*
BADS- FRSBE Disfunción Ejecutiva	-0.54**

Tabla 4.2. Correlaciones entre cuestionarios cognitivos (versión heteroinformada) y función cognitiva ^a *r* de Pearson **P*<0.05, ***P*<0.01.

Relación entre la percepción subjetiva de déficit cognitivo del paciente y la percepción del clínico de referencia sobre su funcionamiento cognitivo.

En la Tabla 4.3 se muestran los datos respecto a las comparaciones de medias en las tres escalas de funcionamiento cognitivo (DEX, FRSBE, y MC) en sus versiones de autoinforme y heteroinforme. Una puntuación mayor implica un mayor reporte de problemas cognitivos en la vida diaria, por lo que como se puede observar en la tabla los pacientes tendían a valorar su funcionamiento cotidiano como menos interferido por problemas cognitivos en comparación con la valoración que hacían del

mismo sus clínicos de referencia. Las diferencias fueron significativas en todas las comparaciones realizadas, pero tras las correcciones pertinentes las diferencias paciente-psicólogo en la escala DEX resultaron no significativas.

Respecto a la escala FRSBE, las diferencias entre las puntuaciones medias totales se explican únicamente por las diferencias en los aspectos cognitivos de la función frontal (Subescala Disfunción Ejecutiva), ya que los pacientes fueron igual de precisos que los psicólogos a la hora de juzgar otros aspectos de su funcionamiento ejecutivo (Subescalas Apatía y Desinhibición)

Los datos reflejan así mismo un amplio rango de puntuaciones en los autoinformes de déficit de los pacientes, lo que indica que existía heterogeneidad en el grado de percepción que los pacientes exhibían de su funcionamiento.

	Paciente*	Psicólogo*	<i>p</i> ^a
<i>Memory Checklist (MC)</i>	19.13 (0-54)	28.70 (9-47)	0,00
DEX	25.71 (0-56)	32.29 (12-55)	0,01
FRSBE Puntuación Total	101.40 (67-144)	111.93 (83-145)	0,01
Subescala Apatía	35.03 (20-56)	37 (24-51)	0,21
Subescala Desinhibición	27.03 (15-47)	27.55 (20-41)	0,69
Subescala Disfunción Eje.	39.35 (23-60)	47.38 (31-65)	0,00

Tabla 4.3. Medias y rangos de puntuaciones en las escalas de déficit cognitivo en las versiones del paciente y del informante (psicólogo) y valores de significación.

* Media (Mínimo-Máximo)

^a *t* de student

Realizamos también la correlación entre las puntuaciones de los autoinformes y sus versiones heteroinformadas confirmándose la no relación entre ninguna de las variables medidas (DEX: $r = -0,07$, $p = 0,65$; MC: $r = 0,12$, $p = 0,44$; FRSBE total: $r = 0,005$, $p = 0,97$).

Relación entre la percepción subjetiva de déficit cognitivo del paciente y la función cognitiva evaluada mediante tests neuropsicológicos.

Realizamos este análisis complementario al previo porque, como comentamos en la introducción del capítulo, la mayoría de los estudios disponibles se han acercado al estudio de la conciencia de déficit a través de este método.

Los resultados de las correlaciones entre los tests de función ejecutiva (BADS) y memoria (RBMT) y el autoinforme del paciente sobre su funcionamiento cognitivo en la vida diaria se presentan en la Tabla 4.4. Como se puede observar, no se detecta ninguna correlación significativa entre la valoración que el paciente realiza sobre el funcionamiento cognitivo a través de los tres cuestionarios y su funcionamiento objetivo evaluado a través de tests neuropsicológicos.

	Paciente ^a
RBMT- <i>Memory Checklist</i> (MC)	-0.24
BADS- DEX	-0.20
BADS- FRSBE Total	-0.19
BADS- FRSBE Apatía	-0.04
BADS- FRSBE Desinhibición	-0.21
BADS- FRSBE Disfunción Ejecutiva	0.20

Tabla 4.4. Correlaciones entre cuestionarios cognitivos (versión autoinforme) y función cognitiva ^a *r* de Pearson **P*<0.05, ***P*<0.01.

Este resultado, junto con el de apartado anterior, indicaría una pobre conciencia de déficit cognitivo en la muestra de pacientes con esquizofrenia, siendo consistente con los resultados de la mayoría de los estudios previos disponibles (Chouinard y cols., 2003; Medalia y Lim, 2004; Moritz y cols.,

2004; Chan y cols., 2008; Medalia y Thysen, 2008; Medalia y cols., 2008; Medalia y Thysen, 2010), y también con resultados posteriores a la publicación de este trabajo (Johnson y cols., 2011; Zhornitsky y cols., 2011; Saperstein y cols., 2012; Poletti y cols., 2012; Sellwood y cols., 2013, Cella y cols., 2014; Balzan y cols., 2014; Chang y cols., 2015; Durand y cols., 2015; Burton y cols., 2016; Baliga y cols., 2020).

Conciencia de déficit como puntuación de discrepancia entre la percepción del paciente y la del informante.

Otra manera de estimar la concordancia entre las valoraciones del paciente de su estado cognitivo y un criterio objetivo, pero, prácticamente no utilizada en esquizofrenia, consiste en calcular la puntuación de discrepancia entre las dos versiones de las escalas de déficit. Para ello se sustrae una puntuación de la otra, en este caso sustrajimos a la puntuación en cada ítem del cuestionario cognitivo del paciente (versión autoinforme) la del informante (versión heteroinformada). Que versión del cuestionario se sustrae a que otra en sí no es importante, ya que la interpretación de la puntuación de discrepancia se hace considerando su valor absoluto: a mayor valor menor concordancia entre ambas valoraciones y por tanto menor conciencia de déficit en el paciente. En nuestro caso, por la manera en que se llevó a cabo el cálculo de la discrepancia, puntuaciones negativas de la misma indicaban subestimación del déficit presente y puntuaciones positivas sobreestimación.

En la Tabla 4.5 y se presentan los resultados respecto a la distribución de las puntuaciones de discrepancia para cada escala cognitiva utilizada.

La mayoría de los pacientes mostraban discrepancias negativas, lo que quiere decir que se valoraban a sí mismos como menos deteriorados de cómo les valoraban sus referentes. Sin embargo, también aparece un % de pacientes que sobreestiman sus déficits cognitivos (discrepancias positivas) en comparación con los presentes (según estimación del informante): 11/40 pacientes (27,5%) en la escala MC, 17/42 pacientes (40,50%) y 13/40 pacientes (32,5%) en las escalas DEX y FRsBE, respectivamente.

	Mínimo	Máximo	Media	Dt.
Discrepancia P-Ps DEX	-42	29	-6.57	16.97
Discrepancia P-Ps Checklist	-37	29	-9.58	15.09
Discrepancia P-Ps Frsbe Total	-67	53	-10.53	26.68
Discrepancia P-Ps Frsbe Apatía	-19	22	-1.98	9.91
Discrepancia P-Ps Frsbe Desinhibición	-22	16	-0.53	8.45
Discrepancia P-Ps Frsbe Disfunción Ejec.	-36	23	-8.03	12.47

Tabla 4.5. Distribución de las puntuaciones de discrepancia autoinforme- informe del clínico. Valores de rango, media y desviación típica (Dt).

La tendencia a sobreestimar los déficits cognitivos había sido ya descrita con anterioridad en pacientes con otros trastornos con síntomas neurológicos (Sawrie y cols., 1999), y también en la esquizofrenia (San Juan y cols., 2006; Medalia y Thysen, 2008; Balzan y cols., 2004, Gilleen y cols., 2011; Prouteau y cols., 2015; Prouteau y cols., 2017). Este hallazgo podría indicar una pobre ejecución del paciente, en la tarea de valorar el propio estado cognitivo, y por eso comete también errores en esta dirección, o podría ser también reflejo de la influencia de otros factores, como la presencia de variables afectivas (Gilleen y cols., 2011; Prouteau y cols., 2017).

4.3.4 Relación de la conciencia de déficit cognitivo con la conciencia de enfermedad mental.

Para esclarecer las relaciones entre estos dos aspectos de la conciencia en la esquizofrenia se llevaron a cabo diversos análisis cuyos resultados presentamos a continuación.

a) Correlación entre la conciencia de déficit cognitivo y la conciencia de enfermedad mental.

En la Tabla 4.6. se presentan los resultados de las correlaciones efectuadas entre las puntuaciones de discrepancia cognitiva para cada una de las tres escalas y las tres dimensiones de la SUMD analizadas.

	SUMD			
	Total ^a	Ítem 1 ^a	Ítem 2 ^a	Ítem 3 ^a
Discrepancia MC	-0.25	-0.24	-0.30	-0.17
Discrepancia DEX	-0.31*	-0.34*	-0.30*	-0.21
Discrepancia FRSBE Total	-0.30	-0.39*	-0.35*	0.02
Discrepancia FRSEB Apatía	-0.14	-0.20	-0.31*	0.05
Discrepancia FRSBE Desinhibición	-0.24	-0.34*	-0.31*	-0.09
Discrepancia FRSBE Disf. Ejecutiva	-0.25	-0.36*	-0.24	-0.09

Tabla 4.6. Correlaciones entre las puntuaciones de discrepancia y la escala SUMD.

^a Rho de Spearman. * <0, 05; **<0, 01.

Se analizaron también las relaciones intra-dominio: entre las tres dimensiones (ítems) de la SUMD (ítem 1-2, $\rho = 0.65^{**}$; ítem 1-3, $\rho = 0.55^{**}$; ítem 2-3 $\rho = 0.35^*$), y las tres puntuaciones de discrepancia (DEX-MC, $r = 0.72^{**}$; DEX-FRSBE, $r = 0.67^{**}$ y MC-FRSBE, $r = 0.66^*$). Los resultados

reflejan claras relaciones intra- dominio, los tres ítems de la SUMD por un lado y las tres discrepancias cognitivas por el otro, mientras que las relaciones entre dominios son menos claras, tal y como se puede ver en la Tabla 4.6 (la correlación entre la SUMD y la discrepancia DEX perdería significación tras las correcciones pertinentes).

Se reanalizaron los resultados excluyendo las puntuaciones de discrepancia positiva, al entender que capturaban un fenómeno diferente al de la no conciencia de déficit, sin encontrarse gran variación de los resultados, no alcanzado en este caso ninguna correlación inter-dominio significación: DEX-SUMD ($\rho = -0.27$, $p = 0.19$); MC-SUMD ($\rho = -0.34$, $p = 0.07$); FRSBE-SUMD ($\rho = -0.23$, $p = 0.24$). Los resultados son consistentes con los de Gilleen y cols. (2011) que también compararon en su estudio las relaciones inter e intradominio entre la conciencia de déficit y la conciencia de enfermedad mental.

Para clarificar el patrón de relaciones observado se llevó a cabo también un análisis factorial de componentes principales con rotación oblicua en el que se incluyeron las tres dimensiones de la SUMD y las tres discrepancias cognitivas (FRSBE, DEX y MC). Los resultados se muestran en la Tabla 4.7. Como se puede observar dos factores resultaron explicativos del 76% de la varianza (el resto obtuvieron *eigenvalues* <1). Las tres dimensiones del SUMD saturaron en el primero de ellos y las tres discrepancias en el otro. La correlación entre los dos factores emergentes fue de $r = -0.30$.

Este resultado apoyaría la diferenciación de las dos dimensiones de conciencia: conciencia de enfermedad mental y conciencia de déficit cognitivo, pero informaría también de cierta interdependencia entre ellas. Resultados congruentes con los del estudio de Donohoe y cols. (2009) que sugerían también algún tipo de relación o mecanismo común entre las dos dimensiones.

	Factor 1	Factor 2
SUMD 1	0.13	0.86
SUMD 2	0.19	0.72
SUMD 3	-0.19	0.90
Discrepancia DEX	0.85	0.10
Discrepancia MC	0.89	-0.02
Discrepancia FRSBE	0.89	-0.04
<i>Eigenvalue</i>	3.10	1.47
Varianza explicada (%)	51.47	24.53

Tabla 4.7. Análisis factorial entre las medidas de *insight* clínico y conciencia de déficit.

b) ¿Los pacientes con pobre *insight* clínico subestiman más su deterioro cognitivo que los pacientes con buen *insight* clínico?

Con el objetivo de replicar los resultados del estudio de Donohoe y cols. (2009) dicotomizamos nuestra muestra según el nivel de conciencia de enfermedad mental. Se utilizó como punto de corte la mediana de la puntuación total de la SUMD, resultando dos grupos, el de buen *insight* clínico (SUMD total ≤ 7 ; n= 22) y el de pobre *insight* clínico (SUMD total >7 ; n= 20). A continuación, se evaluó la conciencia de déficit cognitivo en cada grupo bajo la hipótesis, según los resultados de Donohoe y cols. (2009), que habría diferencias significativas. La conciencia de déficit cognitivo se evaluó en cada grupo con los dos métodos disponibles ya comentados: la relación entre el autoinforme cognitivo y la función cognitiva objetiva, y la puntuación de discrepancia. En la Tabla 4.8 se muestran los resultados según el primer método, y en la Tabla 4.9 según el método de la puntuación de discrepancia.

	N	MC-RBMT ^a	FRSBE-BADS ^a	DEX-BADS ^a
Buen Insight	22	-0.16	-0.30	-0.39
Pobre insight	20	-0.12	-0.16	-0.07

Tabla 4.8. Conciencia de déficit cognitivo (medida como correlación) según el nivel de *insight* clínico.

^a Rho de spearman.

	N	Dis. MC	Dis. FRSBE	Dis. DEX
Buen Insight	22	-5.52(14.29)	0.67(23.14)	-1.05(15.37)
Pobre insight	20	-14.05(15.03)	-22.89(25.30)	-12.65(16.92)
<i>p</i> ^a		0.07	0.10	0.004

Tabla 4.9. Diferencias de medias en las puntuaciones de discrepancia (conciencia de déficit) según el nivel de *insight* clínico y su significación.

^a *U* de Mann Whitney.

Respecto al primer método de estimación de la conciencia de déficit no aparecen diferencias según el nivel de *insight* clínico. El grupo de pacientes con mejor conciencia de enfermedad mental no exhibe mayor conciencia de déficit cognitivo (mayor correlación entre el autoinforme y la evaluación objetiva). Este resultado no replica el de Donohoe y cols. (2009) que sí encontró mayor correlación entre el autoinforme y el test cognitivo en el grupo de buen *insight*, si bien los estudios no son del todo comparables, más allá del método, ya que utilizaron instrumentos diferentes para evaluar tanto el *insight* clínico como la conciencia de deterioro cognitivo.

Como se puede ver en la Tabla 4.9, utilizando el segundo método de valoración de la conciencia de déficit cognitivo, las puntuaciones de discrepancias, los resultados son algo más variables. En general, no hay diferencias en el tamaño de la discrepancia en función del nivel de conciencia de enfermedad, salvo en el caso de la discrepancia DEX, donde sí parece que pacientes con buen

insight clínico difieren menos de los informantes a la hora de juzgar su funcionamiento ejecutivo, en comparación con los pacientes con pobre *insight* clínico.

El conjunto de resultados comentados supondría evidencia a favor del supuesto de fraccionamiento entre ambas dimensiones de la conciencia en la esquizofrenia, y por tanto, la posibilidad de encontrarnos a un paciente con buena conciencia de uno de los aspectos, pero no del otro. Como comentamos en la introducción del capítulo, la mayoría de los resultados de estudios que han investigado la relación entre las dos dimensiones apoya la independencia entre ambas en base a la no identificación de correlaciones significativas entre el autoinforme de déficit cognitivo o la conciencia de déficit y medidas de *insight* clínico (Medalia y Thysen, 2008; Medalia y cols., 2008; Lecardeur y cols., 2009; Medalia y Thysen, 2010; Johnson y cols., 2009; Bengoechea y cols., 2010; Gilleen y cols., 2011; Johnson y cols., 2011; Zhornitsky y cols., 2011; Sellwood y cols., 2013; Chang y cols., 2015; Baliga y cols., 2020), si bien nuestros resultados apuntan, como los de Donohoe y cols. (2009), también a la existencia de algún factor común entre ambas, aún por dilucidar.

4.3.5 Relación de la conciencia de déficit cognitivo y la conciencia de enfermedad mental con variables clínicas y neuropsicológicas.

Como comentamos, otra manera de explorar la relación entre ambas dimensiones de la conciencia sería examinar si presentan patrones de relación diferenciales con las variables que más comúnmente se han hipotetizado como responsables de sus variaciones.

En base a esto, analizamos en primer lugar la relación entre la conciencia de enfermedad mental (SUMD) y la psicopatología presente (escala PANSS). Las correlaciones no fueron significativas ni entre la puntuación total de ambas escalas ($\rho=0.13$, $p=0.38$), ni analizando los tres síndromes y los tres ítems de la SUMD por separado. En cambio, sí identificamos una correlación significativa

negativa entre la puntuación total de la SUMD y el ítem PG6 (Depresión) de la PANSS ($\rho = -0.35$, $p = 0.03$). Respecto a la función cognitiva, no se encontraron correlaciones significativas entre la SUMD (puntuación total) y las dos variables de función cognitiva: RMBT ($\rho = 0.27$, $p = 0.08$) y BADS ($\rho = 0.09$, $p = 0.54$). Se realizó también el análisis considerando los tres ítems por separado con la misma ausencia de significación. Los resultados son consistentes con los revisados en el Capítulo 2.

En segundo lugar, analizamos la relación entre la conciencia de déficit cognitivo (puntuaciones de discrepancia) y las mismas variables clínicas y cognitivas. Las correlaciones entre las puntuaciones de discrepancia en las tres escalas cognitivas y las dos variables de función cognitiva no fueron significativas en ninguno de los casos: Discrepancia DEX – BADS ($r = -0.02$, $p = 0.89$), Discrepancia FRSBE- BADS ($r = 0.15$, $p = 0.35$) y Discrepancia MC- RBMT ($r = 0.05$, $p = 0.75$). Los resultados son consistentes con los de Gilleen y cols. (2011) quienes, utilizando también la puntuación de discrepancia a partir de la escala DEX, no encuentran relación con las variables neuropsicológicas examinadas y con los de estudios que han utilizado otros métodos de valoración de la conciencia de déficit (Medalia y Thysen, 2008, 2010; Burton y cols., 2016).

Respecto a la sintomatología presente, se identifica una única correlación significativa entre las puntuaciones de conciencia de déficit cognitivo y la sintomatología psicótica, evaluada mediante la PANSS, la de la discrepancia FRSBE y el Síndrome Positivo ($r = -0.31$, $p = 0.04$). Analizando los resultados con las subescalas de la FRSBE se identifica también una relación entre el síndrome positivo y la discrepancia en la subescala de Apatía ($r = -0.37$, $p = 0.01$) y la discrepancia de la subescala Disfunción ejecutiva ($r = -0.33$; $p = 0.03$). El síndrome negativo también aparecía correlacionado significativamente con la discrepancia de la subescala Apatía ($r = -0.32$; $p = 0.04$). Las relaciones entre los síndromes de la PANSS y las discrepancias DEX y MC no fueron significativas. Los resultados son difíciles de integrar con los disponibles en la literatura, dado el escaso número

de estudios que han analizado la relación entre la conciencia de déficit cognitivo y la presencia de psicopatología, así como sus resultados inconsistentes, pero por ejemplo Burton y cols. (2016) encuentran también una relación entre la conciencia de déficit evaluada con el MIC-SR y la presencia de síntomas positivos.

Similar a lo observado con la conciencia de enfermedad mental, dos de las puntuaciones de conciencia de déficit estaban correlacionadas con el ítem PG6 (Depresión) de la PANSS: Discrepancia FRSBE ($r=0.56, p<0.01$) y Discrepancia MC ($r= 0.36, p= 0.02$). Aunque la dirección de la asociación es contraria a la identificada en el caso del SUMD y en otros estudios revisados de conciencia de déficit (Gilleen y cols., 2011). Las puntuaciones de discrepancia analizadas incluyen tanto sobreestimaciones como subestimaciones de déficit, por lo que indicaría que los pacientes con mayor dificultad para valorar con precisión su estado cognitivo presentarían más síntomas depresivos.

4.3.6 Correlatos de imagen estructural de la conciencia de déficit en la esquizofrenia

La exploración de la relación entre la conciencia de déficit cognitivo, evaluada mediante puntuación de discrepancia, y la imagen estructural se realizó en una submuestra de 22 pacientes cuyos datos sociodemográficos y clínicos se presentan en la Tabla 4.10.

Todos los pacientes estaban tomando medicación neuroléptica (antipsicóticos atípicos $n=13$, neurolépticos típicos $n=1$, combinación típicos y atípicos $n=8$). La dosis media diaria (en equivalente a clorpromazina) era 593.27 mg ($Dt= 522.10$ mg). Se excluyeron los casos con algún signo de patología

intracraneal observada en el escáner y aquellos que mostraron un excesivo movimiento durante la exploración de la prueba que pudiera impedir la interpretación de las imágenes obtenidas.

Variable	Media (Rango) (Dt)
Edad	49.91 (8.63)
Sexo (m/f)	18/4
Años de evolución de la enfermedad	27.14 (9.05)
PANSS puntuación total	73.43 (14.91)
Síndrome Positivo PANSS	14.81 (5.81)
Síndrome Negativo PANSS	17.29 (5.58)
Síndrome Desorganizado PANSS	10.29 (3.33)
CI premórbido estimado (TAP)	96.86 (13.65)
CI actual (WAIS III)	97.62 (10.79)
SUMD total (3 ítems)	7.18 (3.98)
Discrepancia P-Ps DEX	-2.59 (Mín. -41 Máx. 29) (15.63)
Discrepancia P-Ps MC	-6.73 (Mín. -29 Máx. 29) (14.45)
Discrepancia P-Ps FRSBE	-3.95 (Mín. -60 Máx. 31) (24.67)

Tabla 4.10. Datos demográficos y clínicos (N =22). Valores mostrados: medias, rangos y desviación estándar (Dt) entre paréntesis.

Con un umbral de $p=0.05$ corregido, no se encontró ningún clúster de asociación significativa entre el volumen de la sustancia gris cerebral y las puntuaciones de discrepancias en valor absoluto. Cuando se reanalizaron los datos solo con las puntuaciones en negativo (subestimación de déficit) los resultados fueron similares.

Hasta donde conozco no existen estudios que hayan analizado los correlatos de estructura cerebral de esta dimensión de la conciencia en la esquizofrenia. A pesar de ello, y como explico en el siguiente capítulo, sí está cobrando interés en el campo de la conciencia de enfermedad mental la búsqueda de correlatos de imagen estructural de las dimensiones específicas del *insight* clínico, bajo la hipótesis que alguna de ellas pudiera tener una mayor base neurobiológica en comparación con otras. Bajo esta lógica cobraría interés ampliar la exploración a la dimensión de conciencia de déficit cognitivo, en paralelo a la búsqueda de otros factores que pudieran estar en la base etiológica de la expresión de la misma.

4.4 Discusión de los resultados

Los objetivos del presente estudio eran principalmente dos, por una parte, valorar hasta qué punto los pacientes con esquizofrenia tenían conciencia respecto a sus déficits cognitivos, en el caso de presentarlos y, en segundo lugar, determinar la relación que se establecía entre su nivel de conciencia de déficit cognitivo y su nivel de conciencia de enfermedad mental. Este segundo objetivo, junto a la exploración de las relaciones entre ambos aspectos de la conciencia en la esquizofrenia y variables clínicas, cognitivas y neuroanatómicas, perseguía arrojar luz sobre el nivel de dependencia/independencia de estas dos dimensiones dadas las potenciales implicaciones de los hallazgos tanto a nivel conceptual como de planificación de intervenciones.

Respecto al primer objetivo, nuestros resultados apuntan a que al menos la mitad de los pacientes con esquizofrenia, subestimaban, eran poco conscientes, al igual que ocurre con otros síntomas del trastorno o con el mismo trastorno en sí, del déficit cognitivo que sufrían como consecuencia de su enfermedad en dos áreas (memoria y función ejecutiva). Cuando se les preguntaba sobre su

funcionamiento cotidiano, con escalas sensibles a los déficits cognitivos reflejados en tareas de la vida diaria, los pacientes tendían a percibirse como menos deteriorados de lo que realmente estaban, tanto al compararse con el criterio del informante (en este caso un clínico familiarizado con su funcionamiento), como con la evaluación psicométrica de la función cognitiva. Como ya comentamos los resultados son consistentes con los existentes en la literatura sobre el tema a favor de una pobre conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia, aunque apuntando a que estaríamos ante un fenómeno heterogéneo a nivel individual, al igual que ocurre con la conciencia de enfermedad mental.

Un aspecto a resaltar de nuestro estudio es la manera en la que se ha valorado la conciencia de déficit cognitivo. Utilizamos para ello dos métodos. El primero de ellos consiste en comparar el autoinforme cognitivo del paciente y un criterio externo (función cognitiva objetiva) mediante el análisis de correlación. Este es el método que más se ha usado para valorar la conciencia de déficit en la esquizofrenia tanto en el momento de diseñar este estudio como después de la publicación de los resultados, si bien, como ya comentamos, acarrea una serie de problemas metodológicos relacionados con la correspondencia entre dominios de las escalas subjetivas y objetivas, y la validez ecológica de éstas últimas, difíciles de resolver, a pesar del esfuerzo realizado en investigaciones más recientes por mejorar estos aspectos. Este método permite además estimar la covariación más o menos conjunta de ambas medidas, pero no ofrece una puntuación del grado de conciencia de déficit o el % de pacientes con poca conciencia, a no ser que elijamos trabajar con muestras preseleccionadas de pacientes con deterioro cognitivo, como en los estudios de Medalia y cols. (2008, 2010) y Donohoe y cols. (2009), pero, dado que el grado de deterioro cognitivo en la esquizofrenia es variable, esta aproximación exigiría excluir a los pacientes con un funcionamiento en el límite de la normalidad o preservado.

Por todo ello decidimos complementar el estudio con un segundo método, basado en el cálculo de la puntuación de discrepancia, método infrutilizado en el campo de la esquizofrenia, pero no así en el de otros trastornos neuropsiquiátricos, donde también ha sido de interés valorar el grado de conciencia que los pacientes tenían sobre sus déficits. Este método resuelve los problemas comentados sobre el uso de escalas, al utilizar dos versiones paralelas que rellenan paciente y una persona del entorno de éste, pero requiere contar con un informante que pueda valorar con precisión el funcionamiento cognitivo del paciente, algo que en nuestro estudio sí se pudo garantizar, pero que no había sido así en estudios previos (Medalia y Lim, 2004; Moritz y cols., 2004), por lo que se había renunciado prácticamente a su uso en el campo de la esquizofrenia.

Aunque no forma parte de los objetivos del estudio, éste hallazgo podría reabrir una línea tradicional de investigación que sugería que si las manifestaciones conductuales de los déficits cognitivos podían capturarse mediante las valoraciones de los clínicos, estas podrían sustituir en algunas circunstancias (por ejemplo, en el reclutamiento de pacientes susceptibles para programas de rehabilitación o como medidas de resultado en ensayos clínicos), a las exploraciones neuropsicológicas tradicionales, más largas y costosas y con más requerimientos técnicos para su administración (Harvey y cols., 2001); sobre todo si pensamos que en el ámbito de la conciencia de enfermedad mental es el juicio clínico el que se considera como criterio objetivo, al no existir un test como tal objetivo que nos confirme si el paciente realmente está sufriendo los síntomas que intuimos. Con este propósito, Keefe y cols. (2006) desarrollaron la SCORS (*Schizophrenia Cognition Rating Scale*), que comentamos en la introducción, y encontraron que la valoración del informante respecto a los déficits cognitivos que presentaba el paciente estaba relacionada tanto con una batería cognitiva, como con otras medidas de funcionamiento en la vida cotidiana, concluyendo que los instrumentos basados en el juicio del informante podrían suministrar información válida y fiable sobre los déficits cognitivos de los pacientes en la vida diaria.

Otra ventaja del método de discrepancia es que permite obtener una puntuación de conciencia de déficit que facilita el estudio de la relación entre esta dimensión y otras variables clínicas y cognitivas de interés, incluyendo la conciencia de enfermedad mental.

A su vez, dado el amplio espectro de deterioro cognitivo presente en la esquizofrenia, este método tiene en cuenta el grado de déficit, y permite compararlo con el grado de conciencia; además de permitir examinar el fenómeno de las “hipergnosias” o sobrestimaciones del déficit en pacientes en los que, o bien no se objetiva deterioro, o bien este es inferior al autoinformado. En nuestro estudio alrededor de un cuarto de los pacientes sobreestimaban sus déficits mnésicos y un 30-40% sus problemas ejecutivos en la vida cotidiana. Estos resultados están en concordancia con los de Medalia y Thysen (2008), quienes encontraron que algunos pacientes con esquizofrenia sobreestimaban sus déficits atencionales y los de Gilleen y cols. (2011) y Prouteau y cols. (2015) que, utilizando también el método de discrepancia, encontraron puntuaciones de discrepancia de funcionamiento ejecutivo en ambas direcciones. Esta tendencia a sobreestimar los déficits cognitivos podría simplemente reflejar una pobre ejecución, en el sentido de que el paciente no es capaz de juzgar con precisión su propio estado cognitivo y por eso comete errores en ambas direcciones. De manera alternativa podría ser también una manifestación de una baja autoestima o de la presencia de clínica depresiva o de estigma internalizado o de alteraciones del pensamiento o incluso podría ser un fenómeno no específico de la esquizofrenia o de la enfermedad mental. Pero cualesquiera que sean sus bases, este fenómeno sugiere a nivel práctico la utilidad de disponer de un método de la valoración de la conciencia que sea sensible a su manifestación.

La principal desventaja sin embargo de este método es que proporciona puntuaciones de diferencia, las cuales tienen medias más pequeñas y desviaciones estándar mayores que las puntuaciones directas, lo que puede dificultar el encontrar diferencias significativas en las comparaciones.

Respecto al segundo objetivo del estudio, dilucidar la potencial relación entre la conciencia de déficit cognitivo y la conciencia de enfermedad mental, los resultados del análisis correlacional entre las tres puntuaciones de discrepancia y las puntuaciones de los tres ítems de la escala de *insight* clínico revelaron alta concordancia intradominio y baja interdominio. Resultados que se mantuvieron cuando repetimos el análisis solo con las puntuaciones de discrepancia negativa, para asegurarnos estar valorando conciencia de déficit y no otro fenómeno, y que como ya comentamos son consistentes con los resultados aportados por otros estudios previos y posteriores que han correlacionado, bien el autoinforme cognitivo, bien una medida de conciencia de déficit con medidas de *insight* clínico, sin hallar relaciones significativas.

Para complementar los resultados llevamos también a cabo un análisis factorial sobre las tres puntuaciones de discrepancia y las tres subescalas de la SUMD. Los resultados confirmaban por una parte la diferenciación entre las dimensiones, al emerger dos factores, en uno de los cuales saturan las discrepancias cognitivas y en el otro las subescalas de la SUMD, si bien también la dependencia entre ambas, sugiriendo la existencia de algún tipo de mecanismo o factor común subyacente, pendiente de dilucidar. Como ya comentamos los resultados de Donohoe y cols. (2009), apuntaban en la misma dirección, señalando que la presencia de cierto grado de *insight* clínico era condición necesaria, aunque no suficiente para tener una adecuada conciencia del déficit cognitivo, pero no al revés, y si bien no conseguimos replicar sus hallazgos, nuestros resultados indican también cierto grado de interdependencia entre las dimensiones.

Por último, llevamos también a cabo un análisis de correlación entre ambas dimensiones de la conciencia y las variables que en la literatura sobre el *insight* clínico se han propuesto tradicionalmente como posibles factores etiológicos (sintomatología, función cognitiva y cambios

cerebrales). La lógica tenía que ver con explorar si el patrón de relaciones de dichas variables con las dos dimensiones era similar o difería, lo que podría apuntar a cierta independencia entre ellas en base a diferentes sustratos etiológicos.

Nuestros resultados no identificaron apenas diferencias entre los patrones de relación explorados. Respecto al *insight* clínico, ni el estado psicopatológico ni la función cognitiva aparecían relacionados con las variaciones de la conciencia identificadas en la muestra, con la única excepción de la sintomatología depresiva. Respecto a la conciencia de déficit cognitivo, los resultados tampoco sugieren que ésta esté relacionada con el grado de deterioro cognitivo presente. En cuanto a su relación con la psicopatología sí identificamos una correlación significativa entre el grado de conciencia del funcionamiento ejecutivo en la vida cotidiana (evaluado con la discrepancia FRSBE) y la severidad de los síntomas positivos, pero el examen de las relaciones con las subescalas del cuestionario cognitivo reveló que probablemente esté en relación con los aspectos no cognitivos de la disfunción ejecutiva capturados por el instrumento. Al igual que en el caso de la conciencia de enfermedad mental, la presencia de sintomatología depresiva sí parecía estar influyendo de alguna manera sobre la conciencia de déficit cognitivo, pero este hallazgo, aunque consistente con la literatura previa, arroja poca luz respecto a la relación entre ambas dimensiones de la conciencia.

Como limitaciones del estudio, además de las de tipo metodológico en referencia al tamaño muestral o el uso de puntuaciones de discrepancia, señalar, dados los resultados, el no haber explorado en profundidad la relación de ambas dimensiones de la conciencia con variables afectivas, quizás con un instrumento específico, y la relación con variables sociocognitivas y metacognitivas, en coherencia con los modelos etiológicos del *insight* clínico presentados en el capítulo 2.

Una dificultad añadida a la hora de interpretar los resultados de nuestro estudio en concreto, y de la mayoría de los estudios revisados de conciencia de déficit cognitivo, es la ausencia de grupos de comparación, ya sean de sujetos sanos o de pacientes con otros trastornos. En ausencia de este control es difícil saber si la pobre conciencia de déficit cognitivo, o la imprecisión en la estimación del funcionamiento cognitivo observada, es un fenómeno específico de la esquizofrenia o si está presente también en otras condiciones clínicas o en población normal, aunque presente diferencias cualitativas y/o cuantitativas. Los resultados disponibles fuera del ámbito de la esquizofrenia sugieren que las personas con otras condiciones clínicas en general fallan a la hora de evaluar su funcionamiento cognitivo, ya sea por sobreestimación o por subestimación de este. Esto se ha visto, por ejemplo, en epilepsia, VIH, cirugía cardíaca, esclerosis múltiple, daño cerebral adquirido y enfermedad de Alzheimer, entre otros (Van Gorp y cols., 1991; Newman y cols., 1989; Middleton y cols., 2006; Baños y cols., 2004; McGlynn y cols., 1989, Sawrie y cols., 1999). A pesar de ello son pocos los estudios que valoran la percepción subjetiva/conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia y han incluido grupos de comparación.

Los estudios que aportan datos de comparación con controles sanos en los autoinformes de percepción de déficit cognitivo ofrecen resultados dispares: no diferencias entre el grupo clínico y el control (Chan y cols., 2008; Bayard y cols., 2009), diferencias solo a nivel cualitativo, en cuanto al estilo de respuesta (Medalia y cols., 2008), o diferencias claras entre grupos a favor de mayor presencia de quejas cognitivas en los pacientes con esquizofrenia (Bayard y cols., 2020). Los resultados de los estudios que valoran conciencia de déficit cognitivo (relación entre autoinforme/evaluación objetiva) en ambos grupos son también inconsistentes: igual falta de concordancia entre medidas en controles que en pacientes (Chan y cols., 2008), mejor concordancia, aunque pequeña, en el grupo control sano (Sellwood y cols., 2013) o mismo número correlaciones entre el autoinforme subjetivo y variables cognitivas que en la muestra clínica, pero

con mayor precisión en el grupo de controles (Bayard y cols., 2020). Respecto a estudios que utilizan grupos de comparación con otros trastornos psiquiátricos, Moritz y cols. (2004) aportan datos de una mayor correlación entre el autoinforme subjetivo y la evaluación objetiva en el grupo de trastornos depresivos, en comparación con el grupo de pacientes con esquizofrenia.

Dado los resultados limitados y dispares la recomendación sería introducir como práctica habitual la comparación con otros grupos clínicos y no clínicos para poder realizar conclusiones más válidas sobre los fenómenos observados.

Por otra parte, el estudio se llevó a cabo con una muestra de pacientes con esquizofrenia crónica y sintomatología severa, que podríamos suponer que ya estarían caracterizados por tener una pobre conciencia al menos de enfermedad mental, es por ello por lo que los resultados serían difícilmente generalizables a otro tipo de presentaciones evolutivas del trastorno. De todas formas, esta es una característica que nuestro estudio comparte con la mayoría de los disponibles sobre conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia, al haber surgido el interés por este aspecto muy ligado a los recursos y tratamientos de rehabilitación psicosocial, en los que esta tipología de pacientes es la más habitual. Sería por tanto necesario replicar los resultados acumulados con otro tipo de muestras. En este sentido, en los últimos años se han llevado a cabo algunos estudios en primeros episodios (Chang y cols., 2015), y sujetos de alto riesgo (Glenthøj y cols., 2020), con resultados similares.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de comparar nuestros resultados con los de otros estudios es la figura del informante. En nuestro caso fueron psicólogos clínicos familiarizados tanto con la evaluación cognitiva, como con el funcionamiento cotidiano del paciente, lo que entendemos no es lo más habitual en los estudios en los que se ha utilizado este criterio externo como el objetivo.

Por último, señalar que el estudio se ha centrado en la valoración de la conciencia de déficit, y no del *insight* neurocognitivo. Aunque tradicionalmente se han usado de forma indistinta los términos conciencia de enfermedad mental e *insight* clínico, y así lo hemos hecho nosotros durante este trabajo, según el modelo de Amador y cols. (1993), el *insight* clínico estaría compuesto por dos componentes: conciencia y atribución. La atribución implicaría la capacidad del sujeto de atribuir aquello de lo que es consciente a una entidad causal concreta, en este caso el trastorno mental. Como comentamos en la introducción del capítulo, Medalia y cols. (2008) desarrollaron un instrumento, el MIC-CR, que permitía valorar estos dos aspectos en relación con los déficits cognitivos presentes en la esquizofrenia, a imagen y semejanza de la escala más utilizada en el campo del *insight* clínico, la SUMD. Hasta el momento actual han sido escasos los estudios que han utilizado este método, y en la revisión hemos incluido solo sus resultados respecto a la dimensión de conciencia, pero lo considero relevante a la luz de lo que comentaremos en el próximo capítulo, dado que la búsqueda de correlatos estructurales del *insight* clínico parece se está centrado justamente en la dimensión de atribución.

Para concluir, los resultados de este estudio refuerzan los hallazgos de otras investigaciones que señalaban la presencia de una falta de conciencia de déficit cognitivo como una manifestación frecuente en la esquizofrenia. Los resultados avalan también el uso del método de la discrepancia en la evaluación de la conciencia de déficit en el campo de la esquizofrenia, con las ventajas y desventajas ya comentadas. Y, por último, refuerzan también la disociación o fraccionamiento de la conciencia en la esquizofrenia, emergiendo la conciencia de déficit cognitivo como una dimensión parcialmente independiente de las dimensiones clásicas del *insight* clínico.

Dilucidar las potenciales bases etiológicas, tanto comunes como diferenciadas, de ambas dimensiones, parece en el momento actual algo aún difícil dados los resultados inconsistentes respecto a las dimensiones clásicas del *insight* clínico, pero el modelo integrador de Vohs y cols.

(2016), revisado en el Capítulo 2, podría proporcionar alguna guía para continuar la exploración, por ejemplo, en relación con los procesos metacognitivos. La investigación sobre metacognición en la esquizofrenia es relativamente reciente, pero los resultados sugieren que estaría relacionada tanto con el *insight* clínico como con el funcionamiento cognitivo (Koren y cols., 2004; Lysaker y cols., 2005, 2010). Respecto a la relación con la conciencia de déficit cognitivo, los resultados son muy limitados. Por ejemplo, en el estudio de Gilleen y cols. (2011) no se identificó una asociación entre la puntuación de discrepancia DEX y la puntuación en la escala BCIS (Beck y cols., 2004), que evalúa metacognición, que sí se identifica con las medidas de *insight* clínico utilizadas (SUMD y SAI). Los resultados de Tastet y cols. (2012), en cambio, no sugieren una relación entre procesos metacognitivos (BCIS) y el *insight* clínico (SUMD), pero sí con un autoinforme de quejas cognitivas (SSTICS).

En este sentido sería también interesante ampliar el conocimiento sobre las relaciones intra-dominio entre las dimensiones clásicas del *insight* clínico ya que, aun aceptando la multidimensional del fenómeno, parece que la dimensión de conciencia de déficit se comportaría de manera un tanto diferente, al no covariar con las otras o hacerlo en menor proporción que ellas entre sí.

A modo de conclusión y, reconociendo desde donde nace el interés por la conciencia de déficit cognitivo, para los profesionales que trabajan en el campo de la rehabilitación psicosocial sería importante disponer de datos sólidos sobre la mejor manera de valorar hasta qué punto los pacientes son conscientes de sus problemas cognitivos, y cuáles son las relaciones que se establecen entre la falta de conciencia de déficit y variables de adhesión al tratamiento, motivación y funcionamiento a largo plazo. Ya que, de revelarse la conciencia de déficit cognitivo como una variable relevante se podrían introducir estrategias (psicoeducativas, motivacionales, metacognitivas...) que favorecieran el aumento de ésta e incrementaran el aprovechamiento de los

tratamientos disponibles por parte de los pacientes. A este respecto, de momento, los escasos estudios disponibles (Burton y cols., 2015; Saperstein y cols., 2020, Glenthøj y cols., 2020) no parecen indicar que la presencia de una buena conciencia de déficit cognitivo sea predictora de un mejor cumplimiento terapéutico o de los resultados de la intervención rehabilitadora, pero sí parece estar relacionada con mejores resultados a nivel ocupacional (Verdoux y cols., 2010).

CAPITULO 5

**ESTUDIO 2: LOS CORRELATOS DE IMAGEN ESTRUCTURAL DEL *INSIGHT* CLÍNICO EN LA
ESQUIZOFRENIA**

5.1 Antecedentes

Tal y como revisamos en el Capítulo 2 hay diferentes hipótesis y modelos de la falta de conciencia de enfermedad en la esquizofrenia, cada uno de los cuales ha señalado algunas variables probablemente implicadas en su etiología: factores psicológicos y relacionados con el estigma, factores clínicos, variables cognitivas y metacognitivas y alteraciones de la estructura y función cerebral (Osatuke y cols., 2008)

Las teorías cognitivas/neuropsicológicas del pobre *insight* clínico en la esquizofrenia sostienen que tener conciencia del propio estado mental y realizar una atribución correcta de los síntomas detectados requiere que ciertas habilidades cognitivas, especialmente de orden superior, estén preservadas. Estas teorías se basan en los datos acumulados respecto al pobre rendimiento de pacientes con esquizofrenia y falta de conciencia de enfermedad en pruebas que evalúan funciones supuestamente mediadas por la integridad del lóbulo frontal (Amador y David, 2004). Es el caso, por ejemplo, de los estudios que encuentran evidencia a favor de un peor rendimiento en test de funciones ejecutivas, como el WCST (errores perseverativos y categorías completadas), en pacientes con menor *insight* clínico y, en menor medida, en pruebas que evalúan otras funciones cognitivas específicas o en el rendimiento global (Young y cols., 1993; Lysaker y cols., 2002,2003; Drake y Lewis, 2003; Shad y cols., 2006).

La relación identificada entre medidas de *insight* clínico y funciones cognitivas mediadas prefrontalmente, sería, según estas teorías, la expresión de una disfunción cortical prefrontal. Si esto es así, la pobre conciencia de enfermedad en la esquizofrenia guardaría similitud con lo observado en algunos pacientes con lesiones neurológicas, con frecuencia en el lóbulo parietal

derecho y lóbulo frontal bilateral, que no se muestran conscientes de sus déficits, fenómeno conocido en este ámbito como anosognosia (Amador y David, 2004).

Como revisamos en el Capítulo 2, el término anosognosia fue introducido por primera vez por Babinski para reflejar la pérdida de conciencia o negación de los déficits debidos a una enfermedad neurológica (Pia y Tamietto, 2006). Los intentos de explicar dicho fenómeno incluyeron en algún momento, al igual que en relación con el pobre *insight* la esquizofrenia, la alusión a causas motivacionales, por ejemplo, un hipotético mecanismo de defensa o de negación psicológica con funciones protectoras. Hipótesis que posteriormente fue perdiendo fuerza al acumularse evidencia en contra, por ejemplo, mayor presencia del fenómeno en lesiones del hemisferio derecho y durante las fases aguda y post-aguda, presentación disociada o específica de dominio, entre otras.

Además de este antecedente compartido de intento de ser explicadas en base a causas motivacionales, la falta de conciencia de enfermedad en la esquizofrenia y la anosognosia en los trastornos neurológicos presentan otras semejanzas: convicción a pesar de la evidencia en contra, presencia de confabulaciones para darle un sentido a los síntomas, rendimiento deficitario en pruebas que evalúan funciones frontales y especificidad de dominio. Todo ello reforzaría la similitud entre ambos fenómenos y por tanto la utilidad de usar a la anosognosia como modelo neurológico análogo de la pobre conciencia de enfermedad en la esquizofrenia, con lo que ello supondría a nivel de generación de hipótesis de exploración de sus bases etiológicas (Pia, 2004).

En resumen, los datos procedentes de estudios que relacionaban déficits neuropsicológicos específicos con la falta de *insight* clínico en la esquizofrenia, junto al modelo neuroanatómico hipotético que proporcionaba el fenómeno de la anosognosia en los trastornos neurológicos, unido

a los avances en el desarrollo de técnicas de neuroimagen facilitaron el interés por la búsqueda de los correlatos neurobiológicos de la pobre conciencia de enfermedad en la esquizofrenia, y la posibilidad de que los mismos, más allá de aportar claridad conceptual al fenómeno, señalaran potenciales dianas de tratamiento.

A continuación, presentamos la revisión de los resultados más relevantes, que dados los objetivos del estudio 2, limitaremos a los estudios de correlatos de imagen estructural de la pobre conciencia de enfermedad mental en la esquizofrenia. En la Tabla 5.1. se pueden consultar las características principales de los estudios comentados. Para una revisión en profundidad de los resultados de neuroimagen funcional y conectividad recomiendo consultar los trabajos de Piljeborg y cols. (2020) y Larabi (2020), cuyas principales conclusiones ya comentamos en el Capítulo 2.

Estudios con medidas globales de volumen cerebral y/o ROIs

Los primeros estudios de correlatos estructurales de la falta de conciencia de enfermedad en la esquizofrenia datan de los años 90, y presentan datos de correlación entre medidas de *insight* clínico y medidas globales de volumen cerebral (atrofia cortical /dilatación ventricular). Los resultados son limitados y poco consistentes, por ejemplo, Takai y cols. (1992) identifican relación entre una medida unidimensional del *insight* clínico (ítem PSE) y la dilatación ventricular, en la dirección de mayor reducción del volumen cerebral en los pacientes con menor conciencia de enfermedad. En un estudio posterior, David y cols. (1995) fallan sin embargo a la hora de replicar estos resultados, ampliando el tamaño muestral y utilizando otra técnica de imagen cerebral de menor precisión (TC).

Posteriormente, y en base a los hallazgos comentados derivados del modelo neuropsicológico del *insight* clínico y del análogo proporcionado por la anosognosia en los trastornos neurológicos, los estudios se centraron en la búsqueda de correlatos estructurales específicos de la pobre conciencia de enfermedad, principalmente en regiones frontales. Es el caso del estudio de Flashman y cols. (2000) quienes hipotetizaban una posible relación entre la falta de *insight* clínico (evaluado mediante la escala SUMD) y volúmenes reducidos en regiones frontales y parietales. Sus resultados, si bien indican un menor tamaño cerebral y volumen intracraneal asociado a un menor *insight*, no reflejan las diferencias esperadas a nivel de volúmenes regionales. Con hipótesis similares y utilizando la misma medida de *insight*, los resultados de Laroi y cols. (2000) sí apuntan en cambio, además de a una mayor dilatación ventricular, a la presencia de una mayor atrofia cortical en regiones frontales, asociada a una menor conciencia de enfermedad.

Sin hipótesis específicas de partida, pero usando también medidas globales de volumen cerebral, los estudios de Rossell y cols. (2003) y McEvoy y cols. (2006) ofrecen resultados dispares. El primero de ellos falla a la hora de encontrar relación entre el nivel de conciencia de enfermedad (evaluado con la SAI-E) y medidas de volumen global de sustancia gris, blanca y fluido cerebroespinal (que entienden más específicas que las utilizadas por los autores previos de dilatación ventricular o atrófica cortical). En el caso del segundo estudio, McEvoy y cols. (2006), con una muestra amplia de primeros episodios psicóticos, sí encuentra relación entre el nivel de *insight* clínico (evaluado con el ITAQ) y un menor volumen de sustancia blanca, gris y global.

Los resultados inconsistentes con medidas globales de volumen cerebral estimularon el interés por análisis volumétrico de regiones cerebrales preseleccionadas (ROIs), fundamentalmente en el lóbulo frontal en base a las hipótesis comentadas. Es el caso del trabajo de Flashman y cols. (2001),

quienes por primera vez además analizan los correlatos estructurales de las dimensiones de conciencia y atribución (SUMD) por separado, ante la posibilidad que ambos aspectos del *insight* tuvieran sustratos etiológicos diferentes y las medidas globales pudieran estar ensombreciendo los resultados. En este estudio, realizado con una muestra notablemente pequeña, los autores, que previamente habían fallado en encontrar anomalías frontales, sí encuentran relación entre las dos dimensiones del *insight* contempladas y un menor volumen de regiones específicas del lóbulo frontal: giro frontal medial (GFM) bilateral (DLPFC), giro recto y cingulado anterior izquierdo en el caso de la pobre conciencia de enfermedad, y giro frontal superior (GFS) bilateral en el caso de una peor atribución.

En esta misma línea, Shad y cols. (2004) examinaron la relación entre el nivel de *insight* (evaluado con el ítem de la HDRS) y la integridad de una región prefrontal concreta, el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC). Lo hicieron además en una muestra de primeros brotes para eliminar los potenciales efectos derivados, tanto del tratamiento farmacológico prolongado, como de la propia cronicidad de la enfermedad sobre la estructura cerebral. Sus resultados reflejaron una relación entre un menor nivel de *insight* y la reducción de volumen en la región DLPFC derecha, y no con la izquierda. Para los autores su hallazgo ofrecía soporte empírico no solo a la involucración del córtex prefrontal, sino a la similitud de la pobre conciencia de enfermedad observada en la esquizofrenia con la anosognosia observada en algunos pacientes diestros con lesiones corticales frontales y parietales del hemisferio derecho (Amador y David, 2004).

Conscientes de la limitación que podía suponer el uso de una medida unidimensional de *insight*, Shad y cols. (2006) realizaron otro estudio con una submuestra del que acabamos de comentar, pero en la que se había valorado el *insight* con una medida multidimensional (SUMD). El uso de

este instrumento les permitió también realizar un análisis de los potenciales correlatos diferenciales de las dimensiones conciencia y atribución, al igual que habían hecho Flashman y cols. (2001). Para este estudio, preseleccionaron dos regiones frontales específicas, el DLPFC y el córtex orbitofrontal (OFC), encontrando un vínculo entre peor conciencia de síntomas y un menor volumen del DLPFC derecho, y peor atribución y un mayor volumen de la región OFC medial derecha. Estos hallazgos son congruentes con los de Flashman y cols. (2001) en cuanto a la especificidad de los correlatos estructurales según las diferentes dimensiones del *insight* contempladas, y también con los de su estudio previo, respecto a la implicación del DLPFC y la lateralización derecha de las regiones involucradas.

Sapara y cols. (2007) utilizando dos medidas multidimensionales de *insight* clínico (SAI-E y BIS) incidieron en la búsqueda de relaciones entre regiones específicas del córtex prefrontal y las diferentes dimensiones del *insight*. Confirmaron lo que otros autores previos, la relación entre el pobre *insight* y un menor volumen de sustancia gris en el córtex prefrontal, pero en cambio, en su estudio no emergía con claridad ninguna relación ni con subregiones corticales específicas ni dependientes de la dimensión explorada, a diferencia de lo resultados que acabamos de comentar (Flashman y cols., 2001; Shad y cols., 2006). Los autores aducían dificultades para integrar sus hallazgos con los previos en base a la utilización de diferentes subdivisiones del córtex prefrontal, características de las muestras y diferentes medidas del *insight* clínico.

Estudios con metodología VBM (morfometría basada en vóxeles)

Debido a las limitaciones derivadas de la metodología basada en el análisis volumétrico de regiones específicas (ROIs), Ha y cols. (2004) llevaron a cabo el primer estudio en esta área de investigación usando metodología VBM (morfometría basada en vóxeles). Este método de análisis permite la

valoración de todo el cerebro en grandes muestras excluyendo las variaciones inter e intra observador al emplear procesamiento de datos de imágenes automático (Ashburner y Friston, 2000). Los autores critican de los estudios previos basados en ROIs su restricción a regiones frontales cuando, en base al modelo análogo proporcionado por la anosognosia, las alteraciones de la estructura podrían encontrarse también en otras regiones, por ejemplo, parietales y temporales (Pia, 2004). Los resultados de este estudio señalaron precisamente una relación entre un menor nivel de *insight* y un menor volumen de sustancia gris en el córtex cingulado y regiones temporales inferiores. A pesar del uso de una medida unidimensional de *insight* clínico (ítem PG12 de la PANSS), tiene el mérito de ser el primer estudio que sugiere la implicación de otras regiones corticales no frontales.

En esa misma línea apuntan los resultados de Cooke y cols. (2008). Los autores, que crean *ad hoc* una medida multidimensional del *insight* (combinando las escalas BIS y SAI-E), identifican relaciones entre las diferentes dimensiones del *insight* evaluadas (a excepción de la conciencia de la necesidad de tratamiento) y regiones parietales y temporales, apuntando de nuevo a la implicación de regiones corticales no frontales.

Bassit y cols. (2007) por su parte, valoran la relación entre el nivel de *insight* (SUMD) y regiones frontales, pero realizan también una inspección general de otras regiones normalmente no contempladas en los estudios con ROIs. Los autores no encuentran reducciones de volumen regional asociados a una peor conciencia de enfermedad, pero sí un aumento de volumen en el giro frontal medial (GFM) izquierdo y el córtex cingulado adyacente. Resultados que reconocen difíciles de integrar con los existentes, pero que atribuyen tentativamente al efecto del tratamiento farmacológico, dada las características de la muestra.

Morgan y cols. (2010) llevan a cabo por su parte el primer estudio en primeros episodios psicóticos utilizando metodología VBM. Utilizan para ello una medida multidimensional del *insight* clínico (SAI-E), aunque les interesan especialmente los correlatos estructurales de la dimensión atribución de los síntomas. Esta decisión la toman en base estudios que señalan que dicho aspecto del *insight* estaría más relacionado con funciones cognitivas de orden superior, especialmente frontales, y por tanto con correlatos neurobiológicos (Morgan y David, 2004; Aleman, 2006). Los resultados, sin embargo, no señalan relación entre el volumen global y/o regional y la dimensión de atribución, ni ninguna otra faceta del *insight*. Los autores realizan un análisis posterior con una submuestra de pacientes con una mal atribución “extrema” encontrando, ahora sí, relación entre esta dimensión del *insight* y un menor volumen cerebral global, especialmente en regiones temporales (giro temporal superior bilateral), occipitales (cúneo derecho), parietales (precúneo derecho), giro cingulado posterior izquierdo e ínsula. Algunos de estos hallazgos son coherentes con otros ya existentes, la relación entre menor *insight* y reducción del volumen en regiones parietales y temporales (Ha y cols., 2004; Cooke y cols., 2008), otros en cambio son de novedosa aparición (relación con reducción del volumen en la ínsula y regiones occipitales).

En muestras también de primeros episodios psicóticos, Bergé y cols. (2011) identifican de nuevo la relación entre un menor *insight* (SUMD) y disminución del volumen en regiones frontales y temporales, añadiendo además reducciones en regiones del cerebelo; Parellada y cols. (2012) encuentran en la línea base de su estudio longitudinal un menor nivel de *insight* (valorado por la SUMD) asociado a un menor volumen en regiones fronto-parietales bilaterales; y los resultados del estudio de Tordesillas y cols. (2018) señalan que el nivel de *insight* (evaluado con la SUMD) estaría relacionado con reducciones de volumen en regiones temporales y occipitales del hemisferio derecho (apoyando de nuevo la probable lateralización de la estructura que sustenta la conciencia de enfermedad en la esquizofrenia).

Respecto a la potencial implicación de la ínsula, región conocida por ser un área de conectividad interhemisférica, apuntada en el estudio de Morgan y cols. (2010), los resultados del trabajo de Palaniyappan y cols. (2011) reforzarían el hallazgo. Los autores identifican una relación entre una medida unidimensional del *insight*, el ítem de la SSPI (*Signs and Symptoms of Psychotic Illness Scale*) (Liddle, y cols., 2020) y un menor volumen de la superficie cortical de la ínsula posterior derecha. Señalan además que aunque en su análisis exploratorio global las relaciones que encuentran entre el nivel de *insight* y otras regiones cerebrales (precúneo, cíngulo posterior, GFM y GFS, córtex parietal y GTS) se vuelven no significativas tras las correcciones pertinentes, éstas pertenecían todas al hemisferio derecho, lo cual sería consistente con el modelo análogo de la anosognosia en trastornos neurológicos (Pia y cols., 2004), y también con resultados ya comentados en el ámbito de la esquizofrenia (Shad y cols., 2004; Morgan y cols., 2010).

En cuanto a la implicación de regiones del cerebelo (Bergé y cols., 2011), el estudio de Sapara y cols. (2016), confirma también este hallazgo, aunque en una muestra de esquizofrenia crónica, junto a reducciones del volumen bilateral en regiones fronto-temporales y occipitales asociadas a un menor *insight* (evaluado con el BIS).

Para finalizar este apartado, un trabajo interesante a comentar es el de McFarland y cols. (2013) que utiliza dos muestras, una de primeros episodios psicóticos y otra de paciente con esquizofrenia de curso crónico. En ambos grupos analiza las relaciones entre dos dimensiones del *insight* clínico (conciencia y atribución de síntomas en la SUMD) y los correlatos estructurales. Los resultados solo son significativos en la muestra de primeros episodios, en la que identifica además únicamente relaciones con la dimensión de atribución, en la dirección de un mayor volumen regional (ganglios basales, tálamo derecho, ínsula izquierda y cerebelo) en pacientes con peor atribución.

Estos últimos resultados enfatizan la dificultad de comparar estudios realizados con primeros episodios psicóticos con aquellos realizados con muestras más crónicas, donde la exposición a los tratamientos farmacológicos y la misma progresión de la enfermedad pueda oscurecer la asociación entre el nivel de *insight* y volúmenes regionales, y también los estudios que utilizan medidas globales de *insight* respecto a aquellos que examinan los correlatos asociados a las diferentes facetas de este. Estas cuestiones podrían por ejemplo facilitar la integración de resultados negativos, como los del estudio de Raij y cols. (2012), quienes con una medida multidimensional de *insight* (SUMD) fallan a la hora de encontrar relación entre estructuras corticales y la conciencia de enfermedad.

Lo comentado no excluye la evidencia sugerida por los resultados acumulados, y la lógica, de la implicación de múltiples áreas cerebrales (y sus correspondientes redes neuronales) en un fenómeno complejo como es el del *insight* clínico en la esquizofrenia. En el siguiente apartado revisaremos los resultados de estudios llevados a cabo con nuevas técnicas de análisis de la integridad de la estructura cerebral que, como veremos, no reducen la inconsistencia respecto a las regiones implicadas, ni van a facilitar la comparación entre estudios.

Estudios que valoran el grosor cortical (cortical thickness)

El estudio de Buchy y cols. (2011) es el primero, hasta donde llega mi conocimiento, en utilizar medidas de grosor cortical (*cortical thickness*) en este ámbito. Este tipo de análisis permite una medida más directa en milímetros de la morfología de la sustancia gris, a resolución subvóxel, a diferencia de la VBM que proporciona solo una estimación de la densidad de sustancia gris. Los autores revisan las relaciones entre el *insight* clínico y la estructura cerebral en una muestra de primeros episodios psicóticos con dos metodologías, la comentada, y la ya conocida VBM (para

facilitar la comparación de resultados). En contra de sus hipótesis iniciales, los análisis con VBM no arrojaron ninguna relación significativa entre la medida del *insight* (SUMD) y el volumen de regiones específicas. Con el otro método, en cambio, sí encontraron un menor grosor cortical en regiones frontales (DLPFC), temporales y parietales en relación con el pobre *insight*, mostrando además cierta variabilidad según las dos dimensiones consideradas (ítems generales 1 y 2: conciencia de enfermedad y conciencia de la necesidad de tratamiento, respectivamente).

El mismo grupo, Buchy y cols. (2012), realiza un nuevo estudio ya solo con metodología *cortical thickness*, y considerando en exclusiva la subescala de atribución de síntomas de la SUMD. Las relaciones entre estructura cerebral y atribución de los síntomas ya se habían explorado en estudios previos con otras metodologías y otras diferencias, en relación a la escala de *insight* utilizada y a las características muestrales (Shad y cols., 2006; McFarland y cols., 2013), con resultados que coincidían en identificar un aumento del volumen cortical regional asociado a una peor atribución, aunque no coincidieran en las estructuras implicadas. En este caso los autores se plantean valorar por separado los potenciales correlatos de la atribución de cuatro síntomas principales (delirios, alucinaciones, afecto aplanado y asociabilidad). Sus resultados apuntan, como habían hipotetizado, a asociaciones específicas entre los diferentes errores de atribución y alteraciones del grosor cortical, disminución de éste, pero también aumento (como en los estudios comentados) en regiones frontales, temporales, parietales y occipitales. Respecto a la asociación con regiones frontales, y congruente con los resultados acumulados usando medidas globales de *insight*, la mala atribución de la mayoría de los síntomas aparecía relacionada con disminución del grosor en el DLPFC.

Este último hallazgo se confirma también en el estudio de Asmal y cols. (2018), quienes encuentran una asociación entre una peor atribución de los síntomas (subescala BIS) y la disminución del grosor cortical en regiones frontales (DLPFC y cíngulo anterior) en una muestra de primeros episodios psicóticos. Los autores consideran sus resultados una evidencia más de que ésta sería la dimensión de mayor base neurobiológica, pero no analizan potenciales relaciones con el resto de las facetas del *insight* y tampoco realizan un análisis exploratorio de toda la corteza cerebral, que bien podría señalar la implicación de otras regiones en la dimensión evaluada.

Centrándose en otra dimensión del *insight* clínico (conciencia de síntomas), evaluada con la SAI-E respecto a 4 síntomas, Emami y cols. (2016) identifican por su parte una relación entre una menor conciencia y un menor grosor cortical de la región insular derecha y otras regiones del hemisferio derecho (GTS, giro parahipocampal). Resultados de nuevo coherentes con una lateralización del *insight* en la esquizofrenia (y el modelo proporcionado por la anosognosia). Estos autores sí realizan un análisis exploratorio de toda la corteza cerebral, sin encontrar relación con regiones frontales, lo que aducen estaría en relación con la cronicidad de la muestra empleada, sugiriendo que dicho hallazgo sería más frecuente en estudios con primeros episodios psicóticos.

Evidencia en contra de la relación de la estructura cerebral y el *insight* clínico constituyen sin embargo los resultados de Gerretsen y cols. (2015), quienes en su estudio de neuroimagen estructural y funcional fallan a la hora de encontrar relaciones entre las medidas de *cortical thickness* y el nivel de *insight* global (escala SAI-E), o los del estudio longitudinal con primeros episodios de Buchy y cols. (2017), en el que no se evidencia en la línea base relación entre el nivel de *insight* (evaluado con 2 ítems generales de la SUMD) y el grosor cortical regional. Los resultados del trabajo de Béland y cols. (2019), van también en la misma dirección. Estos autores, tras revisar

la literatura acumulada, deciden llevar a cabo un estudio para examinar todas las regiones corticales que en estudios previos habían resultado relevantes, añadiendo la exploración también de estructuras subcorticales. Diseñan para ello *ad hoc* una medida multidimensional de *insight* haciendo un análisis factorial de 4 medidas ya existentes (BIS, SUMD, SAI-E, BCIS) y utilizando de las dimensiones-factores resultantes las dos que consideran más relevantes: conciencia de enfermedad y de la necesidad de tratamiento, y conciencia y atribución de síntomas y sus consecuencias. Los resultados no confirman sus hipótesis al no encontrar ninguna relación significativa entre niveles de *insight* y estructuras corticales o subcorticales y apuntando, como en el estudio de Buchy y cols. (2017), a la posibilidad de que los resultados positivos previos pudieran haber estado influenciados por tamaños muestrales pequeños o inadecuadas medidas del *insight* clínico.

En resumen, los resultados con esta metodología son también inconsistentes, porque además de la dificultad para integrar los resultados negativos por las dificultades de comparación entre estudios comentadas, los que sí encuentran relaciones significativas entre la estructura cerebral y el *insight* clínico señalan de nuevo la implicación de diversas regiones cerebrales, más allá del lóbulo frontal. Estructuras que probablemente conformen una red interconectada cuya integridad sea necesaria para las tareas del *insight*, pero acerca de las cuales sigue sin aparecer una consistencia clara.

Estudios con otras metodologías de valoración de la integridad estructural

Por último, comentar un par de estudios que utilizan otro tipo de metodología para analizar la relación entre estructura cerebral e *insight*, pero cuyos resultados considero interesantes.

En el primero de ellos Antonious y cols. (2011) utilizan *DTI (difusion tensor imaging)* para analizar la integridad de la sustancia blanca (conectividad estructural) en relación con una medida multidimensional del *insight* (SUMD). Los resultados reflejan anomalías asociadas a dimensiones específicas del *insight*: la conciencia de síntomas con regiones fronto-temporales y la atribución de estos con regiones parieto-temporales. En contra de sus hipótesis, aunque coherente con otros resultados ya comentados, identifican también asociación entre una pobre conciencia de síntomas y mayor integridad de la sustancia blanca en regiones parieto-frontales y del cerebelo.

En el segundo, Gerretsen y cols. (2013) y, en base a los resultados poco consistentes de los estudios acumulados hasta esa fecha, analizan mediante dos métodos (uno de ellos VBM), la lateralización hemisférica vinculada al pobre *insight* clínico, bajo la hipótesis de la similitud con la anosognosia en los trastornos neurológicos. Los resultados apoyarían su hipótesis principal al identificarse asimetría (menor volumen en hemisferio derecho), en regiones frontales (DLPFC), parietales y temporales, vinculada a un menor *insight* clínico, evaluado de manera unidimensional (ítem PG12 PANSS).

Para finalizar, presentamos las conclusiones del reciente trabajo de Pijnenborg y cols. (2020), quienes realizan un esfuerzo integrador realizando una revisión sistemática/metaanálisis de los resultados publicados hasta el momento. En este trabajo los autores revisan los estudios disponibles tanto de neuroimagen estructural como funcional y en relación con el *insight* clínico y el cognitivo. Dados los objetivos del estudio presentado en este capítulo comentaré solo los referentes al *insight* clínico y la estructura cerebral.

Pijnenborg y cols. (2020) dividen los estudios revisados (29) en tres categorías: aquellos que usan medidas globales de volumen cerebral, los que analizan regiones corticales específicas previamente

seleccionadas (ROIS) y los que usan metodología VBM o de grosor cortical (*cortical thickness*). Sobre los estudios que no pueden incluir en los diferentes metaanálisis llevan a cabo una revisión sistemática. Las razones para que un estudio no se incluyera en metaanálisis son diversas: no reportar tamaño del efecto, usar un diseño longitudinal, usar ROIs únicas o presentar datos solo de dimensiones específicas de *insight* y no de la puntuación global. Respecto a esta última razón los autores señalan que no había suficientes estudios para hacer metaanálisis de dimensiones del *insight* por separado en ninguna de las tres categorías.

Los resultados señalan una relación entre un menor *insight* clínico y un menor volumen global cerebral (sustancia gris y blanca), especialmente a nivel del giro frontal bilateral (sustancia gris), tanto en muestras de esquizofrenia crónica como de primeros episodios psicóticos, pero la evidencia disponible indicaría también la presencia de anormalidades estructurales distribuidas espacialmente por todo el cerebro, lo que apuntaría de nuevo a la probable existencia de un red interconectada de regiones implicadas, cuya integridad sería necesaria para que se pueda dar el fenómeno del *insight* en la esquizofrenia (Piljeborg y cols., 2020; Larabi, 2020).

Respecto al diseño, objetivos e hipótesis del estudio presentado en este capítulo, señalar que se elaboraron en un momento temporal considerablemente previo al actual y por tanto ajustados al estado de evidencia que en aquel momento estaba disponible sobre las bases estructurales del *insight* clínico. En dicho contexto nos planteamos examinar la asociación entre una medida multidimensional de *insight* clínico y los correlatos estructurales cerebrales, utilizando la metodología VBM (morfometría basada en vóxels), en una muestra relativamente amplia (ampliada del estudio 1) y homogénea de pacientes con esquizofrenia.

Tabla 5.1 Resumen resultados estudios de neuroimagen estructural e insight clínico.

Estudio	Muestra	Método	Escala insight	Resultados *
Takai y cols., 1992	57 ESQ	<i>Ventricule-brain ratio</i> (VBR)	Item PSE	↑ dilatación ventricular.
David y cols., 1995	128 EE	TC: Volumen ventricular	Item PSE	No relación.
Flashman y cols., 2000	30 EE	Volumen global e intracraneal.	SUMD	↓ volumen global e intracraneal No diferencias a nivel de lóbulos.
Laroi y cols., 2000	21 ESQ	TC: inspección visual dilatación ventricular y ensanchamiento surcos.	SUMD	↑ dilatación ventricular (atrofia central) ↑ atrofia cortical (frontal).
Flashman y cols., 2001	15 EE	Volumen SG 8 ROIs LF	SUMD Dimensiones: conciencia y atribución.	<u>Conciencia</u> : ↓ volumen GFM bilateral (DLPFC), Giro recto (COF) - D y CCA-I. <u>Atribución</u> - ↓ volumen GFS - B
Rossell y cols., 2003	71 ESQ	Volumen global, SG, SB y CSF.	SAI-E	No relación.
Shad y cols., 2004	35 PEP	Volumen SG, ROIs (DLPFC, hipocampo)	Item HDRS	↓ volumen DLPFC - D.
Ha y cols., 2004	35 ESQ	VBM SG	Item PG12 PANSS	↓ volumen SG CCA-D, CCP-I y LTI -B
McEvoy y cols., 2006	226 PEP	Volumen global, lateral, SG, SB y CSF	ITAQ	↓ volumen cerebral global, SG y SB.
Shad y cols., 2006	14 PEP	Volumen ROIs: DLPFC y COF	SUMD Dimensiones: conciencia y atribución.	<u>Conciencia</u> : ↓ volumen DLPFC-D <u>Atribución</u> : ↑ volumen COFM-D
Sapara y cols., 2007	28 ESQ	Volumen global, SG, SB, CPF y 4 ROIs frontales (GFS, GFM, GFI, GOF)	BIS y SAI-E Dimensiones: - Conciencia de enfermedad - Conciencia de la necesidad de tratamiento - Atribución síntomas	No relación con volumen global. ↓ volumen SG CPF-B – <i>insight</i> global (sobre todo dimensión conciencia de enfermedad).
Bassit y cols., 2007	50 ESQ	VBM SG, SB	SUMD Dimensiones: conciencia y atribución.	No relación con volumen global, SG, SB ni en CPF ni en otras regiones. ↑ volumen GFM-I y CCA adyacente.

Cooke y cols., 2008	52 EE	VBM SG	BIS/ SAI-E 4 factores dimensiones: - Conciencia y atribución enfermedad - Conciencia necesidad tratamiento. - Conciencia problemas - Atribución síntomas.	↓ volumen SG regiones parietales (precúneo-I, LPL-D) y temporales (GTS-M-I, GTS-D, GTI-D) No relación con dimensión conciencia de necesidad de tratamiento.
Morgan y cols., 2010	82 PEP	VBM SG, volumen ventricular.	SAI-E. Dimensión: atribución	No relación con volumen global ni regional ni ventricular. Submuestra n= 20 (malatribución extrema): ↓ volumen SG global, GTS-B, LO (cúneo -D), LP (precúneo-D), CCP- I e ínsula.
Berge y cols., 2011	21 PEP	VBM SG	SUMD	↓ volumen en LF (DLPFC-D, GFSM), LT (GTI-D) y cerebelo bilateral.
Buchy y cols., 2011	79 PEP	VBM SG CT global y regional	SUMD. Dimensiones: conciencia de enfermedad y conciencia necesidad de tratamiento (ítem 1 y 2)	VBM: no relación. CT: ↓ grosor DLPFC, LT y LP. Dimensiones/ítems: <u>Conciencia enfermedad</u> : LF, LT, LO <u>Conciencia necesidad de tratamiento</u> : LF, LP, LT, LO
Palaniyappan y cols., 2011	57 ESQ	VBM SB y área superficie cortical insula posterior	Item SSPI	↓ volumen SB ínsula posterior -D No diferencias a nivel exploratorio global.
Antonius y cols., 2011	36 EE	DTI (<i>Diffusion tensor imaging</i>) <i>Fractional anisotropy</i> . Integridad SB.	SUMD. Dimensiones: conciencia y atribución.	<u>Conciencia</u> : ↓ LF y LT, ↑ LP, LF, cerebelo <u>Atribución</u> : ↓ LP y LT.
Paralleda y cols., 2012	53 PEP-ESQ	VBM volumen SG, ROIs (LF, LT, LP, LO)	SUMD	Línea base: ↓ volumen SG LP y LF- B
Raij y cols., 2012	21 ESQ	VBM SG	SUMD	No relación.
Buchy y cols., 2012	52 PEP	CT global y regional	SUMD. Dimensión atribución: 4 síntomas (delirios, alucinaciones, afecto aplanado y asociabilidad)	↑↓ grosor LF, LT, LP y LO (según el síntoma) ↓ grosor DLPFC.
McFarland y cols., 2013	32 PEP 30 ESQ	VBM SG	SUMD. Dimensión: conciencia y atribución.	PEP: <u>Conciencia</u> : no relación. <u>Atribución</u> : ↑ volumen SG ganglios basales (caudado bilateral, putamen), tálamo-D, ínsula-I y cerebelo. ESQ: no relación

Gerretsen y cols., 2013	52 ESQ	VBM SG, SB, ROIs: LP, LF, LT. Asimetría hemisférica.	Item PG12 PANSS	Asimetría: hemisferio derecho < izquierdo en LP, LT y LF (DLPFC). ↓ volumen global de SB
Gerretsen y cols., 2015	18 EE	CT global y regional	SAI-E	No relación
Sapara y cols., 2016	40 EQZ	VBM SG	BIS	↓ volumen SG – (bilateral): ✓ LF: giro precentral, GFI ✓ LT: GTS, GTM, GPH ✓ LO: cúneo ✓ Cerebelo.
Emami y cols., 2016	66 EQZ	CT global y ROIs: insula, GTS, LF	SAI-E. Dimensión: conciencia 4 síntomas.	↓ grosor ínsula- D, GTS-D, GPH-D No relación LF.
Buchy y cols., 2017	128 PEP	CT	SUMD	Línea base: no relación
Asmal y cols., 2018	92 PEP	CT ROI (frontal)	BIS. Dimensión: atribución	↓ grosor en LF (DLPFC y CCA)
Tordesillas y cols., 2018	108 PEP	VBM SG	SUMD (abreviado): 3 ítems generales + conciencia de síntomas (6)	↓ volumen SG en LT y LO - D
Béland y cols., 2019	110 ESQ	CT global y 8 ROIs corticales + subcortical (hipocampo, estriado, tálamo y amígdala)	2 dimensiones <i>ad hoc</i> (BIS, SUMD, SAI-E, BCIS): - Conciencia de enfermedad y necesidad de tratamiento - Conciencia y atribución de síntomas y sus consecuencias	No relación.

* Asociación entre volumen/grosor cortical y pobre *insight* clínico (pobre conciencia/malatribución)

ABREVIATURAS: BCIS: *Beck Cognitive Insight Scale*; B: bilateral; BIS: *Birchwood Insight Scale*; CCA: córtex cingulado anterior; CCP: córtex cingulado posterior; COF: córtex orbitofrontal; COFM: córtex orbitofrontal medial; CPF: córtex prefrontal; CSF: *cerebrospinal fluid*; CT: *cortical thickness*; D: derecho/a; DLPFC: córtex prefrontal dorsolateral; EE: espectro de la esquizofrenia; ESQ: esquizofrenia; GFM: giro frontal medial; GFS: giro frontal superior; GFSM: giro frontal superior medial; GFI: giro frontal inferior; GPH: giro parahipocampal; GTI: giro temporal inferior; GTM: giro temporal medial; GTS: giro temporal superior; GTSM: giro temporal superior medial; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; I: izquierdo/a; ITAQ: *Insight and Treatment Attitude Questionnaire*; LF: lóbulo frontal; LO: lóbulo occipital; LP: lóbulo parietal; LPI: lóbulo parietal inferior; LT: lóbulo temporal; LTI: lóbulo temporal inferior; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PEP: primeros episodios psicóticos; PSE: *Present State Examination*; ROI: *Region of interest*; SAI-E: *Scale for the Assessment of Insight Expanded Version*; SB: sustancia blanca; SG: sustancia gris; SUMD: *Scale to Assess Unawareness of Mental Disorders*; TC: tomografía computarizada VBM: *voxel-based morphometry*.

5.2 Metodología

5.2.1 Participantes

El presente estudio se llevó a cabo con 73 pacientes diestros con esquizofrenia crónica. Como en el Estudio 1, todos ellos cumplían criterios DSM-IV para la enfermedad y los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos. Se excluyeron además los casos con algún signo de patología intracraneal observada en el escáner y aquellos que mostraron un excesivo movimiento durante la exploración de la prueba que pudiera impedir la interpretación de las imágenes obtenidas. De la muestra de 73, 22 de los pacientes había participado también en el Estudio 1 de la presente tesis. El resto se reclutaron de distintas unidades de hospitalización psiquiátrica del CASM Hospital Benito Menni, Hospital de Martorell y Hospital Mare de Déu de la Mercè (Barcelona).

Todos los sujetos estaban tomando medicación neuroléptica (antipsicóticos atípicos n=45, neurolépticos típicos n=6, combinación típicos y atípicos n=22). La dosis media diaria (en equivalente a *chlorpromazine*) era 593,63 mg (Dt= 440,29 mg).

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, antes de su participación. El protocolo de investigación había sido aprobado previamente por el comité científico del CASM Hospital Benito Menni.

5.2.2 Valoración del *insight* clínico.

Para la evaluación el *insight* clínico se utilizó el mismo instrumento que en el estudio anterior, la versión española de la Escala de valoración de la no conciencia de trastorno mental (*Scale Unawareness of Mental Disorders, SUMD*) (Amador y Strauss, 1990; Ruiz y cols., 2008). Como

en el estudio anterior solo se evaluó la conciencia en el momento presente y, si bien se administró el resto de la escala al completo, para los análisis cuyos resultados presentamos solo se utilizaron los tres ítems generales que evalúan conciencia global de enfermedad, conciencia de los beneficios del tratamiento y conciencia de las consecuencias sociales del trastorno.

5.2.3 La imagen por resonancia magnética

Todos los sujetos se sometieron a una sesión de resonancia magnética estructural utilizando un escáner 1.5 Tesla GE Signa (*General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin*), instalado en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (España). Se adquirió una secuencia ponderada en T1, de alta resolución estructural empleando los siguientes parámetros de adquisición: tamaño de matriz de 512x512, 180 cortes axiales contiguos, resolución de vóxel de 0.47x0.47x1 mm³; de tiempo de eco (TE), repetición (TR) e inversión (TI): (TE/TR/TI = 3.93/2000/710 ms, respectivamente); ángulo de giro: 15 grados.

Las imágenes estructurales se analizaron mediante FSL-VBM (Douaud y cols., 2007) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>), un protocolo de VBM optimizado (*Voxel-based morphometry*) (Good y cols., 2001) llevado a cabo con herramientas del FSL (Smith y cols., 2004). En primer lugar, las imágenes cerebrales estructurales fueron segmentadas en sustancia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo y se registraron conforme a la plantilla (*template*) espacial estándar MNI-152 mediante registro no-lineal (Andersson y cols., 2007). A fin de crear una plantilla de sustancia gris específica para este estudio, las imágenes resultantes de este primer paso fueron promediadas. A continuación, las imágenes originales de sustancia gris fueron co-registradas con la plantilla creada (“normalización”) y moduladas para preservar las pérdidas de información de volumen debidas a las transformaciones no lineales. La modulación se realizó mediante la aplicación de los determinantes

jacobianos, que recogen las expansiones y contracciones de los vóxeles durante la transformación de la imagen original conforme a la plantilla. La modulación permite recuperar la información de volumen perdida durante la normalización y, por lo tanto, al tratar con las imágenes moduladas podremos analizar volumen de sustancia gris, por ejemplo, correlación con determinadas variables. Las imágenes de sustancia gris moduladas se suavizaron (*smooth*) con un kernel gaussiano isotrópico (sigma de 4 mm).

Posteriormente se aplicó el modelo lineal general en cada vóxel (*voxelwise* GLM) utilizando análisis no paramétricos basado en permutaciones, corrigiendo por comparaciones múltiples mediante el método TFCE (*threshold-free cluster enhancement*) (Smith y Nichols, 2009). Los resultados se realizaron con un umbral de significación a nivel de grupo de un valor de p corregida de 0.05.

Como en el Estudio 1 se llevó a cabo un único análisis a nivel correlacional dentro del grupo de pacientes, esta vez con la variable *insight* clínico (SUMD). Se introdujeron como covariables la edad, el CI premórbido y el sexo.

5.3 Resultados

5.3.1 Datos sociodemográficos y clínicos

Los datos demográficos y clínicos de los 73 pacientes que participaron en el presente estudio se muestran en la Tabla 5.2.

Variable	Media (Dt)
Edad	43.91 (10.71)
Sexo (m/f)	61/12
Años de evolución de la enfermedad	20.99 (10.45)
PANSS puntuación total	78.85 (15.703)
Síndrome Positivo PANSS	13.99 (5.36)
Síndrome Negativo PANSS	19.46 (5.83)
Síndrome Desorganizado PANSS	8.31 (2.79)
CI premórbido estimado (TAP)	97.57 (9.30)
CI actual (WAIS III)	88.32 (17.376)
SUMD total (3 ítems)	7.53 (4.04)

Tabla 5.2. Datos demográficos y clínicos (N = 73). Valores mostrados: medias y desviación estándar entre paréntesis (Dt)

5.3.2. Correlatos de imagen estructural del *insight* clínico esquizofrenia.

Con un umbral de $p=0.05$ corregido, no se encontraron clústeres de asociación significativa entre la puntuación total de la escala SUMD y el volumen global y/o regional de sustancia gris cerebral.

5.4 Discusión de los resultados

A pesar de la evidencia acumulada respecto a la reducción del volumen global cerebral, especialmente en regiones frontales, asociada a una pobre conciencia de enfermedad en la esquizofrenia, los resultados de este estudio no consiguieron corroborar esos hallazgos. Tampoco

se identificaron clústeres de correlación significativa con ninguna otra región cortical cerebral, a pesar de haber sido este también un hallazgo frecuente en los estudios revisados.

En la introducción del capítulo comentamos los resultados de 12 trabajos que utilizan la misma metodología (VBM) que el presente estudio. De ellos 7 se realizaron con muestras de características similares a la empleada por nosotros (evolución enfermedad /tamaño muestral) y 5 con primeros episodios psicóticos. Respecto a las escalas utilizadas para la evaluación del *insight* clínico la heterogeneidad es considerable: 2 estudios utilizan medidas unidimensionales y el resto escalas multidimensionales. Entre éstas últimas lo más frecuente fue utilizar la puntuación global de la escala (5 estudios SUMD y 1 estudio BIS), otros 4 estudios consideraron solo dimensiones específicas del *insight* (ítems 1 y 2 de la SUMD; conciencia y atribución de la SUMD; atribución de la SAIE y 4 dimensiones fruto de la combinación SAIE/BIS). Los resultados son en general positivos, en el sentido de encontrar asociaciones entre estructuras cerebrales y el nivel de *insight*, pero inconsistentes respecto a cuáles son las regiones implicadas (diseminadas por toda la corteza cerebral) e incluso en la dirección de la alteración estructural identificada (aumento/disminución del volumen), sin que aparentemente haya diferencias derivadas de si la muestra es crónica o no, salvo en el estudio de McFarland y cols. (2013), que realiza una comparación directa entre ambos tipos muestras. Tres estudios (Buchy y cols., 2011; Raji y cols., 2012; Macfarland y cols., 2013) no encuentran asociación entre la estructura cerebral y los niveles de *insight*, ambos en pacientes con esquizofrenia crónica y con muestras relativamente pequeñas (20-30), pero sin más características semejantes ni entre ellos ni con el presente estudio.

Dada la heterogeneidad presentada en diversos aspectos, los estudios que utilizan metodología VBM revisados son difícilmente comparables entre sí y por tanto no quedan claros los motivos de

las diferencias de resultados encontrados, pudiéndose descartar, por ejemplo, la influencia del tratamiento farmacológico sostenido y la progresión de la enfermedad sobre la estructura cerebral o los falsos positivos derivados del tamaño muestral, como fuentes de variación sistemáticas de los resultados. Los equipos utilizados en los diferentes estudios para obtener las imágenes cerebrales no diferían tampoco entre sí ni con el presente trabajo (en todos los casos menos uno se utilizó un escáner 1.5T).

Un análisis similar se podría llevar a cabo respecto a las características de los estudios que utilizan otros métodos de análisis de la imagen estructural y posiblemente nos encontraríamos con la misma heterogeneidad y la imposibilidad derivada de comparación. Por ejemplo, los estudios que utilizan análisis del grosor cortical (*cortical thickness*) y que no han encontrado asociaciones entre la estructura cerebral y los niveles de *insight* (Gerretsen y cols., 2015; Buchy y cols., 2017; Béland y cols., 2019) no parecen compartir nada más que sus resultados negativos, si bien los dos últimos sí disponen de tamaños muestrales relativamente amplios ($n = 110$ y 128 , respectivamente).

En resumen, el estudio de los correlatos neuroanatómicos del *insight* clínico adolece, en los trabajos disponibles hasta el momento, de un problema de heterogeneidad de: características muestrales (tamaño, composición, duración de la enfermedad, uso de antipsicóticos), regiones cerebrales exploradas, técnicas de análisis de las imágenes, instrumentos de evaluación del *insight* clínico y consideración de medidas globales o dimensiones específicas del *insight*, entre otras, que a mi entender complica considerablemente la integración de los resultados disponibles, y el poder arrojar luz sobre un fenómeno ya a primera vista notablemente complejo.

Un aspecto importante, y una limitación del presente estudio al no contemplarse, es la consideración del *insight* como un fenómeno multidimensional y, por tanto, la valoración de los correlatos estructurales de las dimensiones por separado, entendiendo que, si se pueden dar disociadas, además de una base etiológica compartida probablemente estén determinadas por factores etiológicos específicos a identificar. En este sentido son 13 los estudios revisados que aportan datos de dimensiones concretas, optando la mayoría por analizar las asociaciones con las facetas del *insight* contempladas por el instrumento utilizado, aunque, como ya comentamos a raíz de la revisión de Piljeborg y cols. (2020), los resultados son todavía limitados e inconsistentes.

Algunos trabajos, en cambio, se decantan por analizar los correlatos de una dimensión concreta del *insight*. Es el caso de estudios que presentan, por ejemplo, únicamente datos de la asociación entre la dimensión de atribución de los síntomas y la estructura cerebral (Morgan y cols., 2010; Buchy y cols., 2012; Asmal y cols., 2018), aunque no coincidan en el instrumento utilizado para valorarla (SAI-E, SUMD y BIS, respectivamente) o de estudios que solo exploran las relaciones con la dimensión de conciencia de síntomas (Emami y cols., 2016). En el primer caso, los autores suelen justificar su decisión en base a los datos disponibles sobre la relación de funciones cognitivas de orden superior y el *insight* clínico (Shad y cols., 2006), que sugieren que la dimensión de atribución sería la más asociada a la disfunción neurocognitiva y por tanto, la de mayor base biológica potencial. Tal y como revisamos en el capítulo 2 los estudios transculturales también apoyarían esta hipótesis.

En el segundo caso, Emami y cols. (2016) prescinden del uso de una medida global del *insight* clínico inclinándose por valorar en exclusiva la conciencia de ítems concretos, al considerar que la dimensión global de “conciencia de enfermedad” podría reflejar únicamente un entendimiento

superficial de la propia enfermedad influenciado por factores socioculturales, lo que explicaría los resultados inconsistentes cuando se ha utilizado en estudios que buscaban la implicación de factores neurobiológicos. En el capítulo 2 ya comentamos los potenciales problemas derivados del *insight* “descriptivo” o “intelectual”. Mismo argumento es el que ha llevado a muchos autores a prescindir también del análisis de los correlatos estructurales cerebrales de la dimensión conciencia de la necesidad de tratamiento al considerar que a su variabilidad individual contribuirían en mayor medida otro tipo de factores.

En el presente estudio utilizamos una escala multidimensional para valorar el *insight* clínico (SUMD) que dispone de dos subescalas para evaluar la conciencia y la atribución de síntomas concretos, si bien decidimos usar únicamente los tres ítems generales de la misma. La decisión se tomó en base a que la puntuación que proporcionan los tres ítems generales es la más utilizada en investigaciones que usan el instrumento (Mintz y cols., 2003) y a que se ha identificado con frecuencia a través de análisis factoriales que las dimensiones representan un factor común que puede explicar cerca del 80% de la varianza observada (Birchwood y cols., 1994; McEvoy y cols., 1989; Cuesta y cols., 2000; Drake y cols., 2003; Lincoln y cols., 2007), unido a que las medidas unidimensionales correlacionan significativamente con las escalas multidimensionales (Sanz y cols., 1998). Además, por los objetivos generales de la presente tesis, centrada en la comparación entre la conciencia de déficit cognitivo y la conciencia de enfermedad, la dimensión de atribución de los síntomas no se consideró relevante, al no poder ofrecer una medida comparable respecto a la dimensión cognitiva. A pesar de lo comentado, a la luz de la revisión de los estudios más recientes considero que es una limitación importante del presente trabajo y que dificulta la comparación entre estudios y la integración de nuestros resultados negativos.

De todas formas, como comentamos en el capítulo anterior, el estudio de los correlatos estructurales de la conciencia de déficit cognitivo tampoco arrojó resultados significativos respecto a la identificación de estructuras cerebrales implicadas, en este sentido la estrategia que diseñamos para clarificar las potenciales variables etiológicas específicas implicadas en cada aspecto de la conciencia no resultó efectiva, pero sí que es un ejemplo de lo comentado respecto a la aproximación empleada en los estudios más actuales de correlatos estructurales y funcionales del *insight* clínico, que se inclinan mayoritariamente por el análisis diferenciado de las dimensiones clásicas del *insight* clínico con el mismo propósito.

Por otro lado, los estudios revisados con resultados positivos encuentran asociaciones entre la estructura cerebral y el nivel de *insight* clínico entre pequeñas y moderadas (Pijnenborg y cols., 2020), lo que reflejaría en todo caso un rol limitado de los factores neurobiológicos, al menos estructurales. En este sentido, Béland y cols. (2019) a la hora de dar un sentido a sus resultados también negativos, sugieren que dado el complejo fenómeno que supone el *insight* los factores neurobiológicos implicados podrían tener más que ver con procesos dinámicos, que se identificarían con mayor claridad mediante estudios de neuroimagen funcional y de conectividad, en comparación con estudios centrados en la estructura cerebral (procesos estáticos). Aun aceptando esa posibilidad, y en relación con lo revisado en el Capítulo 2, resultados similares, en lo referente al limitado poder explicativo, ya se habían identificado en los estudios que examinaron las relaciones con variables cognitivas y psicopatológicas, lo que estimuló el desarrollo de modelos integradores y conceptualizaciones multicausales de la pobre conciencia de enfermedad en la esquizofrenia. Llegados a este punto, podríamos intuir que la proliferación de estudios de neuroimagen funcional y de conectividad tendrá un recorrido parecido, y al final del trayecto se requerirá de nuevo la consideración de otro tipo de variables, que junto a las neurobiológicas se

configuren de manera particular en cada individuo para dar cuenta de lo que conocemos como la no conciencia de enfermedad mental.

Otro aspecto interesante que considerar son las dudas que empiezan a plantearse por parte de algunos investigadores (Emami y cols., 2006; McFarland y cols., 2013; Pijnenborg y cols., 2020) sobre el “objeto” de la valoración del *insight* clínico en los estudios, en este caso de correlatos de imagen estructural, pero aplicable a toda la investigación de variables etiológicas de la pobre conciencia en la esquizofrenia. Es decir, qué estamos valorando realmente cuando valoramos *insight*. Y la posibilidad de que la confusión a ese nivel esté oscureciendo las potenciales asociaciones a identificar. Emami y cols. (2006) se plantean, por ejemplo, el escaso sentido de buscar correlatos neurobiológicos de una dimensión global de enfermedad que bien podría explicarse en un % más elevado por otro tipo de factores causales, por ejemplo, de tipo sociocultural y/o personal. Algo similar sugieren McFarland y cols. (2013), quienes para intentar dar sentido a sus resultados negativos en su muestra de esquizofrenia crónica en comparación con la de primeros episodios, hacen alusión al concepto de “pseudo-*insight*” (David, 1990; Thompson y cols., 2001). Como ya comentamos en el Capítulo 2, en pacientes con una evolución prolongada de la enfermedad, el propio contacto con los profesionales de salud mental y la red de atención y, por ejemplo, la exposición a intervenciones psicoeducativas podría haber contribuido a que adquirieran cierta habilidad para comunicar “superficialmente” una conciencia de enfermedad coherente con el modelo médico. Esto podría llevar al evaluador, con los instrumentos construidos desde dicho modelo, a un juicio equivocado sobre la presencia de *insight* clínico en el paciente. Por lógica sería difícil entonces encontrar asociaciones entre este juicio y correlatos neuroanatómicos dado que dicha “pseudo-conciencia” vendría determinada por otro tipo de factores.

En esta misma línea Pijnenborg y cols. (2020) recuperan el interesante estudio de Roe y cols., (2008), que ya comentamos en el capítulo 2, en el que los autores distinguían entre “*insight* narrativo” e “*insight* descriptivo”, considerando el primero el relato que el paciente se cuenta a sí mismo sobre su experiencia de enfermedad, y el segundo un conjunto de creencias descriptivas que pueden ser o no consistentes con el modelo “oficial” de la enfermedad. Como ya señalamos, el concepto de “*insight* narrativo” está muy relacionado con la reconceptualización más actual del *insight* como actividad reflexiva (Vohs y cols., 2016; Lysaker y cols., 2018), y no está claro que las escalas clásicas de conciencia de enfermedad puedan distinguirlo de otras formas de *insight* probablemente menos relacionadas con factores neurobiológicos, y más producto de una construcción sociocultural circunscrita a un momento temporal concreto y por tanto susceptible de variación. Este otro tipo de *insight*, que parecería reflejar una especie de concordancia pasiva entre la visión del paciente y la visión del profesional sobre lo que le pasa al primero, podría conceptualizarse como una especie de “auto-estigma” del paciente (Hasson-Ohayon, 2018) y evidentemente, tener una base neurobiológica menor de la esperada.

En este sentido, otro tipo de instrumentos de evaluación del *insight*, como la escala de Markova y Berrios (1992) que evalúa la percepción del paciente del cambio subjetivo en su experiencia derivado de la irrupción de la enfermedad, podrían sortear esta dificultad, pero solo conozco un estudio de correlatos neuroanatómicos del *insight* clínico que lo haya utilizado (Spalleta y cols., 2014). Los estudios con la escala BCIS de *insight* cognitivo podrían ser también una alternativa, pero, como comentamos, la relación entre este constructo y el *insight* clínico no está del todo clarificada.

La limitación por tanto de no considerar las diferentes dimensiones del *insight* clínico por separado, y/o de no tener en cuenta estas apreciaciones sobre la conceptualización de la conciencia de enfermedad y su valoración, podría posiblemente contribuir a contextualizar mejor la inconsistencia en los resultados y reducir la frustración derivada de la no replicación de los hallazgos de algunos estudios.

En conclusión, el presente trabajo no ha podido confirmar la presencia de una asociación entre los niveles de *insight* clínico y cambios en el volumen cerebral. Los resultados son coherentes con algunos estudios que tampoco encuentran estas asociaciones, pero difíciles de integrar con los de la mayoría de los estudios que sí encuentran una relación entre la pobre conciencia de enfermedad y anomalías difusas por toda la corteza cerebral, principalmente a nivel frontal. Los motivos de las diferencias no se han podido aclarar, pero se sugieren algunas posibles interpretaciones, en base a las limitaciones del presente estudio y de la aproximación al estudio estructural de los correlatos neuroanatómicos del *insight* clínico.

CAPITULO 6: DISCUSION GENERAL, CONCLUSIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES

Los resultados del Estudio 1 señalan la presencia de un porcentaje significativo de pacientes con esquizofrenia que fallan a la hora de valorar su estado cognitivo, la mayoría en la dirección de subestimar los déficits presentes y su interferencia en la vida cotidiana. Este hallazgo es coherente con lo observado en algunos trastornos neurológicos respecto a los déficits derivados de la alteración de la estructura cerebral, así como con la literatura revisada de la conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia, aunque como ya señalamos la valoración de ésta es problemática, limitándose numerosos estudios a valorar la presencia de quejas subjetivas, pero sin un criterio objetivo de funcionamiento cognitivo o con un criterio de dudosa validez ecológica.

Los instrumentos que se han desarrollado para valorar la conciencia de déficit cognitivo a imagen y semejanza de las escalas de valoración de la conciencia de enfermedad presentan también limitaciones, ya que, aunque la presencia de deterioro cognitivo es un hallazgo frecuente en la esquizofrenia, también lo es la existencia de personas afectadas con un funcionamiento conservado y/o en límite de la normalidad.

En este sentido el método de la discrepancia utilizado en el Estudio 1 podría ofrecer una alternativa para valorar la conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia, pero requiere disponer de informantes familiarizados con los déficits cognitivos y su influencia en la vida diaria, así como con el funcionamiento cotidiano del paciente, lo cual entendemos es una limitación salvo en entornos de tratamiento rehabilitador, ya sea comunitarios o de hospitalización.

A nivel práctico la valoración sistematizada de la conciencia de déficit en la esquizofrenia nos permitiría conocer hasta qué punto ésta es predictiva de variables de pronóstico y funcionamiento,

pero especialmente de adherencia y aprovechamiento de los tratamientos disponibles para la rehabilitación de la función, para en el caso de ser necesario implementar estrategias complementarias de intervención (psicoeducativas, motivacionales y/o metacognitivas). Todo ello, en el estado actual de conocimiento y bajo la hipótesis de un comportamiento similar de la dimensión de la conciencia de déficit cognitivo al observado en el campo de la conciencia de enfermedad mental.

En alusión a este último supuesto, los resultados del Estudio 1 reflejan, sin embargo, la relativa independencia entre ambas dimensiones de la conciencia en la esquizofrenia. Desde una concepción multidimensional del *insight* clínico existe consenso respecto a que éste estaría compuesto de diferentes dimensiones que pueden darse de manera disociada, de tal manera que un paciente pueda ser consciente de un aspecto de su enfermedad, pero no de otro. Los resultados de las investigaciones sugieren una alta asociación entre las dimensiones clásicas del *insight* clínico fruto de un probable sustrato etiológico compartido, orientándose en el momento actual la investigación al análisis de las variables explicativas no compartidas que pudieran dar respuesta a los fenómenos observados en la clínica respecto a la expresión disociada de las dimensiones más clásicas, y pudiendo ahora añadirse lo observado respecto la potencial nueva dimensión de la conciencia de déficit cognitivo.

La relación entre el *insight* clínico y la conciencia de déficit cognitivo ya se había explorado en estudios previos, pero en la mayoría de ellos se ofrecían datos de la asociación entre el nivel de *insight* clínico y las quejas subjetivas de déficit, siendo limitados los estudios que aportaban resultados en referencia a la conciencia de déficit cognitivo, ello derivado muy posiblemente de las dificultades comentadas para la valoración de este aspecto de la conciencia. Los resultados en general apoyaban

una escasa asociación entre los dos aspectos evaluados, con diversas hipótesis enunciadas respecto a la implicación diferencial de factores explicativos.

Como comentábamos en referencia a la potencial relevancia de la pobre conciencia de déficit cognitivo sobre aspectos de adherencia y aprovechamiento del tratamiento, la exploración de potenciales factores explicativos de esta dimensión se planteó también teniendo presentes los datos acumulados respecto a los supuestos etiológicos del pobre *insight* clínico. Como revisamos en el Capítulo 2, dos de las hipótesis principales de la pobre conciencia de enfermedad en la esquizofrenia la ponían bien en relación con la clínica/psicopatología presente, bien como expresión de una disfunción cognitiva/neuropsicológica. En el estudio 1 presentamos datos respecto a la asociación de ambas dimensiones de la conciencia con la psicopatología presente y el funcionamiento cognitivo (memoria y función ejecutiva), sin hallazgos significativos en cuanto a patrones de relación diferenciales, y en consistencia con la literatura revisada, principalmente en referencia a la conciencia de enfermedad.

En las últimas décadas y en línea con la hipótesis neurocognitiva los avances en las técnicas de neuroimagen han permitido la exploración de las alteraciones estructurales y funcionales de las que dicha disfunción cognitiva, y otros síntomas de la esquizofrenia sería a su vez expresión. Ello en seguida se trasladó al ámbito del *insight* clínico, como manifestación prevalente y característica de la enfermedad proliferando los estudios de neuroimagen estructural en un primer momento y posteriormente de imagen funcional.

La hipótesis neuropsicológica/neurobiológica de la pobre conciencia de enfermedad en la esquizofrenia emparenta con el modelo de la anosognosia en los trastornos neurológicos, ámbito donde como ya comentamos el interés por la conciencia de déficit tiene larga tradición, y desde donde rescatamos el método para su valoración utilizado en el Estudio 1. Es por ello por lo que en un momento temporal posterior a la finalización del Estudio 1 decidimos llevar a cabo un estudio de neuroimagen para comparar los correlatos estructurales de ambas dimensiones de la conciencia en la esquizofrenia. Los resultados se presentan para facilitar la exposición de manera separada en los capítulos 4 y 5.

A pesar de haber podido ampliar la muestra correspondiente al estudio 2, en ninguno de los dos trabajos se identificaron *clusters* de relación significativa entre los niveles de conciencia y alteraciones de la estructura cerebral. Los resultados, al igual que los obtenidos respecto a los correlatos clínicos y cognitivos, no despejaron por tanto las dudas sobre las variables etiológicas implicadas compartidas y no compartidas entre ambos fenómenos, más tras la evidencia preliminar de la relativa independencia entre ambos.

Respecto al estudio 2 decidimos utilizar una medida global del *insight* clínico, si bien como revisamos en el Capítulo 5 en la última década han proliferado los trabajos que se han inclinado por la búsqueda de correlatos neuroanatómicos de dimensiones específicas del *insight*, conciencia de síntomas y atribución de estos fundamentalmente. A pesar de no haber llevado a cabo ese tipo de análisis, de alguna manera hemos utilizado una estrategia similar al ampliar la búsqueda de correlatos a la conciencia de déficit cognitivo. De todas formas, como en el caso de muchos de los estudios comentados, los resultados no resultaron clarificadores.

La revisión de los estudios de correlatos estructurales del *insight* clínico ha puesto también de manifiesto diversos problemas, tanto a nivel metodológico como conceptual, que ya hemos comentado, y que probablemente habrán de abordarse si se quiere ir afianzando el conocimiento sobre las bases neurobiológicas de la pobre conciencia de enfermedad. La ausencia y/o la inconsistencia en la identificación de alteraciones estructurales como base del pobre *insight* clínico hace cuanto menos disminuir la relevancia de la hipótesis que lo asemejaba a la anosognosia, y devuelve el foco de nuevo a modelos multicausales que integren variables personales, cognitivas, sociocognitivas y metacognitivas, junto a las neurobiológicas, a la hora de explicar de manera integrada el complejo fenómeno del *insight* en la esquizofrenia. En este sentido es de interés la creciente investigación en torno al concepto de *insight* cognitivo y la relevancia de procesos metacognitivos, pero muy probablemente la explicación del fenómeno habrá de ser por necesidad multicausal dada el % relativamente pequeño explicado por cada variable que se pudiera identificar como relevante y el fracaso de todos los modelos que han intentado aproximarse al fenómeno de manera aislada.

Dicho esto, me gustaría resaltar de nuevo lo comentado en los Capítulos 2 y 5 en relación con el *insight* como acto de narración a través del cual las personas están intentando darle un sentido a su experiencia, ya sea una alteración sensorceptiva o la dificultad para recordar una lista de tareas. En el fondo a lo que podemos aspiramos como profesionales es a que esa construcción narrativa resultante no les impida beneficiarse de los tratamientos y recursos disponibles para mitigar, compensar y/o acompañar los cambios que están experimentando. Eso quizás requerirá cambiar la forma en que les preguntamos sobre su experiencia y valoramos su respuesta.

Como limitaciones principales y, dado que algunas ya han sido comentadas en los capítulos correspondientes, me centraré en la ausencia en ambos estudios de grupos de comparación, tanto de pacientes con otros trastornos, como de controles sanos. En el caso de la valoración de la conciencia de déficit cognitivo hay abundante evidencia tanto a favor de la subestimación, como de la sobreestimación de los déficits presentes, en diferentes trastornos, principalmente neurológicos, así como de las dificultades que tienen sujetos sin patología identificada para valorar con precisión su rendimiento cognitivo. El disponer de grupos de comparación aclararía si estamos ante un fenómeno específico de la esquizofrenia, como suponemos, o no.

Respecto al Estudio 2 y, aunque nosotros no hemos encontrado asociación con correlatos estructurales, en el caso de identificarse también sería interesante ver si se replican en pacientes con otros trastornos neuropsiquiátricos en las que el pobre *insight* sea también una manifestación prevalente.

En conclusión, los resultados de la presente tesis señalan de nuevo el complejo fenómeno de la conciencia en la esquizofrenia y enfatizan la necesidad de futuras investigaciones que, en base a modelos integradores y multicausales del *insight* en la esquizofrenia, identifiquen diferentes perfiles de pacientes con pobre conciencia de enfermedad, faciliten la comprensión de la variabilidad observada y dirijan el diseño de intervenciones eficaces y aceptables, ajustadas a cada uno de los perfiles identificados. Por otra parte, la valoración sistemática de la conciencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia debería facilitar el desarrollo de investigaciones que exploren su relación con factores de pronóstico y relativos al tratamiento que lleven a implementar las medidas necesarias para optimizar su aprovechamiento, en el caso que se identificara su relevancia, tal y como ha sucedido en el ámbito de la conciencia de enfermedad mental.

BIBLIOGRAFÍA

- Aleman, A. (2006). Insight in psychosis and neuropsychological function. *British Journal of Psychiatry*, 189, 204–212. <http://doi.org/10.1192/bjp.189.3.204>
- Allen, D. N., Goldstein, G., & Warnick, E. (2003). A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(1), 56–63. <https://doi.org/10.1017/S135561770391006X>
- Amador XF, Strauss DH. (1990). The scale to assess unawareness of mental disorder. Columbia University and New York State Psychiatric Institute.
- Amador, X. F., Strauss, D. H., Yale, S. A., & Gorman, J. M. (1991). Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17(1), 113–132. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.1.113>
- Amador, X. F., Strauss, D. H., Yale, S. A., Flaum, M. M., Endicott, J., & Gorman, J. M. (1993). Assessment of insight in psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 150(6), 873–879. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.6.873>
- Amador, X. F., Gorman, J. M. (1998). Psychopathologic domains and insight in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 21(1), 27-42. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70359-2](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70359-2).
- Amador, X.F., David, A. (2004). *Insight and Psychosis: Awareness of Illness in Schizophrenia and Related Disorders* (2nd ed.). Oxford: Oxford University Press.
- American Psychiatric Association (APA) (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3a. ed), DSM-III. Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (APA) (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4a. ed), DSM-IV. Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5a. ed), DSM-5. Washington, DC: APA.
- Andersson, J.L.R., Jenkinson, M. & Smith, S. (2007). *Non-linear registration, aka spatial normalisation. FMRIB Technical Report TR07JA2*. Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain, Department of Clinical Neurology, Oxford University, Oxford, UK.
- Andreasen, N. C., Olsen, S. (1982). Negative Vs Positive Schizophrenia. Definition and Validation. *Arch Gen Psychiatry*, 39(7), 789–794. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290070025006>
- Andreasen, N.C, Swayze, V.W., Flaum, M., Yates, W.R., Arndt, S., McChesney, C. (1990). Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry*, 47(11), 1008-15. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810230024005>.

- Andreasen, N. C. (1999). A Unitary Model of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56(9), 781. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.9.781>
- Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Magnotta, V., Pierson, R., Ziebell, S., & Ho, B. C. (2011). Progressive brain change in schizophrenia: A prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 70(7), 672–679. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.017>
- Antonious, D., Prudent, V., Rehani, Y., D'Angelo, D., Ardekani, B.A., Malaspina, D., Hoptman, M. (2011). White Matter Integrity and Lack of Insight in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Schizophrenia Research*, 128 (1-3),76-82. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.020>.
- Arango, C., Adami, H., Sherr, J. D., Thaker, G. K., & Carpenter, W. T. (1999). Relationship of awareness of dyskinesia in schizophrenia to insight into mental illness. *American Journal of Psychiatry*, 156(7), 1097–1099. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1097>
- Arduini, L., Kalyvoka, A., Stratta, P., Rinaldi, O., Daneluzzo, E., & Rossi, A. (2003). Insight and neuropsychological function in patients with Schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48(5), 338–341. <https://doi.org/10.1177/070674370304800510>
- Ashburner, J., Friston, K.J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage*, 11, 805 – 821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Asmal, L., du Plessis, S., Vink, M., Chiliza, B., Kilian, S., & Emsley, R. (2018). Symptom attribution and frontal cortical thickness in first-episode schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*, 12(4), 652–659. <https://doi.org/10.1111/eip.12358>
- Baliga, S.P, Kamath, R.M., Kedare, J.S. (2020). Subjective cognitive complaints and its relation to objective cognitive performance, clinical profile, clinical insight, and social functioning in patients of schizophrenia: A cross-sectional study. *Indian J Psychiatry*, 62(2): 178–185. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_639_19
- Balu, D. T., & Coyle, J. T. (2011). Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 848–870. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.005>
- Balzan, R. P., Neaves, A., Denson, L. A., Liu, D., & Galletly, C. (2014). Cognitive deficit awareness in schizophrenia: Absent, intact, or somewhere in-between? *Cognitive Neuropsychiatry*, 19(6), 471–484. <https://doi.org/10.1080/13546805.2014.909311>
- Balzan, R. P., Delfabbro, P. H., Galletly, C. A., & Woodward, T. S. (2014). Metacognitive training for patients with schizophrenia: Preliminary evidence for a targeted, single-module programme. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(12), 1126–1136. <http://doi.org/10.1177/0004867413508451>

- Baños, J. H., LaGory, J., Sawrie, S., Faight, E., Knowlton, R., Prasad, A., Kuzniecky, R., & Martin, R. C. (2004). Self-report of cognitive abilities in temporal lobe epilepsy: Cognitive, psychosocial, and emotional factors. *Epilepsy and Behavior*, 5(4), 575–579. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.04.010>
- Bassitt, D. P., Neto, M. R. L., De Castro, C. C., & Busatto, G. F. (2007). Insight and regional brain volumes in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(1), 58–62. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0685-z>
- Bayard, S., Capdevielle, D., Boulenger, J. P., & Raffard, S. (2009). Dissociating self-reported cognitive complaint from clinical insight in schizophrenia. *European Psychiatry*, 24(4), 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.12.010>
- Beck, A. T., Baruch, E., Balter, J. M., Steer, R. A., & Warman, D. M. (2004). A new instrument for measuring insight: The Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophrenia Research*, 68(2–3), 319–329. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00189-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00189-0)
- Béland, S., Makowski, C., Konsztowicz, S., Buchy, L., Chakravarty, M. M., & Lepage, M. (2019). Clarifying associations between cortical thickness, subcortical structures, and a comprehensive assessment of clinical insight in enduring schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 204, 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.024>
- Belvederi, M., Respino, M., Innamorati, M., Cervetti, A., Calcagno, P., Pompili, M., Lamis, D. A., Ghio, L., & Amore, M. (2015). Is good insight associated with depression among patients with schizophrenia? Systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.003>
- Bengochea Seco, R., Gil Sanz, D., Fernández Modamio, M., Arrieta Rodríguez, M., Sánchez Calleja, R., Prat Solis, R., Arce López, A., & Álvarez Soltero, A. (2010). Percepción subjetiva de déficit cognitivos en esquizofrenia: su relación con insight y otras medidas cognitivas. *Revista de psiquiatría y Salud Mental*, 3(2), 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2010.03.002>
- Bergé, D., Carmona, S., Rovira, M., Bulbena, A., Salgado, P., & Vilarroya, O. (2011). Gray matter volume deficits and correlation with insight and negative symptoms in first psychotic-episode subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(6), 431–439. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01635.x>
- Bighelli, I., Salanti, G., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Reitmeir, C., Wallis, S., Schwermann, F., Pitschel-Walz, G., Barbui, C., Furukawa, T. A., & Leucht, S. (2018). Psychological interventions to reduce positive symptoms in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry*, 17(3), 316–329. <https://doi.org/10.1002/wps.20577>
- Birchwood, M., Smith, J., Drury, V., Healy, J., Macmillan, F., & Slade, M. (1994). A self-report Insight Scale for psychosis: reliability, validity and sensitivity to change. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(1), 62–67. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01487.x>

- Birley, J.L., Brown, G.W. (1970). Crises and life changes preceding the onset or relapse of acute schizophrenia: clinical aspects. *Br J Psychiatry*, 116(532), 327-33. <https://doi.org/10.1192/bjp.116.532.327>
- Blakemore, S.J., Frith, C.D. (2009). Disorders of self-monitoring and the symptoms of schizophrenia. In T. Kircher and A.S. David (Eds.), *The Self in Neuroscience and Psychiatry*, 407–424. Cambridge: Cambridge University Press.
- Blanchard, J.J., Neale, J.M. (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *Am J Psychiatry*, 151(1), 40-8. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.1.40>.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox or the group of schizophrenias* (trans. J. Zinkin, 1950). New York: International University Press.
- Bora, E., Fornito, A., Radua, J., Walterfang, M., Seal, M., Wood, S. J., Yücel, M., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2011). Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia Research*, 127(1–3), 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.020>
- Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., & Pantelis, C. (2012). The effects of gender on grey matter abnormalities in major psychoses: A comparative voxelwise meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 42(2), 295–307. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001450>
- Bora, E. (2017). Relationship between insight and theory of mind in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 190, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.029>
- Braw, Y., Sitman, R., Sela, T., Erez, G., Bloch, Y., & Levkovitz, Y. (2012). Comparison of insight among schizophrenia and bipolar disorder patients in remission of affective and positive symptoms: Analysis and critique. *European Psychiatry*, 27(8), 612–618. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.02.002>
- Brenner, HD., Biiker, W., Miiller, J., Spichtig, L., Wiirgler, S. (1987): On autoprotective efforts of schizophrenics, neurotics and controls. *Acta Psychiatr Stand*, 75(4), 405-14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02809.x>.
- Brenner, H. D., Dencker, S. J., Goldstein, M. J., Hubbard, J. W., Keegan, D. L., Kruger, G., Kulhanek, F., Liberman, R. P., Malm, U., & Midha, K. K. (1990). Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16(4), 551–561. <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.551>
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology*, 21(1), 1–16. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>
- Brown, G.W., Birley, J.L. (1968). Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *J Health Soc Behav*, 9(3), 203-14.

- Buchanan, R., Javitt, D., Marder, S., Schooler, N., Gold, J., McMahon, R., Heresco-Levy, U., & Carpenter, W. (2007). The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): The Efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *The American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1593–1602. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06081358>
- Buchanan, R. W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D. L., Noel, J. M., Boggs, D. L., Fischer, B. A., Himelhoch, S., Fang, B., Peterson, E., Aquino, P. R., & Keller, W. (2010). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 71–93. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp116>
- Buchy, L., Ad-Dab'bagh, Y., Malla, A., Lepage, C., Bodnar, M., Joober, R., Sergerie, K., Evans, A., & Lepage, M. (2011). Cortical thickness is associated with poor insight in first-episode psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, 45(6), 781–787. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.10.016>
- Buchy, L., Ad-Dab'bagh, Y., Lepage, C., Malla, A., Joober, R., Evans, A., & Lepage, M. (2012). Symptom Attribution in first episode psychosis: A cortical thickness study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 203(1), 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.09.009>
- Buchy, L., Makowski, C., Malla, A., Joober, R., & Lepage, M. (2017). Longitudinal trajectory of clinical insight and covariation with cortical thickness in first-episode psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, 86, 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.11.008>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Buka, S.L., Tsuang, M.T., Lipsitt, L.P. (1993). Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis. A prospective study. *Arch Gen Psychiatry*, 50(2), 151-6. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820140077009>.
- Burton, C. Z., & Twamley, E. W. (2015). Neurocognitive insight, treatment utilization, and cognitive training outcomes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 161(2–3), 399–402. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.002>
- Burton, C. Z. (2016). Neurocognitive insight and objective cognitive functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 171(1-3), 131–136. <https://doi.org/doi:10.1016/j.schres.2016.01.021>
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: More than up or down. *American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2209–2215. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.12.2209>
- Cannon, T. D., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., & Hadley, T. (2000). Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: A prospective cohort study. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), 379–393. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033460>

- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and Cannon, M., Jones, P.B. & Murray, R.M., 2002. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), pp.1080–1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
- Cardno, A.G., Gottesman, I.I. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*, 97(1), 12-7.
- Carpenter, W.T., Strauss, J.S., Bartko, J.J. (1973). Flexible system for the diagnosis of schizophrenia: Report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Science* 182 (4118), 1275–1278. <https://doi.org/10.1126/science.182.4118.1275>.
- Carroll, A., Fattah, S., Clyde, Z., Coffey, I., Owens, D. G. C., & Johnstone, E. C. (1999). Correlates of insight and insight change in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35(3), 247–253. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00142-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00142-X)
- Carroll, A., Pantelis, C., & Harvey, C. (2004). Insight and hopelessness in forensic patients with schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38(3), 169–173. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1614.2004.01315.x>
- Cavelti, M., Kvrjic, S., Beck, E. M., Rüsç, N., & Vauth, R. (2012). Self-stigma and its relationship with insight, demoralization, and clinical outcome among people with schizophrenia spectrum disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 53(5), 468–479. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.08.001>
- Cella, M., Swan, S., Medin, E., Reeder, C., & Wykes, T. (2014). Metacognitive awareness of cognitive problems in schizophrenia: Exploring the role of symptoms and self-esteem. *Psychological Medicine*, 44(3), 469–476. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001189>
- Chan, R. C. K., Chen, E. Y. H., Cheung, E. F. C., Chen, R. Y. L., & Cheung, H. K. (2006). The components of executive functioning in a cohort of patients with chronic schizophrenia: A multiple single-case study design. *Schizophrenia Research*, 81(2–3), 173–189. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.08.011>
- Chan, R. C. K., Wang, Y., Ma, Z., Hong, X. hong, Yuan, Y., Yu, X., Li, Z., Shum, D., & Gong, Q. yong. (2008). Objective measures of prospective memory do not correlate with subjective complaints in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 103(1–3), 229–239. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.02.019>
- Chan, K. K. S. (2016). Associations of symptoms, neurocognition, and metacognition with insight in schizophrenia spectrum disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 65, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.09.009>
- Chan, R. C. K., Cui, H. ru, Chu, M. yi, Zhang, T. hong, Wang, Y., Wang, Y., Li, Z., Lui, S. S. Y., Wang, J. jun, & Cheung, E. F. C. (2018). Neurological soft signs precede the onset of schizophrenia: a study of individuals with schizotypy, ultra-high-risk individuals, and first-onset schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(1), 49–56. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0828-4>

- Chang, W. C., Chan, T. C. W., Chiu, S. S., Hui, C. L. M., Chan, S. K. W., Lee, E. H. M., & Chen, E. Y. H. (2015). Self-perceived cognitive functioning and its relationship with objective performance in first-episode schizophrenia: The Subjective Cognitive Impairment Scale. *Comprehensive Psychiatry*, *56*, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.10.004>
- Chapman, L.J., Chapman, J.P. (1973). *Disordered Thought in Schizophrenia*. New York: Apple-Century-Crofts.
- Chouinard, S., Stip, E., Comtois, G., Corbière, M., Bolé, P., Lecavalier, M., Stip, E., Comtois, G., Corbière, M., Bolé, P., Lecavalier, M., & Beauregard, F. (2003). Retour à l'école de jeunes patients souffrant de troubles mentaux graves: premier regard sur un projet pilote montréalais. *Sante Ment. Que.* *28*, 273–290.
- Chua, S. E., & McKenna, P. J. (1995). Schizophrenia - A brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *British Journal of Psychiatry*, *166*(MAY), 563–582. <https://doi.org/10.1192/bjp.166.5.563>
- Collins, A. A., Remington, G. J., Coulter, K., & Birkett, K. (1997). Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *27*(1), 37–44. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00075-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00075-3)
- Collins, P.Y., Patel, V., Joestl, S.S., March, D., Insel, T.R., Daar, A.S., Anderson, W., Dhansay, M.A., Phillips, A., Shurin, S., Walport, M., Ewart, W., Savill, S.J., Bordin, I.A., Costello, E.J., Durkin, M., Fairburn, C., Glass, R.I., Hall, W., Huang, Y., Hyman, S.E., Jamison, K., Kaaya, S., Kapur, S., Kleinman, A., Ogunniyi, A., Otero-Ojeda, A., Poo, M.M., Ravindranath, V., Sahakian, B.J., Saxena, S., Singer, P.A., Stein, D.J. Grand challenges in global mental health. *Nature*, *475*(7354), 27–30. <https://doi.org/10.1038/475027a>
- Cooke, M., Peters, E., Fannon, D., Anilkumar, A. P. P., Aasen, I., Kuipers, E., & Kumari, V. (2007). Insight, distress and coping styles in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *94*(1–3), 12–22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.030>
- Cooke, M. A., Fannon, D., Kuipers, E., Peters, E., Williams, S. C., & Kumari, V. (2008). Neurological basis of poor insight in psychosis: A voxel-based MRI study. *Schizophrenia Research*, *103*(1–3), 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.022>
- Cooper, J.E., Kendell, R.E., Gurland, B.J., Sharpe, L., Copeland, J.R.M. & Simon, R. (1972). *Psychiatric diagnosis in New York and London*. Maudsley Monograph, No 20. London: Oxford University Press.
- Coyle, J.T., Balu, D., Benneyworth, M., Basu, A., Roseman, A. (2010). Beyond the dopamine receptor: novel therapeutic targets for treating schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, *12*(3), 359–82. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/jcoyle>.
- Crow, T. J. (1982). Neurohumoural and Structural Changes in Schizophrenia: Two Dimensions of Pathology. *Progress in Brain Research*, *55*, 407–417. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64211-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64211-9)

- Cuesta, M. J., Peralta, V. (1994). Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, 22(4), 171-7.
- Cuesta, M.J., Peralta, V., Caro, F., Leon, J.D. (1995). Is poor insight in psychotic disorders associated with poor performance on the Wisconsin Card Sorting Test? *Am J Psychiatry*, 152(9), 1380-2. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.9.1380>.
- Cuesta, M. J., & Peralta, V. (1995). Cognitive disorders in the positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 58(3), 227–235. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(95\)02712-6](https://doi.org/10.1016/0165-1781(95)02712-6)
- Cuesta, M. J., Peralta, V., & Juan, J. A. (1996). Abnormal subjective experiences in schizophrenia: Its relationships with neuropsychological disturbances and frontal signs. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246(2), 101–105. <https://doi.org/10.1007/BF02274900>
- Cuesta, M. J., Peralta, V., & Zarzuela, A. (2000). Reappraising insight in psychosis: Multi-scale longitudinal study. *British Journal of Psychiatry*, 177(SEPT), 233–240. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.3.233>
- Cuesta, M. J., Peralta, V., Campos, M. S., & Garcia-Jalon, E. (2011). Can insight be predicted in first-episode psychosis patients? A longitudinal and hierarchical analysis of predictors in a drug-naïve sample. *Schizophrenia Research*, 130(1–3), 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.032>
- Cuesta, M. J., & Peralta, V. (2016). Going beyond classic descriptions to future phenomenology of schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 73(10), 1010–1012. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2126>
- Cuffel, B.J., Alford, J., Fischer, E.P. Owen, R.R. (1996). Awareness of illness in schizophrenia and outpatient treatment adherence. *J Nerv Ment Dis*, 184(11),653-59. <https://doi.org/10.1097/00005053-199611000-00001>
- Cunningham Owens, D.G. (1999). *A guide to the extrapyramidal side-effects of neuroleptic drugs*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Cunningham Owens, D. G., Carroll, A., Fattah, S., Clyde, Z., Coffey, I., & Johnstone, E. C. (2001). A randomized, controlled trial of a brief interventional package for schizophrenic out-patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103(5), 362–369. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2001.00132.x>
- Ćurčić-Blake, B., van der Meer, L., Pijnenborg, G. H. M., David, A. S., & Aleman, A. (2015). Insight and psychosis: Functional and anatomical brain connectivity and self-reflection in Schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 36(12), 4859–4868. <https://doi.org/10.1002/hbm.22955>

- Dale, A. M. Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage*, 9(2), 195–207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9931269>
- David, A. S. (1990). On insight and psychosis: Discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83(5), 325–329. <https://doi.org/10.1177/014107689008300517>
- David, A.S., van Os, J., Jones, P., Harvey, I., Foerster, A., & Fahy, T. (1995). Insight and Psychotic Illness. *British Journal of Psychiatry*, 167(5), 621–628. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.5.621>
- David, G.B. (1957). The pathological anatomy of the shizophrenias. In D. Richet (ed.). *Schizophrenia: Somatic aspects* (93-130). Oxford: Pergamon.
- David, A.S. (1999). "To see ourselves as others see us". Aubrey Lewis's insight. *Br J Psychiatry* 175, 210-6. <https://doi.org/10.1192/bjp.175.3.210>.
- Davis, J. M., Chen, N., & Glick, I. D. (2003). A Meta-analysis of the Efficacy of Second-Generation Antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*, 60(6), 553-64. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.553>.
- Davis, B. J., Lysaker, P. H., Salyers, M. P., & Minor, K. S. (2020). The insight paradox in schizophrenia: A meta-analysis of the relationship between clinical insight and quality of life. *Schizophrenia Research*, 223(xxxx), 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.07.017>
- De Hert, M. A. F., Simon, V., Vidovic, D., Franic, T., Wampers, M., Peuskens, J., & van Winkel, R. (2009). Evaluation of the association between insight and symptoms in a large sample of patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 24(8), 507–512. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.04.004>
- Del Ser, T., González-Montalvo, J. I., Martínez-Espinosa, S., Delgado-Villapalos, C., & Bermejo, F. (1997). Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the word accentuation test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain and Cognition*, 33(3), 343–356. <https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0877>
- DeLisi, L. E. (2008). Reviewing the “Facts about Schizophrenia”: A possible or impossible task? *Schizophrenia Research*, 102(1–3), 19–20. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.002>
- Dickerson, F. B., Boronow, J. J., Ringel, N., & Parente, F. (1997). Lack of insight among outpatients with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 48(2), 195–199. <https://doi.org/10.1176/ps.48.2.195>
- Dixon, L. B., Lehman, A. F., & Levine, J. (1995). Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 21(4), 567–577. <https://doi.org/10.1093/schbul/21.4.567>
- Dixon, M., King, S., & Steiger, H. (1998). The contribution of depression and denial towards understanding the unawareness of symptoms in schizophrenic out-patients. *British Journal of Medical Psychology*, 71(1), 85–97. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1998.tb01369.x>

- Done, D. J., Johnstone, E. C., Frith, C. D., Golding, J., Shepherd, P. M., & Crow, T. J. (1991). Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: Data from the British perinatal mortality survey sample. *British Medical Journal*, *302*(6792), 1576–1580. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6792.1576>
- Done, D.J., Crow, T.J., Johnstone, E.C., Sacker, A. (1994). Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ*, *309*(6956), 699-703. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6956.699>
- Donohoe, G., Hayden, J., Mcglade, N., O'gráda, C., Burke, T., Barry, S., Behan, C., Dinan, T. G., O'callaghan, E., Gill, M., & Corvin, A. P. (2009). Is “clinical” insight the same as “cognitive” insight in schizophrenia? *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(3), 471–475. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090559>
- Douaud, G., Smith, S., Jenkinson, M., Behrens, T., Johansen-Berg, H., Vickers, J., James, S., Voets, N., Watkins, K., Matthews, P. M., & James, A. (2007). Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*, *130*(9), 2375–2386. <https://doi.org/10.1093/brain/awm184>
- Drake, R. J., & Lewis, S. W. (2003). Insight and neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *62*(1–2), 165–173. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00382-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00382-1)
- Drake, R. J., Pickles, A., Bentall, R. P., Kinderman, P., Haddock, G., Tarrier, N., & Lewis, S. W. (2004). The evolution of insight, paranoia and depression during early schizophrenia. *Psychological Medicine*, *34*(2), 285–292. <https://doi.org/10.1017/S0033291703008821>
- Duffy, L., O'Carroll, R. (1994). Memory Impairment in Schizophrenia - A Comparison with that Observed in the Alcoholic Korsakoff Syndrome. *Psychological Medicine*, *24*(1), 155–165. <https://doi.org/10.1017/S0033291700026921>
- Durand, D., Strassnig, M., Sabbag, S., Gould, F., Twamley, E. W., Patterson, T. L., & Harvey, P. D. (2015). Factors influencing self-assessment of cognition and functioning in schizophrenia: Implications for treatment studies. *European Neuropsychopharmacology*, *25*(2), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.008>
- Edlinger, M., Baumgartner, S., Eltanaihi-furtm, N., Hummer, M., & Fleischhacker, W. W. (2005). *Second-Generation Antipsychotics*. *19*(1), 27–42. <https://doi.org/10.2165/00023210-200519010-00003>
- Ehrlich-Ben Or, S., Hasson-Ohayon, I., Feingold, D., Vahab, K., Amiaz, R., Weiser, M., & Lysaker, P. H. (2013). Meaning in life, insight and self-stigma among people with severe mental illness. *Comprehensive Psychiatry*, *54*(2), 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.07.011>
- Ellison-Wright, I., & Bullmore, E. (2009). Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *108*(1–3), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.021>

- Emami, S., Guimond, S., Mallar Chakravarty, M., & Lepage, M. (2016). Cortical thickness and low insight into symptoms in enduring schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *170*(1), 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.016>
- Endicott, J., Spitzer, R.L. (1978). A diagnostic interview: The schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, *35*(7), 837–844. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770310043002>
- Europe PMC Funders Groups. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421–7. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Erlanger, D.M., Feldman, D.J., 2002. *Headminderk Work-Readiness Cognitive Screen (WCS) Professional Manual*. Headminder, Inc. and Pan Medix, Inc., New York.
- Farias, S. T., Mungas, D., & Jagust, W. (2005). Degree of discrepancy between self and other-reported everyday functioning by cognitive status: Dementia, mild cognitive impairment, and healthy elders. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(9), 827–834. <https://doi.org/10.1002/gps.1367>
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, *15*(2), 73–95. <https://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>
- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: An updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, *12*. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>
- Flanagan, P., & Compton, M. T. (2012). A comparison of correlates of suicidal ideation prior to initial hospitalization for first-episode psychosis with prior research on correlates of suicide attempts prior to initial treatment seeking. *Early Intervention in Psychiatry*, *6*(2), 138–144. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2011.00320.x>
- Flashman, L. A., McAllister, T. W., Andreasen, N. C., & Saykin, A. J. (2000). Smaller brain size associated with unawareness of illness in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *157*(7), 1167–1169. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.7.1167>
- Flashman, L. A., McAllister, T. W., Johnson, S. C., Rich, J. H., Green, R. L., & Saykin, A. J. (2001). Specific frontal lobe subregions correlated with unawareness of illness in schizophrenia: A preliminary study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *13*(2), 255–257. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.2.255>
- Fonseca-Pedrero, E. (coord.) (2020). *Manual de tratamientos psicológicos: Adultos*. Madrid: Pirámide.
- Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, *44*(14), 2836–2845. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.017>

- Garrity, A. G., Pearlson, G. D., Mckiernan, K., Lloyd, D., Ph, D., Kiehl, K. A., Calhoun, V. D. (2007). Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164(3), 450-7. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.450>
- Gawęda, Ł., Krężołek, M., Olbryś, J., Turska, A., & Kokoszka, A. (2015). Decreasing self-reported cognitive biases and increasing clinical insight through meta-cognitive training in patients with chronic schizophrenia. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 48, 98–104. <http://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.02.002>
- Gerretsen, P., Chakravarty, M. M., Mamo, D., Menon, M., Pollock, B. G., Rajji, T. K., & Graff-Guerrero, A. (2013). Frontotemporoparietal asymmetry and lack of illness awareness in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 34(5), 1035–1043. <https://doi.org/10.1002/hbm.21490>
- Gerretsen, P., Menon, M., Mamo, D. C., Fervaha, G., Remington, G., Pollock, B. G., & Graff-Guerrero, A. (2014). Impaired insight into illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders: Resting state functional connectivity. *Schizophrenia Research*, 160(1–3), 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.015>
- Gerretsen, P., Menon, M., Chakravarty, M. M., Lerch, J. P., Mamo, D. C., Remington, G., Pollock, B. G., & Graff-Guerrero, A. (2015). Illness denial in schizophrenia spectrum disorders: A function of left hemisphere dominance. *Human Brain Mapping*, 36(1), 213–225. <https://doi.org/10.1002/hbm.22624>
- Gershon, E. S., Alliey-Rodriguez, N., & Liu, C. (2011). After GWAS: Searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 168(3), 253–256. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10091340>
- Gigante, A.D., Castel, S. (2004). Insight into schizophrenia: a comparative study between patients and family members. *Sao Paulo Med J*, 122(6), 246-51. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802004000600004>
- Gilleen, J., Greenwood, K., & David, A. S. (2011). Domains of awareness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 61–72. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq100>
- Gilleen, J., David, A., & Greenwood, K. (2016). Self-reflection and set-shifting mediate awareness in cognitively preserved schizophrenia patients. *Cognitive Neuropsychiatry*, 21(3), 185–196. <https://doi.org/10.1080/13546805.2016.1167031>
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 25(1), 60–69. <https://doi.org/10.1002/hbm.20138>

- Glahn, D. C., Laird, A. R., Ellison-Wright, I., Thelen, S. M., Robinson, J. L., Lancaster, J. L., Bullmore, E., & Fox, P. T. (2008). Meta-Analysis of Gray Matter Anomalies in Schizophrenia: Application of Anatomic Likelihood Estimation and Network Analysis. *Biological Psychiatry*, *64*(9), 774–781. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.031>
- Glenthøj, L. B., Mariegaard, L., Kristensen, T. D., Wenneberg, C., Medalia, A., & Nordentoft, M. (2020). Self-perceived cognitive impairments in psychosis ultra-high risk individuals: associations with objective cognitive deficits and functioning. *Npj Schizophrenia*, *6*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41537-020-00124-1>
- Goldberg, S.C., Klerman, G.L., Cole, J.O. (1965). Changes in Schizophrenic Psychopathology and Ward Behaviour as a Function of Phenothiazine Treatment. *Br J Psychiatry*, *111*, 120-33. <https://doi.org/10.1192/bjp.111.471.120>
- Goldberg, T. E. (1987). Further Evidence for Dementia of the Prefrontal Type in Schizophrenia? *Archives of General Psychiatry*, *44*(11), 1008. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800230088014>
- Goldberg, R.W., Green-Paden, L.D., Lehman, A.F., Gold, J.M. (2001). Correlates of insight in serious mental illness. *J Nerv Ment Dis* *189*(3), 137-45. <https://doi.org/10.1097/00005053-200103000-00001>.
- Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry*, *21*(12), 1696–1709. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.3>
- Goldstein, G. (1978). Cognitive and perceptual differences between schizophrenics and organics. *Schizophr Bull*, *4*(2), 160-85. <https://doi.org/10.1093/schbul/4.2.160>.
- Gomar, J. J., Ortiz-Gil, J., McKenna, P. J., Salvador, R., Sans-Sansa, B., Sarró, S., Guerrero, A., & Pomarol-Clotet, E. (2011). Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophrenia Research*, *128*(1–3), 175–176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.016>
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. J. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, *14*(1 I), 21–36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>
- Gottesman, I.I. (1991). *Schizophrenia genesis: The origins of madness*. New York: Freeman.
- Gould, F., McGuire, L. S., Durand, D., Sabbag, S., Larrauri, C., Patterson, T. L., Twamley, E. W., & Harvey, P. D. (2015). Self-assessment in schizophrenia: Accuracy of evaluation of cognition and everyday functioning. *Neuropsychology*, *29*(5), 675–682. <https://doi.org/10.1037/neu0000175>
- Goverover, Y., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2005). The relationship between self-awareness of neurobehavioral symptoms, cognitive functioning, and emotional symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *11*(2), 203–212. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1153oa>

- Grace, J., Malloy, P.F. (2001). Frontal systems behavior scale. Psychological Assessment Resources, Inc.
- Greenberger, C., & Serper, M. R. (2010). Examination of clinical and cognitive insight in acute schizophrenia patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(7), 465–469. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181e4f35d>
- Guerrero-Pedraza, A., McKenna, P. J., Gomar, J. J., Sarró, S., Salvador, R., Amann, B., Carrión, M. I., Landin-Romero, R., Blanch, J., & Pomarol-Clotet, E. (2012). First-episode psychosis is characterized by failure of deactivation but not by hypo- or hyperfrontality. *Psychological Medicine*, 42(1), 73–84. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001073>
- Guloksuz, S., Van Os, J. (2018). The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychological Medicine*, 48(2), 229–244. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001775>
- Gusnard, D.A., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 685–694. <https://doi.org/10.1038/35094500>
- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., Raichle, M.E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(7), 4259-64. <https://doi.org/10.1073/pnas.071043098>
- Ha, T. H., Youn, T., Ha, K. S., Rho, K. S., Lee, J. M., Kim, I. Y., Kim, S. I., & Kwon, J. S. (2004). Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 132(3), 251–260. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.05.001>
- Häfner, H., An Der Heiden, W., Behrens, S., Gattaz, W. F., Hambrecht, M., Löffler, W., Maurer, K., Munk-Jørgensen, P., Nowotny, B., Riecher-Rössler, A., & Stein, A. (1998). Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24(1), 99–113. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033317>
- Häfner, H. (2014). The Concept of Schizophrenia: From Unity to Diversity. *Advances in Psychiatry*, 1-39. <http://doi.org/10.1155/2014/929434>
- Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C. M. P., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2013). Brain volumes in schizophrenia: A meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 1129–1138. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs118>
- Hake, D. L., Hamera, E., & Rempfer, M. (2007). Self-report of cognitive functioning and learning in Schizophrenia. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 13(2), 93–100. <https://doi.org/10.1177/1078390307303111>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23 (1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>

- Harrison, P. J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122(4), 593–624. <https://doi.org/10.1093/brain/122.4.593>
- Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: On the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 40–68. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001558>
- Harvey, P.D. y Sharma, T. (2002). *Understanding and treating cognition in schizophrenia: A Clinician's Handbook*. London, UK: Martin Dunitz.
- Harvey, P. D., Serper, M.R., White, L., Parrella, M.J., McGurk, S.R., Moriarty, P.J., Bowie, C., Vadhan, N., Friedman, J., Davis, K.L. (2001). The Convergence of Neuropsychological Testing and Clinical Ratings of Cognitive Impairment in Patients With Schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 42(4), 306–313. <https://doi.org/10.1053/comp.2001.24587a>.
- Hasse-Sander, I., Gross, G., Huber, G., Peters, S., Schiitler, R. (1982): Testpsychologische Untersuchungen in Basisstadien und reinen Residualzuständen schizophrener Erkrankungen. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 231(3), 235-49. <https://doi.org/10.1007/BF00343294>
- Hasson-Ohayon, I., Kravetz, S., Meir, T., & Rozencawig, S. (2009). Insight into severe mental illness, hope, and quality of life of persons with schizophrenia and schizoaffective disorders. *Psychiatry Research*, 167(3), 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.04.019>
- Hasson-Ohayon, I. (2018). Overlap and distinction between measures of insight and self-stigma. *Psychiatry Research*, 266(April), 47–64. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.035>
- Heaton, R.K., Baade, L.E., Johnson, K.L. (1978). Neuropsychological test results associated with psychiatric disorders in adults. *Psychol Bull*, 85(1), 141-62.
- Heaton, R.K. (1981). A manual for the Wisconsin Cart Sorting Test. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426–445. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.12.3.426>
- Henriksen, M. G., & Parnas, J. (2014). Self-disorders and Schizophrenia: A Phenomenological Reappraisal of Poor Insight and Noncompliance. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 542–547. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt087>
- Hill, S. K., Ragland, J. D., Gur, R. C., Gur, R. E. (2002). Neuropsychological profiles delineate distinct profiles of schizophrenia, an interaction between memory and executive function, and uneven distribution of clinical subtypes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(6), 765–780. <https://doi.org/10.1076/jcen.24.6.765.8402>

- Hill, K., Mann, L., Laws, K. R., Stephenson, C. M. E., Nimmo-Smith, & McKenna, P. J. (2004). Hypofrontality in schizophrenia: A meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(4), 243–256. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00376.x>
- Hofer, A., Niedermayer, B., Kemmler, G., Rettenbacher, M. A., Trebo, E., Widschwendter, C. G., & Fleischhacker, W. W. (2007). Cognitive impairment in schizophrenia: Clinical ratings are not a suitable alternative to neuropsychological testing. *Schizophrenia Research*, 92(1–3), 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.023>
- Holthausen, E. A. E., Wiersma, D., Cahn, W., Kahn, R. S., Dingemans, P. M., Schene, A. H., & van den Bosch, R. J. (2007). Predictive value of cognition for different domains of outcome in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Research*, 149(1–3), 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.037>
- Homayoun, S., Nadeau-Marcotte, F., Luck, D., & Stip, E. (2011). Subjective and objective cognitive dysfunction in schizophrenia is there a link? *Frontiers in Psychology*, 2(JUL), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00148>
- Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D., & Mackay, C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2233–2245. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2233>
- Hoth, K. F., Paulsen, J. S., Moser, D. J., Tranel, D., Clark, L. A., & Bechara, A. (2007). Patients with Huntington’s disease have impaired awareness of cognitive, emotional, and functional abilities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(4), 365–376. <https://doi.org/10.1080/13803390600718958>
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-dargham, A., & Kapur, S. (2012). The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 69(8), 776–786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
- Huber, G., Gross, G. (1989). The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Prog Med* 80(12), 646-52.
- Ingvar, D. H., & Franzén, G. (1974). Abnormalities of Cerebral Blood Flow Distribution in Patients With Chronic Schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 50(4), 425–462. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1974.tb09707.x>
- Jaeger, J., Bitter, I., Czobor, P., & Volavka, J. (1990). The Measurement of Subjective Experience Schizophrenia: The Subjective Deficit Syndrome Scale. *Compr Psychiatry*, 3(3), 216–226. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(90\)90005-d](https://doi.org/10.1016/0010-440x(90)90005-d)

- Jafri, M. J., Pearlson, G. D., Stevens, M., & Calhoun, V. D. (2008). A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *NeuroImage*, 39(4), 1666–1681. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.001>
- Jauhar, S., McKenna, P. J., Radua, J., Fung, E., Salvador, R., & Laws, K. R. (2014). Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *British Journal of Psychiatry*, 204(1), 20–29. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.116285>
- Javitt, D.C., Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148(10), 1301-8. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.10.1301>.
- John, J. P., Halahalli, H. N., Vasudev, M. K., Jayakumar, P. N., & Jain, S. (2011). Regional brain activation/deactivation during word generation in schizophrenia: fMRI study. *British Journal of Psychiatry*, 198(3), 213–222. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.083501>
- Johnson, I., Kebir, O., Ben Azouz, O., Dellagi, L., Rabah, Y., & Tabbane, K. (2009). The Self-Assessment Scale of Cognitive Complaints in Schizophrenia: A validation study in Tunisian population. *BMC Psychiatry*, 9, 66. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-66>
- Johnson, S., Orrell, M. (1995). Insight and psychosis: a social perspective. *Psychol Med*, 25(3), 515-20. <https://doi.org/10.1017/s0033291700033432>.
- Johnson, I., Tabbane, K., Dellagi, L., & Kebir, O. (2011). Self-perceived cognitive functioning does not correlate with objective measures of cognition in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 52(6), 688–692. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.12.008>
- Johnstone, E. C., Frith, C. D., Crow, T. J., Husband, J., & Kreel, L. (1976). Cerebral Ventricular Size and Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia. *The Lancet*, 308(7992), 924–926. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)90890-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)90890-4)
- Johnstone, M., Thomson, P. A., Hall, J., McIntosh, A. M., Lawrie, S. M., & Porteous, D. J. (2011). DISC1 in schizophrenia: Genetic mouse models and human genomic imaging. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 14–20. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq135>
- Jones, P., Murray, R., Rodgers, B., & Marmot, M. (1994). Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *The Lancet*, 344(8934), 1398–1402. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90569-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90569-X)
- Jones, P.B., Rantakallio, P., Hartikainen, A.L., Isohanni, M., Sipila, P. (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry*, 155(3), 355-64. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.3.355>.
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., Van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(November). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>

- Kanaan, R. A. A., Kim, J. S., Kaufmann, W. E., Pearlson, G. D., Barker, G. J., & McGuire, P. K. (2005). Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *58*(12), 921–929. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.015>
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, *45*(9): 789-96. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Kane, J.M., Correll, C.U. (2010). Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, *12*(3): 345-57. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/jkane>
- Kay SR, A. Fiszbein L, Opler A. (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bulletin*, *13*(2), 261-276.
- Keefe, R. S. E., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M., Poe, M. P., & Coughenour, L. (2004). *The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery*. *68*, 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.011>
- Keefe, R. S. E., Poe, M., Walker, T. M., Kang, J. W., & Harvey, P. D. (2006). The schizophrenia cognition rating scale: An interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *American Journal of Psychiatry*, *163*(3), 426–432. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.426>
- Kemp, R., David, A. (1997). Insight and compliance. In: Blackwell, B. (Ed.), *Treatment Compliance and the Therapeutic Alliance in Serious Mental Illness* (61-84). Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- Kenny, J. T., Meltzer, H. Y. (1991). Attention and higher cortical functions in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *3*(3), 269–275. <https://doi.org/10.1176/jnp.3.3.269>
- Keshavan, M. S., Rabinowitz, J., Desmedt, G., Harvey, P. D., & Schooler, N. (2004). Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, *70*(2–3), 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.11.007>
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008. Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia Research*, *106*(2–3), 89–107. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.020>
- Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., Jones, P. B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *132*(2–3), 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.017>
- King, D.J. (1990). The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *Br J Psychiatry*, *157*, 799-811. <https://doi.org/10.1192/bjp.157.6.799>.

- Kircher, T., David, A.S. (2003). Self-consciousness: an integrative approach from philosophy, psychopathology and the neurosciences. In T. Kircher and A.S.David (Eds.), *The Self in Neuroscience and Psychiatry*, 445-474. Cambridge: Cambridge University Press.
- Koren, D., Seidman, L. J., Poyurovsky, M., Goldsmith, M., Viksman, P., Zichel, S., & Klein, E. (2004). The neuropsychological basis of insight in first-episode schizophrenia: A pilot metacognitive study. *Schizophrenia Research*, 70(2–3), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.02.004>
- Koren, D., Viksman, P., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2013). The nature and evolution of insight in schizophrenia: A multi-informant longitudinal study of first-episode versus chronic patients. *Schizophrenia Research*, 151(1–3), 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.013>
- Kraepelin, E. (1896). Dementia praecox. Trans in J. Cutting and M. Sheperd (Eds.) (1987), *The clinical roots of the schizophrenia concept*, pp. 13-24. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kraepelin, E. (1907). *Clinical psychiatry*. Trans. A.R.Diefendorf (Ed.) (1915) (7th Ed.). New York: McMillan.
- Kraepelin, E. (1913). *Dementia praecox and paraphrenia*. Trans. R.M. Barclay. Edinburgh: Livingstone.
- Krug, A., Stein, F., Kircher, T. (2020). Cognitive disorders in schizophrenia. *Nervenarzt*, 91(1), 2-9. <https://doi.org/10.1007/s00115-019-00809-8>.
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., Park, H. J., Maier, S., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Shenton, M. E. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 41(1–2), 15–30. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.05.005>
- Kurtz, M. M., & Tolman, A. (2011). Neurocognition, insight into illness and subjective quality-of-life in schizophrenia: What is their relationship? *Schizophrenia Research*, 127(1–3), 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.004>
- Kyriakopoulos, M., Bargiotas, T., Barker, G. J., & Frangou, S. (2008). Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *European Psychiatry*, 23(4), 255–273. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.12.004>
- Lally, J., & MacCabe, J. H. (2015). Antipsychotic medication in schizophrenia: A review. *British Medical Bulletin*, 114(1), 169–179. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>
- Lalova, M., Baylé, F., Grillon, M. L., Houet, L., Moreau, E., Rouam, F., Cacot, P., & Piolino, P. (2013). Mechanisms of insight in schizophrenia and impact of cognitive remediation therapy. *Comprehensive Psychiatry*, 54(4), 369–380. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.10.005>

- Lam, K.C.K., Ho, C.P.S., Wa, J.C., Chan, S.M.Y., Yam, K.K.N., Yeung, O.S.F., Wong, W.C.H., Balzan, R.P. (2015). Metacognitive training (MCT) for schizophrenia improves cognitive insight: A randomized controlled trial in a Chinese sample with schizophrenia spectrum disorders. *Behaviour Research and Therapy*, *64*, 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.11.008>.
- Langdon, R., & Ward, P. (2009). Taking the perspective of the other contributes to awareness of illness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(5), 1003–1011. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn039>
- Larabi, D. (2020). *Insight in the brain: a multimodal approach investigating insight in individuals with a psychotic disorder and healthy individuals*. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.118152005>
- Larøi, F., Fannemel, M., Rønneberg, U., Flekkøy, K., Opjordsmoen, S., Dullerud, R., & Haakonsen, M. (2000). Unawareness of illness in chronic schizophrenia and its relationship to structural brain measures and neuropsychological tests. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *100*(1), 49–58. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(00\)00063-9](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(00)00063-9)
- Laws, K. R., Darlington, N., Kondel, T. K., McKenna, P. J., & Jauhar, S. (2018). Cognitive Behavioural Therapy for schizophrenia - outcomes for functioning, distress and quality of life: A meta-analysis. *BMC Psychology*, *6*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40359-018-0243-2>
- Lecardeur, L., Briand, C., Prouteau, A., Lalonde, P., Nicole, L., Lesage, A., & Stip, E. (2009). Preserved awareness of their cognitive deficits in patients with schizophrenia: Convergent validity of the SSTICS. *Schizophrenia Research*, *107*(2–3), 303–306. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.09.003>
- Leucht, S., Kissling, W., & Davis, J. M. (2009). Second-generation antipsychotics for schizophrenia: Can we resolve the conflict? *Psychological Medicine*, *39*(10), 1591–1602. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005455>
- Lewis, L. (2004). Mourning, insight, and reduction of suicide risk in schizophrenia. *Bull Menninger Clin* *68*(3), 231–244. <https://doi.org/10.1521/bumc.68.3.231.40405>.
- Lewis, D.A. (2009). Neuroplasticity of excitatory and inhibitory cortical circuits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, *11*(3), 269–80. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.3/dalewis>
- Lewis, D. A., Curley, A. A., Glausier, J. R., & Volk, D. W. (2012). Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, *35*(1), 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.10.004>
- Lieberman, J. A. (1999). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry*, *46*(6), 729–739. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00147-X)
- Liddle, P., F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, *151*, 145–151. <https://doi.org/10.1192/bjp.151.2.145>

- Liddle, P. F., Ngan, E. T. C., Duffield, G., Kho, K., & Warren, A. J. (2002). Signs and Symptoms of Psychotic Illness (SSPI): A rating scale. *British Journal of Psychiatry*, *180*(JAN.), 45–50. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.1.45>
- Lincoln, T. M., Lüllmann, E., & Rief, W. (2007). Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(6), 1324–1342. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm002>
- Lopez-Morinigo, J. D., Ajnakina, O., Martínez, A. S. E., Escobedo-Aedo, P. J., Ruiz-Ruano, V. G., Sánchez-Alonso, S., Mata-Iturralde, L., Muñoz-Lorenzo, L., Ochoa, S., Baca-García, E., & David, A. S. (2020). Can metacognitive interventions improve insight in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *50*(14), 2289–2301. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003384>
- Lynch, D., Laws, K. R., & McKenna, P. J. (2010). Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: Does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychological Medicine*, *40*(1), 9–24. <https://doi.org/10.1017/S003329170900590X>
- Lysaker, P. H., Bryson, G. J., Lancaster, R. S., Evans, J. D., & Bell, M. D. (2002). Insight in schizophrenia: Associations with executive function and coping style. *Schizophrenia Research*, *59*(1), 41–47. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00383-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00383-8)
- Lysaker, P. H., Clements, C. A., Plascak-Hallberg, C. D., Knipscheer, S. J., & Wright, D. E. (2002). Insight and personal narratives of illness in schizophrenia. *Psychiatry*, *65*(3), 197–206. <https://doi.org/10.1521/psyc.65.3.197.20174>
- Lysaker, P. H., Lancaster, R. S., Davis, L. W., & Clements, C. A. (2003). Patterns of neurocognitive deficits and unawareness of illness in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *191*(1), 38–44. <https://doi.org/10.1097/00005053-200301000-00007>
- Lysaker, P. H., Carcione, A., Dimaggio, G., Johannesen, J. K., Nicolò, G., Procacci, M., & Semerari, A. (2005). Metacognition amidst narratives of self and illness in schizophrenia: Associations with neurocognition, symptoms, insight and quality of life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*(1), 64–71. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00514.x>
- Lysaker, P. H., France, C. M., Hunter, N. L., & Davis, L. W. (2005). Personal narratives of illness in schizophrenia: Associations with neurocognition and symptoms. *Psychiatry*, *68*(2), 140–151. <https://doi.org/10.1521/psyc.2005.68.2.140>
- Lysaker, P. H., Roe, D., & Yanos, P. T. (2007). Toward understanding the insight paradox: Internalized stigma moderates the association between insight and social functioning, hope, and self-esteem among people with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(1), 192–199. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl016>
- Lysaker, P. H., Buck, K. D., Salvatore, G., Popolo, R., & Dimaggio, G. (2009). Lack of awareness of illness in schizophrenia: Conceptualizations, correlates and treatment approaches. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *9*(7), 1035–43. <https://doi.org/10.1586/ern.09.55>

- Lysaker, P. H., Shea, A. M., Buck, K. D., Dimaggio, G., Nicolò, G., Procacci, M., Salvatore, G., & Rand, K. L. (2010). Metacognition as a mediator of the effects of impairments in neurocognition on social function in schizophrenia spectrum disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(5), 405–413. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01554.x>
- Lysaker, P. H., Dimaggio, G., Buck, K. D., Callaway, S. S., Salvatore, G., Carcione, A., Nicolò, G., & Stanghellini, G. (2011). Poor insight in schizophrenia : links between different forms of metacognition with awareness of symptoms , treatment need , and consequences of illness. *Comprehensive Psychiatry*, 52(3), 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.07.007>
- Lysaker, P. H., Vohs, J., Hillis, J. D., Kukla, M., Popolo, R., Salvatore, G., & Dimaggio, G. (2013). Poor insight into schizophrenia: Contributing factors, consequences and emerging treatment approaches. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(7), 785–793. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.811150>
- Lysaker, P. H., & Klion, R. E. (2018). *Recovery, meaning-making, and severe mental illness: A comprehensive guide to metacognitive reflection and insight therapy*. New York, NY: Routledge, Taylor & Francis Group.
- Lysaker, P. H., Pattison, M. L., Leonhardt, B. L., Phelps, S., & Vohs, J. L. (2018). Insight in schizophrenia spectrum disorders: relationship with behavior, mood and perceived quality of life, underlying causes and emerging treatments. *World Psychiatry*, 17(1), 12–23. <https://doi.org/10.1002/wps.20508>
- Macher, J.P. (2010) Schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 12(3): 265.
- Malec, J. (1978). Neuropsychological assessment of schizophrenia versus brain damage: a review. *J Nerv Ment Dis*, 166 (77), 507-16. <https://doi.org/10.1097/00005053-197807000-00006>.
- Malla, A., Payne, J. (2005). First-episode psychosis: Psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 650–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi031>
- Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangaraj, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., & Warach, S. (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biological Psychiatry*, 45(9), 1128–1137. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00318-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00318-7)
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: Reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60(2–3), 285–298. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00294-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00294-3)
- Marks, K. A., Fastenau, P. S., Lysaker, P. H., & Bond, G. R. (2000). Self-Appraisal of Illness Questionnaire (SAIQ): Relationship to researcher-rated insight and neuropsychological function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 45(3), 203–211. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00208-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00208-X)

- Marková, I. S., & Berrios, G. E. (1992). The assessment of insight in clinical psychiatry: a new scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86(2), 159–164. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1992.tb03245.x>
- Marková, I. S., & Berrios, G. E. (2001). The “object” of insight assessment: Relationship to insight “structure.” *Psychopathology*, 34(5), 245–252. <https://doi.org/10.1159/000049317>
- Mayer-Gross, W. (1920). Ueber die Stellungnahme zur abgelaufenen akuten Psychose. Eine Studie über verständliche Zusammenhänge in der Schizophrenie. *Z. Gesamte Neurol. Psychiatr.* 60, 160–212
- McEvoy, J. P., Aland, J., Wilson, W. H., Guy, W., & Hawkins, L. (1981). Measuring chronic schizophrenic patients’ attitudes toward their illness and treatment. *Hospital and Community Psychiatry*, 32(12), 856–858. <https://doi.org/10.1176/ps.32.12.856>
- McEvoy, J. P., Joy Apperson, L., Appelbaum, P. S., Ortlip, P., Brecosky, J., Hammill, K., Geller, J. L., & Roth, L. (1989). Insight in schizophrenia. Its relationship to acute psychopathology. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 177(1), 43–47. <https://doi.org/10.1097/00005053-198901000-00007>
- McEvoy, J. P., Johnson, J., Perkins, D., Lieberman, J. A., Hamer, R. M., Keefe, R. S. E., Tohen, M., Glick, I. D., & Sharma, T. (2006). Insight in first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 36(10), 1385–1393. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007793>
- McFarland, J., Cannon, D. M., Schmidt, H., Ahmed, M., Hehir, S., Emsell, L., Barker, G., McCarthy, P., Elliott, M. A., & McDonald, C. (2013). Association of grey matter volume deviation with insight impairment in first-episode affective and non-affective psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(2), 133–141. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0333-8>
- McGlashan, T.H., Carpenter, W.T.Jr. (1976). Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 33(2), 231–239.
- McGlynn, S. M., & Schacter, D. L. (1989). Unawareness of deficits in neuropsychological syndromes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(2), 143–205. <https://doi.org/10.1080/01688638908400882>
- McKenna, P.J. (2007). *Schizophrenia and Related Syndromes*. (2nd Edition). Hove; New York: Routledge: Taylor & Francis Group.
- Mckenna, P.J., Oh, T.M. (2005). Thought disorder as a dysexecutive phenomenon. In *Schizophrenic Speech* (123-45). Cambridge, U.K.: Cambridge University Press.
- Medalia, A., & Lim, R. W. (2004). Self-awareness of cognitive functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 71(2–3), 331–338. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.003>

- Medalia, A., & Thysen, J. (2008). Insight into neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1221–1230. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm144>
- Medalia, A., Thysen, J., & Freilich, B. (2008). Do people with schizophrenia who have objective cognitive impairment identify cognitive deficits on a self report measure? *Schizophrenia Research*, 105(1–3), 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.007>
- Medalia, A., & Thysen, J. (2010). A comparison of insight into clinical symptoms versus insight into neuro-cognitive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 118(1–3), 134–139. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.027>
- Michon, A., Deweer, B., Pillon, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57(7), 805–809. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.7.805>
- Middleton, L. S., Denney, D. R., Lynch, S. G., & Parmenter, B. (2006). The relationship between perceived and objective cognitive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(5), 487–494. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.06.008>
- Milanovic, S. M., Thermenos, H. W., Goldstein, J. M., Brown, A., Gabrieli, S. W., Makris, N., Tsuang, M. T., Buka, S. L., & Seidman, L. J. (2011). Medial prefrontal cortical activation during working memory differentiates schizophrenia and bipolar psychotic patients: A pilot fMRI study. *Schizophrenia Research*, 129(2–3), 208–210. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.025>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *BPS*, 70(7), 663–671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Mingoia, G., Wagner, G., Langbein, K., Maitra, R., Smesny, S., Dietzek, M., Burmeister, H. P., Reichenbach, J. R., Schlösser, R. G. M., Gaser, C., Sauer, H., & Nenadic, I. (2012). Default mode network activity in schizophrenia studied at resting state using probabilistic ICA. *Schizophrenia Research*, 138(2–3), 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.036>
- Mingrone, C., Rocca, P., Castagna, F., Montemagni, C., Sigaudò, M., Scalese, M., Rocca, G., & Bogetto, F. (2013). Insight in stable schizophrenia: Relations with psychopathology and cognition. *Comprehensive Psychiatry*, 54(5), 484–492. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.12.014>
- Mintz, A. R., Dobson, K. S., & Romney, D. M. (2003). Insight in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 61(1), 75–88. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00316-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00316-X)
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(8), 811–822. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.91>
- Misdrahi, D., Denard, S., Swendsen, J., Jaussent, I., Courtet, P., Psychiatrie, P. De, Perrens, C. H. C., Umr, C., & Bordeaux, U. (2014). *Depression in schizophrenia: The influence of the different dimensions of insight*. 216, 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.01.039>

- Moore, O., Cassidy, E., Carr, A., & Callaghan, E. O. (1999). Unawareness of illness and its relationship with depression and self-deception in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, *14*(5), 264-9. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(99\)00172-8](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(99)00172-8).
- Moore T.H.M., Zammit, S., Lingford-Hughes A., Barnes, T.R.E., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370(9584), 319-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3)
- Morgan, K.D., David, A. (2004). Neuropsychological studies of insight in patients with psychotic disorders. In X. Amador, A. David (Eds.), *Insight and Psychosis* (177–196). Oxford University Press.
- Morgan, K. D., Dazzan, P., Morgan, C., Lappin, J., Hutchinson, G., Suckling, J., Fearon, P., Jones, P. B., Leff, J., Murray, R. M., & David, A. S. (2010). Insight, grey matter and cognitive function in first-onset psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *197*(2), 141–148. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070888>
- Moritz, S., Ferahli, S., & Naber, D. (2004). Memory and attention performance in psychiatric patients: Lack of correspondence between clinician-rated and patient-rated functioning with neuropsychological test results. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(4), 623–633. <https://doi.org/10.1017/S1355617704104153>
- Moritz, S., & Woodward, T. S. (2007). Metacognitive training for schizophrenia patients (MCT): A pilot study on feasibility, treatment adherence, and subjective efficacy. *German Journal of Psychiatry*, *10*(3), 69–78.
- Mortimer, A. M. (1997). Cognitive function in schizophrenia - Do neuroleptics make a difference? *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *56*(4), 789–795. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(96\)00425-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(96)00425-X)
- Mueser, K. T., McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *Lancet*, *363*(9426), 2063–2072. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16458-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16458-1)
- Nair, A., Claire, E., Aleman, A., & David, A. S. (2014). Relationship between cognition , clinical and cognitive insight in psychotic disorders : A review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *152*(1), 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.033>
- Newman, S., Klinger, L., Venn, G., Smith, P., Harrison, M., & Treasure, T. (1989). Subjective reports of cognition in relation to assessed cognitive performance following coronary artery bypass surgery. *Journal of Psychosomatic Research*, *33*(2), 227–233. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(89\)90050-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(89)90050-0)
- Ochoa, S., López-Carrilero, R., Barrigón, M. L., Pousa, E., Barajas, A., Lorente-Rovira, E., González-Higueras, F., Grasa, E., Ruiz-Delgado, I., Cid, J., Birulés, I., Esteban-Pinos, I., Casañas, R., Luengo, A., Torres-Hernández, P., Corripio, I., Montes-Gámez, M., Beltran, M., De Apraiz, A., ... Moritz, S. (2017). Randomized control trial to assess the efficacy of metacognitive training compared with a psycho-educational group in people with a recent-onset psychosis. *Psychological Medicine*, *47*(9), 1573–1584. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003421>

- O’Keeffe, F. M., Murray, B., Coen, R. F., Dockree, P. M., Bellgrove, M. A., Garavan, H., Lynch, T., & Robertson, I. H. (2007). Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Brain*, *130*(3), 753–764. <https://doi.org/10.1093/brain/awl367>
- O’Leary, D. S., Flaum, M., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *12*(1), 4–15. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.1.4>
- Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A. M., Wood, S. J., Bullmore, E., & Lawrie, S. M. (2011). Are there progressive brain changes in schizophrenia? a meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biological Psychiatry*, *70*(1), 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.032>
- Ornstein, T. J., Sahakian, B. J., & McKenna, P. J. (2008). Memory and executive impairment in schizophrenia: Comparison with frontal and temporal brain damage. *Psychological Medicine*, *38*(6), 833–842. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001468>
- Osatuke, K., Ciesla, J., Kasckow, J. W., Zisook, S., & Mohamed, S. (2008). Insight in schizophrenia: a review of etiological models and supporting research. *Comprehensive Psychiatry*, *49*(1), 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.08.001>
- Ouzir, M., Azorin, J. M., Adida, M., Boussaoud, D., & Battas, O. (2012). Insight in schizophrenia: From conceptualization to neuroscience. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *66*(3), 167–179. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2012.02325.x>
- Owen, F., Cross, A.J., Crow, T.J., Longden, A., Poulter, M., Riley, G.J. (1978). Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet*, *2*(8083), 223-6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)91740-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)91740-3).
- Palaniyappan, L., Mallikarjun, P., Joseph, V., & Liddle, P. F. (2011). Appreciating symptoms and deficits in schizophrenia: Right posterior insula and poor insight. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *35*(2), 523–527. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.12.008>
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J.S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M.J., Zisook, S., Jeste, D.V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, *11*(3), 437–446. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.11.3.437>
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychology Review*, *19*(3), 365–384. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9109-y>
- Parellada, M., Fraguas, D., Bombín, I., Otero, S., Castro-Fornieles, J., Baeza, I., Gonzalez-Pinto, A., Graell, M., Soutullo, C., Paya, B., & Arango, C. (2009). Insight correlates in child- and adolescent-onset first episodes of psychosis: Results from the CAFEPS study. *Psychological Medicine*, *39*(9), 1433–1445. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004868>

- Parellada, M., Boada, L., Fraguas, D., Reig, S., Castro-Fornieles, J., Moreno, D., Gonzalez-Pinto, A., Otero, S., Rapado-Castro, M., Graell, M., Baeza, I., & Arango, C. (2011). Trait and state attributes of insight in first episodes of early-onset schizophrenia and other psychoses: A 2-year longitudinal study. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 38–51. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq109>
- Perkins, R. E., Moodley, P. (1993). Perception of problems in psychiatric inpatients: denial, race and service usage. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 28(4), 189–193. <https://doi.org/10.1007/BF00797322>
- Pia, L., Neppi-modona, M., Ricci, R., Berti, A., Psicologia, D., & Cognitiva, S. (2004). The anatomy of anosognosia for hemiplegia: a meta-analysis. *Cortex*, 40(2), 367-77. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70131-x](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70131-x)
- Pia, L., & Tamietto, M. (2006). Unawareness in schizophrenia: Neuropsychological and neuroanatomical findings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60(5), 531–537. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2006.01576.x>
- Pijnenborg, G. H. M., Van der Gaag, M., Bockting, C. L. H., Van der Meer, L., & Aleman, A. (2011). REFLEX, a social-cognitive group treatment to improve insight in schizophrenia: Study protocol of a multi-center RCT. *BMC Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-161>
- Pijnenborg, G. H. M., Donkersgoed, R. J. M. Van, David, A. S., & Aleman, A. (2013). Changes in insight during treatment for psychotic disorders : A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 144(1–3), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.018>
- Pijnenborg, G. H. M., de Vos, A. E., Timmerman, M. E., Van der Gaag, M., Sportel, B. E., Arends, J., Koopmans, E. M., Van der Meer, L., & Aleman, A. (2019). Social cognitive group treatment for impaired insight in psychosis: A multicenter randomized controlled trial. *Schizophrenia Research*, 206(xxxx), 362–369. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.10.018>
- Pijnenborg, G. H. M., Larabi, D. I., Xu, P., Hasson-Ohayon, I., de Vos, A. E., Ćurčić-Blake, B., Aleman, A., & Van der Meer, L. (2020). Brain areas associated with clinical and cognitive insight in psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 116, 301–336. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.022>
- Poletti, S., Anselmetti, S., Riccaboni, R., Bosia, M., Buonocore, M., Smeraldi, E., & Cavallaro, R. (2012). Self-awareness of cognitive functioning in schizophrenia: Patients and their relatives. *Psychiatry Research*, 198(2), 207–211. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.040>
- Pomarol-Clotet, E., Honey, G. D., Murray, G. K., Corlett, P. R., Absalom, A. R., Lee, M., McKenna, P. J., Bullmore, E. T., & Fletcher, P. C. (2006). Psychological effects of ketamine in healthy volunteers: Phenomenological study. *British Journal of Psychiatry*, 189(AUG.), 173–179. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.015263>
- Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J., Vila, F., Martínez, Á., Guerrero, A., Ortiz-Gil, J., Sans-Sansa, B., Capdevila, A., Cebamanos, J. M., & McKenna, P. J. (2008). Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: Dysfunction of the default mode network? *Psychological Medicine*, 38(8), 1185–1193. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003565>

- Potvin, S., Briand, C., Prouteau, A., Bouchard, R. H., Lipp, O., Lalonde, P., Nicole, L., Lesage, A., & Stip, E. (2005). CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *Brain and Cognition*, 59(1), 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.04.002>
- Potvin, S., Pelletier, J., & Stip, E. (2014). La conscience des déficits neurocognitifs dans la schizophrénie : une méta-analyse. *Santé Mentale Au Québec*, 39(2), 183–200. <https://doi.org/10.7202/1027839ar>
- Potvin, S., Aubin, G., & Stip, E. (2017). L’insight neurocognitif dans la schizophrénie. *Encephale*, 43(1), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.01.002>
- Pouget, J.G., Han, B., Wu, Y., Mignot, E., Ollila, H.M., Barker, J., Spain, S., Dand, N., Trembath, R., Martin, J., Mayes, M.D., Bossini-Castillo, L., López-Isac, E., Jin, Y., Santorico, S.A., Spritz, R.A., Hakonarson, H., Polychronakos, C., Raychaudhuri, S., Knight, J. (2019). Cross-disorder analysis of schizophrenia and 19 immune-mediated diseases identifies shared genetic risk. *Hum Mol Genet*, 28(20), 3498-3513. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz145>.
- Prigatano, G. P. (1996). Neuropsychological Rehabilitation After Brain Injury: Scientific and Professional Issues. *J Clin Psychol Med Settings* 3(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/BF01989285>.
- Prouteau, A., Verdoux, H., Briand, C., Alain, L., Lalonde, P., Nicole, L., Reinhartz, D., & Stip, E. (2004). Self-assessed cognitive dysfunction and objective performance in outpatients with schizophrenia participating in a rehabilitation program. *Schizophrenia Research*, 69(1), 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.08.011>
- Prouteau, A., Atzeni, T., Tastet, H., Bergua, V., Destailats, J. M., & Verdoux, H. (2015). Neurocognitive insight and executive functioning in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 20(1), 64–71. <https://doi.org/10.1080/13546805.2014.973486>
- Prouteau, A., Roux, S., Destailats, J. M., & Bergua, V. (2017). Profiles of relationships between subjective and objective cognition in schizophrenia: Associations with quality of life, stigmatization, and mood factors. *Journal of Cognitive Education and Psychology*, 16(1), 64–76. <https://doi.org/10.1891/1945-8959.16.1.64>
- Pyne, J.M., Bean, D., Sullivan, G. (2001). Characteristics of patients with schizophrenia who do not believe they are mentally ill. *J Nerv Ment Dis* 189(3), 146-53. <https://doi.org/10.1097/00005053-200103000-00002>.
- Quattrone, D., Forti, M. Di, Gayer-anderson, C., Ferraro, L., Jongsma, H. E., Tripoli, G., Cascia, C. La, Barbera, D. La, Tarricone, I., Berardi, D., Szöke, A., Menezes, P. R., Selten, J., Group, E. W. P., Donovan, M. C. O., Sham, P. C., Vassos, E., & Rutten, B. P. F. (2018). Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. *Psychol Med*, 49(8), 1378-1391. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002131>
- Raffard, S., Lebrun, C., Bayard, S., Macgregor, A., & Capdevielle, D. (2020). Self-Awareness Deficits of Cognitive Impairment in Individuals With Schizophrenia. Really? *Frontiers in Psychiatry*, 11(July), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00731>

- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2): 676-82.
<https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raij, T. T., Riekkki, T. J. J., & Hari, R. (2012). Association of poor insight in schizophrenia with structure and function of cortical midline structures and frontopolar cortex. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.011>
- Rathod, S., & Turkington, D. (2005). Cognitive-behaviour therapy for schizophrenia: A review. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(2), 159-163. <https://doi.org/10.1097/00001504-200503000-00009>
- Reichenberg, A. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 12(3), 383-92.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/reichenberg>
- Rico, B., & Marín, O. (2011). Neuregulin signaling, cortical circuitry development and schizophrenia. *Current Opinion in Genetics and Development*, 21(3), 262-270.
<https://doi.org/10.1016/j.gde.2010.12.010>
- Robbins, T.W., Sahakian, B.J. (1994). Computer methods of assessment of cognitive function. In J.R.M. Copeland, M.T. Abou-Saleh, D.G. Blazer (Eds.), *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry* (205-209). John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK.
- Roe, D., & Kravetz, S. (2003). Different ways of being aware of a psychiatric disability: A multifunctional narrative approach to insight into mental disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 191(7), 417-424. <https://doi.org/10.1097/01.NMD.0000081645.31919.6B>
- Roe, D., Hasson-Ohayon, I., Kravetz, S., Yanos, P. T., & Lysaker, P. H. (2008). Call it a monster for lack of anything else: Narrative insight in psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 196(12), 859-865. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31818ec6e7>
- Rossell, S. L., Coakes, J., Shapleske, J., Woodruff, P. W. R., & David, A. S. (2003). Insight: Its relationship with cognitive function, brain volume and symptoms in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 33(1), 111-119. <https://doi.org/10.1017/S0033291702006803>
- Ruiz, A. I., Pousa, E., Crosas, J. M., & Cuppa, S. (2008). Adaptación al español de la escala de valoración de la no conciencia de trastorno mental (SUMD). *Actas Esp Psiquiatr*, 36 (2), 111-119.
- Salgado-Pineda, P., Fakra, E., Delaveau, P., McKenna, P. J., Pomarol-Clotet, E., & Blin, O. (2011). Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 101-109.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.027>
- Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J. J., Ortiz-Gil, J., Vila, F., Capdevila, A., Bullmore, E., McKenna, P. J., & Pomarol-Clotet, E. (2010). Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 31(12), 2003-2014.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20993>

- Sanjuán, J., Aguilar, E. J., Olivares, J. M., Ros, S., Montejo, A. L., Mayoral, F., Gonzalez-Torres, M. A., & Bousoño, M. (2006). Subjective perception of cognitive deficit in psychotic patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 194(1), 58–60. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000195308.62107.31>
- Sanz, M., Constable, G., Lopez-Ibor, I., Kemp, R., & David, A. S. (1998). A comparative study of insight scales and their relationship to psychopathological and clinical variables. *Psychological Medicine*, 28(2), 437–446. <https://doi.org/10.1017/S0033291797006296>
- Sapara, A., Cooke, M., Fannon, D., Francis, A., Buchanan, R. W., Anilkumar, A. P. P., Barkataki, I., Aasen, I., Kuipers, E., & Kumari, V. (2007). Prefrontal cortex and insight in schizophrenia: A volumetric MRI study. *Schizophrenia Research*, 89(1–3), 22–34. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.016>
- Sapara, A., Ffytche, D. H., Cooke, M. A., Williams, S. C., & Kumari, V. (2016). Voxel-based magnetic resonance imaging investigation of poor and preserved clinical insight in people with schizophrenia. *World Journal of Psychiatry*, 6(3), 311. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i3.311>
- Saperstein, A. M., Thysen, J., & Medalia, A. (2012). The Measure of Insight into Cognition: Reliability and validity of clinician-rated and self-report scales of neurocognitive insight for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 134(1), 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.10.002>
- Saperstein, A. M., Lynch, D. A., Qian, M., & Medalia, A. (2020). How does awareness of cognitive impairment impact motivation and treatment outcomes during cognitive remediation for schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 218, 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.02.014>
- Saravanan, B., Jacob, K. S., Prince, M., Bhugra, D., & David, A. S. (2004). Culture and insight revisited. *British Journal of Psychiatry*, 184(FEB.), 107–109. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.2.107>
- Saravanan, B., David, A., Bhugra, D., Prince, M., & Jacob, K. S. (2005). Insight in people with psychosis: The influence of culture. *International Review of Psychiatry*, 17(2), 83–87. <https://doi.org/10.1080/09540260500073596>
- Sawrie, S. M., Martin, R. C., Kuzniecky, R., Faught, E., Morawetz, R., Jamil, F., Viikinsalo, M., Gilliam, F. (1999). Subjective versus objective memory change after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*, 53(7), 1511–1511. <http://doi.org/10.1212/WNL.53.7.1511>
- Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S.M., Kester, D.B., Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48(7), 618–24. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810310036007>
- Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P., Gur, R.C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51(2), 124–31. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020048005>

- Schennach, R., Meyer, S., Seemüller, F., Jäger, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L. G., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M. R., Rütger, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Möller, H. J., & Riedel, M. (2012). Insight in schizophrenia-course and predictors during the acute treatment phase of patients suffering from a schizophrenia spectrum disorder. *European Psychiatry*, 27(8), 625–633. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.01.001>
- Schmidt, M. J., & Mirnics, K. (2015). Neurodevelopment, GABA system dysfunction, and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 190–206. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.95>
- Schneider, K. (1958). *Clinical Psychopathology* (5th edn) (trans. M.W. Hamilton, 1959). New York: Grune & Stratton.
- Schneider, F. C., Royer, A., Gosselin, A., Pellet, J., Barral, F. G., Laurent, B., Brouillet, D., & Lang, F. (2011). Modulation of the default mode network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 125(2–3), 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.013>
- Selten, J.-P., van den Bosch, R. J., & Sijben, A. E. S. (1998). The subjective experience of negative symptoms. *Insight and Psychiatry*, 34(3), 78–90. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(93\)90047-8](https://doi.org/10.1016/0010-440x(93)90047-8)
- Selvaraj, S., Arnone, D., Cappai, A., & Howes, O. (2014). Alterations in the serotonin system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, 45, 233–245. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.005>
- Sellwood, W., Morrison, A. P., Beck, R., Heffernan, S., Law, H., & Bentall, R. P. (2013). Subjective cognitive complaints in schizophrenia: Relation to antipsychotic medication dose, actual cognitive performance, insight and symptoms. *PLoS ONE*, 8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083774>
- Sevy, S., Nathanson, K., Visweswaraiyah, H., & Amador, X. (2004). *The Relationship Between Insight and Symptoms in Schizophrenia*. 45(1), 16–19. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2003.09.002>
- Shad, M. U., Muddasani, S., Prasad, K., Sweeney, J. A., & Keshavan, M. S. (2004). Insight and prefrontal cortex in first-episode Schizophrenia. *Neuroimage*, 22(3), 1315–1320. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.016>
- Shad, M. U., Tamminga, C.A., Cullum, Munro, Haas, G.L., Keshavan, M.S. (2006). Insight and frontal cortical function in schizophrenia: A review. *Schizophrenia Research*, 86, 54–70. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.006>

- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49(1–2), 1–52. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00163-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00163-3)
- Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J., & Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1342–1356. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.015>
- Sherer, M., Hart, T., Nick, T. G., Whyte, J., Thompson, R. N., & Yablon, S. A. (2003). Early impaired self-awareness after traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84(2), 168–176. <https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50045>
- Smith, G., Della Sala, S., Logie, R. H., & Maylor, E. A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory*, 8(5), 311–321. <https://doi.org/10.1080/09658210050117735>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M., & Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(SUPPL. 1), 208–219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>
- Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, 44(1), 83–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.061>
- Spalletta, G., Piras, F., Piras, F., Caltagirone, C., & Orfei, M. D. (2014). The structural neuroanatomy of metacognitive insight in schizophrenia and its psychopathological and neuropsychological correlates. *Human Brain Mapping*, 35(9), 4729–4740. <https://doi.org/10.1002/hbm.22507>
- Staring, A. B. P., Gaag, M. Van Der, Berge, M. Van Den, Duivenvoorden, H. J., & Mulder, C. L. (2009). Stigma moderates the associations of insight with depressed mood, low self-esteem, and low quality of life in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 115(2–3), 363–369. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.015>
- Startup, M. (1996). Insight and cognitive deficits in schizophrenia: Evidence for a curvilinear relationship. *Psychological Medicine*, 26(6), 1277–1281. <https://doi.org/10.1017/s003329170003600x>
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 188(JUNE), 510–518. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.6.510>
- Stilo, S.A., Murray, R.M. (2010). The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin Neurosci*, 12(3), 305–15. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/sstilo>

- Stip, E., Caron, J., Renaud, S., Pampoulova, T., & Lecomte, Y. (2003). Exploring cognitive complaints in schizophrenia: The Subjective Scale to Investigate Cognition in Schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 44(4), 331–340. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00086-5](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00086-5)
- Stip, E. (2006). “La Schizophrénie”. In T. Botez-Marquard y F. Boller (Eds.), *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement* (523–539). Montréal: Les Presses de l’Université de Montréal.
- Strauss, J.S., Carpenter, W.T., Bartko, J.J (1974). The diagnosis and understanding of schizophrenia. Summary and conclusions. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 70-80.
- Stuss, D.T., Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. Raven Press, New York.
- Subotnik, K. L., Ventura, J., Helleman, G. S., Zito, M. F., Agee, E. R., & Nuechterlein, K. H. (2020). Relationship of poor insight to neurocognition, social cognition, and psychiatric symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 220(xxxx), 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.038>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Süllwold, L. (1986). Frankfurter Beschwerde-Fragebogen (FBF). In L. Süllwold, G. Huber (Eds.), *Schizophrene Basisstörungen* (1-36). Berlin, Germany: Springer.
- Sun, D., Phillips, L., Velakoulis, D., Yung, A., McGorry, P. D., Wood, S. J., van Erp, T. G. M., Thompson, P. M., Toga, A. W., Cannon, T. D., & Pantelis, C. (2009). Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in “at risk” individuals. *Schizophrenia Research*, 108(1–3), 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.026>
- Sunderland, A., Harris, J. E., & Baddeley, A. D. (1983). Do laboratory tests predict everyday memory? A neuropsychological study. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 22(3), 341–357. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(83\)90229-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(83)90229-3)
- Sundquist, K., Frank, G., & Sundquist, J. (2004). Urbanisation and incidence of psychosis and depression: Follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *British Journal of Psychiatry*, 184, 293–298. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.4.293>
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44(12), 2189–2208. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023>
- Takai A, Uematsu M, Ueki H, Sone K, Kaiya H. (1992). Insight and its related factors in chronic schizophrenic patients: a preliminary study. *Eur J Psychiatry*, 6, 159-70.
- Tan, H. Y., Sust, S., Buckholtz, J. W., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Egan, M. F., Weinberger, D. R., & Callicott, J. H. (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1969–1977. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1969>

- Tandon, R., Keshavan, M. S., Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, 102(1–3), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1–3), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
- Tastet, H., Verdoux, H., Bergua, V., Destailhats, J. M., & Prouteau, A. (2012). Cognitive insight in schizophrenia: The missing link between insight and neurocognitive complaint. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 200(10), 908–910. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31826ba160>
- Tharyan, A., Saravanan, B. (2000). Insight and psychopathology in schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 42 (4), 421-426.
- Thompson, P. A., Meltzer, H. Y. (1993). Positive, negative, and disorganisation factors from the schedule for affective disorders and schizophrenia and the present state examination. A three-factor solution. *British Journal of Psychiatry*, 163, 344–351. <https://doi.org/10.1192/bjp.163.3.344>
- Thompson, K. N., McGorry, P. D., & Harrigan, S. M. (2001). Reduced awareness of illness in first-episode psychosis. *Comprehensive Psychiatry*, 42(6), 498–503. <https://doi.org/10.1053/comp.2001.27900>
- Tiwari, A.K., Zai, C.C., Müller, D.J., Kennedy, J.L. (2010). Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin Neurosci*, 12(3), 289-303. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/atiwari>.
- Tordesillas-Gutierrez, D., Ayesa-Arriola, R., Delgado-Alvarado, M., Robinson, J. L., Lopez-Morinigo, J., Pujol, J., Encarnación Domínguez-Ballesteros, M., David, A. S., & Crespo-Facorro, B. (2018). The right occipital lobe and poor insight in first-episode psychosis. *PLoS ONE*, 13(6), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197715>
- Uptegrove, R., Manzanares-Teson, N., & Barnes, N. M. (2014). Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 155(1–3), 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.005>
- Ussorio, D., Giusti, L., Wittekind, C. E., Bianchini, V., Malavolta, M., Pollice, R., Casacchia, M., Roncone, R. (2016). Metacognitive training for young subjects (MCT young version) in the early stages of psychosis: Is the duration of untreated psychosis a limiting factor? *Psychology and Psychotherapy*, 89(1), 50–65. <https://doi.org/10.1111/papt.12059>.

- Valiente, C., Provencio, M., Espinosa, R., Chaves, C., & Fuentenebro, F. (2011). Predictors of subjective well-being in patients with paranoid symptoms: Is insight necessarily advantageous? *Psychiatry Research*, *189*(2), 190–194. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.02.018>
- Van Camp, L. S. C., Sabbe, B. G. C., & Oldenburg, J. F. E. (2017). Cognitive insight: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, *55*, 12–24. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.04.011>
- Van den Bosch, R. J., & Rozendaal, N. (1988). Subjective cognitive dysfunction, eye tracking, and slow brain potentials in schizophrenic and schizoaffective patients. *Biological Psychiatry*, *24*(7), 741–746. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(88\)90249-1](https://doi.org/10.1016/0006-3223(88)90249-1)
- Van den Bosch, R.J., Rombouts, R.P. (1998). Causal mechanisms of subjective cognitive dysfunction in schizophrenic and depressed patients. *J Nerv Ment Dis* *186* (6), 364-8. <https://doi.org/10.1097/00005053-199806000-00007>.
- Van Gorp, W. G., Satz, P., Hinkin, C., Selnes, O., Miller, E. N., McArthur, J., Cohen, B., Paz, D., Nance-Sproson, T., Saah, A., Jacobson, L., Chmiel, J. S., Phair, J. P., Wesch, J., Dudley, J., Visscher, B., & Becker, J. T. (1991). Metacognition in HIV-1 seropositive asymptomatic individuals: Self-ratings versus objective neuropsychological performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*(5), 812–819. <https://doi.org/10.1080/01688639108401091>
- Van Os, J., Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, *374*(9690), 635–645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)
- Van Putten, T., Crumpton, E., & Yale, C. (1976). Drug Refusal in Schizophrenia and the Wish to Be Crazy. *Archives of General Psychiatry*, *33*(12), 1443–1446. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770120047004>
- Vargas, M. L., Sanz, J. C., & Marín, J. J. (2009). Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome battery (BADs) in schizophrenia: A pilot study in the spanish population. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *22*(2), 95–100. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e318192cd08>
- Velligan, D. I., Ritch, J. L., Sui, D., DiCocco, M., & Huntzinger, C. D. (2002). Frontal Systems Behavior Scale in schizophrenia: Relationships with psychiatric symptomatology, cognition and adaptive function. *Psychiatry Research*, *113*(3), 227–236. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00264-0](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00264-0)
- Velligan, D.I., Sajatovic, M., Hatch, A., Kramata, P., Docherty, J.P. (2017). Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence*, *11*, 449-468 <https://doi.org/10.2147/PPA.S124658>
- Ventura, J., Reise, S. P., Keefe, R. S. E., Hurford, I. M., Wood, R. C., & Bilder, R. M. (2013). The Cognitive Assessment Interview (CAI): Reliability and validity of a brief interview-based measure of cognition. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(3), 583–591. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs001>

- Verdoux, H., Monello, F., Goumilloux, R., Cougnard, A., & Prouteau, A. (2010). Self-perceived cognitive deficits and occupational outcome in persons with schizophrenia. *Psychiatry Research, 178*(2), 437–439. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.031>
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M.T., Faraone, S.V., McCarley, R.W., Shenton, M.E., Green, A.I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J.D., Seidman, L.J., 2009. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106*, 1279–1284. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>
- Vitolo, E., Tatu, M. K., Pignolo, C., Cauda, F., Costa, T., Ando, A., & Zennaro, A. (2017). White matter and schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging studies. *Psychiatry Research - Neuroimaging, 270*, 8–21. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.09.014>
- Vohs, J. L., Lysaker, P. H., Liffick, E., Francis, M. M., Leonhardt, B. L., James, A., Buck, K. D., Hamm, J. A., Minor, K. S., Mehdiyoun, N., & Breier, A. (2015). *Metacognitive Capacity as a Predictor of Insight in First-Episode Psychosis*. 203(5). <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000291>
- Vohs, J. L., George, S., Leonhardt, B. L., & Lysaker, P. H. (2016). An integrative model of the impairments in insight in schizophrenia: emerging research on causal factors and treatments. *Expert Review of Neurotherapeutics, 16*(10), 1193–1204. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1199275>
- Vohs, J. L., Leonhardt, B. L., James, A. V., Francis, M. M., Breier, A., Mehdiyoun, N., Visco, A. C., & Lysaker, P. H. (2018). Metacognitive Reflection and Insight Therapy for Early Psychosis: A preliminary study of a novel integrative psychotherapy. *Schizophrenia Research, 195*, 428–433. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.041>
- Voruganti, L. P., Awad, A. G., Parker, G., Forrest, C., Usmani, Y., Fernando, M. L. D., & Senthilal, S. (2007). Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: Results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. *Schizophrenia Research, 96*(1–3), 146–155. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.08.002>
- Wang, Y., Xiang, Y. T., Wang, C. Y., Chiu, H. F. K., Zhao, J. P., Chen, Q., Chan, S. S. M., Lee, E. H. M., Tang, W. K., & Ungvari, G. S. (2011). Insight in Chinese schizophrenia patients: A 12-month follow-up. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing, 18*(9), 751–757. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2010.01677.x>
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry, 57*(9), 907–913. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.907>
- Weinberger, D. R. Berman, K. F., & Zec, R. (1985). Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry, 43*(2), 114–24. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800310020002>

- Weinberger, D. R., Egan, M. F., Bertolino, A., Callicott, J. H., Mattay, V. S., Lipska, B. K., Berman, K. F., & Goldberg, T. E. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(11), 825–844. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01252-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01252-5)
- White, T., Nelson, M., & Lim, K. O. (2008). Diffusion tensor imaging in psychiatric disorders. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 19(2), 97–106. <https://doi.org/10.1097/RMR.0b013e3181809f1e>
- Wiffen, B. D. R., Connor, J. A. O., Russo, M., Lopez-morinigo, J. D., Ferraro, L., Sideli, L., Handley, R., & David, A. S. (2012). *Are there specific neuropsychological deficits underlying poor insight in first episode psychosis?* 135, 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.017>
- Williams, R. M., Alagaratnam, W., & Hemsley, D. R. (1984). Relationship between subjective self-report of cognitive dysfunction and objective information-processing performance in a group of hospitalized schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 234(1), 48–53. <https://doi.org/10.1007/BF00432883>
- Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., Hiorns, R. (1985). *The Rivermead Behavioural Memory Test*. Thames Valley Test Company, Reading, UK.
- Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., & Hiorns, R. (1989). The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(6), 855–870. <https://doi.org/10.1080/01688638908400940>
- Wilson, B.A., Burgess, P.W., Emslie, H., Evans, J.J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)*. Thames Valley Test Company, Reading, UK.
- Wing, J.K., Cooper, J.E., Sartorius, N. (1974). *Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms: An Instruction Manual for the PSE and Catego Programme*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Wolf, R. C., Vasic, N., Sambataro, F., Höse, A., Frasch, K., Schmid, M., & Walter, H. (2009). Temporally anticorrelated brain networks during working memory performance reveal aberrant prefrontal and hippocampal connectivity in patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(8), 1464–1473. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.07.032>
- Woodward, N. D., Rogers, B., & Heckers, S. (2011). Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 130(1–3), 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.010>
- World Health Organization (1973). Pilot study of schizophrenia.
- World Health Organization (2011). *ICD-11 International Classification of Diseases-Mortality and morbidity statistics*. 11th revision. Geneva: World Health Organization.

- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W., David, A.S., Murray, R.M., Bullmore, E.T. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1): 16-25. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.16>
- Wu, D., & Jiang, T. (2020). Schizophrenia-related abnormalities in the triple network: a meta-analysis of working memory studies. *Brain Imaging and Behavior*, 14(4), 971–980. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00071-1>
- Wykes, T., Steel, C., Everitt, B., & Tarrier, N. (2008). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: Effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 523–537. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm114>
- Yang, Y., Fung, S. J., Rothwell, A., Tianmei, S., & Weickert, C. S. (2011). Increased interstitial white matter neuron density in the dorsolateral prefrontal cortex of people with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(1), 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.020>
- Young, D. A., Davila, R., & Scher, H. (1993). Unawareness of illness and neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 10(2), 117–124. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(93\)90046-L](https://doi.org/10.1016/0920-9964(93)90046-L)
- Young, D.A., Zakzanis, K.K., Bailey, C., Davila, R., Griese, J., Sartory, G., Thom, A. (1998). Further parameters of insight and neuropsychological deficit in schizophrenia and other chronic mental disease. *J Nerv Ment Dis* 186, 44-50. <https://doi.org/10.1097/00005053-199801000-00007>
- Zakzanis, K. K., & Heinrichs, R. W. (1999). Schizophrenia and the frontal brain: A quantitative review. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(6), 556–566. <https://doi.org/10.1017/S1355617799566101>
- Zhornitsky, S., Potvin, S., Aubin, G., Stip, E. (2011). Relationship between insight into cognition, extrapyramidal symptoms and mental illness in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 45 (7), 604-605. <https://doi.org/10.3109/00048674.2011.561483>
- Zhou, Y., Liang, M., Tian, L., Wang, K., Hao, Y., Liu, H., Liu, Z., & Jiang, T. (2007). Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophrenia Research*, 97(1–3), 194–205. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.05.029>
- Zhou, Y., Rosenheck, R., Mohamed, S., Zhang, J., Chang, Q., Ou, Y., Sun, B., Ning, Y., & He, H. (2015). Insight in inpatients with schizophrenia: Relationship to symptoms and neuropsychological functioning. *Schizophrenia Research*, 161(2–3), 376–381. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.009>
- Zimmermann, P., Messner, C., Poser, U., & Sedelmeier, P. (1991). Ein Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA) [a questionnaire measuring self-experienced deficits of attention]. Freiburg, Germany: Psychologisches Institut der Universität Freiburg
- Zygmunt, A., Olfson, M., Boyer, C. A., & Mechanic, D. (2002). Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1653–1664. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1653>

ANEXOS

El estudio presentado en el capítulo 4 ha sido publicado con el siguiente título y se puede consultar a continuación:

“Awareness of cognitive impairment in schizophrenia and its relationship to insight into illness”

González-Suárez, B., Gomar, J.J., Pousa, E., Ortiz-Gil, J., García, A., Salvador, R., Sans-Sansa, B., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P.J. (2011). *Schizophrenia Research*, 133 (1-3), 187-192. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.023>



Awareness of cognitive impairment in schizophrenia and its relationship to insight into illness

B. González-Suárez^{a,b,d}, J.J. Gomar^{a,c,d}, E. Pousa^e, J. Ortiz-Gil^{a,c,d}, A. García^{a,d}, R. Salvador^{a,c,d}, B. Sans-Sansa^{a,c}, E. Pomarol-Clotet^{a,c,d}, P.J. McKenna^{a,c,d,*}

^a Benito Menni CASM, Spain

^b Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) Psychiatry and Clinical Psychology Program, 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Barcelona, Spain

^c CIBERSAM, Spain

^d Germanes Hospitalàries, FIDMAG, Spain

^e Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 May 2011

Received in revised form 12 August 2011

Accepted 29 August 2011

Available online 23 September 2011

Keywords:

Schizophrenia

Insight

Cognition

Neuropsychology

ABSTRACT

Background: Patients with schizophrenia have been found to show unawareness of cognitive impairment. However, its frequency and its relationship to lack of insight into illness are uncertain.

Method: Forty-two patients with chronic schizophrenia were given tests of executive function and memory. Awareness of cognitive impairment was measured by means of discrepancy scores – differences between patient and psychologist ratings of memory and frontal/executive failures in daily life. Insight into illness was assessed using the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD).

Results: A majority of the patients were found to underestimate their cognitive impairment; however, some overestimated it. Unawareness of cognitive impairment and lack of clinical insight loaded on different factors in a factor analysis, but these two factors were themselves correlated.

Conclusions: The findings suggest that both unawareness and overestimation of cognitive impairment characterise patients with schizophrenia, although the former is more common. Awareness of cognitive impairment occurs independently of insight into illness at the clinical level, although the two phenomena may be linked at a deeper level.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Although lack of insight is one of the most common clinical features of schizophrenia – studies have found that up to 80% of patients do not believe they are ill – for a long time research in this area was limited. In recent years, however, important aspects of the symptom have been established and its relationship to other clinical features of the illness has been identified (David, 1998; Amador and David, 2004). Among other things, a consensus has emerged that lack of insight in schizophrenia is a multifaceted phenomenon (Amador and Kronengold, 2004), with David (1990) distinguishing three separate dimensions: denial of illness, lack of recognition of the need for treatment, and inability to label events like delusions and hallucinations as pathological. This multidimensionality is reflected in current rating scales such as the Insight and Treatment Attitudes Questionnaire (ITAQ) (McEvoy et al., 1989), the Scale for the Assessment of Insight (SAI) (David, 1990) and the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD) (Amador and Strauss, 1990).

Recently, evidence has begun to accumulate for the existence of a further area of lack of insight in schizophrenia, unawareness of the cognitive impairment associated with the disorder. Thus, it has been repeatedly found that patients' own evaluations of their cognitive function correlate poorly with objective measures of their cognitive performance (van den Bosch and Rombouts, 1998; Stip et al., 2003; Medalia and Lim, 2004; Moritz et al., 2004; Keefe et al., 2006; Chan et al., 2008; Medalia and Thysen, 2008; Johnson et al., 2011). Investigating this finding further, Medalia and Thysen (2008) rated 71 schizophrenic patients who showed evidence of impairment in executive functioning, attention, and memory (based on scores ≤ 1.35 SD below population means) using a clinician-rated scale which assessed subjective awareness of these same three areas of cognitive function. They found that 52% of the patients showed no awareness of their cognitive impairment, 21% had partial awareness and 27% reported full awareness. Subjective unawareness was most frequent in relation to memory impairment and less so in relation to executive impairment. In contrast, more patients were found to report a problem with attention than actually showed evidence of attentional impairment.

Medalia and Thysen also found that scores on their scale for insight into cognitive impairment were uncorrelated with scores on the 'insight

* Corresponding author at: Benito Menni CASM, Germanes Hospitalàries del Sagrat Cor de Jesús, C/Dr Antoni Pujadas 38-C, 08830-Sant Boi de Llobregat Barcelona, Spain.
E-mail address: mckennapeter1@gmail.com (P.J. McKenna).

into illness' item in the PANSS (Medalia and Thysen, 2008), and with global insight scores on the SUMD (Medalia and Thysen, 2010). Donohoe et al. (2009) had superficially similar findings in a study of 52 patients with schizophrenia who showed cognitive impairment, defined on the basis of performance <1 SD below published norms on any of the cognitive functions assessed. Patients with intact and impaired awareness of cognitive impairment were found to have similar scores on total and subscale scores on the SAI. However, they also found that patients with good insight into illness showed significant correlations between awareness of cognitive impairment and actual cognitive performance in 6 out of 13 tests, whereas there were no such correlations in patients with poor clinical insight. They concluded that there was evidence of 'both overlap and independence between the concepts of clinical and cognitive insight'.

The studies of Medalia and Thysen (2008, 2010) and Donohoe et al. (2009) used groups of patients preselected for presence of cognitive impairment. However, the degree of cognitive impairment in schizophrenia varies widely, with some patients being neuropsychologically normal or near-normal (Palmer et al., 1997; Kremen et al., 2000), and these will necessarily be excluded by use of such a method. Another way of measuring insight into cognitive impairment, which avoids this problem, involves the calculation of a so-called discrepancy score. Here, both the patient and an informant rate memory and/or other cognitive problems in daily life on versions of the same scale, and the discrepancy between the two scores then provides a measure of the degree of unawareness of cognitive deficits. This method has been used in a number of studies investigating lack of awareness of cognitive impairment in neurological disorders, including dementia, mild cognitive impairment, traumatic brain injury and multiple sclerosis (Michon et al., 1994; Hart et al., 2003; Farias et al., 2005; Goverover et al., 2005; O'Keefe et al., 2007). So far, however, it has been applied to schizophrenia in only one study. Gilleen et al. (2011) obtained ratings for executive impairment in daily life using the Dysexecutive Questionnaire (DEX) (Wilson et al., 1996) from 31 patients with schizophrenia and from 31 informants consisting of clinicians or friends or relatives of the patients. The mean discrepancy score was small (2 points), though with a wide range (−33 to +31), indicating not only under- but also overestimation of impairment. Correlations between discrepancy scores and two measures of insight into illness were insignificant.

Whilst these studies establish that unawareness of cognitive impairment is present in schizophrenia, it is clear that some issues remain to be resolved. One of these concerns the indications from the studies of Medalia and Thysen (2008) and Gilleen et al. (2011) that patients can overestimate their cognitive impairment as well as underestimate it. Another is the relationship between insight into cognitive impairment and insight into illness: whilst Medalia and Thysen (2008, 2010) and Gilleen et al. (2011) found no association, the study of Donohoe et al. (2009) suggests that a relationship may exist at some level. In this study we examined unawareness of cognitive impairment in a group of patients with chronic schizophrenia using discrepancy scores. We also applied this method to examine the relationship of unawareness of cognitive impairment to insight into illness.

2. Method

2.1. Subjects

Participants in the study were 42 patients with schizophrenia. All had chronic illnesses (duration 11–45 years), and were recruited from the chronic care (N=34) and supported accommodation facilities (N=8) of a psychiatric hospital. In Spain, care in such facilities implies moderate or severe levels of permanent disability. All were in relatively stable condition and had not undergone any recent relapse or worsening of active psychotic symptoms. They all met DSM-IV criteria for schizophrenia,

based on interview by two psychiatrists (the treating clinician and a psychiatrist on the research team), plus review of the clinical history. Patients were excluded if: a) they were younger than 18 or older than 65, b) had a history of brain trauma or neurological disease, or c) had shown alcohol/substance abuse within 12 months prior to participation. All patients were taking neuroleptic medication (clozapine n=9, other atypicals n=13, typical neuroleptics n=5, combined typical and atypical treatment n=15). The mean daily dose (in chlorpromazine equivalents) was 745.17 mg (SD 573.20 mg).

All patients gave written informed consent and the study was approved by the hospital ethics committee.

2.2. Procedure

The patients were given tests of memory and executive function. Self- and informant ratings of cognitive impairment in daily life were obtained. Insight into illness was assessed using a clinician-administered scale.

2.3. Memory and executive function

These were assessed using two well-standardised tests, the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) (Wilson et al., 1985, 1989) and the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) (Wilson et al., 1996). The RBMT consists of 12 subtests covering recall and recognition, orientation and prospective memory, the ability to remember to do things. Scores on the 12 subtests are combined to generate a profile score (maximum 24). The BADS examines a range of different executive abilities, including planning, inhibition of inappropriate responses, shifting of cognitive set and monitoring and correcting errors. Scores on six subtests are combined to obtain an overall profile score (maximum 24).

Neuropsychological testing was carried out by two of the investigators (JO-G, BS-S) who played no other part in the study and had no knowledge of the other ratings.

2.4. Insight into cognitive impairment

This was assessed using patient- and informant-rated versions of three questionnaires designed to assess memory and executive failures in daily life, the Memory Checklist (Wilson et al., 1985), the Dysexecutive Questionnaire (Wilson et al., 1996) and the Frontal Systems Behaviour Scale (Grace and Malloy, 2001).

The Memory Checklist (MC) is based on a scale originally developed by Sunderland et al. (1983), which was later modified by Wilson et al. (1985, 1989) to be used in conjunction with the RBMT. It consists of 19 questions such as 'Did you/he/she forget where things are normally keep or look for things in the wrong places', 'Did you/he/she get details of what someone had said confused'. Failures are rated on a 5 point scale ranging from 'never' to 'very often'. We used a slightly modified version of this scale developed by Ornstein et al. (2008) in which the rating period is the previous month, rather than the preceding 24 h as in Wilson et al.'s (1985, 1989) validation of the RBMT.

The Dysexecutive Questionnaire (DEX) was developed as a companion scale to the BADS. It consists of 20 questions directed to areas such as impulsiveness (e.g. 'I/she/he acts without thinking, doing the first thing that comes to mind'), planning problems (e.g. 'I have/she/he has difficulty thinking ahead or planning for the future'), and perseveration (e.g. 'I find/she/he finds it hard to stop repeating saying or doing things once they've started'). Failures are rated over the preceding month on a 5 point rating scale ranging from 'never' to 'very often'.

The Frontal Systems Behaviour Scale (FrSBe) is similar to the DEX, but scores are additionally divided into three subscales, apathy, disinhibition and executive dysfunction – the last category includes positive responses to statements such as 'Repeats certain actions or gets stuck on certain ideas', 'Mixes up a sequence, gets confused when doing several things in a row', and 'Forgets to do things but then remembers when

prompted or when it is too late'. The FrSBe contains two ratings, one for 'before illness or injury' and one for 'at the present time'. For the purpose of this study only the latter was completed.

The MC, DEX and FrSBe were completed by the patients themselves and one of two of the study investigators. In the case of the inpatients this was a psychologist (JJG) who worked with the patients on a daily basis. For the patients living in supported accommodation, another psychologist (BG-S) spoke with psychologists involved in their care and then made the ratings. These investigators were unaware of the patients' neuropsychological test scores. Before the study began, they rated a number of patients individually and compared ratings to ensure consistency.

2.5. Insight into illness

This was assessed using the SUMD (Amador and Strauss, 1990). This semi-structured interview assesses several dimensions of insight into illness. There are three general items that assess global awareness of mental disorder, awareness of the effects of medication, and awareness of the social consequences of having a mental illness. Further questions evaluate awareness and attribution of 17 specific signs and symptoms of severe mental disorder. Scores on all scales range from 1 (full awareness) to 5 (unawareness). For purposes of the current study, we used only the first three general items.

SUMD ratings were made by an investigator (EP) who had experience using the scale in research settings and was involved in validating its Spanish version (Ruiz et al., 2008). She had no knowledge of the patients' neuropsychological test scores or the patient/carer ratings of cognitive impairment.

2.6. Other measures

Symptoms were scored using the Spanish version of the PANSS (Peralta and Cuesta, 1994). Premorbid IQ was estimated using the Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras, TAP) (Del Ser et al., 1997; Gomar et al., 2011), a word reading test which requires pronunciation of Spanish words whose accents have been removed. Current IQ was prorated from four subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III) (vocabulary, similarities, block design, and matrix reasoning).

2.7. Data analysis

Because test scores were ordinal rather than interval in nature, non-parametric tests were used for examining differences (Wilcoxon signed-rank test) and correlations (Spearman's technique). Multiple comparisons were corrected for using a false discovery rate (FDR) correction which takes account of interdependencies among the measures (Benjamini and Yekutieli, 2001).

3. Results

3.1. Clinical and cognitive characteristics of the sample

Thirty-four of the patients were male and 8 female. Other demographic and clinical features are shown in Table 1.

There was a substantial frequency of memory and executive impairment in the patients. On the RBMT, 10 patients (24.4%) fell into the 'normal' range, 8 (19.5%) were in the 'poor memory' range, and 22 (53.7%) and 1 (2.4%) were in the 'impaired' and 'very impaired' ranges, respectively. On the BADS 13 patients (31.2%) were in the normal range ('superior', 'high average', 'average' and 'low average'), 8 (19.5%) were 'borderline' and 20 (48.8%) were 'impaired'.

Table 1
Clinical and demographic features of the patients.

	Mean (SD)
Age	48.45 (8.66)
Years of education	10.02 (3.19)
Duration of illness	27.59 (8.55)
Duration of current hospitalisation (years) ^a	8.22 (7.32)
GAF	40.08 (11.27)
PANSS total score	74.02 (13.48)
PANSS positive syndrome	14.88 (5.19)
PANSS negative syndrome	17.24 (5.54)
PANSS disorganisation syndrome	10.00 (2.82)
Estimated premorbid IQ (TAP)	96.63 (11.66)
Current IQ (WAIS III)	91.33 (13.83)

PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale; GAF – Global Assessment of Functioning; TAP – Word Accentuation Test.

^a Does not include 8 patients who were in supported accommodation.

3.2. Awareness of cognitive impairment as rated by patients and psychologists

Median scores on the MC, DEX, and FrSBe as self-rated by the patients and by the psychologist are shown in Table 2. It can be seen that the patients rated themselves as less impaired than the psychologist rated them on all three scales, with the differences being significant in all three cases at an uncorrected level of significance. After FDR correction, the difference between patient and psychologist ratings on the DEX failed to reach significance.

As can also be seen from Table 2, the difference between patient and psychologist ratings on the FrSBe was accounted for solely by differences in the cognitive aspects of executive function, i.e. dysexecutive failures in daily life.

3.3. Discrepancies between patient and psychologist ratings of cognitive impairment

The distributions of discrepancy scores on the three measures are shown in Fig. 1. It can be seen that the majority of patients showed positive discrepancies, i.e. they rated themselves as less cognitively impaired than the psychologists rated them. However, 11/40 patients (27.5%) overestimated their memory impairment compared to the psychologist, and 17/42 (40.5%) and 13/40 (32.5%) overestimated their executive impairment on the DEX and the FrSBe, respectively.

3.4. Relationship between clinical and cognitive insight

The correlations between clinical insight, as measured by SUMD scores, and awareness of cognitive impairment, as measured by the

Table 2
Median scores and ranges for awareness of memory and executive impairment, as rated by the schizophrenic patients themselves and by the psychologists.

	Patient median (range)	Psychologist median (range)	Wilcoxon Z value
MC	16.50 (0–54)	31.50 (9–47)	Z = –3.53, p < 0.001*
DEX	28.50 (0–56)	33.00 (12–52)	Z = –2.10, p = 0.04
FrSBe	101.50 (67–144)	108.50 (83–145)	Z = –2.44, p = 0.01*
FRSBE apathy	35.00 (20–56)	37.0 (24–51)	Z = –1.40, p = 0.16
FRSBE disinhibition	27.00 (15–47)	25.50 (20–41)	Z = –0.23, p = 0.81
FRSBE executive	38.00 (23–60)	47.50 (31–65)	Z = –3.44, p = 0.001*

* Significant after FDR correction.

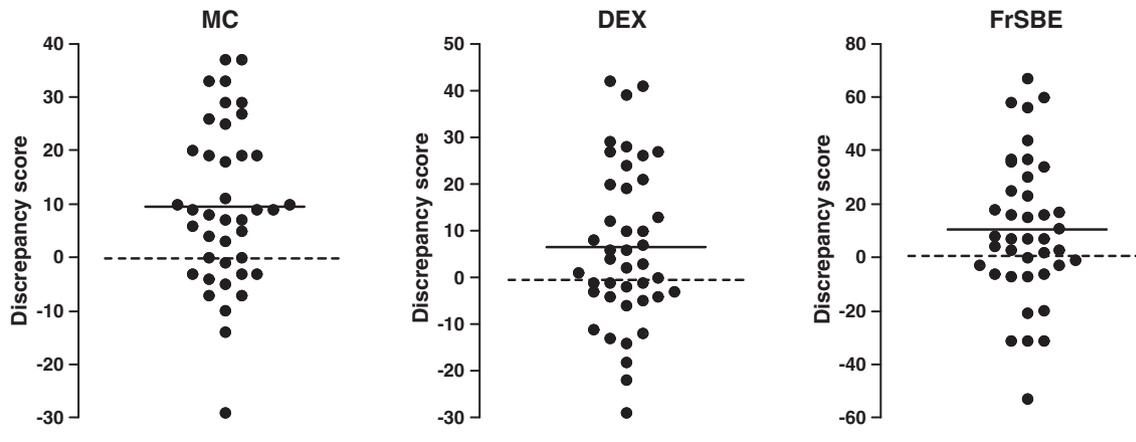


Fig. 1. Scatter plots of patient–psychologist discrepancy scores on the MC, DEX and FrSBe scales (solid line indicates mean discrepancy).

three discrepancy scores, are shown in Table 3. These were low, in the ‘small’ range for correlational effect sizes. One value was borderline significant ($p = 0.05$), and this reduced to non-significance with FDR correction. This pattern was similar when only the patients with positive discrepancy scores (ie those who underestimated their cognitive impairment) were considered; here none of the correlations reached (uncorrected) significance.

The relationship between clinical insight and cognitive insight was examined further using factor analysis. For this, scores on the three subscales of the SUMD and the three cognitive discrepancy scores were entered into a principal components analysis. Factors were obliquely rotated, allowing them to be correlated with each other. The results are shown in Table 4. A two-factor solution accounted for 76% of the variance. The remaining factors had eigenvalues of <1 . These two factors were correlated ($r = 0.30$). The first factor loaded on the three discrepancy scores and the second on the three SUMD scales.

4. Discussion

Using discrepancy scores, a measure developed to assess insight in neurological disorders, this study found that unawareness of cognitive impairment was present in a sample of chronic, relatively severe schizophrenic patients – at least half of the patients substantially underestimated the degree of impairment they actually had in these two areas. Our findings thus support those of Medalia and Thysen (2008, 2010) who found that only just over a quarter of schizophrenic patients who showed evidence of cognitive impairment were aware of this.

At the same time we also found that poor awareness of cognition in schizophrenia did not just take the form of lack of insight; around a quarter of the patients in our study overestimated the memory failures, and 30–40% the executive failures, they had in daily life. These findings are again in accordance with those of Medalia and Thysen (2008), who found that some patients with schizophrenia overestimated their attentional difficulties. Gilleen et al. (2011) also found discrepancy scores in both directions on measures of executive failures in daily life. This

tendency to overestimate cognitive impairment could simply reflect poor performance – if patients are unable to judge their own cognitive impairment accurately they are likely to make mistakes in both directions. Alternatively, it could possibly be a manifestation of general low self-esteem, depression or in some cases even delusions. But whatever its basis, this finding has the practical consequence that awareness of cognitive impairment in schizophrenia, and the lack of it, will not fully captured by means of observer-rated scales such as those employed by Medalia and Thysen (2008) and Donohoe et al. (2009).

A potential criticism of the use of discrepancy scores to rate awareness of cognitive impairment is that the informant ratings may not be very accurate. For example, in a study which compared schizophrenic patients' self-reports of cognitive impairment and clinicians' ratings of this against actual cognitive test results, Medalia and Lim (2004) concluded that ‘clinician ratings of cognitive status were only slightly more accurate than those of the participants’. However, in this study the clinicians who evaluated cognitive functioning did not have experience in cognitive assessment and the measure they used was brief. Subsequently, Keefe et al. (2006) developed a more detailed interviewer-based assessment of cognitive deficits, the Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS), and found that informants' ratings of schizophrenic patients' cognitive disability were significantly correlated both with scores on a cognitive test battery and with other informant-based measures of cognitive daily living skills. They concluded that informant-based measures can provide reliable and valid information about cognitive failures in daily life.

Our finding that the discrepancy between patient and psychologist ratings on the FrSBe was accounted for by differences in recognition of executive failures in daily life but not differences in rating apathy and disinhibition might strengthen the view that discrepancy scores are particularly sensitive at picking up unawareness of cognitive impairment. On the other hand, another measure we used, the DEX, emerged as being of questionable value – specifically, the difference between patient and psychologist ratings on this scale was not significant after controlling for multiple comparisons. Interestingly, Piquard

Table 3
Correlations between cognitive and clinical insight scores.

All patients	SUMD	Subgroup with positive discrepancy scores	SUMD
MC discrepancy	0.25 ($p = 0.12$)	MC discrepancy	0.33 ($p = 0.07$)
DEX discrepancy	0.31 ($p = 0.05$)	DEX discrepancy	0.27 ($p = 0.19$)
FrSBe discrepancy	0.30 ($p = 0.06$)	FrSBe discrepancy	0.23 ($p = 0.24$)

Table 4
Factor analysis of clinical and cognitive insight scores.

	Factor 1	Factor 2
SUMD clinical	0.13	0.86
SUMD 2	0.19	0.72
SUMD 3	−0.19	0.90
DEX discrepancy	0.85	0.10
MC discrepancy	0.89	−0.02
FrSBe discrepancy	0.89	−0.04
Eigenvalue	3.10	1.47
Variance explained (%)	51.47	24.53

et al. (2010) also found that discrepancy between self- and informant ratings on the DEX did not reach significance in a group of patients with frontal variant frontotemporal dementia, and did not distinguish them from those with Alzheimer's disease.

Perhaps the most important question concerning lack of awareness of cognitive impairment in schizophrenia is whether it is related to lack of insight into illness, in other words, whether it is a further aspect of this already multifaceted phenomenon. We did not find that scores on three measures of awareness of cognitive impairment were associated with global scores on a widely used measure of insight into illness, the SUMD. Factor analysis of discrepancy scores and SUMD subscale scores subsequently indicated that the two constructs loaded on different factors. Nevertheless, this result was obtained with oblique rotation, indicating that the factors were not independent of each other. Our findings here argue in the same direction as those of Donohoe et al. (2009): on the one hand, these authors found no evidence that clinical insight differed between patients with good and poor awareness of cognitive impairment. On the other, having good clinical insight was associated with greater correlation between awareness of cognitive impairment and actual cognitive performance.

If there is shared variance between lack of clinical insight and unawareness of cognitive impairment, what might account for it? There would seem to be two possibilities. One is that both might be related to executive impairment. In a meta-analysis of studies examining the neuropsychological correlates of insight into illness, Aleman et al. (2006) found a small but significant pooled correlation of 0.19 with measures of executive function, which was larger than those for IQ and memory. Against this, however, evidence for a corresponding association between unawareness of cognitive impairment and poor executive function was not found in the three studies that examined this relationship (Medalia and Thysen, 2008; Donohoe et al., 2009; Gilleen et al., 2011).

Alternatively, it is possible that clinical and cognitive insight are linked via the concept of metacognition. Metacognition (Shimamura and Metcalfe, 1994; Koren et al., 2006) or 'knowing about knowing' refers to what one knows about one's own knowledge and abilities, and encompasses elements of theory of mind as well as the representation of one's own mental states. Individuals are considered to use such processes to monitor their own performance when carrying out cognitively demanding activities in everyday life, and to take into account their strengths and weakness to guide how they approach them. Research into metacognition in schizophrenia is in its infancy, but findings suggest that it is related to both insight into illness and neuropsychological functioning (Koren et al., 2004; Lysaker et al., 2005, 2010). Gilleen et al. (2011), rated the schizophrenia patients in their study on the Beck Cognitive Insight Scale (Beck et al., 2004), which measures two aspects of meta-cognitive function, self-reflectiveness and self-certainty in interpretation of experiences. As well as finding that scores on this scale correlated significantly with ratings on the SUMD and SAI, they also found that it correlated with one of the measures of unawareness of cognitive impairment they used.

Our study highlights the need for further exploration of the relationship between clinical and cognitive insight in schizophrenia, perhaps with particular reference to meta-cognition. Also desirable (and currently lacking) would be studies examining inter-associations among the three domains of lack of insight into illness (denial of illness, lack of recognition of the need for treatment, and inability to label symptoms as pathological) themselves. Limitations of our study include the fact that we used a sample of severe and chronic schizophrenia patients, who were likely to have been characterised by particularly poor insight, and so the findings may not be generalisable to schizophrenia as whole. Also, the observer ratings of cognitive failures in daily life were made by psychologists, rather than relatives or carers; this also needs to be taken into account when comparing our findings with those of other studies.

Role of funding source

Funding for this study was provided by the Instituto de Salud Carlos III Grant FI05/00322 to J.J.G., PI05/2693 to E.P. and CP07/00048 to R.S.; and, Marie Curie European Reintegration Grant MERG-CT-2004-511069 to E.P. The Instituto de Salud Carlos III and the European Commission had no further role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

E Pomarol-Clotet, JJ Gomar and PJ McKenna designed the study. B González-Suárez, JJ Gomar, E Pousa, J Ortiz-Gil, A García and B Sans-Sansa collected the data. B González-Suárez, JJ Gomar, R Salvador and PJ McKenna analysed the data. B González-Suárez, JJ Gomar and PJ McKenna wrote the manuscript.

Conflict of interest

None of the authors declare any conflicts of interest.

Acknowledgements

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

References

- Aleman, A., Agrawal, N., Morgan, K.D., David, A.S., 2006. Insight in psychosis and neuropsychological function: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 189, 204–212.
- Amador, X.F., David, A.S. (Eds.), 2004. *Insight and psychosis: awareness of illness in schizophrenia and related disorders*, 2nd edition. Oxford University Press.
- Amador, X.F., Kronenbold, H., 2004. Understanding and assessing insight. In: Amador, X.F., David, A.S. (Eds.), *Insight and Psychosis: Awareness of Illness in Schizophrenia and Related Disorders*, 2nd edition. Oxford University Press.
- Amador, X.F., Strauss, D.H., 1990. The scale to assess unawareness of mental disorder (SUMD). Columbia University and New York State Psychiatric Institute.
- Beck, A.T., Baruch, E., Balter, J.M., Steer, R.A., Warman, D.M., 2004. A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophr. Res.* 68, 319–329.
- Benjamini, Y., Yekutieli, D., 2001. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann. Statistics* 29, 1165–1188.
- Chan, R.C., Wang, Y., Ma, Z., Hong, X.H., Yuan, Y., Yu, X., Li, Z., Shum, D., Gong, Q.Y., 2008. Objective measures of prospective memory do not correlate with subjective complaints in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 103, 229–239.
- David, A.S., 1990. Insight and psychosis. *Br. J. Psychiatry* 156, 798–808.
- David, A., 1998. The clinical importance of insight. In: Amador, X.F., David, A. (Eds.), *Insight and Psychosis*. Oxford University Press.
- Del Ser, T., Gonzalez-Montalvo, J.L., Martinez-Espinosa, S., Delgado-Villalpalos, C., Bermejo, F., 1997. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn.* 33, 343–356.
- Donohoe, G., Hayden, J., McGlade, N., O'Grada, C., Burke, T., Barry, S., Behan, C., Dinan, T.G., O'Callaghan, E., Gill, M., Corvin, A.P., 2009. Is "clinical" insight the same as "cognitive" insight in schizophrenia? *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15, 471–475.
- Farias, S.T., Mungas, D., Jagust, W., 2005. Degree of discrepancy between self and other-reported everyday functioning by cognitive status: dementia, mild cognitive impairment, and healthy elders. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 20, 827–834.
- Gilleen, J., Greenwood, K., David, A.S., 2011. Domains of awareness in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37, 61–72.
- Gomar, J.J., Ortiz-Gil, J., McKenna, P.J., Salvador, R., Sans-Sansa, B., Sarró, S., Guerrero, A., Pomarol-Clotet, E., 2011. Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr. Res.* 128, 175–176.
- Goverover, Y., Chiaravalloti, N., DeLuca, J., 2005. The relationship between self-awareness of neurobehavioral symptoms, cognitive functioning, and emotional symptoms in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 11, 203–212.
- Grace, J., Malloy, P.F., 2001. Frontal systems behavior scale. Psychological Assessment Resources, Inc.
- Hart, T., Whyte, J., Polansky, M., Millis, S., Hammond, F.M., Sherer, M., Bushnik, T., Hanks, R., Kreutzer, J., 2003. Concordance of patient and family report of neurobehavioral symptoms at 1 year after traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 84, 204–213.
- Johnson, I., Tabbane, K., Dellagi, L., Kebir, O., 2011. Self-perceived cognitive functioning does not correlate with objective measures of cognition in schizophrenia. *Compr. Psychiatry* 56, 688–692.
- Keefe, R.S., Poe, M., Walker, T.M., Kang, J.W., Harvey, P.D., 2006. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am. J. Psychiatry* 163, 426–432.
- Koren, D., Seidman, L.J., Poyurovsky, M., Goldsmith, M., Viksman, P., Zichel, S., Klein, E., 2004. The neuropsychological basis of insight in first-episode schizophrenia: a pilot metacognitive study. *Schizophr. Res.* 70, 195–202.
- Koren, D., Seidman, L.J., Goldsmith, M., Harvey, P.D., 2006. Real-world cognitive- and metacognitive-dysfunction in schizophrenia: a new approach for measuring (and remediate) more "right stuff". *Schizophr. Bull.* 32, 310–326.
- Kremen, W.S., Seidman, L.J., Faraone, S.V., Toomey, R., Tsuang, M.T., 2000. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 109, 743–752.
- Lysaker, P.H., Carcione, A., Dimaggio, G., Johannesen, J.K., Nicolò, G., Proccacci, M., Semerari, A., 2005. Metacognition amidst narratives of self and illness in

- schizophrenia: associations with neurocognition, symptoms, insight and quality of life. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 64–71.
- Lysaker, P.H., Shea, A.M., Buck, K.D., Dimaggio, G., Nicolò, G., Proccacci, M., Salvatore, G., Rand, K.L., 2010. Metacognition as a mediator of the effects of impairments in neurocognition on social function in schizophrenia spectrum disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 122, 405–413.
- McEvoy, J.P., Apperson, L.J., Appelbaum, P.S., Ortlip, P., Brecosky, J., Hammill, K., Geller, J.L., Roth, L., 1989. Insight in schizophrenia. Its relationship to acute psychopathology. *J. Nerv. Ment. Dis.* 177, 43–47.
- Medalia, A., Lim, R.W., 2004. Self-awareness of cognitive functioning in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 71, 331–338.
- Medalia, A., Thysen, J., 2008. Insight into neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34, 1221–1230.
- Medalia, A., Thysen, J., 2010. A comparison of insight into clinical symptoms versus insight into neuro-cognitive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 118, 134–139.
- Metacognition: Knowing About Knowing. In: Shimamura, A.P., Metcalfe, J. (Eds.), MIT Press.
- Michon, A., Deweer, B., Pillon, B., Agid, Y., Dubois, B., 1994. Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57, 805–809.
- Moritz, S., Ferahli, S., Naber, D., 2004. Memory and attention performance in psychiatric patients: lack of correspondence between clinician-rated and patient-rated functioning with neuropsychological test results. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 10, 623–633.
- O'Keefe, F.M., Murray, B., Coen, R.F., Dockree, P.M., Bellgrove, M.A., Garavan, H., Lynch, T., Robertson, I.H., 2007. Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Brain* 130, 753–764.
- Ornstein, T.J., Sahakian, B.J., McKenna, P.J., 2008. Memory and executive impairment in schizophrenia: comparison with frontal and temporal brain damage. *Psychol. Med.* 38, 833–842.
- Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M.J., Zisook, S., Jeste, D.V., 1997. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 11, 437–446.
- Peralta, V., Cuesta, M.J., 1994. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 53, 31–40.
- Piquard, A., Derouesne, C., Meininger, V., Lacomblez, L., 2010. DEX and executive dysfunction in activities of daily living in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 8, 215–224.
- Ruiz, A., Pousa, E., Duno, R., Crosas, J., Cuppa, S., Garcia, C., 2008. Spanish adaptation of the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD). *Actas Esp. Psiquiatr.* 36, 111–1198.
- Stip, E., Caron, J., Renaud, S., Pampoulova, T., Lecomte, Y., 2003. Exploring cognitive complaints in schizophrenia: the subjective scale to investigate cognition in schizophrenia. *Compr. Psychiatry* 44, 331–340.
- Sunderland, A., Harris, J.E., Baddeley, A.D., 1983. Do laboratory tests predict everyday memory? A neuropsychological study. *J. Verbal Learn. Verbal Behav.* 22, 341–357.
- van den Bosch, R.J., Rombouts, R.P., 1998. Causal mechanisms of subjective cognitive dysfunction in schizophrenic and depressed patients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 186, 364–368.
- Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., Hiorns, R., 1985. The Rivermead Behavioural Memory Test. Thames Valley Test Company.
- Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., Hiorns, R., 1989. The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 11, 855–870.
- Wilson, B.A., Burgess, P.W., Emslie, H., Evans, J.J., 1996. Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). Reading, UK.