



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

La reserva cognitiva en el trastorno mental grave

Silvia Amoretti Guadall

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

LA RESERVA COGNITIVA EN EL TRASTORNO MENTAL GRAVE

Tesis presentada por

Silvia Amoretti Guadall

Para obtener el título de doctor por la Universitat de Barcelona

Dirigida por

Prof. Miquel Bernardo Arroyo

Dra. Bibiana Cabrera Llorca

**Programa Doctorat Biomedicina
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona**

2019

“Research is to see what everybody else has seen, and to think what nobody else has thought”

Albert Szent-Györgyi

Agradecimientos

Me gustaría transmitir mi sentida y sincera gratitud hacia las personas que me han ayudado a realizar esta tesis. Sin ellas, hubiese sido del todo imposible afrontar con éxito su elaboración. En especial agradecer a mis directores **Miquel Bernardo y Bibiana Cabrera**. A **Miquel** por darme la oportunidad de trabajar con él en un equipo competitivo y de excelencia como es el que dirige, por confiar en mí, por sus consejos y gran sabiduría, distinguiéndome al dirigir este trabajo. Sempre estaré agraïda pel teu recolzament, per donar-me la oportunitat d'avançar, per tot el que he après al teu costat, per la passió compartida en projectes... Gràcies de veritat. De forma muy especial, mi agradecimiento a **Bibiana**, por su entrega absoluta, por su paciencia y por haber estado a mi lado durante todo el proceso, aportando un punto de vista más crítico y dirigiéndome con sus conocimientos. Quan et vaig conèixer fa 6 anys, a la mínima vaig tenir clar que series una persona especial. M'ha encantat compartir moments dins i fora de la feina, tenir els nostres moments d'eufòria i altres on veiem que la investigació és dura i amb poc retorn, però sempre fer-ho juntes. Gràcies per agafar-me la mà des del principi i no deixar-la en tot el camí, m'he sentit recolzada i estimada.

Mis agradecimientos a todo el equipo de la Unidad de Esquizofrenia del Hospital Clínic, por ayudarme en todas las dudas que me han ido surgiendo a lo largo de la elaboración de esta tesis, por animarme y por transmitirme la ilusión de la investigación.

Marina Garriga, per trobar sempre un moment per ajudar-me, perquè tot ho fas fàcil al teu costat i com no, “por teñir de rojo mis propuestas, siempre será tu color”.

Gisela Mezquida, per estar allà, per l'ajuda que m'has donat com a bona post-doc.

Miquel Bioque, per fer-me riure en situacions complicades, pels consells rebuts.

Clemente García, por enseñarme a pensar más allá de lo obvio y persistir a pesar de las dificultades. Eres un gran luchador que va contra marea, pero tengo claro que vas a llegar lejos con tus ideas.

Alicia Durán, por las risas incontroladas en momentos de nervios, por estar siempre ahí.

Ana Meseguer, per la teva capacitat d'adaptació i la facilitat que aportes en tots els projectes compartits, per estar sempre disposada a ajudar.

Enric Buisán, pel teu amor incondicional. Per remarcar les coses bones i, com no, pels dinars amb un bon vi al teu costat.

Rafa Penadés, per buscar un moment quan sabem que és complicat, pels teus consells i saviesa.

Eduard Parellada, per la teva sinceritat i claredat, per ajudar-me a definir les prioritats.

Rosa Catalán i Guillem Masana, per aguantar-me esperant les visites, per tenir la paciència i ajudar-me a contactar amb als pacients, per fer-ho fàcil.

Gerard Anmella, per la teva motivació i per ajudar-me em tot moment.

Elena de la Serna, por tu refuerzo y por estar siempre dispuesta a ayudar con una sonrisa.

También me gustaría dar las gracias a la Unidad de Trastorno Bipolar y Depresivo. Gracias a la colaboración que ha dado lugar a la presente tesis he tenido la oportunidad de presenciar desde primera persona que son unos profesionales excelentes, y quiero agradecer a todos ellos todo lo que me han enseñado y aportado, sin ellos no hubiera sido igual. Gràcies **Eduard Vieta** per donar-me la oportunitat d'aprendre al teu costat i adonar-me que compartir les idees i els projectes sempre és la millor opció. **Carla Torrent**, per ser un referent. Gràcies per solucionar-me dubtes i estar sempre disposada a ajudar-me. També agrair especialment a la **Maria Reinares, Mar Bonnin, Estela Salagre, Cristina Varo, Brisa Solé, Esther Jiménez, Íria Grande, Anabel Martínez-Arán, Jose Sánchez, Eva Solé, Marc Valentí** per fer amens els dinars i ajudar a agafar energia, per estar allà quan ho he necessitat.

Como no, agradecer a todas las personas que han hecho que mi estancia en Brasil fuera inolvidable. Especialmente a **Adriane R Rosa**, por enseñarme tanto en tan poco tiempo. Por las sesiones de discusión de resultados, por las salidas, por todos los momentos, gracias. Esta experiencia no sería la misma sin ti. También a todos los integrantes del grupo, por hacerme sentir una más desde el primer día, especialmente a **Diego, Clarissa, Giovanna, Silvia, Simone y Rosangela**.

También me gustaría mostrar mi agradecimiento a los 16 grupos de investigación que han formado parte de un proyecto principal en esta tesis, así como a todos los participantes. Als pacients i familiars per valorar la nostra feina, per entendre que per avançar necessitem la seva col·laboració. Espero poc a poc poder mostrar-vos els avenços que fem gràcies a vosaltres. I als que han participat com a grup control, per estar sensibilitzats i ajudar sense esperar cap cosa a canvi.

Finalmente, agradecer a mi familia, a mis padres por ser mi pilar, por estar de forma incondicional y transmitirme que a su lado siempre voy a encontrar ese espacio de seguridad y tranquilidad. Us ho he dit mil cops, però us ho repetiré mil més, sense vosaltres no estaria aquí. Us estimo per sobre de tot. Xavier, Vanessa, Laia i Jana, sou un exemple d'equip, per seguir creixent al vostre costat. Loles, Toni, per estar sempre allà. Iaia, pel teu carinyo i per estar sempre orgullosa, faci el que faci. Us estimo.

A mi pareja, por la paciencia, por calmarme en momentos de desesperación y celebrar cada logro, por estar siempre allí de la mejor manera que se puede estar. T'adoro, per una vida al teu costat.

A mis amigos, sin ellos no sabría cómo vivir. Glòria, gràcies per entendre i compartir la passió per la ciència, per animar-me a continuar quan tot es complica. Ariadna, per la sinceritat i per estar sempre. Cris i Albert, Jas, Tatis i Raúl, Berta, Tella i Pere, Desiré, Uri, Moni, Irene, Tuli, per fer més amè tot aquest procés.

Prefacio

La presente tesis doctoral es el resultado de años de trabajo en la Unitat d'Esquizofrènia de l'Hospital Clinic de Barcelona, dentro del marco del Programa de Doctorado en Biomedicina de la Universitat de Barcelona.

El comienzo de este trabajo se gestó en la Unitat d'Esquizofrènia y la Unidad de Trastorno Bipolar y Depresivo, dirigidas por el Dr Miquel Bernardo y el Dr Eduard Vieta, respectivamente. Estudiar la cognición siempre ha sido mi objetivo, ya que se trata de un síntoma que influye el curso clínico de las personas con un trastorno mental grave y que hasta el momento las intervenciones disponibles, especialmente las farmacológicas, tienen una eficacia limitada o nula sobre los déficits cognitivos. En 2015 se me dio la oportunidad de iniciar una búsqueda de factores asociados a la cognición, y nos focalizamos en la importancia de los componentes premórbidos como el coeficiente intelectual y el ajuste premórbido. En base a estos conceptos surgió la necesidad de tener en cuenta el concepto de reserva cognitiva ya que podría ser un elemento esencial que influyera en la evolución clínica, en la funcionalidad y en la calidad de vida de las personas con un trastorno mental grave. Tras una búsqueda exhaustiva observamos que no se había estudiado su efecto en adultos con un primer episodio psicótico, y fue cuando realmente empezó esta aventura. Inicialmente realizamos un estudio preliminar, para observar si en esta población la reserva cognitiva tenía una capacidad predictiva en el curso clínico. Observamos que la reserva podía ser relevante motivo por el cual estudiamos con mayor detalle su efecto en los primeros episodios psicóticos. Teniendo en cuenta las posibles diferencias en ajuste premórbido, curso clínico, funcional y cognitivo entre las psicosis afectivas y las no afectivas, decidimos analizarlas en esta población y explorar si la reserva cognitiva actuaba de forma diferencial. Finalmente, desde el inicio observamos como clara limitación la ausencia de una escala específica que evaluara reserva cognitiva en personas con trastorno mental grave, por lo que ambos equipos creamos una escala adaptada a sus características.

Esta tesis se ha realizado como compendio de artículos científicos. A continuación se expone el listado de artículos científicos resultantes de la investigación, enmarcando aquellos utilizados para la presente tesis doctoral al centrarse en el estudio de la reserva cognitiva y los primeros episodios psicóticos. De esta forma, se cumple con el requisito establecido por la Universidad de aportar un mínimo de dos trabajos originales.

1. **Amoretti S**, Bernardo M, Bioque M, Cabrera B, Mezquida G, Solé B, Vieta E, Torrent C. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(10):1638-48.

2. Bioque M, Llerena A, Cabrera B, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, M. Díaz-Caneja C, Corripio I, Aguilar E, Bulbena A, Castro-Fornieles J, Vieta E, Lafuente A, Mas S, Parellada M, Saiz-Ruiz J, Cuesta M, Bernardo M and PEPs GROUP (Gassó P, **Amoretti S...**). A pharmacovigilance study in first episode of psychosis; psychopharmacological interventions and safety profiles in the PEPs Project. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(4).
3. Mezquida G, Cabrera B, Bioque M, **Amoretti S**, Lobo A, González-Pinto A, Espliego A, Corripio I, Vieta E, Castro-Fornieles J, Bergé d, Escarti MJ, Ibañez A, Penadés R, Sánchez- Torres AM, Bernardo M, PEPsGroup. The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2017; 189:84-90.
4. Puig O, Baeza I, De la Serna E, Cabrera B, Mezquida M, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, Parellada M, Corripio I, Vieta E, Bobes J, Usall J, Contreras F, Cuesta MJ, Bernardo M, Castro-Fornieles J and PEPS Group (**Amoretti S...**). Persistent negative symptoms in first-episode psychoses: early cognitive and social functioning correlates and differences between the early-versus the adult-onset. *J Clin Psychiatry*. 2017;1414-1422.
5. Ballesteros A, Sánchez-Torres AM, López-Ilundain JM, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto AM, Díaz-Caneja C, Corripio I, Vieta E, de la Serna E, Bobes J, Usall J, Contreras F, Lorente-Omeñaca R, Mezquida G, Bernardo M, Cuesta MJ; PEPs Group (Bioque M, **Amoretti S**, Parellada M...). Is cognitive impairment associated with antipsychotic dose and anticholinergic equivalent loads in first-episode psychosis? *Psychol Med*. 2018;1-10.
6. Sánchez-Torres AM, Moreno-Izco L, Lorente-Omeñaca R, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto AM, Merchán-Naranjo J, Corripio I, Vieta E, de la Serna E, Butjosa A, Contreras F, Sarró S, Mezquida G, Ribeiro M, Bernardo M, Cuesta MJ; PEPs group (Bioque M, **Amoretti S...**). Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018; 268(7):699-711.
7. Torrent C, Reinares M, Martínez-Arán A, Cabrera B, **Amoretti S**, Corripio I, Contreras F, Sarró S, González-Pinto A, Lobo A, Cuesta MJ, Sánchez-Torres A, Bergé D, Castro-Fornieles J, Moreno C, Bernardo M, Vieta E, PEPS group. Affective versus non-affective first-episode psychoses: A longitudinal study. *J Affect Disord*. 2018;238:297–304.
8. **Amoretti S**, Cabrera B, Torrent C, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, Parellada M, Corripio I, Vieta E, de la Serna E, Butjosa A, Contreras F, Sarró S, Penadés R, Sánchez-Torres AM, Cuesta M, Bernardo M; PEPsGroup. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(5):441-455.

9. Salagre E, Dodd S, Aedo A, Rosa A, **Amoretti S**, Pinzon J, Reinares M, Berk M, Kapczinski FP, Vieta E, Grande I. Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: Staging 2.0. *Front Psychiatry*. 2018;9:641.

10. Penadés R, Catalán R, **Amoretti S**, Spangaro M, Garcia-Rizo C, Bioque M, Bosia M, Bernardo M. The role of genetics in cognitive remediation in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res Cogn*. 2019; In press. doi: 10.1016/j.scog.2019.100146.

11. **Amoretti S**, Cabrera B, Mezquida G, Penadés R, Bioque M, Parellada E, Meseguer A, Torrent C, Garriga M, Jiménez E, Martínez-Aran A, Bonnín CM, Grande I, Sole B, Varo C, Reinares M, Salagre E, Rosa A, Vieta E, Bernardo M. Cognitive reserve assessment scale in health (CRASH): Its Validity and Reliability. *J Clin Med*. 2019; 8(5):586.

Un valor adicional de esta tesis es su vocación de retorno a la sociedad, a través de la publicación en medios digitales y convencionales del concepto de reserva cognitiva y de la relevancia que tienen estos hallazgos para la puesta en marcha de programas de promoción de la salud, involucrando distintos agentes sociales.

Fecha	Titular	Medio
06/09/2018	Descubren que la reserva cognitiva predice la evolución de las psicosis	Página web: www.lavanguardia.com
06/09/2018	La identificació de la reserva cognitiva, clau per optimitzar i individualitzar el tractament en trastorns mentals greus	Página web: http://blog.hospitalclinic.org/es/
06/09/2018	La reserva cognitiva, clave para el tratamiento de trastornos mentales graves	Página web: https://www.lasexta.com/tecnologia-tecnoplora/
06/09/2018	Avances en la prevención y tratamiento de los trastornos mentales graves	Página web: eldia.es
06/09/2018	Investigadores españoles descubren un elemento clave para individualizar los tratamientos de trastornos mentales graves	Página web: www.infosalus.com
06/09/2018	Descubren que la reserva cognitiva predice la evolución de las psicosis	Página web: www.cope.es

06/09/2018	La reserva cognitiva, clave para el tratamiento de trastornos mentales graves	Página web: www.agenciasinc.es
06/09/2018	La identificación de la reserva cognitiva, clave para optimizar e individualizar el tratamiento en trastornos mentales graves	Página web: Biotech-Spain.com
07/09/2018	La identificación de la reserva cognitiva, clave para optimizar e individualizar el tratamiento en trastornos mentales graves	Página web: http://www.isciii.es/ Instituto de Salud Carlos III
07/09/2018	El papel de la reserva cognitiva en la evolución de trastornos mentales graves	Página web: www.eldigitaldeasturias.com
07/09/2018	La identificación de la reserva cognitiva es clave en trastornos mentales graves	Página web: www.gacetamedica.com
07/09/2018	La reserva cognitiva, clave para el tratamiento de trastornos mentales graves	Página web: JANO.es
10/09/2018	La 'reserva cognitiva', clave para el tratamiento de trastornos mentales graves	Página web: www.madrimasd.org
11/09/2018	La reserva cognitiva, clave para tratar trastornos mentales graves	Página web: herenciageneticayenfermedad.blogspot.com
Mayo 2019	Resistencia al trastorno mental: el papel de la reserva cognitiva	Revista Mente y Cerebro

Tabla 1. Listado de publicaciones en medios digitales y convencionales (fecha, titular y medio).

Tabla de contenido

I.	Resumen en castellano	1
II.	Resum en català	2
III.	Abstract in English	3
1.	Introducción	5
1.1.	Primer episodio psicótico	7
1.1.1.	Concepto	7
1.1.2.	Etiología	8
1.1.3.	Sintomatología	8
1.1.4.	Fases y curso evolutivo	11
1.1.5.	Diagnósticos tras el primer episodio psicótico	14
1.1.6.	Función cognitiva	16
1.1.7.	Funcionalidad y calidad de vida	20
1.1.8.	Intervención	21
1.2.	Reserva cognitiva	25
1.2.1.	Origen y definición	25
1.2.2.	Componentes de la reserva cognitiva	30
1.2.3.	Medición de la reserva cognitiva	33
1.2.4.	Reserva cognitiva en psiquiatría	37
1.2.5.	Intervención	38
2.	Hipótesis y objetivos	41
3.	Métodos	45
3.1.	Sujetos	47
3.2.	Criterios de inclusión/exclusión	48
3.3.	Variables e instrumentos de medida	49
3.4.	Análisis de datos	53
4.	Resultados	57
4.1.	Estudio 1. "The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study"	59
4.2.	Estudio 2. "Affective versus first-episode non-affective first-episode psychoses: A longitudinal study"	63

4.3.	Estudio 3. "Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis"	65
4.4.	Estudio 4. "Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): Its Validity and Reliability."	69
5.	Discusión	73
6.	Fortalezas y limitaciones	85
7.	Conclusiones / Conclusions	89
8.	Artículos	95
9.	Bibliografía	155

Índice tablas y figuras

Tabla 1. Listado de publicaciones en medios digitales y convencionales _____	Prefacio
Tabla 2. Definición de los distintos síntomas positivos _____	9
Tabla 3. Definición de los distintos síntomas negativos _____	10
Tabla 4. Factores de buen y mal pronóstico en un primer episodio psicótico _____	12
Tabla 5. Pruebas y áreas cognitivas evaluadas en la escala WAIS-IV _____	19
Tabla 6. Resumen diferencial de las características del modelo pasivo y activo _____	27
Tabla 7. Caracterización de la reserva cognitiva _____	32
Tabla 8. Principales características de las escalas disponibles de reserva cognitiva _____	37
Tabla 9. Principales características sociodemográficas y clínicas _____	59
Tabla 10. Predicción de la reserva cognitiva a nivel basal _____	60
Tabla 11. Predicción de la reserva cognitiva a los dos años de seguimiento _____	61
Tabla 12. Principales características clínicas a nivel basal y a los dos años de seguimiento _____	64
Tabla 13. Principales características de los pacientes y controles _____	65
Tabla 14. Predicción de la reserva cognitiva a los dos años de seguimiento _____	67
Tabla 15. Principales características sociodemográficas y clínicas _____	69
Tabla 16. Variables sociodemográficas, clínicas, funcionales y cognitivas de las personas con una psicosis afectiva y no afectiva, con alta y baja reserva cognitiva medida con la escala CRASH _____	72
Figura 1. Distribuciones de los diagnósticos en diferentes momentos evolutivos _____	14
Figura 2. Dominios cognitivos y correlatos funcionales _____	20
Figura 3. Efectos adversos de los fármacos antipsicóticos _____	22
Figura 4. Modelo de reserva cerebral _____	26
Figura 5. Número de publicaciones sobre reserva cognitiva entre 1981 y 2018 _____	28
Figura 6. Los tres modelos de reserva cognitiva _____	29
Figura 7. Modelo hipotético de dos factores _____	30
Figura 8. Muestra de los artículos 1, 2 y 3 _____	47
Figura 9. Análisis del rol mediador _____	55
Figura 10. Análisis de mediación: el efecto mediador de la reserva cognitiva _____	62
Figura 11. Análisis de mediación: el efecto mediador de coeficiente intelectual premórbido _____	62
Figura 12. Curva ROC entre pacientes y controles (CRASH y CRQ) _____	70
Figura 13. Optimización e individualización del tratamiento en los primeros episodios psicóticos en función del nivel de reserva cognitiva _____	80

I. Resumen en castellano

La reserva cognitiva se refiere a la hipotética capacidad del cerebro de hacer frente a la patología con el fin de minimizar la sintomatología. Este concepto surgió en el campo de las demencias y actualmente ha alcanzado un amplio interés en el ámbito de la psiquiatría. Un mayor nivel de reserva cognitiva se ha propuesto como un factor protector relacionado con un inicio más tardío de la psicosis y un mejor pronóstico. Sin embargo, existen escasos artículos que estudien la reserva cognitiva en el trastorno mental grave y no nos consta ninguno longitudinal en una muestra de primeros episodios psicóticos adultos. Una limitación presente en todos los estudios en los que se ha analizado la reserva cognitiva en personas con un trastorno mental grave es que el nivel de reserva ha sido estimado mediante métodos heterogéneos ya que no se dispone de medidas estandarizadas para esta población.

El objetivo de la presente tesis es caracterizar la reserva cognitiva en los primeros episodios psicóticos, analizando su capacidad predictiva, las posibles diferencias entre los primeros episodios psicóticos afectivos y no afectivos así como el papel de la reserva cognitiva en función del grupo diagnóstico (afectivo o no afectivo). Asimismo, desarrollar y examinar las propiedades psicométricas de la escala *Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH)* diseñada para medir la reserva cognitiva en personas con un trastorno mental grave.

Los resultados encontrados sugieren la existencia de diferencias clínicas entre los pacientes con un primer episodio psicótico afectivo y no afectivo, que aumentan a los dos años de seguimiento. Al analizar el papel de la reserva cognitiva, se observó un mayor nivel de reserva en los controles sanos respecto al grupo de pacientes. La reserva cognitiva fue capaz de predecir los resultados funcionales, clínicos y cognitivos a nivel basal y a los dos años de seguimiento, ejerciendo un papel diferencial según el diagnóstico (psicosis afectivas o no afectivas). Los resultados del análisis de fiabilidad y validez de la escala CRASH revelaron una consistencia interna alta, con una buena validez convergente. De nuevo, los coeficientes de correlación entre la reserva cognitiva (medida con la CRASH) y el estado clínico, funcional y neuropsicológico fueron diferentes en función del grupo diagnóstico.

En conclusión, la reserva cognitiva es clave para comprender los resultados clínicos, funcionales y neuropsicológicos de los pacientes con un primer episodio psicótico y puede ayudar en la implementación de intervenciones personalizadas. Se espera que la escala CRASH permita una evaluación homogénea del concepto de reserva cognitiva en la población psiquiátrica y que esto se traduzca en datos más consistentes, uniformes y replicables.

II. Resum en català

La reserva cognitiva fa referència a la hipotètica capacitat del cervell per fer front a la patologia per tal de minimitzar la simptomatologia. Aquest concepte va sorgir en el camp de les demències i actualment ha assolit un ampli interès en l'àmbit de la psiquiatria. Un major nivell de reserva cognitiva s'ha proposat com un factor protector i s'ha relacionat amb un inici més tardà de la psicosi i un millor pronòstic. No obstant, hi ha escassos articles que estudiïn la reserva cognitiva en el trastorn mental sever i no ens consta cap longitudinal en una mostra de primers episodis psicòtics adults. Una limitació present en tots els estudis que han analitzat la reserva cognitiva en persones amb un trastorn mental sever és que el nivell de reserva ha estat estimat mitjançant mètodes heterogenis ja que no es disposa de mesures estandarditzades per a aquesta població.

L'objectiu de la present tesi és caracteritzar la reserva cognitiva en els primers episodis psicòtics, analitzant la seva capacitat de predicció, les possibles diferències entre els primers episodis psicòtics afectius i no afectius així com el paper de la reserva cognitiva en funció del grup diagnòstic (psicosis afectives i no afectives). Així mateix, desenvolupar i examinar les propietats psicomètriques de l'escala *Cognitive Reserve Assessment Scale in Health* (CRASH) dissenyada per a mesurar la reserva cognitiva en persones amb un trastorn mental sever.

Els resultats suggereixen l'existència de diferències clíniques entre els pacients amb un primer episodi psicòtic afectiu i no afectiu, que augmenten als dos anys de seguiment. A l'analitzar la reserva cognitiva, es va observar un major nivell de reserva en els controls sans respecte al grup de pacients. La reserva cognitiva va ser capaç de predir els resultats funcionals, clínics i cognitius a nivell basal i als dos anys de seguiment, exercint un paper diferencial segons el diagnòstic (psicosis afectives o no afectives). Els resultats de l'anàlisi de fiabilitat i validesa de l'escala CRASH van revelar una consistència interna alta, amb una bona validesa convergent. De nou, els coeficients de correlació entre la reserva cognitiva (mesurada amb la CRASH) i l'estat clínic, funcional i neuropsicològic van ser diferents en funció del grup diagnòstic.

En conclusió, la reserva cognitiva és clau per a comprendre els resultats clínics, funcionals i neuropsicològics dels pacients amb un primer episodi psicòtic i pot ajudar en la implementació d'intervencions personalitzades. S'espera que l'escala CRASH permeti una avaluació homogènia del concepte de reserva cognitiva en la població psiquiàtrica i que això es tradueixi en dades més consistents, uniformes i replicables.

III. Abstract in English

Cognitive reserve refers to the brain's capacity to cope with pathology in order to minimize symptoms. The concept of cognitive reserve was developed in the context of dementia and to date has gained wide interest in the field of psychiatry. Higher cognitive reserve is a positive moderator and is associated with a later onset of psychosis and better recovery. However, there are few studies about cognitive reserve and mental disorder and to the best of our knowledge, none of the previous longitudinal studies on cognitive reserve focused on an adult sample of first-episode psychosis. A limitation present in all cognitive reserve studies undertaken on a psychiatric population is that cognitive reserve has been estimated using heterogeneous methods due to the as yet unavailability of a valid instrument to measure cognitive reserve in this population.

The objective of this thesis is to characterize cognitive reserve in patients with a first-episode of psychosis, analyzing the differences between two diagnostic groups (affective and non-affective psychoses) and the role of cognitive reserve in each of them. Likewise, to develop and investigate the psychometric properties of the Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH), developed specifically to measure cognitive reserve in people with severe mental illness.

The current findings suggest the existence of clinical course differences between affective and non-affective psychosis, which increased in the follow-up. The role of cognitive reserve was analyzed and higher scores for cognitive reserve were observed in the control group than in the patient group. The cognitive reserve proxy was able to predict functional, clinical and cognitive outcomes at baseline and at 2-year follow-up in a first episode psychosis sample, playing a differential role according to the diagnosis (affective vs non-affective psychosis). The results of the analysis of reliability and validity of the CRASH scale revealed a strong internal consistency and good convergent validity. Again, the correlation coefficients between cognitive reserve (measured with CRASH) and the clinical, functional and neuropsychological performance were different according to the diagnostic group.

In conclusion, cognitive reserve is a key concept in order to understand the clinical, functional and neuropsychological outcomes of patients with a first episode of psychosis and may aid in the implementation of personalized interventions. The CRASH scale is expected to allow for the homogeneous assessment of the concept of cognitive reserve in the psychiatric population and it is hoped that this will translate into more consistent, uniform and replicable data.

En las últimas décadas, ha habido un gran avance en la investigación científica en el trastorno mental grave tanto a nivel genético, epidemiológico, de neuroimagen, de intervención terapéutica así como de neurocognición. Sin embargo, las diferencias metodológicas, la heterogeneidad entre los distintos individuos y la variabilidad en cada uno de ellos a lo largo del tiempo hacen que los hallazgos no sean consistentes y replicables.

Realizar estudios con muestras de primeros episodios psicóticos y hacerlo de forma longitudinal permite controlar distintas variables de confusión como la influencia del tratamiento con antipsicóticos (ya que son pacientes con limitada exposición al tratamiento farmacológico) o la cronicidad, que pueden estar implicadas en la diversidad de los resultados obtenidos hasta el momento [1, 2]. En la investigación del trastorno mental grave, la población de primeros episodios psicóticos es un grupo excelente para estudiar los factores de riesgo y pronóstico, así como para caracterizar variables biológicas, clínicas, cognitivas y funcionales, pudiendo todo ello facilitar un abordaje terapéutico precoz (farmacológico, psicológico y de apoyo social) que permita paliar o actuar contra el curso y desarrollo del trastorno.

1.1. Primer episodio psicótico

1.1.1. Concepto

Un primer episodio psicótico consiste en la aparición, por primera vez en la vida, de sintomatología psicótica franca caracterizada por la presencia de síntomas positivos (delirios, alucinaciones y conducta extraña) y/o negativos (afecto embotado, alogia, abulia, anhedonia), cognitivos y afectivos.

Aproximadamente el 3% de la población general sufre un episodio psicótico a lo largo de su vida [3]. La aparición puede ser brusca o insidiosa y suele producirse en la adolescencia tardía o edad adulta temprana (entre los 15 y los 30 años de edad), con una mayor precocidad de aparición en hombres respecto a las mujeres. Una edad de aparición más temprana también se ha asociado con una mayor carga genética, un mayor deterioro funcional y una peor evolución y pronóstico [4, 5]. Debido a que suele aparecer en personas jóvenes y supone una ruptura biográfica con una irrupción en el desarrollo educativo y social, se considera que la detección e intervención temprana son cruciales para favorecer el pronóstico. Todo ello ha conllevado un creciente interés sobre la detección, caracterización e intervención de esta población [1, 2].

1.1.2. Etiología

La etiología de los trastornos psicóticos es heterogénea, estando implicados factores genéticos y ambientales. Se estima una heredabilidad en torno al 80% [6], con una prevalencia superior en aquellos con una mayor carga genética compartida con el familiar afectado [7]. Por lo tanto, la vulnerabilidad genética individual junto con factores de riesgo ambiental interactúan y son considerados desencadenantes o percutores de psicosis [8, 9].

Hasta el momento, la evidencia genética muestra la existencia de múltiples genes que interactúan conjuntamente con procesos epigenéticos y factores ambientales, sin hallar ninguno que sea suficiente o necesario para precipitar la enfermedad [10]. Entre los factores de riesgo más replicados se encuentran las complicaciones obstétricas y perinatales, el déficit neurointegrativo, el funcionamiento familiar alterado, la clase social baja, sufrir una situación de estrés y el abuso de sustancias.

1.1.3. Sintomatología

Antes de la aparición de un primer episodio psicótico la mayor parte de individuos presentan signos y síntomas inespecíficos de duración variable (durante meses e incluso años) como retraimiento social, pérdida del interés, deterioro del cuidado personal, conducta poco habitual, etc., tras los cuales puede aparecer un síntoma característico de la fase activa que permite realizar el diagnóstico de primer episodio psicótico. La sintomatología puede ser heterogénea y variada. Para facilitar su identificación, los síntomas se han dividido en cuatro grandes subgrupos: positivos, negativos, cognitivos y afectivos.

Los síntomas positivos reflejan un exceso o alteración de las funciones normales. Se viven con absoluto convencimiento motivo por el cual puede que la persona se comporte acorde a ellos. Para la familia de los pacientes constituyen frecuentemente las primeras señales de alarma de la enfermedad, aquellas por las que se solicita consulta por primera vez al especialista, aunque la persona haga ya meses que padezca otros síntomas menos llamativos. En la **Tabla 2** se describen los más comunes.

Síntomas positivos	Ideas delirantes	Creencias o interpretaciones falsas basadas en una interferencia incorrecta de la realidad, que es firmemente sostenida por el sujeto. Existen diferentes tipos de delirios según la temática (de persecución, de grandeza, religioso, de ruina, de culpa, somático, celotípico...).
	Alucinaciones	Percepciones sensoriales sin que exista un estímulo. Las más frecuentes son las alucinaciones auditivas, visuales, cenestésicas o táctiles, olfatorias y gustativas.
	Desorganización del pensamiento	Incapacidad de organizar un pensamiento coherente (descarrilamiento, tangencialidad y falta de lógica), de forma que en muchas ocasiones el lenguaje resulta inconexo y carente de sentido.
	Alteraciones de la conducta	Pueden aparecer conductas extravagantes o desorganizadas, sin ninguna finalidad clara como por ejemplo apariencia inusual, comportamiento social y sexual inapropiado, comportamiento agresivo o agitado...

Tabla 2. Definición de los distintos síntomas positivos. Adaptación de Bernardo et al., 2014 [2].

Los síntomas negativos reflejan una disminución o pérdida de las funciones normales. Existen síntomas relacionados con la capacidad de sentir o experimentar emociones, con la motivación y con la alogia o empobrecimiento de la capacidad de expresión verbal (**Tabla 3**). Al ser síntomas menos evidentes que los positivos, aunque muchas veces precedan a estos, pueden pasar inadvertidos durante las primeras fases de la enfermedad. Los síntomas negativos condicionan el pronóstico a largo plazo de los pacientes, dado que interfieren claramente en la capacidad adaptativa. Se ha remarcado la diferenciación entre síntomas negativos primarios y secundarios, ya que la manera de abordarlo debe ser totalmente distinta [11]. Los primarios harían referencia a aquellos síntomas causados por la fisiopatología de la enfermedad, en cambio los secundarios harían referencia a síntomas similares pero causados por alguna otra razón diferente al propio proceso patológico, como podría ser la sintomatología positiva, la presencia de síntomas depresivos, los posibles efectos adversos de la medicación, la hipoestimulación ambiental... A diferencia de los síntomas primarios, los secundarios suelen responder al tratamiento de la causa subyacente.

Síntomas negativos	Anhedonia	Pérdida o elevada dificultad para experimentar satisfacción o interés en todas o casi todas las actividades que antes eran consideradas agradables.
	Asociabilidad	Reducción en la actividad social y una disminución en el interés por formar nuevas relaciones con otros.
	Afectividad embotada/aplanada	Disminución en la externalización de la expresión emocional (expresión facial, gestual, vocal...).
	Apato-abulia	Reducción de energía o de interés para desarrollar actividades. Falta de motivación para iniciar, persistir y finalizar las tareas.
	Alogia	Fluidez o producción insuficiente o empobrecida del pensamiento y del lenguaje.

Tabla 3. Definición de los distintos síntomas negativos. Adaptación de Bernardo et al., 2014 [2].

Los déficits en el rendimiento cognitivo han sido identificados en numerosas dimensiones cognitivas mediante pruebas neuropsicológicas. Se han observado dificultades en la capacidad atencional, en memoria de trabajo, en memoria verbal, en velocidad de procesamiento y en la función ejecutiva, y se han asociado a un peor funcionamiento, pronóstico y evolución clínica. En el apartado 1.1.6. “Función cognitiva”, se encuentra una explicación detallada de qué mide cada dominio cognitivo y cómo se evalúa.

Finalmente, los síntomas afectivos también son claves y sirven para diferenciar la esquizofrenia de los trastornos del estado de ánimo (psicosis afectivas). Aunque se ha estimado que aproximadamente el 50% de los individuos con esquizofrenia experimentan depresión concomitante [12], en el caso de los primeros episodios maníacos se suele hallar un patrón recurrente de episodios depresivos o maníacos y en caso de que aparezcan síntomas psicóticos, coinciden en el tiempo con la alteración del estado de ánimo.

En los primeros episodios afectivos se diferencian: los episodios maníacos, hipomaníacos y depresivos, según la sintomatología que presenten.

- **Episodios maníacos:** Se definen como cuadros de exaltación del estado de ánimo que pueden acompañarse de síntomas tales como irritabilidad, disminución de la necesidad de sueño, aumento de energía, fuga de ideas, presión del habla, ideas de grandiosidad o implicación en actividades potencialmente peligrosas para el sujeto.

- **Episodios hipomaníacos:** Existen síntomas de tipo maníaco pero menos acentuados y que no causan tanta disrupción en la vida del paciente.
- **Episodios depresivos:** Se caracterizan por un estado de ánimo muy bajo, acompañado de tristeza, desesperanza, sensación de vacío, pérdida de interés, anhedonia o incapacidad para sentir placer, cambios en los patrones de sueño, retardo o agitación psicomotora.

1.1.4. Fases y curso evolutivo

Se plantean cuatro fases principales en el curso de los trastornos psicóticos, que van desde la fase premórbida hasta la posible enfermedad establecida. La primera etapa, conocida como fase premórbida, se caracteriza por ser un periodo de riesgo y con ausencia de alteraciones detectables. El riesgo individual se podría definir a través de biomarcadores de vulnerabilidad genéticos y epigenéticos así como indicadores cognitivos y fisiológicos. La segunda etapa correspondería a los pródromos, identificados en base a cambios en el pensamiento, aislamiento social y problemas de funcionamiento. Esta fase se extiende desde los cambios en el funcionamiento premórbido hasta la aparición de clínica psicótica franca. Se trata de una fase clave para la mejora de la detección precoz a través de posibles biomarcadores genéticos, de neuroimagen o cognitivos. La tercera etapa es la fase aguda del primer episodio psicótico, con clínica característica del trastorno (alucinaciones, delirios, desorganización del pensamiento y el comportamiento, y anormalidades psicomotoras) más o menos prominentes y con sintomatología negativa variable. Finalmente, la cuarta y última etapa hace referencia a la fase de recuperación o aquella en la que la enfermedad ya está establecida, aunque no todos los individuos progresan a esta etapa ni evolucionan igual dentro de la misma.

En el curso evolutivo, pueden existir episodios psicóticos aislados y que se autolimitan. Sin embargo, hasta un 80% de los pacientes sufre una recaída en los cinco años siguientes al primer episodio psicótico [13] motivo por el cual es esencial un adecuado diagnóstico y tratamiento para la prevención de recaídas. El curso de la enfermedad es muy variable debido, entre otros factores, a la inespecificidad de los primeros síntomas y a la comorbilidad asociada como puede ser el abuso de sustancias, la ansiedad, la falta de conciencia de enfermedad, la falta de adherencia al tratamiento o el deterioro cognitivo. Se han reportado diversos factores como posibles determinantes de pronóstico en un primer episodio psicótico [14-18] (ver en **Tabla 4**). También se ha descrito una clara asociación entre el abandono de la medicación y el riesgo de recaída, de hospitalización y de aparición de resistencia al tratamiento [19].

	Factores de buen pronóstico	Factores de mal pronóstico
Inicio y curso	Inicio agudo	Inicio insidioso
	Comienzo tardío	Comienzo precoz
	DUP de breve duración	DUP de larga duración
	Buena adaptación premórbida	Mala adaptación premórbida
	Factores precipitantes claros	Ausencia factores precipitantes
Características personales	Sexo femenino	Sexo masculino
	Casado	Soltero o viudo
	Clase social alta	Clase social baja
	Familiares con baja emoción expresada	Familiares con alta emoción expresada
Sintomatología	Síntomas positivos	Síntomas negativos
	Sintomatología afectiva	Aplanamiento afectivo
Antecedentes	Ausencia de antecedentes psiquiátricos propios y/o familiares	Antecedentes psiquiátricos propios y/o familiares
Alteraciones biológicas	Funciones neurológicas normales	Deterioro neuropsicológico
	Sin alteraciones en neuroimagen	Alteraciones estructurales
Afectación social-laboral	Historia laboral estable	Inestabilidad laboral
	Buena adaptación psicosocial	Mala adaptación psicosocial
Respuesta a los antipsicóticos	Buena respuesta	Mala respuesta

Tabla 4. Factores de buen y mal pronóstico en un primer episodio psicótico. DUP: duración de la psicosis no tratada; Tr: Trastorno.

Algunos de los factores que han suscitado mayor interés como determinantes del pronóstico han sido:

- **Duración de la psicosis no tratada (DUP):** La DUP (son las siglas para *Duration of Untreated Psychosis*), es el tiempo que transcurre entre el inicio del trastorno psicótico y su reconocimiento e intervención terapéutica y está relacionada con la resistencia al tratamiento [20] y con un bajo nivel de recuperación sintomática y funcional [21-23]. Se diferencia de la DUI (siglas para *Duration of Untreated Illness*) en el marco temporal. La DUI se extiende desde el inicio de los primeros síntomas prodrómicos hasta el inicio del tratamiento de los síntomas psicóticos. Ambas son de difícil medición ya que se extraen de manera retrospectiva mediante entrevistas clínicas y se suele requerir la ayuda de los informantes.

- **Adaptación premórbida:** El ajuste premórbido, es decir, el funcionamiento social, interpersonal, académico y profesional del sujeto antes de la aparición de los síntomas psicóticos, se ha relacionado con la presencia de síntomas negativos, el funcionamiento psicosocial, la tasa de recaída y la respuesta al tratamiento [21, 24-28]. Cuesta y colaboradores exponen que un ajuste premórbido pobre, junto con factores sociodemográficos y dosis diarias de antipsicóticos más altas, están relacionados con un deterioro cognitivo generalizado y con una reserva intelectual inferior [29].
- **Consumo comórbido de sustancias:** El consumo de sustancias está presente en una gran proporción de pacientes y es superior al encontrado en la población general. El trastorno por uso de sustancias se ha relacionado con un peor pronóstico, con un mayor incumplimiento y abandono del tratamiento, y tasas de remisión más bajas [30, 31]. Colizzi y colaboradores reportaron que en la fase premórbida hasta un 65.4% de los pacientes con un primer episodio psicótico refirieron consumo de cannabis, un 53.2% dependencia a la nicotina, un 40.5% problemas con el alcohol y un 36.6% uso de estimulantes [32]. Los mismos autores encontraron que ni las características sociodemográficas ni el diagnóstico (psicosis afectiva o no afectiva) se asociaron con ningún tipo de consumo de sustancias. Un año después del primer episodio psicótico, un 66.3% consumían cannabis, un 59.5% presentaba dependencia a la nicotina, un 44.9% usuarios de estimulantes y un 42% eran consumidores de alcohol considerados problemáticos.
- **Predominio de síntomas negativos:** Los síntomas negativos juegan un papel central en el proceso de recuperación [33] y son particularmente importantes debido a su asociación con la funcionalidad [34, 35] y con un peor pronóstico [36]. Los pacientes con síntomas negativos persistentes se caracterizan por una elevada DUP, un ajuste premórbido pobre y una tendencia a presentar un peor rendimiento cognitivo [37].
- **Alteraciones cognitivas:** Existe una contundente asociación entre los déficits cognitivos y una peor funcionalidad, incluyendo el desempeño de las actividades básicas de la vida diaria, la adquisición de habilidades sociales, la resolución de problemas sociales y el funcionamiento ocupacional [38, 39].

Estos factores pronósticos deben tenerse en cuenta a la hora de predecir el curso tras un primer episodio psicótico y de establecer un planteamiento terapéutico.

1.1.5. Diagnósticos tras el primer episodio psicótico

Los diagnósticos más comunes asociados a los primeros episodios psicóticos son: esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos. Los diagnósticos de esquizofrenia y trastorno bipolar son los más estables, mientras que el trastorno psicótico no especificado y el trastorno psicótico breve presentan una menor estabilidad. En el estudio de Bromet muestran como a los 10 años de seguimiento tras un primer episodio psicótico hasta un 50% de los sujetos tienen un diagnóstico dentro del espectro de la esquizofrenia (ver en **Figura 1**) [40].

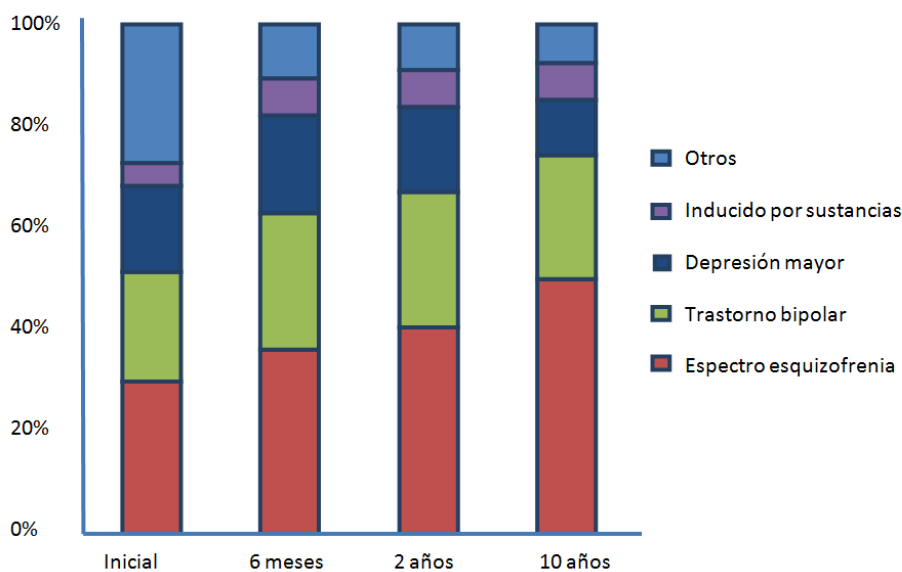


Figura 1. Distribuciones de los diagnósticos en diferentes momentos evolutivos. Traducido de Bromet et al. 2011 [40].

En términos generales, los primeros episodios psicóticos se clasifican en afectivos o no afectivos. Los afectivos serían aquellos en los que los síntomas psicóticos están vinculados al estado de ánimo, como el trastorno bipolar I y II o los episodios depresivos con síntomas psicóticos y los no afectivos harían referencia a la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y otras psicosis no especificadas.

Primeros episodios psicóticos no afectivos

Los primeros episodios psicóticos no afectivos suelen derivar hacia un trastorno del espectro de la esquizofrenia. Con el término esquizofrenia se designa a un conjunto de trastornos psicóticos, caracterizados en general por la presencia de síntomas psicóticos positivos en algún momento de su desarrollo, y/o síntomas negativos, cognitivos y afectivos. Estos síntomas

afectan a múltiples procesos psicológicos, como la percepción, ideación, comprobación de la realidad, procesos de pensamiento, sentimientos, conducta, cognición, motivación y juicio, y están asociados a diversos tipos de deterioro. El trastorno se caracteriza por una gran heterogeneidad entre los distintos individuos y una variabilidad en cada uno de ellos a lo largo del tiempo. La prevalencia estimada de la esquizofrenia es de alrededor del 1% de la población, siendo algo superior en varones [41]. Los hombres presentan un inicio más temprano (entre los 15 y los 25 años) que las mujeres (entre los 25 y los 35 años), lo que se ha asociado a un peor pronóstico.

La esquizofrenia se diferencia del trastorno esquizofreniforme en la duración de la sintomatología (en este los síntomas tienen una duración de al menos 1 mes, pero inferior a 6 meses) y del trastorno esquizoafectivo por la aparición de un síndrome depresivo o maníaco durante la mayor parte del trastorno a la vez que los principales síntomas de esquizofrenia. Además, en el trastorno esquizoafectivo los delirios o alucinaciones deben haber estado presentes durante dos o más semanas en ausencia de un episodio mayor del estado de ánimo. La prevalencia del trastorno esquizoafectivo es menor (entorno al 0,5 a 0,8% aproximadamente) [42], es más común entre las mujeres y las personas que lo padecen tienen una mejor prognosis que aquéllas con esquizofrenia [43]. Finalmente, el diagnóstico de trastorno psicótico no especificado se reserva en los casos en los que la sintomatología no satisface los criterios para cualquier otro trastorno psicótico específico.

Primeros episodios psicóticos afectivos

Los primeros episodios psicóticos afectivos suelen evolucionar hacia un trastorno bipolar aunque también puede tratarse de episodios depresivos con síntomas psicóticos. El trastorno bipolar es una enfermedad crónica y recurrente caracterizada por la presencia de episodios maníacos o hipomaníacos que se alternan con episodios depresivos y periodos de completa o relativa remisión. Se han establecido subtipos de trastorno bipolar en función de las características de los episodios:

- **Trastorno Bipolar I (BP-I):** Su característica esencial es un curso clínico caracterizado por la presencia de uno o más episodios maníacos.
- **Trastorno Bipolar II (BP-II):** Se caracteriza por la aparición de uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaníaco.

- **Trastorno ciclotímico:** Su diagnóstico se basa en una alteración del estado de ánimo crónica y con fluctuaciones (síntomas hipomaníacos y depresivos).
- **Trastorno bipolar no especificado:** Caracterizado por la presencia de síntomas típicos del trastorno bipolar pero sin cumplir criterios para los subtipos anteriores.

Los episodios maníacos o depresivos con síntomas psicóticos se caracterizan por la presencia de sintomatología positiva como delirios o alucinaciones que pueden ser congruentes o no con el estado de ánimo.

Aunque la prevalencia del trastorno bipolar es variable en función de los estudios, se ha establecido en torno al 4.4% [44], siendo distinto entre las diferentes formas clínicas. La edad de inicio del trastorno bipolar suele situarse en los primeros años de la edad adulta, con una media de 25 años, aunque puede debutar a cualquier edad. Se ha observado una edad más temprana en la aparición de BP-I que de BP-II [45, 46].

1.1.6. Función cognitiva

La afectación de la cognición se ha postulado como nuclear en los trastornos mentales graves, con evidencia de que los déficits cognitivos no están causados por otros síntomas de la enfermedad ya que aparecen incluso antes que los síntomas psicóticos y son un predictor de la evolución del paciente [47]. En personas con un primer episodio psicótico se ha observado que las alteraciones cognitivas están presentes desde la fase premórbida, antes de la aparición de los síntomas positivos propios de la enfermedad [48]. Las funciones cognitivas que aparecen más frecuentemente afectadas en las personas que padecen un trastorno psicótico son [49]:

- **Atención:** Proceso por el cual podemos dirigir nuestros recursos mentales sobre aspectos concretos de algún estímulo, ignorando parcial o totalmente todos los demás. Permite atender a estímulos significativos, ignorando la abundancia de estímulos irrelevantes y cambiar a otros estímulos cuando las condiciones lo demandan. Por lo tanto, es un requisito necesario para el funcionamiento cognitivo general ya que filtra y selecciona los estímulos que posteriormente deberán procesarse por otras funciones.

Es un constructo multidimensional y pueden evaluarse por separado distintas dimensiones como la atención focalizada, la sostenida o de vigilancia, la selectiva, la alternante y la dividida.

- **Memoria verbal:** Habilidad para codificar, almacenar, transformar, elaborar y recuperar material presentado mediante estímulos verbales.
- **Memoria visual:** Relación entre el proceso perceptivo visual, la codificación, el almacenamiento y la recuperación de las representaciones del procesamiento visual.
- **Velocidad de procesamiento:** Capacidad de procesar información de forma automática. Es la relación entre la correcta ejecución de la tarea y el tiempo invertido en realizarla.
- **Memoria de trabajo:** Almacenamiento temporal y manipulación de la información necesaria para lograr un objetivo concreto. Se considera que la memoria de trabajo tiene una capacidad limitada y requiere el almacenamiento y procesamiento simultáneo de información. Integra la información actual con la pasada.
- **Funciones ejecutivas:** Procesos cognitivos de orden superior. Es la capacidad para establecer objetivos, planificar, organizar, responder de forma adaptativa y automonitorizarse. Son útiles para afrontar y adaptarse a situaciones nuevas o complejas y orientarse hacia los objetivos.
- **Cognición social:** Conjunto de operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales. Es la capacidad de procesar la información social e interpersonal, mediante el uso adecuado de los mecanismos de codificación, almacenamiento, recuperación y su posterior aplicación en diferentes situaciones sociales. Puede dividirse en cinco dominios: teoría de la mente, percepción social, conocimiento social, sesgo atribucional y procesamiento de emociones.

Todos estos dominios cognitivos han sido considerados claves y, por ello, la posible asociación entre las funciones cognitivas y la clínica presente ha sido ampliamente estudiada. La evidencia sugiere que las alteraciones cognitivas son, en su mayoría, independientes de la sintomatología positiva y se asocian con la sintomatología negativa [50-52]. También se han detectado diversos factores premórbidos, tales como un menor coeficiente intelectual (CI) y una adaptación deficiente, como elementos relacionados con el deterioro cognitivo en las primeras fases de la psicosis, demostrando ser predictores de la funcionalidad a largo plazo [53-55]. Concretamente, se ha observado una mejor adaptación premórbida y un mayor CI en las personas con un primer episodio psicótico afectivo respecto a los no afectivos [29], lo que a su vez se ha asociado con las diferencias halladas en las alteraciones cognitivas entre los grupos diagnósticos tras el primer episodio psicótico.

En las psicosis no afectivas como la esquizofrenia las alteraciones cognitivas se sitúan alrededor del 80-84% mientras que en el trastorno bipolar ocurre entre un 40% y un 60% aproximadamente [56]. Aunque ambos trastornos parecen sufrir una alteración en la función cognitiva cualitativamente similar, la magnitud del deterioro es mayor en la esquizofrenia que en el trastorno bipolar [57, 58].

Evaluación de la función cognitiva en los primeros episodios psicóticos

Para evaluar la función neuropsicológica, se han creado una amplia variedad de tareas psicométricas y experimentales basadas en la investigación neurocognitiva. Se disponen de distintas herramientas, que van desde test específicos para valorar dimensiones concretas a baterías generales. Los instrumentos que destacarían para la evaluación cognitiva en los primeros episodios psicóticos y en el trastorno mental grave, ordenados por orden de publicación, serían:

Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia

(Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) [59]

Instrumento heteroaplicado con un tiempo de administración aproximado de 30 minutos que evalúa los siguientes dominios cognitivos: memoria verbal (mediante el Test de listado de palabras), memoria de trabajo (Test de secuencia de dígitos), velocidad motriz (Test motriz de fichas), fluidez verbal (Test de generación de palabras), atención (Test de código de símbolos) y funciones ejecutivas (Torre de Londres). Existen 2 versiones con el objetivo de evitar el efecto del recuerdo. Proporciona una puntuación global y puntuaciones individuales para cada uno de los test. Este instrumento está validado al español [60].

Batería cognitiva de consenso MATRICS

(MATRICS Consensus Cognitive Battery) [61]

Se crea a partir de la iniciativa del *National Institute of Mental Health* (NIMH) de disponer de una batería unificada y sensible a los cambios producidos por las intervenciones terapéuticas (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*, MATRICS). Se trata de 10 pruebas neuropsicológicas seleccionadas por consenso y validadas en su conjunto, con una duración estimada de una hora y media. La batería evalúa siete dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y solución de problemas y cognición social.

Concretamente, la velocidad de procesamiento se mide mediante el subtest *Trail Making Test* (TMT), parte A; el Subtest de codificación de símbolos de la BACS y la Fluidez verbal semántica (animales). En el caso de la atención/vigilancia, se usa la prueba *Continuous Performance Test-Identical Pairs* (CPT-IP). La memoria de trabajo se mide con el test *Spatial span* de la escala de memoria Wechsler-III y el *Letter-Number Span* (LNS). La *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (HVLT-R) es utilizada para evaluar aprendizaje y memoria verbal y la *Brief Visuospatial Memory Test-Revised* (BVM-T-R) para aprendizaje y memoria visual. Para estimar el rendimiento en Razonamiento y resolución de problemas se administra el Subtest de laberintos de la *Neuropsychological Assessment Battery* (NAB). Finalmente, la cognición social se valora mediante el test de Control emocional del test de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT).

Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos - IV

(*Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS-IV) [62]

Se trata de la cuarta edición de la escala WAIS [63]. Es un Instrumento clínico de aplicación individual para evaluar la inteligencia de adultos de 16 a 89 años, aunque también existen versiones para población infantil (*Wechsler Scale Intelligence of Children*, WISC y *Wechsler Primary Preschool Scale of Intelligence*, WPPSI). En esta última versión, hay un total de quince pruebas, diez principales y cinco opcionales. El tiempo que se requiere para aplicar las pruebas principales es de aproximadamente 80-90 minutos y para la aplicación de la escala completa entre 100 y 115 minutos. La última versión, WAIS-IV ofrece puntuaciones compuestas que reflejan el funcionamiento intelectual en cuatro áreas cognitivas (comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento) y una puntuación compuesta que representa la aptitud intelectual general (CI total). Las pruebas específicas (principales y opcionales) de cada área cognitiva se reflejan en la **Tabla 5**.

Áreas cognitivas	Pruebas principales	Pruebas opcionales
Comprensión verbal	Semejanzas, Vocabulario, Información	Comprensión
Razonamiento perceptivo	Cubos, Matrices, Puzles visuales	Balanzas y Figuras incompletas
Memoria de trabajo	Dígitos y Aritmética	Letras y números
Velocidad de procesamiento	Búsqueda de símbolos y Clave de números	Cancelación

Tabla 5. Pruebas y áreas cognitivas evaluadas en la escala WAIS-IV.

1.1.7. Funcionalidad y calidad de vida

La funcionalidad se considera que es la capacidad individual de adaptación a las necesidades personales, familiares, sociales y laborales que posee una persona. Este concepto puede verse alterado por la sintomatología propia de la enfermedad (síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos), así como por los efectos secundarios de la medicación, el abuso de sustancias, la falta de *insight* y/o de soporte familiar y comunitario [64]. Todo esto, puede tener un claro impacto en la calidad de vida de las personas.

En los primeros episodios psicóticos se han observado alteraciones en la funcionalidad que pueden estar presentes desde la fase prodrómica, reflejadas en dificultades expresadas en distintas áreas como la autonomía, las relaciones interpersonales, los logros académicos y profesionales, el ocio... Estas alteraciones son mayores en las personas con una psicosis no afectiva, como la esquizofrenia, respecto a aquellas con una psicosis afectiva [66, 67]. En la esquizofrenia, se han reportado el deterioro cognitivo, el funcionamiento premórbido y los síntomas negativos como las variables que más se asociarían con la funcionalidad [47, 69]. En el trastorno bipolar serían las alteraciones cognitivas y los síntomas depresivos [68]. Por lo tanto, en ambos casos hay evidencia de una clara asociación entre la neurocognición y la funcionalidad. Concretamente, se ha observado cómo algunos constructos cognitivos son consistentemente predictivos del resultado funcional en distintas áreas (Figura 2).

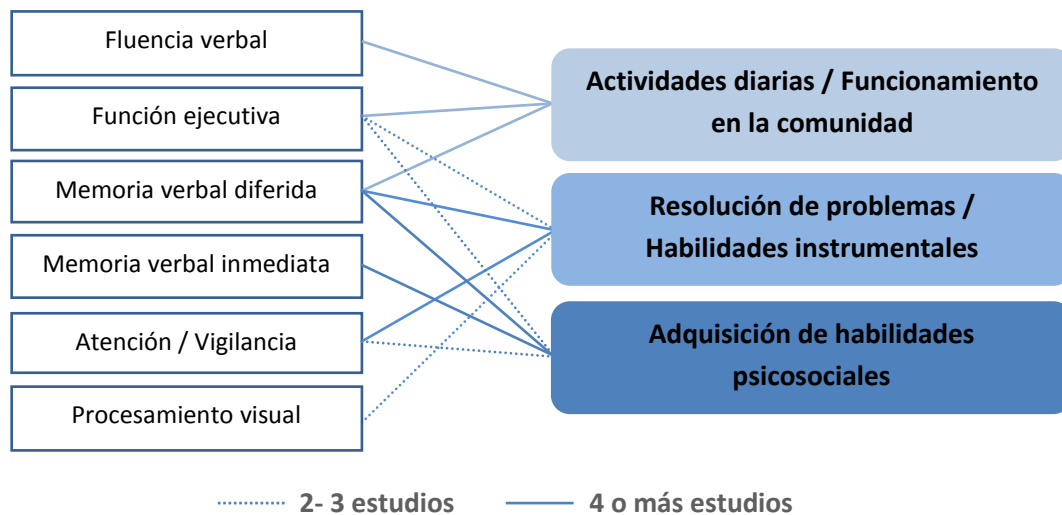


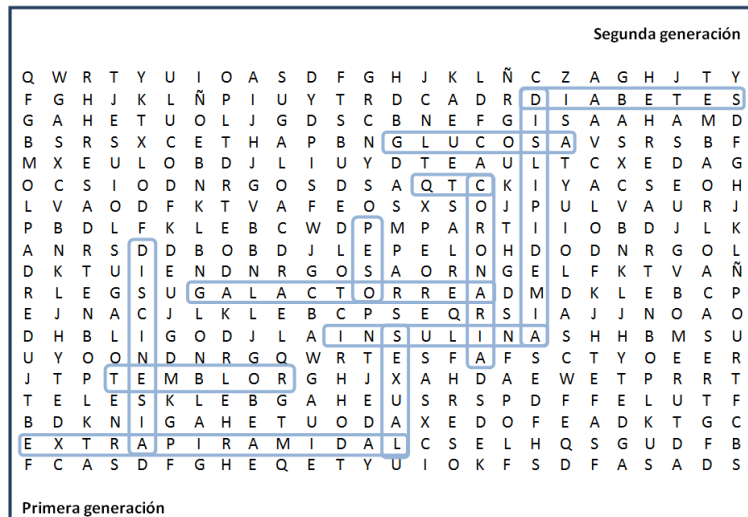
Figura 2. Dominios cognitivos y correlatos funcionales (Adaptado de Green et al., 2004) [47].

La evidencia sugiere que las tasas de recuperación sindrómica en personas con un primer episodio psicótico no coinciden con las de recuperación funcional. En ambos tipos de psicosis se ha observado que la sintomatología positiva sería la que menos se asociaría con la funcionalidad de la persona ya que su afectación estaría restringida a la duración de los episodios agudos. En un estudio con una muestra de 481 personas con diagnóstico de esquizofrenia, encontraron una tasa de remisión sintomática del 54% mientras que sólo el 26% presentaba una recuperación funcional [70]. En personas que han sufrido un episodio maníaco se ha observado que a los dos años después del episodio, un 98% se habían recuperado a nivel sindrómico y sólo el 43% logró la recuperación funcional [71]. Es por ello que actualmente uno de los objetivos principales es la búsqueda de la recuperación en el desempeño funcional, más allá de la intervención centrada únicamente en los síntomas.

1.1.8. Intervención

La intervención precoz con un tratamiento farmacológico y psicosocial en individuos con un primer episodio psicótico o incluso en aquellos con alto riesgo se considera que puede mejorar significativamente su pronóstico a largo plazo. En la actualidad, se sigue requiriendo una intervención orientada a la prevención de recaídas, con un tratamiento farmacológico y rehabilitador desde el primer episodio, con servicios motivacionales, con un tratamiento de la patología dual en el caso de ser necesario y con programas de apoyo a la familia [1].

El principal tratamiento de los pacientes con un primer episodio psicótico son los fármacos antipsicóticos, aunque también pueden ser necesarios otros fármacos para corregir un efecto secundario o para tratar otros síntomas como ansiedad o depresión. Hay antipsicóticos clásicos (llamados típicos o de primera generación), que reducen la actividad de la dopamina, bloqueando el receptor dopaminérgico D2 y que son eficaces para la reducción de los síntomas positivos, y los antipsicóticos atípicos (o de segunda generación), caracterizados por actuar como antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2 y de los receptores de serotonina 5HT2A o agonistas parciales D2 y 5HT1A, según su afinidad y actividad intrínseca. La eficacia de los antipsicóticos de segunda generación frente a los de primera sigue siendo un tema controvertido. Se considera que los de segunda generación poseen un efecto terapéutico igual o mayor y producen menos efectos secundarios a nivel motor (rigidez, falta de expresividad facial o amimia, inquietud). Sin embargo, algunos de ellos se asocian con alteraciones endocrinas y metabólicas como aumento de peso, alteraciones glicémicas y de perfil lipídico, y algunos pueden incluso predisponer a desarrollar diabetes (ver **Figura 3**).



- Aumento de peso
- Diabetes
- Discinesia tardía
- Dislipidemia
- Efectos sexuales
- Enfermedad coronaria
- Galactorrea
- Glucosa aumentada
- QTc
- Resistencia a la insulina
- Síntomas extrapiramidales
- Temblor

Figura 3. Efectos adversos de los fármacos antipsicóticos de primera y segunda generación.

Aproximadamente el 60% de los pacientes con un primer episodio psicótico reducirán significativamente la gravedad de su sintomatología positiva con fármacos antipsicóticos. Sin embargo, los pacientes con una edad de inicio temprana de la enfermedad y un mal funcionamiento premórbido, parecen tener una menor probabilidad de responder al tratamiento antipsicótico [28]. En cuanto al efecto sobre la sintomatología negativa y cognitiva, todos tienen una eficacia limitada o nula, con muestras de una respuesta limitada pero superior con los antipsicóticos atípicos [72]. Un determinante crucial es una adherencia completa al fármaco. En la actualidad la falta de adherencia al tratamiento y el incumplimiento terapéutico son un problema relevante puesto que son muy frecuentes y pueden conllevar consecuencias negativas para el pronóstico de las personas con un trastorno mental grave [73]. Teniendo en cuenta la asociación entre el abandono de la medicación y el riesgo de recaída, se hace notoria la búsqueda de las causas más frecuentes de discontinuación. Se han detectado distintos factores asociados al incumplimiento terapéutico, algunos de ellos modificables, por lo que debe hacerse énfasis en detectarlos y tratar de mejorarlos [74]:

- **Factores relacionados con el paciente:** Síntomas, función cognitiva, uso de sustancias y antecedentes de falta de adherencia al tratamiento.
- **Factores relacionados con el entorno:** Creencias del cuidador, soporte social y familiar, coste económico y barreras prácticas.
- **Factores relacionados con la medicación:** Falta de eficacia, efectos secundarios, dosis altas, tipo de medicación y complejidad de la posología.
- **Factores relacionados con el clínico:** Alianza terapéutica pobre y actitud del equipo hacia el usuario.

Una de las posibles actuaciones para aumentar la adherencia al tratamiento puede ser trabajar el aumento de la conciencia de enfermedad ya que se ha observado que se asocia con el cumplimiento terapéutico [75]. También puede considerarse el tratamiento con antipsicóticos de larga duración puesto que se ha asociado con una reducción de las recaídas y de las tasas de hospitalización [76-79]. Especialmente, se considera una opción terapéutica importante y valiosa para los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia o de inicio reciente [80, 81].

Se ha observado que un programa global permite una mejor prevención de recaídas, un mayor cumplimiento terapéutico y una mayor reinserción del paciente en la vida social y laboral, por lo que se considera imprescindible integrar el tratamiento psicológico y social con el tratamiento farmacológico. El tratamiento psicológico es un proceso flexible y basado en las necesidades y capacidades individuales, por lo tanto, la elección de una u otra intervención psicológica dependerá de las características del paciente, de la fase evolutiva de su enfermedad y de los recursos presentes en el contexto social y familiar. En términos generales, se ha propuesto que las intervenciones en la fase premórbida deben estar orientadas al reconocimiento precoz de los factores de riesgo y a la prevención de la enfermedad. En cambio, en la fase prodrómica, la prevención sería posible mediante el tratamiento de los síntomas sub-umbrales, que reducirían el riesgo a desarrollar psicosis. Una vez iniciada la clínica psicótica el objetivo sería acortar el periodo sin tratamiento mediante una correcta identificación e intervención temprana, tratando de evitar la progresión de la enfermedad. La intervención y el diagnóstico precoz se considera que podría aportar beneficios potenciales como disminuir la comorbilidad, favorecer una recuperación más rápida, mejorar el pronóstico, ayudar a la conservación de las habilidades psicosociales y disminuir la necesidad de hospitalización [82-84]. Durante las etapas posteriores de la enfermedad, los objetivos de la terapia deberían incluir la reducción óptima de la psicopatología, la mejora de la funcionalidad y del bienestar [85].

A pesar de la eficacia demostrada por los tratamientos farmacológicos en la reducción de los síntomas psicóticos positivos, su efecto sobre los síntomas cognitivos es limitado. Algunos datos sugieren que los antipsicóticos de segunda generación producen mejoras en algunos dominios cognitivos, sin embargo, estas mejoras no suponen en ningún caso una normalización funcional [86]. En la actualidad, se han propuesto diversas estrategias farmacológicas dirigidas a mejorar los trastornos cognitivos [87], incluyendo agonistas del receptor nicotínico alfa-7, agonistas de los receptores de la dopamina D1 y de la serotonina 5-HT1A, potenciación del sistema glutamatérgico y agonistas del receptor muscarínico [88].

Teniendo en cuenta que un elevado porcentaje de las personas que sufren esquizofrenia muestran un bajo rendimiento en diferentes dominios cognitivos y que éstas alteraciones están asociadas con la funcionalidad, un programa que destaca para la mejora del rendimiento cognitivo, funcionalidad y autonomía personal es el de rehabilitación cognitiva. Se trata de una terapia conductual caracterizada por la práctica de ejercicios que producen una activación de las redes neuronales implicadas en los procesos neurocognitivos deficitarios y por el aprendizaje de estrategias cognitivas nuevas que permiten la compensación de dichas disfunciones cognitivas. Hay varios programas de intervención de rehabilitación neurocognitiva, algunos de ellos con lápiz y papel y otros con ordenador, compuestos aproximadamente de 40 sesiones de una hora, dos veces por semana durante 4 meses. Un meta-análisis concluyó que, con independencia del programa de intervención utilizado, el tratamiento de rehabilitación neurocognitiva mejora el funcionamiento neurocognitivo, y esta mejora parece ser significativa en términos de funcionamiento diario [89].

En el caso de los pacientes afectivos, la intervención de referencia para la mejora de la funcionalidad es la terapia de rehabilitación funcional. Se trata de una intervención grupal que tiene como objetivo mejorar el funcionamiento psicosocial de pacientes con trastorno bipolar mediante 21 sesiones, distribuidas semanalmente, en las que los pacientes aprenden estrategias neurocognitivas para su aplicación en el funcionamiento cotidiano. Dichas estrategias están enfocadas a potenciar la atención, la memoria, la organización y la planificación de actividades, así como una mejor gestión del tiempo y resolución de problemas. El programa incluye además técnicas para afrontar situaciones de estrés y mejorar algunos aspectos de la comunicación relacionados con habilidades sociales. Se caracterizan por ser fácilmente aplicables a aspectos de la vida cotidiana por lo que su puesta en práctica se traduce en una optimización del funcionamiento diario de las personas con trastorno bipolar.

Además, hay otras intervenciones recomendadas tanto para personas con diagnóstico de esquizofrenia como de trastorno bipolar, según lo que requiera cada una de ellas, como la psicoeducación, la terapia cognitivo-conductual o el entrenamiento en habilidades sociales. La psicoeducación nace con el objetivo de informar y educar a pacientes y familiares sobre la enfermedad, proporcionando información específica acerca de la misma. Se ayuda a desarrollar nuevas estrategias, a resolver problemas concretos, a identificar los factores estresantes y los síntomas que advierten de una recaída con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente y de los cuidadores. La literatura muestra un mayor beneficio en personas con trastorno bipolar, con menor número de recaídas, en comparación a aquellos con

esquizofrenia [90, 91]. El tratamiento cognitivo-conductual es una intervención psicológica encaminada a mejorar las alteraciones cognitivas, afectivas y perceptuales, a través de la reevaluación de las creencias y percepciones que acompañan a la sintomatología y estableciendo relaciones entre las emociones, los pensamientos y las conductas. Es un tratamiento que se ha mostrado eficaz tanto en esquizofrenia como en el trastorno bipolar [92, 93]. Finalmente, el entrenamiento en habilidades sociales pretende modificar la conducta desadaptativa y enseñar nuevas estrategias de afrontamiento ante situaciones sociales, potenciando los recursos individuales y la red de apoyo social con el fin de atenuar o eliminar los estresores ambientales y personales. A través de técnicas conductuales y actividades se enseñan habilidades instrumentales en situaciones específicas de entrenamiento. La práctica de habilidades sociales se puede efectuar de forma individualizada mediante técnicas de modelado y *role playing*, pero en general se realiza en grupos reducidos (de 6 a 8 personas). La mayoría de los pacientes que reciben entrenamiento en habilidades demuestran una gran capacidad para adquirir, mantener y generalizar habilidades relacionadas con el funcionamiento comunitario independiente.

1.2. Reserva cognitiva

1.2.1. Origen y definición

La reserva cognitiva se refiere a la hipotética capacidad de un cerebro adulto para hacer frente a la patología con el fin de minimizar la sintomatología [94]. La reserva cognitiva se determina fundamentalmente por factores genéticos y del neurodesarrollo, aunque puede variar en función del entorno y de la exposición a ciertos factores ambientales como la educación, estilo de vida y actividades mentales y físicas [95]. Por lo tanto, se considera que la reserva cognitiva es el resultado de una interacción entre la genética, el ambiente y las experiencias del propio sujeto y que puede transformarse en un conjunto de habilidades que permite a algunas personas compensar activamente los efectos de la patología.

El concepto de reserva cognitiva surgió en el ámbito de las demencias, concretamente en la enfermedad de Alzheimer, al tratar de buscar una explicación tras observar una ausencia de relación entre la gravedad de la patología cerebral y su manifestación (sintomatológica, de déficits cognitivos o funcionales). Uno de los pioneros fue Roth en 1955 [96], quien observó que en algunos casos la severidad de la demencia no correlacionaba con la cantidad de daño cerebral (medido por el número de placas seniles). En 1981, Mortimer definió el término de “reserva neuronal” [97] y posteriormente Katzman el de “reserva cerebral” [98], ambos

operacionalizaron el constructo a través del tamaño cerebral, número de neuronas o densidad sináptica. Katzman y colaboradores publicaron un estudio de seguimiento a 5 años de una muestra de 434 sujetos sanos con una edad comprendida entre los 75 y los 85 años, en el que observaron que 10 ancianos cognitivamente sanos tenían daños cerebrales *post mortem* compatibles con la enfermedad de Alzheimer. Estas 10 personas tenían de promedio un cerebro de mayor tamaño que el resto de sujetos, por lo que dedujeron que la ausencia de síntomas clínicos de la enfermedad se podía atribuir a la diferencia en el tamaño cerebral.

En 1993 surge el término de “capacidad de reserva cerebral” (*Brain Reserve Capacity*) [99] a partir de la hipótesis del umbral. La reserva cerebral hace referencia a características propias individuales de la estructura y morfología del cerebro como el tamaño y circunferencia cerebral, la densidad sináptica o el número de neuronas y el número de sinapsis entre ellas. Se considera que existe un umbral que al ser sobrepasado da lugar a la aparición de síntomas clínicos, déficits cognitivos o funcionales. En la **Figura 4a** se observa como en dos pacientes con diferentes niveles de capacidad de reserva cerebral (Paciente A>B), ante una misma lesión únicamente el paciente B llegaría a superar el umbral, presentando sintomatología y disfuncionalidad. De todas formas, los daños cerebrales se consideran sumatorios, por lo que si el paciente A padeciera una lesión de igual magnitud que la anterior, probablemente llegaría a superar el umbral sintomático y disfuncional (**Figura 4b**). Por lo tanto, el hecho de poseer un mayor nivel de reserva cerebral se ha considerado un factor protector para presentar sintomatología y disfuncionalidad, y un menor nivel como factor de vulnerabilidad.

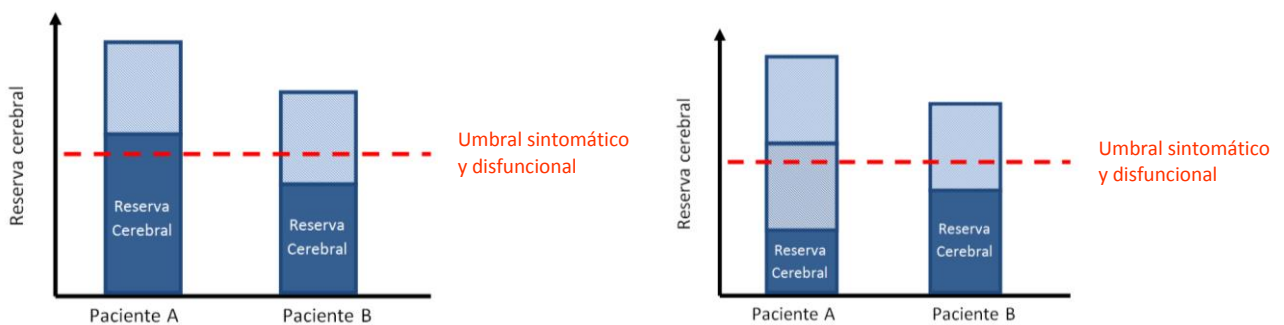


Figura 4a

Figura 4b

Figura 4a. Modelo de reserva cerebral, los dos pacientes reciben el mismo daño cerebral.
4b. Únicamente el paciente A recibe de nuevo el mismo daño cerebral, superando el umbral.
 Adaptación de Stern, 2002 [94].

Posteriormente, surgen modelos más activos que consideran que aunque la propuesta del umbral o la reserva cerebral explican las diferencias interpersonales ante un mismo daño cerebral al inicio, presentan la debilidad de no tener en cuenta que una vez superado el umbral las características clínicas de los pacientes no son homogéneas. Los modelos activos de reserva cognitiva sugieren que el cerebro trata de compensar activamente el daño cerebral [94]. Aunque el mecanismo de acción no está claro, se apunta a que podría asociarse con la capacidad de utilizar una red neuronal de forma más eficiente, poniendo en marcha redes neuronales o estrategias cognitivas alternativas [94]. En el caso del daño cerebral, Stern matizó que podían existir mecanismos de compensación que tratarían de maximizar el desempeño utilizando estructuras o redes cerebrales que normalmente no se ven implicadas en la actividad.

A modo sintético, en la **Tabla 6** se encuentran las principales características y diferencias entre los modelos activos y pasivos.

	Modelo pasivo	Modelo activo
Denominaciones	Hipótesis estructural (umbral) Reserva cerebral	Hipótesis funcional (compensatoria) Reserva cognitiva
Medidas de reserva	El tamaño y la circunferencia cerebral, la densidad sináptica y el número de neuronas y de sinapsis entre ellas	La educación recibida, la ocupación ejercida, las actividades físicas y de ocio realizadas, así como el conjunto de experiencias cognitivamente estimulantes vividas
Características	Existencia de un punto fijo a partir del cual el daño cerebral tendrá el mismo efecto en todos los sujetos	Diferencias interindividuales en la utilización de procesos cognitivos preexistentes de forma efectiva y utilización de redes alternativas cuando existe una alteración
Implicación	El daño cerebral, para superar el umbral sintomático y funcional, debe ser mayor en una persona con elevada reserva cerebral	La estimulación y exposición ambiental permite desarrollar la capacidad para tolerar cambios cerebrales (a través de una utilización más efectiva o mediante mecanismos de compensación)

Tabla 6. Resumen diferencial de las características del modelo pasivo y activo.

Esta dicotomía entre el modelo pasivo y activo, también ha quedado reflejada en el ámbito de la neuroimagen. En ancianos sanos, se ha descrito que las regiones de materia gris anterior y posterior heteromodal corresponden a correlaciones pasivas (morfológicas) de la reserva cerebral y el área frontal inferior derecha revela interacciones entre componentes activos y pasivos de la reserva cognitiva [100]. En población con demencia se ha observado que un mayor nivel de reserva cognitiva se asocia con volúmenes cerebrales reducidos y un aumento de la función cerebral [101], lo que indica una neuropatología avanzada con un mecanismo de compensación conservado. Se ha sugerido que un nivel más alto de reserva cognitiva puede atenuar el efecto de la reducción del grosor cortical en la cognición [102] y presentar mejor tolerancia a los efectos relacionados con la integridad de la sustancia blanca [103].

Sin embargo, no hay un límite claro entre los dos modelos y se considera que más bien existe una interrelación entre ambos [104]. Por lo tanto, el concepto de reserva cognitiva implicaría una interacción entre la genética, el ambiente y las experiencias del propio sujeto. Los genes gobernarían la densidad sináptica, capacidad intelectual congénita, tamaño y peso cerebral, eficiencia neuronal, etc. y el ambiente, a través de la educación recibida, el medio en el que se vive y las experiencias cognitivamente estimulantes, interactúa decisivamente con los genes.

El interés por este ámbito de estudio se ha extendido a otras enfermedades neurodegenerativas crónicas como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o esclerosis múltiple [105], y actualmente ha alcanzado un amplio interés en el ámbito de la psiquiatría. El interés por este ámbito de estudio ha aumentado en los últimos años, quedando reflejado en un número creciente de publicaciones en los últimos años (ver en **Figura 5**).

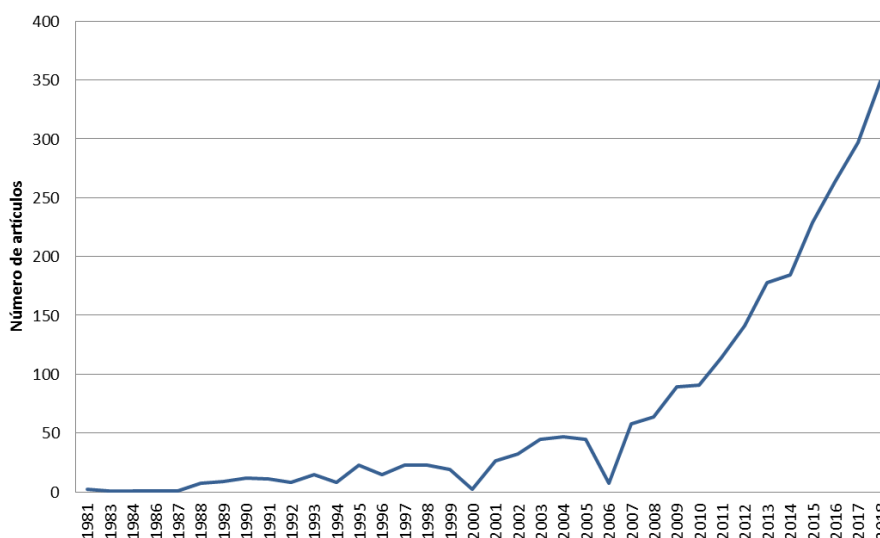


Figura 5. Número de publicaciones sobre reserva cognitiva entre 1981 y 2018.

En 2006 Barnett y colaboradores [106], propusieron modelos de reserva cognitiva en función de la patología, ilustrados en la **Figura 6**. En el caso del daño cerebral agudo, la reserva cognitiva mediaría de forma directa entre la patología y su manifestación (**Figura 6a**), considerando que la reserva cognitiva y la patología son dos conceptos independientes, es decir, que el nivel de reserva cognitiva no se asocia con la probabilidad de sufrir una lesión. Los autores explican que en la enfermedad de Alzheimer el papel de la reserva cognitiva es más complejo ya que las exposiciones ambientales pueden afectar a la patología, como por ejemplo la dieta o los tóxicos [107] y también a la propia reserva cognitiva (como la educación) [108](**Figura 6b**). En este caso, la reserva cognitiva sería considerada como un factor de protección contra la aparición de la demencia. Por último, en el caso de los trastornos neuropsiquiátricos, utilizan el ejemplo de la esquizofrenia. Asumen que la reserva cognitiva puede estar mediada por la naturaleza del propio neurodesarrollo de la patología, de manera que el propio proceso patológico podría afectar a la cantidad de reserva cognitiva acumulada a través de la educación, la inteligencia general o el logro ocupacional, no siendo posible establecerse la reserva cognitiva y la propia patología neuropsiquiátrica como variables totalmente independientes (**Figura 6c**).

- a) **Daño cerebral agudo:** la reserva cognitiva mediaría de forma directa entre la patología y su manifestación.



- b) **Enfermedad de Alzheimer:** las exposiciones ambientales pueden afectar a la patología y también a la propia reserva cognitiva.



- c) **Esquizofrenia:** la reserva cognitiva puede estar mediada por la naturaleza del propio neurodesarrollo de la patología.



Figura 6. Los tres modelos de reserva cognitiva (adaptación Barnett et al., 2006) [106].

1.2.2. Componentes de la reserva cognitiva

El concepto de reserva neuronal o cerebral implica factores innatos y la reserva cognitiva implica a factores que dependen de la estimulación ambiental, como la educación y actividades de ocio. En la **Figura 7** se muestran los componentes para cada uno de los conceptos.

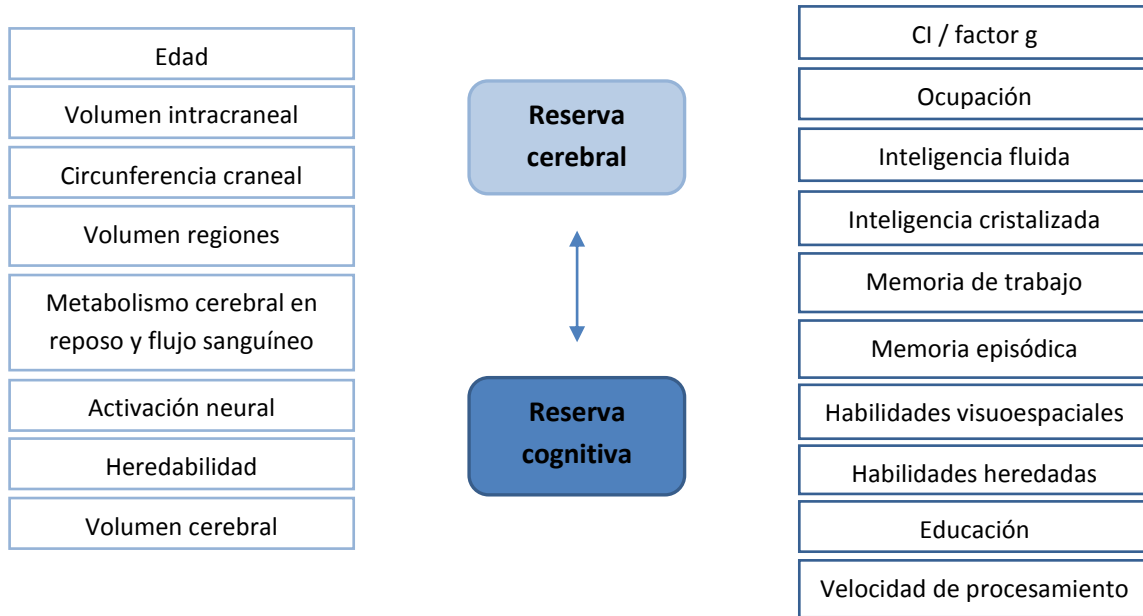


Figura 7. Modelo hipotético de dos factores (constructos de reserva cerebral y reserva cognitiva) (traducido de Satz et al., 2011) [99].

Como puede observarse, existen diferentes factores que parecen influir en la reserva cognitiva, incluyendo la reserva cerebral. De hecho, hay autores que consideran que son conceptos complementarios [106]. Inicialmente a nivel de investigación científica se utilizaba el coeficiente intelectual (CI) premórbido para estimar el nivel de reserva cognitiva [109, 110]. Se considera que el CI premórbido refleja una capacidad de reserva innata y una forma de evaluarlo es a través del subtest de vocabulario de la escala de Inteligencia de Wechsler. Se ha observado que un CI más bajo en la infancia está asociado a un mayor riesgo de padecer esquizofrenia, depresión mayor y varios trastornos de ansiedad [111]. Actualmente se reconoce la importancia de la exposición a determinados factores ambientales que ayudan a desarrollar las capacidades mentales, entre los que destacan:

- **Educación:** Se valora en función de la edad. En población infanto-juvenil se define por el nivel educativo de los padres, el rendimiento escolar o el desarrollo en distintos ámbitos (lenguaje, lectura, escritura, funciones motoras). En adultos suele cuantificarse por el número de años de educación o por el nivel educacional alcanzado y superado.

- **Ocupación:** Se determina mediante escalas específicas como Prestigio Profesional PRESCA [112] o el nivel ocupacional de Hollingshead-Redlich [113]. En los casos en que no se está trabajando en el momento actual, se suelen valorar los trabajos realizados con anterioridad.
- **Actividades intelectuales y de ocio:** Se valora la participación en distintas actividades:
 - Estimulación cognitiva y actividades de ocio: Se valoran actividades como leer, tocar algún instrumento, aprender idiomas, intentar realizar una tarea de una forma diferente a la que se está acostumbrado... Se tiene en cuenta cualquier actividad que requiera esfuerzo intelectual.
 - Actividades físicas: Se determina en función de la práctica de actividades físicas como por ejemplo andar, ir de excursión, nadar, ir en bicicleta, practicar algún deporte como fútbol, yoga, baile... Se considera un factor que aumenta la producción de neuronas y la plasticidad neuronal.
 - Actividades sociales: Se valora la interacción social ya que se considera que para establecer y mantener relaciones interpersonales, se requiere el uso de diferentes capacidades y recursos.

La literatura existente demuestra que los tres componentes propuestos son necesarios y fundamentales para el desarrollo y mantenimiento de la reserva cognitiva. Tal y como mencionaron de la Serna y colaboradores [114], mientras que el CI premórbido, el nivel académico-ocupacional y las actividades de ocio generalmente se han estudiado por separado para analizar su relación con la reserva cognitiva, en conjunto reflejan la capacidad compensatoria e influyen directamente sobre los resultados clínicos y neuropsicológicos.

Algunos autores han intentado establecer cuál de las variables típicamente utilizadas como medida de reserva cognitiva tiene un mayor impacto sobre los factores protectores frente al deterioro cognitivo, y por tanto resultaría más válida como medida de reserva cognitiva. En un estudio longitudinal se halló que la habilidad cognitiva en la infancia era la medida que poseía un mayor impacto sobre el declive cognitivo, seguido por la educación y por último la ocupación en edad adulta [119]. En trastornos psiquiátricos se requieren estudios con tales objetivos.

Una de las mayores críticas que se ha formulado con respecto a la reserva cognitiva en psiquiatría es que aunque se han propuesto distintos instrumentos para valorar la reserva cognitiva tanto en población sana como en demencia [110, 120, 121] (descritas en el apartado 1.2.3. “Medición de la reserva cognitiva”), en los trastornos psiquiátricos el concepto de reserva cognitiva no ha sido definido de manera exacta y no se dispone ni de medidas directas ni de cuestionarios estandarizados para su estimación, motivo por el cual puede encontrarse cierta discrepancia en los resultados de los estudios existentes, hecho que dificulta la realización de una investigación rigurosa que permita avanzar en el conocimiento de sus características, sus efectos o sus posibilidades. Las medidas más comunes para evaluar la reserva cognitiva en psiquiatría son el cociente intelectual premórbido, la educación, el logro ocupacional y las actividades intelectuales y de ocio [114-118](Tabla 7).

Estudio	Población	Educación	Ocupación	Cociente intelectual premórbido	Actividades intelectuales y de ocio
Kontis et al., 2013	Esquizofrenia			NART, Subtest vocabulario del WAIS III	
De la Serna et al., 2013	Primer episodio de esquizofrenia de inicio temprano	<ul style="list-style-type: none"> - Número de años de educación obligatoria - Rendimiento escolar - Nivel educativo de los padres - Desarrollo de los niños 		Subtest vocabulario del WAIS III o WISC-R	Actividades intelectuales, aficiones, relación con los compañeros y sociabilidad
Forcada et al., 2015	Trastorno bipolar I o II	Cuantificación del nivel educacional y de ocupación		Subtest vocabulario del WAIS III o WISC-R	Participación en actividades de ocio, de estimulación cognitiva, físicas y sociales
Anaya et al., 2016	Trastorno bipolar	<ul style="list-style-type: none"> - Número de años de educación - Escala de Prestigio Profesional PRESCA-2 		Subtest vocabulario del WAIS III o WISC-R	
Grande et al., 2017	Trastorno bipolar	<ul style="list-style-type: none"> - Número de años de educación completados - PRESCA-2 		Subtest vocabulario del WAIS III	

Tabla 7. Caracterización de la reserva cognitiva. WAIS III: *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*; WISC-R: *Wechsler Intelligence Scale for Children—Revised*; NART: *National Adult Reading Test*.

1.2.3. Medición de la reserva cognitiva

La reserva cognitiva es un constructo hipotético que sólo puede medirse indirectamente mediante indicadores proxy que se consideran representativos [109]. Existen varios cuestionarios de evaluación de reserva cognitiva en población sana [110, 120] y en pacientes con patología neurológica [121], diseñados para evaluar a pacientes con demencia con una edad media entre los 50 y los 65 años. Sin embargo, en los trastornos mentales graves, específicamente en los primeros episodios psicóticos, la máxima incidencia se da entre los 15 y 30 años, por lo que se considera necesaria la creación de una escala adaptada a las características de esta población. Además, los trastornos neuropsiquiátricos deben diferenciarse de otras patologías neurodegenerativas ya que la reserva cognitiva puede estar mediada por la naturaleza del propio neurodesarrollo [106], por lo que requieren un instrumento específico de evaluación. A continuación se explican las medidas más representativas para estimar el nivel de reserva cognitiva:

The Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ)

(Valenzuela y Sachdev, 2007) [122]

Diseñado para determinar los niveles de actividad durante la vida y en la actualidad. Está formado por 42 preguntas con respuesta tipo Likert y respuestas libres sobre la frecuencia y la intensidad de participación en una actividad determinada. La duración aproximada es de 30 minutos. El cuestionario está subdividido en tres etapas de la vida de los sujetos, edad adulta joven (13-30 años), edad adulta madura (30-65 años) y edad adulta tardía (desde los 65 años o la jubilación hasta el momento actual). Cada etapa de la vida contiene preguntas específicas y no específicas para ese periodo de la vida. En el caso de las preguntas específicas en la edad joven hacen referencia sobre todo a actividades educacionales, en la edad adulta madura se centran en la historia ocupacional y, por último, en la edad tardía se enfocan en la actividad diaria a nivel social e intelectual. Como preguntas no específicas, se pregunta a los individuos sobre su participación en actividades como tocar algún instrumento musical, actividades artísticas, lectura, visitar a la familia, actividades sociales, practicar deporte o actividad física, idiomas, viajes y aficiones. El total de la puntuación del LEQ corresponde a la suma de las tres etapas de la vida. Una mayor puntuación se asocia a un mayor nivel de actividad mental, un menor riesgo general de presentar un deterioro cognitivo relacionado con la edad y un menor riesgo de desarrollar demencia.

Los autores señalan que el cuestionario LEQ está diseñado para personas mayores de 65 años, o para aquellas que ya están jubiladas, por lo que no sería adecuado para personas con un primer episodio psicótico. Además, la duración de la aplicación es de aproximadamente 30 minutos, lo que dificulta su implementación en la práctica clínica.

Cuestionario sobre variables relacionadas con la reserva cognitiva

(Solé-Padullés et al., 2009) [101]

Se trata de un cuestionario heteroaplicado, simple y rápido de administrar, que explora cinco componentes de la reserva cognitiva:

- **Nivel educativo-cultural:** Se valora el número total de años de escolarización formal, dificultades de aprendizaje, la realización de cursos en la actualidad, el nivel de los estudios paternos y los idiomas que se han aprendido.
- **Actividad profesional:** Valora la profesión ejercida mediante una escala tipo Likert con 5 opciones de respuesta (no cualificado manual, cualificado manual, cualificado no manual que requiera formación específica no superior, profesional con estudios superiores o directivo).
- **Actividad intelectual y de ocio:** Incluye la lectura en el pasado y en la actualidad, y valora el aprendizaje de tocar instrumentos.
- **Actividad física:** Se valora la práctica de deporte en la infancia y en la actualidad.
- **Actividad social:** Incluye el número de amigos y la implicación en actividades sociales a lo largo de la vida y en la actualidad.

Cuenta con varias preguntas abiertas para explorar con mayor detalle las variables evaluadas. La puntuación total oscila de 0 a 25 puntos. Una mayor puntuación indica un nivel de reserva cognitiva superior. No obstante, este cuestionario no está validado y no valora la variedad y frecuencia de algunas de las actividades realizadas (por ejemplo, la actividad física se valora de forma dicotómica con un sí o un no, sin tener en cuenta si se practicaban distintas actividades físicas ni la frecuencia con la que se realizaba). Tampoco se diferencia el nivel de los cursos que puede estar realizando en la actualidad.

Cognitive reserve questionnaire (CRQ) / Cuestionario de Reserva Cognitiva (CRC)

(Rami et al., 2011) [121]

Cuestionario diseñado para evaluar el grado de reserva cognitiva en personas sanas y con enfermedad de Alzheimer en fase inicial. Se trata de un cuestionario autoaplicado, que ofrece información de forma sencilla y rápida, con un tiempo de aplicación de aproximadamente 2 minutos. Está formado por ocho ítems que miden diversos aspectos de la actividad intelectual del sujeto. Se valora la escolaridad y la realización de cursos de formación, el nivel educativo parental, la ocupación laboral, la formación musical y el dominio de idiomas con los que puede mantener una conversación. Además, se indaga sobre la frecuencia aproximada con que se han realizado actividades cognitivamente estimulantes a lo largo de toda la vida, como son la lectura y la práctica de juegos intelectuales (ajedrez, puzzle y/o crucigramas).

Para la obtención de la puntuación total del CRQ, se suman los resultados de cada ítem, siendo el máximo de 25 puntos. A puntuaciones más elevadas, mayor reserva cognitiva. Esta escala fue validada en una muestra pequeña de adultos mayores cognitivamente sanos y pacientes con Alzheimer, pero no en población general. A pesar de ser una escala rápida y ampliamente utilizada en el campo de las demencias, presenta ciertas limitaciones al tratar de aplicarla en la población con un trastorno mental grave. Por una parte no valora las diferentes etapas de la vida. El hecho de dividirlo por periodos de tiempo facilita la memoria de los participantes y arroja información que, más adelante, se puede analizar para saber qué etapa ha sido la más activa en la vida de una persona y qué tipo de relación se puede mantener con otras variables, como deterioro cognitivo o la funcionalidad. Por otra parte, no se tienen en cuenta la variedad de las actividades intelectuales y de ocio, no valora las actividades físicas ni el tipo de cursos realizados.

Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq)

(Nucci et al., 2012) [110]

Cuestionario de 20 ítems que estima la reserva cognitiva y la clasifica en un nivel bajo, medio-bajo, medio, medio-alto y alto. Está dividido en tres secciones de evaluación:

- **CRI-Escuela:** Esta sección refleja el grado de escolarización alcanzado por un individuo durante su vida. Se puntúan con 1 punto todos los años de escuela superados y se añaden además 0,5 puntos por cada año que no haya sido superado.

- **CRI-Trabajo:** Esta sección refleja el tipo y el número de años de actividad laboral de una persona. Se refieren a trabajos retribuidos y que hayan sido realizados al menos durante un año. Los años laborales se puntúan con una escala de 5 años en 5 años.
- **CRI-Tiempo Libre:** Esta sección se refiere a todas aquellas actividades que normalmente se desarrollan fuera de los horarios de trabajo o de escuela. Se valoran actividades desarrolladas regularmente durante la edad adulta incluyendo la lectura, actividad doméstica, conducción, entretenimiento, uso de nuevas tecnologías, actividad social, asistencia al cine/teatro, cuidado de un nieto o padres, voluntariados, actividades artísticas, exposiciones y viajes. También se valora el cuidado de hijos, animales domésticos y la gestión de la cuenta corriente.

Una mayor puntuación indica un nivel de reserva cognitiva superior. Se trata de un cuestionario exhaustivo que presenta limitaciones a la hora de aplicarlo en personas con un trastorno mental grave. La ocupación es valorada únicamente a través del máximo nivel laboral alcanzado, sin asignar ningún valor al hecho de seguir estudiando (factor relevante en personas jóvenes). Por otra parte, el nivel de estudios se valora con el número de años de educación, sin tener en cuenta si la persona ha alcanzado y superado cierto nivel o aunque ha estudiado varios años el mismo curso no ha conseguido alcanzarlo. Un aspecto destacado es el hecho de registrar los años (tanto en ocupación como en ocio) en una escala de cinco en cinco años (0-5-10-15-20), redondeado al período de 5 años más cercano, no permitiendo diferenciar a gente joven. Además, los años en los que se valora la frecuencia de las actividades de ocio, únicamente se contabiliza desde la mayoría de edad, perdiendo información clave en personas con un trastorno mental grave.

Cognitive Reserve Scale (CRS)

(León et al., 2011) [120]

Escala diseñada para registrar la frecuencia con la que se realizan actividades cognitivamente estimulantes a lo largo de la vida mediante una escala tipo-Likert con 4 opciones de respuesta. Consta de 25 ítems que se dividen en cuatro secciones: formación-información (como cursos o idiomas), actividades de la vida diaria (por ejemplo control financiero), hobbies-aficiones (como leer, escribir o tocar un instrumento) y vida social (visita a familiares, amigos, voluntariados...). La escala está dividida en tres períodos: juventud (18–35 años), adultez (36–64 años) y madurez (a partir de los 65 años).

Los autores cuentan con dos estudios de validación en sujetos sanos, uno con 95 sujetos y otro más reciente con una muestra de 117 sujetos, en los que encuentran adecuada fiabilidad y validez. Si bien estudia la relación entre las puntuaciones de la escala y el nivel educativo y profesional, estos elementos no se incluyen en la escala a pesar de que se utilizan con frecuencia en la medición de la reserva cognitiva [110, 114, 116-118, 121, 122].

En la **Tabla 8** se muestra un resumen de las principales características de las escalas mencionadas:

Nombre cuestionario	Año	Población referencia	Ítems	Tiempo aplicación	Características especiales
The Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ)	2007	Población general. Demencia	42	30 minutos	Valora 3 etapas de la vida de los sujetos, edad adulta joven, edad adulta madura y edad adulta tardía
Cuestionario sobre variables relacionadas con la reserva cognitiva	2009	Población con demencia	18	No definido	No validada
Cognitive reserve questionnaire (CRQ, CRC)	2011	Población general. Demencia	8	2 minutos	Ampliamente utilizada en demencia
Cognitive Reserve Scale (CRS)	2011	Población general. Demencia	25	No definido	No valora la ocupación o educación
Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq)	2012	Población sana	20	No definido	No valora el hecho de seguir estudiando. Valora el ámbito laboral en escalas de 5 en 5 años

Tabla 8. Principales características de las escalas disponibles de reserva cognitiva.

1.2.4. Reserva cognitiva en psiquiatría

El concepto de reserva cognitiva en trastornos mentales ha ganado interés en la última década, especialmente en el campo de los trastornos mentales graves. Un mayor nivel de reserva cognitiva se ha propuesto como un factor protector relacionado con un inicio más tardío de la psicosis, mejor pronóstico y mayor adherencia [106].

Estudios recientes muestran que en distintos trastornos mentales la reserva cognitiva tiene un impacto en su evolución clínica, funcional y cognitiva.

- **Síntomas clínicos.** En el caso de la esquizofrenia, se ha encontrado que un bajo nivel de reserva cognitiva es más común en los pacientes con síntomas negativos [48, 123]. Una posible explicación es la clara asociación entre la disfunción premórbida y la gravedad de la sintomatología negativa [25, 34, 53, 124, 125]. En el trastorno bipolar no se ha estudiado la asociación de la reserva cognitiva con la sintomatología clínica, aunque sí se ha analizado su relación con la sintomatología depresiva y la funcionalidad [126].
- **Funcionalidad.** En población con diagnóstico de esquizofrenia y de trastorno bipolar, se ha observado que la reserva cognitiva es capaz de predecir el desempeño funcional [106, 116-118, 127], lo que podría indicar que los individuos con alta reserva cognitiva tienen un mejor funcionalidad, a pesar de niveles similares de patología. Este hecho podría asociarse también con la cognición, que está estrechamente ligada con la reserva cognitiva y parece ser un predictor de la funcionalidad más fuerte que la sintomatología [128-130].
- **Cognición.** En esquizofrenia de inicio precoz se ha observado que la reserva cognitiva es capaz de predecir algunos dominios como la atención y la memoria de trabajo a los dos años de seguimiento [114]. En el campo del trastorno bipolar, la reserva cognitiva se ha asociado a un mejor rendimiento en atención, memoria de trabajo, memoria verbal, memoria visual, funcionamiento ejecutivo, fluidez verbal y velocidad de procesamiento [116-118].

1.2.5. Intervención

Teniendo en cuenta que un mayor nivel de reserva cognitiva se ha relacionado con un inicio más tardío de la psicosis, mejor pronóstico, mayor adherencia y menos síntomas psicóticos [106] así como una mejor calidad de vida en adultos [131], se considera que una intervención orientada a estimular la reserva cognitiva es de elevado interés.

Intervención no farmacológica

Algunos estudios muestran que una estimulación de las actividades mentales y físicas a lo largo de la vida aumenta la reserva cognitiva, lo que a su vez disminuye el declive cognitivo y retrasa el inicio de la demencia [132].

En los trastornos psiquiátricos, se ha propuesto que la implementación de intervenciones tempranas, incluyendo el aumento de la estimulación mental, la promoción de la educación, la implementación de actividades físicas y de ocio, el entrenamiento de habilidades sociales y la mejora de la interacción social, puede incrementar la reserva cognitiva y derivar en una amplia gama de habilidades que permitirán hacer frente de una forma más eficaz a la enfermedad y minimizar la alteración cognitiva y psicosocial [116, 117, 133]. Se han propuesto distintas formas de aumentar de manera indirecta la reserva cognitiva:

- **Estimulación cognitiva.** Leer, realizar cursos de formación, tocar un instrumento, aprender idiomas, hacer las cosas de manera distinta (cocinar nuevas recetas, rutas alternativas de camino a casa...). Los entornos estimulantes promueven la neurogénesis, ya que regulan factores que aumentan la plasticidad neuronal y la resistencia a la muerte celular [104].
- **Ejercicio físico.** Están demostrados los beneficios del deporte para la salud mental. El ejercicio aeróbico eleva las concentraciones del factor neurotrófico derivado del cerebro (también conocido como BDNF, del inglés *brain-derived neurotrophic factor*), aumenta los volúmenes del hipocampo y promueve un mejor funcionamiento cognitivo [134]. El ejercicio aeróbico regular mejora la función ejecutiva, la atención, la velocidad de procesamiento, la memoria, los procesos de aprendizaje y ayuda a preservar las habilidades mentales a lo largo de la vida [135].
- **Actividades de ocio.** Sería una combinación de los factores comentados anteriormente (estimulación cognitiva y ejercicio físico) en los que se incluye la interacción social y que pueden aumentar la reserva cognitiva.

Tratamiento farmacológico

Hasta el momento no se ha estudiado el posible efecto del tratamiento farmacológico sobre la reserva cognitiva [118]. Como se ha comentado en el apartado 1.1.8. Intervención, en los últimos años el tratamiento farmacológico dirigido a mejorar o mantener las funciones cognitivas ha sido un claro foco de investigación y aunque se han propuesto posibles agentes potenciadores cognitivos [88, 136], por ahora no se ha hallado una clara respuesta favorable.

En base a los antecedentes explicados, las **hipótesis** de la presente tesis son:

- A.** La reserva cognitiva podría estar explicando la varianza en el curso clínico de los pacientes con un primer episodio psicótico.
- La reserva cognitiva será inferior en pacientes con un primer episodio psicótico en comparación con los controles sanos.
 - Una reserva cognitiva más elevada se asociará a mejores resultados funcionales, clínicos y cognitivos en los primeros episodios psicóticos.
- B.** Las trayectorias clínicas, funcionales y neurocognitivas tras un primer episodio psicótico serán distintas en pacientes con una psicosis afectiva en comparación con aquellos con una psicosis no afectiva.
- Habrá diferencias clínicas, funcionales y neurocognitivas entre los dos grupos diagnósticos, con mejores resultados funcionales y neurocognitivos en personas con un primer episodio psicótico afectivo.
 - La cognición y la clínica presente en el primer episodio psicótico serán elementos clave para predecir la funcionalidad a los dos años de seguimiento.
- C.** El papel de la reserva cognitiva y su capacidad predictiva sobre factores clínicos, funcionales y cognitivos puede ser distinto en función del diagnóstico tras un primer episodio psicótico.
- La reserva cognitiva será superior en las personas con un diagnóstico de psicosis afectiva respecto a aquellas diagnosticadas de psicosis no afectiva.
 - Al tratarse de grupos con características diferenciadas, la capacidad predictiva de la reserva cognitiva dependerá del grupo diagnóstico.
 - Las diferencias clínicas, neuropsicológicas y funcionales derivadas de poseer un nivel bajo o alto de reserva cognitiva dependerá del diagnóstico (afectivo vs no afectivo).
- D.** La escala *Cognitive Reserve Assessment Scale in Health* (CRASH) será fiable en la medición de la reserva cognitiva en población con un trastorno mental grave.
- La escala CRASH mostrará una consistencia interna adecuada y una validez convergente con el Cuestionario de Reserva Cognitiva (CRQ).
 - La reserva cognitiva será superior en las personas con un diagnóstico de psicosis afectiva respecto a aquellos diagnosticados de psicosis no afectiva.

En relación a las hipótesis especificadas, se establecieron los siguientes **objetivos**, de los que surgieron los 4 estudios que forman parte de la presente tesis doctoral:

- A. Observar la capacidad predictiva de la reserva cognitiva en los resultados funcionales, clínicos y cognitivos a los dos años de seguimiento en una muestra de personas con un primer episodio psicótico.



Estudio 1. Amoretti S, Bernardo M, Bioque M, Cabrera B, Mezquida G, Solé B, Vieta E, Torrent C. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(10):1638-48.

- B. Explorar las posibles diferencias clínicas, neuropsicológicas y funcionales de las psicosis afectivas y no afectivas a nivel basal y a los dos años de seguimiento, y analizar los predictores clínicos y neuropsicológicos en la funcionalidad.



Estudio 2. Torrent C, Reinares M, Martínez-Arán A, Cabrera B, **Amoretti S**, Corripio I, Contreras F, Sarró S, González-Pinto A, Lobo A, Cuesta MJ, Sánchez-Torres A, Bergé D, Castro-Fornieles J, Moreno C, Bernardo M, Vieta E, PEPS group. Affective versus non-affective first-episode psychoses: A longitudinal study. J Affect Disord. 2018;238:297–304

- C. Examinar el papel de la reserva cognitiva y su capacidad predictiva sobre factores clínicos, funcionales y cognitivos según el diagnóstico (psicosis no afectiva versus psicosis afectiva) en una muestra de primeros episodios psicóticos.



Estudio 3. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, Parellada M, Corripio I, Vieta E, de la Serna E, Butjosa A, Contreras F, Sarró S, Penadés R, Sánchez-Torres AM, Cuesta M, Bernardo M; PEPsGroup. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis. Acta Psychiatr Scand. 2018;138(5):441-455

- D. Estudiar la fiabilidad y validez de la escala *Cognitive Reserve Assessment Scale in Health* (CRASH) para evaluar la reserva cognitiva en población con un trastorno mental grave.



Estudio 4. Amoretti S, Cabrera B, Mezquida G, Penadés R, Bioque M, Parellada E, Meseguer A, Torrent C, Garriga M, Jiménez E, Martínez-Arán A, Bonnin CM, Grande I, Sole B, Varo C, Reinares M, Salagre E, Contreras F, Safont G, Rosa A, Vieta E, Bernardo M. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): Validity and Reliability. J Clin Med. 2019; 8(5):586.

3.1. Sujetos

La muestra de los **artículos 1, 2 y 3** proviene del proyecto de investigación “Interacción fenotipo-genotipo y ambiente: aplicación de un modelo predictivo en Primeros Episodios Psicóticos”. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, longitudinal, naturalístico y de seguimiento, diseñado para evaluar las variables clínicas, neuropsicológicas, bioquímicas, genéticas y de neuroimagen en una muestra de personas con un primer episodio psicótico en España, emparejadas con controles sanos por edad, sexo y nivel socioeconómico [1]. Los pacientes fueron reclutados en 16 centros ubicados por todo el territorio español durante el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2011. Todos los centros contaban con experiencia en la realización y evaluación de diagnósticos, así como en la administración de entrevistas semiestructuradas y escalas clínicas para valoración y tratamiento. Catorce de los equipos eran miembros del Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Salud Mental (CIBERSAM), red española de investigación traslacional en aspectos neurocientíficos relacionados con la salud y la enfermedad mental, y los otros eran centros colaboradores. En total se reclutaron 335 primeros episodios psicóticos y 253 controles sanos. En los tres estudios únicamente se incluyeron los participantes adultos que completaron al menos 7 tests cognitivos a nivel basal. En los artículos 1 y 3, se requirió que se les hubiera estimado el nivel de reserva cognitiva (ver **Figura 8**). En el primer artículo se realizaron los análisis de forma preliminar con la muestra reclutada únicamente por el Hospital Clínic de Barcelona y en el tercero se incluyeron los participantes de todos los centros. En el artículo 2 se incluyeron únicamente los que tenían la escala de funcionalidad (FAST) a nivel basal y a los dos años de seguimiento.

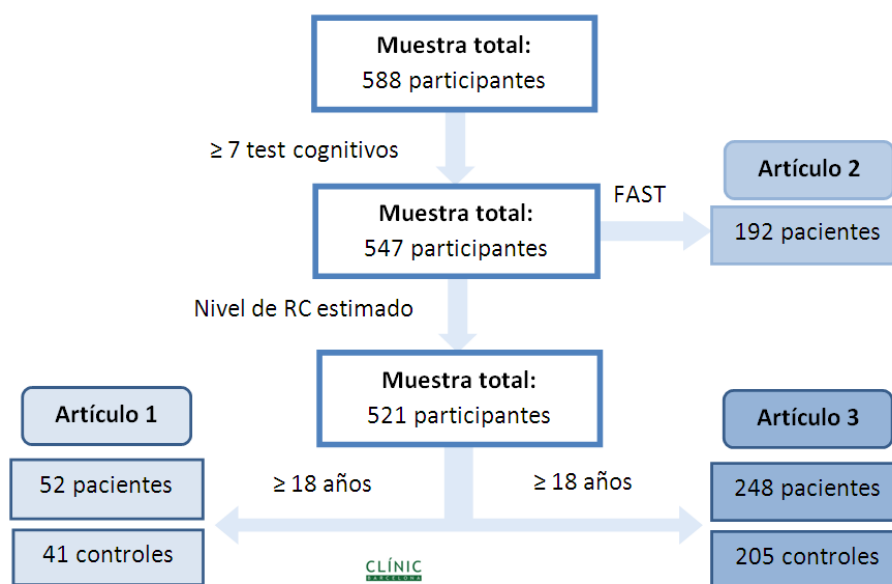


Figura 8. Muestra de los artículos 1, 2 y 3.

Para el **artículo 4**, se reclutaron pacientes con un primer episodio psicótico, diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar, todos ellos en el Hospital Clínic de Barcelona, entre los años 2016 y 2018. El objetivo del estudio fue la validación de la escala de reserva cognitiva CRASH.

3.2. Criterios de inclusión / exclusión

Los criterios de inclusión para los pacientes de los **artículos 1, 2 y 3** fueron: a) Edad comprendida entre los 18 y los 35 años en el momento de la primera evaluación (excepto en el estudio 2 que fue entre los 7 y los 35); b) Presencia de sintomatología psicótica menor a un año de duración; c) Hablar de manera fluida el español; d) Haber firmado el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: a) Retraso mental según criterios DSM-IV [137]; b) Antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de consciencia; c) Presencia de enfermedades orgánicas con repercusión mental.

Los pacientes fueron emparejados por sexo, edad y nivel socioeconómico medido con la escala Hollingshead-Redlich [138] (± 1 nivel). Los criterios de inclusión para los controles fueron: a) Edad comprendida entre los 18 y los 35 años (excepto en el estudio 2 que fue entre los 7 y los 35); b) Ausencia de sintomatología psicótica o depresión mayor actual o pasada; c) Hablar de manera fluida el español; d) Haber firmado el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron los mismos que los pacientes, y se requirió que no tuvieran un familiar de primer grado con historia de enfermedad psicótica.

Para el **artículo 4** los criterios de inclusión para los pacientes del fueron: a) Edad comprendida entre los 18 y los 65 años en el momento de la primera evaluación; b) Presentar un trastorno mental grave (diagnóstico de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivo, trastorno bipolar I o II según los criterios del DSM-IV); c) Hablar de manera fluida el español; d) Haber firmado el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: a) Retraso mental según criterios DSM-IV [137]; b) Antecedentes de traumatismo craneoencefálicos con pérdida de consciencia; c) Presencia de enfermedades orgánicas con repercusión mental.

Los criterios de inclusión de los controles fueron: a) Edad comprendida entre los 18 y los 65 años, b) Ausencia de sintomatología psicótica o depresión mayor actual o pasada; c) Hablar de manera fluida el español; d) Haber firmado el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron los mismos que en los artículos 1, 2 y 3.

Los estudios fueron aprobados por los comités éticos de los hospitales participantes. Todos los sujetos se incluyeron en los estudios tras recibir información y haber firmado el consentimiento informado, siguiendo los principios de la Declaración de Heisinki (1975).

3.3. Variables e instrumentos de medida

Se realizó una entrevista exhaustiva para recoger los datos sociodemográficos relevantes así como la presencia de antecedentes familiares y personales, tanto médico-quirúrgicos como psiquiátricos. El nivel socioeconómico de los padres fue determinado utilizando la escala Hollingshead-Redlich [138]. El consumo de sustancias se recogió a través de la adaptación europea de un instrumento de evaluación multidimensional para la dependencia a tóxicos y alcohol (EuropASI: Índice Europeo de Gravedad de la Adicción). El tratamiento farmacológico se midió mediante equivalentes de clorpromazina siguiendo el consenso internacional [139] y la duración de la psicosis no tratada (DUP) se calculó como el número de días transcurridos entre las primeras manifestaciones de los síntomas psicóticos y el inicio del tratamiento adecuado para la psicosis.

Valoración clínica

Para determinar el diagnóstico, se administró la entrevista semiestructurada SCID-I-II (*Structured Clinical Interview for DSM*) [140, 141]. Para garantizar la estabilidad diagnóstica, en los pacientes que completaron el estudio de seguimiento a los dos años el diagnóstico se determinó en dicha visita. En el [artículo 2 y 3](#), los sujetos se clasificaron en dos categorías:

- 1) **Psicosis no afectivas:** incluyendo los diagnósticos de esquizofrenia, esquizofreniforme y psicosis no especificadas.
- 2) **Psicosis afectivas:** incluyendo el trastorno bipolar I y II y los episodios maníacos y depresivos con síntomas psicóticos.

El trastorno esquizoafectivo fue clasificado como psicosis afectivas en el segundo estudio y como no afectivas en el tercero.

Se realizó una evaluación psicopatológica con las versiones validadas en español de las siguientes escalas: la escala de síndrome positivo y negativo (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) [142, 143] utilizada para valorar la tipología y gravedad clínica a través de diferentes subescalas (síntomas positivos, negativos y psicopatología general); la escala de Young (*Young Mania Rating Scale*, YMRS) [144, 145] para la evaluación de posibles síntomas maníacos; la escala de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS) [146, 147] para evaluar la presencia de posibles síntomas depresivos; y la escala de impresión clínica global (*Clinical Global Impression Scale*, CGI) [148] para medir la gravedad. En todas las escalas, las puntuaciones más altas indican una mayor severidad.

Valoración funcional

El resultado funcional global se evaluó mediante la prueba breve de evaluación del funcionamiento (*Functioning Assessment Short Test*, FAST) [149] y la evaluación global de funcionamiento (*Global Assessment of Functioning*, GAF) [150]. La escala FAST está diseñada para evaluar 6 dominios funcionales (autonomía, funcionamiento profesional, funcionamiento cognitivo, problemas financieros, relaciones interpersonales y tiempo libre) mediante 24 ítems. Las puntuaciones más altas indican un peor funcionamiento. La escala GAF mide la gravedad de los síntomas y el nivel de funcionamiento, con un rango de puntuación que va de 1 a 100. Las puntuaciones más altas corresponden a un mejor funcionamiento.

La escala de ajuste premórbido (*Premorbid Adjustment Scale*, PAS) [151] se aplicó para evaluar el ajuste premórbido de forma retrospectiva. Se evalúan distintas etapas: infancia (hasta 11 años), adolescencia temprana (12 a 15 años), adolescencia tardía (16 a 18 años) y edad adulta (a partir de los 19 años), con una puntuación que va de 0 (ajuste normal) a 6 (deterioro grave). En los estudios únicamente se han tenido en cuenta los datos registrados en la infancia y la adolescencia temprana, ya que son las dos etapas que todos los participantes pudieron responder independientemente de la edad. Las puntuaciones más altas en la prueba indican peor ajuste premórbido.

Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica se realizó en el segundo mes de evaluación para garantizar la estabilidad psicopatológica de los pacientes y se repitió en la visita de seguimiento a los dos años. Se compuso de los siguientes dominios y pruebas:

- El **coeficiente intelectual premórbido** se estimó utilizando el subtest de vocabulario de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (*Wechsler Adult Intelligence Scale-III*, WAIS-III) [152]. En la prueba se solicita que se definan un listado de palabras.
- La **atención sostenida** se valoró con la prueba de rendimiento continuo (II) (*Continuous Performance Test-II*, CPT-II) [153], versión 5, corregida por edad y nivel educativo. Se trata de una prueba ampliamente utilizada para evaluar la inatención y la impulsividad. Consiste en la proyección sucesiva de letras en el centro de la pantalla de un ordenador, con una velocidad de aparición que se va modificando. A medida que las letras aparecen, el sujeto debe responder oprimiendo la barra espaciadora del teclado, con excepción de la letra X que no debe pulsar.

- Para evaluar la **memoria verbal**, se utilizó el Test de Aprendizaje Verbal España Complutense para adultos (*Verbal Learning Test Spain Complutense, TAVEC*) [154]. La prueba consta de una lista de aprendizaje (lista A) y una lista de interferencia (lista B) de 16 palabras cada una y una lista de reconocimiento. Las palabras de las listas A y B están distribuidas en cuatro categorías semánticas. La prueba comienza con el aprendizaje auditivo verbal de las palabras de la lista A a través de 5 ensayos. Tras el quinto ensayo de la lista A, se lee la lista B de interferencia y el sujeto debe recordar los elementos que la componen. Se evalúa también el recuerdo guiado preguntado por las categorías concretas. Se realiza de forma inmediata y demorada.
- La **memoria de trabajo** se evaluó mediante el subtest de Dígitos y el de Letras y Números del WAIS-III. En el subtest de Dígitos los participantes deben repetir una secuencia de números en el mismo orden y en orden inverso. La prueba de Letras y Números consiste en reorganizar mentalmente listas de letras y números que se han presentado oralmente entremezclados. Deberán separar y ordenar diciendo primero los números de menor a mayor y luego las letras por orden alfabético. En este caso se pone a prueba la capacidad de retención y de manipulación de información verbal.
- Las **funciones ejecutivas** se evaluaron utilizando el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test, WCST*) [155], corregido por edad y nivel educativo, el test del Trazo parte B (*Trail Making Test, TMT*) [156, 157], la fluencia verbal [158, 159] y el test de Stroop [160]. El WCST evalúa la capacidad del sujeto para adoptar y/o cambiar estrategias según las demandas de la tarea, así como la flexibilidad cognitiva y la capacidad para emplear la retroalimentación en la solución de problemas. Consta de una serie de tarjetas que contienen estímulos geométricos en los que se combinan un número (del 1 al 4), un color (azul, rojo, amarillo y verde) y una forma (triángulos, círculos, cruces y estrellas). Cada vez que se le presenta una tarjeta, el participante debe colocarla en la parte inferior de aquella tarjeta base con la que crea que va mejor. Se le explica también que no se le pueden decir las reglas por las que se emparejan las tarjetas, sino que ha de descubrirlas él mismo a partir de la información «correcto»/«incorrecto» que se le irá proporcionando cada vez que coloque una tarjeta. Una vez que ha completado una serie de diez respuestas correctas en función del principio vigente en ese momento, se cambia de principio sin advertírsele y, cada vez, se procede de la misma manera hasta que el sujeto ha completado seis categorías (dos veces cada una de las tres categorías posibles), o bien, hasta que las 128 tarjetas de la

prueba se agoten. Por otra parte, el test del Trazo parte B [157], consiste en unir con líneas 12 números (del 1 al 12) y 12 letras (de la A a la L) en orden correlativo, intercalando entre los números una letra en orden alfabético, es decir, 1 – A – 2 – B... Se evaluó la fluencia verbal fonética (FAS) [158] y semántica (animales) [159]. Para el estudio de la fluencia verbal semántica se solicita al sujeto la evocación de nombres de animales en un minuto, para la fluencia fonológica se solicita palabras que comiencen con la letra «F» durante un minuto, posteriormente «A» y finalmente «S». No se consideran válidas las respuestas que sean nombres propios, palabras derivadas o conjugaciones verbales. Tampoco puntúan las repeticiones ni las intrusiones, la puntuación final únicamente tiene en cuenta el número de palabras generadas correctamente. Finalmente también se utilizó el test de Stroop [160] que mide la atención selectiva, la inhibición y la velocidad de procesamiento mental mediante la evaluación de la capacidad para inhibir la interferencia de tipo verbal. La prueba se divide en tres partes. En primer lugar se proporciona al sujeto una lista con los nombres de tres colores (rojo, azul y verde) escritos en negro, y se le solicita que los lea lo más rápido posible. En la segunda parte se le pide al sujeto que identifique y nombre el color de cada uno de los símbolos que aparecen sin significado. Finalmente, la tercera parte se basa en el principio de interferencia. En esta ocasión aparece el nombre de los colores escritos con un color distinto al que hace referencia la palabra y se solicita al sujeto que nombre el color en el que está escrito cada elemento.

- La **velocidad de procesamiento** se evaluó mediante el Trail Making Test (TMT), parte A [157] y el test de Stroop, comentado anteriormente. El TMT-A consiste en unir con líneas 25 números ubicados dentro de círculos distribuidos al azar en una hoja (números de 1 al 25).
- La **cognición social** se midió con el test de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) [161]. Concretamente, se evaluaron dos secciones:
 - *Manejo de las emociones*. Mide la capacidad del sujeto para poner en juego sus emociones cuando tiene que tomar una decisión. Se solicita que se evalúe la eficacia de unas acciones para conseguir un resultado concreto en situaciones en las que la persona deba regular sus emociones.
 - *Manejo social*. Evalúa la capacidad del sujeto para poner en juego las emociones cuando hay que tomar una decisión que afecta a otras personas. Se pide que se evalúe la eficacia de diversas acciones para conseguir un resultado.

Las puntuaciones más altas se corresponden a un mejor rendimiento en todos los dominios cognitivos, excepto en atención. En base a todas las pruebas explicadas se establecieron los dominios comentados mediante un análisis de componentes principales y a través de una media de estos dominios un índice cognitivo global.

Evaluación de la reserva cognitiva

Para evaluar la reserva cognitiva se utilizaron los tres constructos más replicados en la literatura en el ámbito de la psiquiatría [114, 116, 117] que incluyen: el coeficiente intelectual premórbido, evaluado mediante el subtest de vocabulario del WAIS-III; el índice de 'Educación', que se evaluó teniendo en cuenta el número de años de educación obligatoria que los sujetos habían completado, así como el nivel educativo de los padres; y el desempeño escolar y la participación en actividades de ocio, sociales y físicas. Este último proxy fue evaluado mediante la escala PAS (el rendimiento escolar) y preguntando acerca de la participación en actividades sociales, la capacidad para realizar actividades físicas y las actividades de ocio. Las puntuaciones más altas corresponden a un mejor rendimiento.

En el [artículo 4](#), la reserva cognitiva se evaluó mediante la Escala de Evaluación de la Reserva Cognitiva en Salud (*Cognitive Reserve Assessment Scale in Health*, CRASH) y el Cuestionario de reserva cognitiva (CRQ) [121] para analizar la validez convergente.

3.4. Análisis de datos

Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versión 18. En todos los artículos, se realizaron análisis descriptivos utilizando chi-cuadrado para las variables categóricas y la prueba t de Student para las variables continuas. Las diferencias entre los grupos se examinaron utilizando pruebas t para las variables distribuidas normalmente, o la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica. Al comparar los grupos en variables clínicas, sociodemográficas y neuropsicológicas, se utilizaron el análisis de la varianza (*analysis of variance*, ANOVA) y el de la covarianza (*analysis of covariance*, ANCOVA).

Para evitar la información redundante (por ejemplo varios datos que evalúan un mismo dominio) y con el objetivo de reducir las medidas, se realizó un Análisis de Componentes Principales (*Principal Components Analysis*, PCA).

La evaluación neurocognitiva se representó mediante dominios cognitivos y se calculó un índice cognitivo global como un promedio de éstos. La fiabilidad intra-evaluadores de las pruebas neuropsicológicas se realizó en el subtest de Vocabulario del WAIS-III y en la prueba WCST. Para ello, diez casos de cada prueba fueron enviados a los investigadores para su corrección y se realizó una comparación con la puntuación *Gold Standard*, derivada del consenso de tres evaluadores expertos en la administración y corrección de estas pruebas. Se calcularon los coeficientes de correlación interclases (ICC) para cada prueba. Los evaluadores que no excedieron el punto de corte establecido ($ICC > 0.80$) tuvieron que repetir el proceso.

Se calculó una puntuación compuesta para la reserva cognitiva (ver en el apartado anterior, 3.3. "Evaluación de la reserva cognitiva"). En los [artículo 3 y 4](#), los grupos se dividieron en reserva cognitiva alta y baja, mediante el cálculo de la mediana de la reserva cognitiva del grupo. Se consideró que los sujetos con un valor superior a la mediana tenían una reserva cognitiva alta, y que aquellos con una reserva cognitiva por debajo de la mediana tenían una reserva cognitiva baja [118, 162].

Para analizar la capacidad predictiva de la reserva cognitiva para cada grupo (pacientes o controles sanos) se realizó un análisis de regresión logística. En el [artículo 4](#) también se analizó la curva ROC (acrónimo de *Receiver Operating Characteristic*, o Característica Operativa del Receptor) para evaluar la capacidad de la CRASH y la CRQ para distinguir a los sujetos con un trastorno mental grave de los controles sanos. Para evaluar el poder predictivo de la reserva cognitiva en las variables clínicas, funcionales y cognitivas a nivel basal y a los dos años de seguimiento se llevó a cabo un análisis de regresión lineal. Las variables dependientes incluidas en el modelo fueron las puntuaciones totales de las escalas funcionales (GAF, FAST), de las medidas clínicas (PANSS, YMRS, MADRS), de los distintos dominios cognitivos obtenidos a través del PCA y del índice cognitivo global. En el [artículo 1](#) se realizó un ANOVA de medidas repetidas para comparar el rendimiento al inicio del estudio y a los 2 años de seguimiento en el grupo de pacientes. Para probar el efecto de la mejoría clínica en la cognición, las variables clínicas se incluyeron como covariable. En el [artículo 2](#) se realizó una regresión lineal utilizando la puntuación de la escala FAST de funcionalidad como variable dependiente. Todas las variables significativas asociadas con la funcionalidad (demográficas, neurocognitivas y/o clínicas), se introdujeron en el modelo. En el [artículo 3](#), se llevó a cabo el análisis de regresión lineal controlando por posibles factores de confusión.

Para analizar el rol de mediador de la reserva cognitiva en el [artículo 1](#), se siguieron los criterios establecidos por Baron y Kenny (1984) [163] basados en cuatro pasos:

- 1) La variable independiente debe asociarse de forma significativa con la variable dependiente (vía c) (ver [Figura 9](#));
- 2) La variable independiente se relaciona significativamente con el mediador (vía a);
- 3) El mediador debe asociarse significativamente con la variable dependiente al controlar los efectos de la variable independiente (vía b);
- 4) La variable independiente no se relaciona significativamente con la variable dependiente al controlar los efectos del mediador propuesto (vía c').

Por lo tanto, si la variable independiente ya no es significativa cuando el mediador está controlado, se admite la mediación completa. Si la variable independiente sigue siendo significativa, se trataría de una mediación parcial.

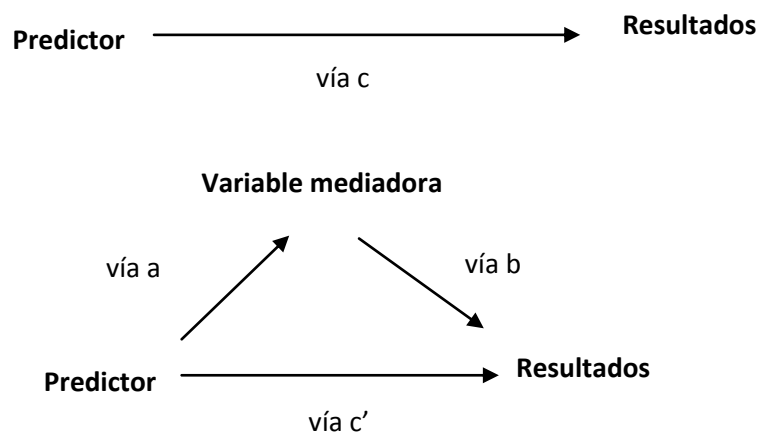


Figura 9. Análisis del rol mediador siguiendo los criterios establecidos por Baron y Kenny [163].

Finalmente, en el [artículo 4](#) la consistencia interna de la escala CRASH fue evaluada con el alfa de Cronbach. La validez convergente de la escala CRASH con la escala CRQ se evaluó mediante el coeficiente de Spearman. El mismo coeficiente fue utilizado para examinar la relación entre CRASH y la CRQ y el rendimiento neuropsicológico así como el curso clínico y funcional. Se aplicó el análisis factorial exploratorio (*Exploratory Factor Analysis*, EFA) a los ítems de la escala. La prueba de Keiser-Meyer-Olkin (KMO) y la prueba de Bartlett para la esfericidad se realizaron para garantizar que el EFA fuera adecuado.

4.1. Estudio 1. "The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study"

El objetivo del primer estudio fue observar la capacidad predictiva de la reserva cognitiva en los resultados funcionales, clínicos y cognitivos a los dos años de seguimiento en una muestra de personas con un primer episodio psicótico.



Amoretti S, Bernardo M, Bioque M, Cabrera B, Mezquida G, Solé B, Vieta E, Torrent C. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(10): 1638-48.

Se reclutaron 52 personas con un primer episodio psicótico y 41 controles sanos, emparejados por edad, género y nivel socioeconómico. Se encontraron diferencias significativas en el nivel educativo y en el coeficiente intelectual premórbido. La dosis media de medicación antipsicótica fue de 407.00±258.08 mg/día de equivalente de clorpromazina y la media de la duración de la psicosis no tratada (DUP) se determinó en 140.90±283.73 días. Las principales características sociodemográficas y clínicas de la muestra, se presentan en la **Tabla 9**.

	Pacientes (n=52)	Controles (n=41)	χ^2	p
Género: Masculino N (%)	40 (76.92)	28 (68.29)	0.869	0.480
Edad (\bar{X} ±SD)	25.31 ± 5.96	25.05 ± 5.48	t = 0.215	0.830
Años de educación (\bar{X} ±SD)	12.04±2.76	14.90±3.55	U= 562.50	<0.001
Nivel socioeconómico (SES)			1.609	0.807
Funcionalidad (\bar{X}±SD)				
GAF	65.48 ± 18.10	94.76 ± 5.70	U = 67.50	<0.001
FAST	23.98 ± 13.34	1.73 ± 4.73	U=64.00	<0.001
Variables clínicas (\bar{X}±SD)				
PANSS positiva	15.02 ± 6.62	NA		
PANSS negativa	15.19 ± 6.74			
PANSS general	21.75 ± 10.08			
PANSS total	41.94 ± 17.37			
YMRS	1.98 ± 5.24			
MADRS	10.19 ± 8.67			
Componentes reserva cognitiva (\bar{X}±SD)				
Educación	15.13 ±4.00	20.48 ± 5.56	U=310.00	<0.001
Ocio	4.72 ± 1.12	5.66 ± 0.00	U=390.00	<0.001
CI premórbido	95.83 ± 12.77	107.32 ± 10.25	t=-4.62	<0.001
Reserva cognitiva total	98.64 ± 13.93	112.48 ± 12.14	t=-4.65	<0.001

Tabla 9. Principales características sociodemográficas y clínicas.

Abreviaciones: GAF= Evaluación global de funcionamiento (*Global Assessment of Functioning*), FAST= Prueba breve de evaluación del funcionamiento (*Functioning Assessment Short Test*), PANSS= Escala de síndrome positivo y negativo (*Positive and Negative Symptom Scale*), YMRS= Escala de Young para la evaluación de la manía (*Young Mania Rating Scale*), MADRS= Escala de depresión de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), CI= cociente intelectual, NA= No Aplica. Las diferencias significativas (p<0.05) están marcadas en negrita.

Hipótesis general: La reserva cognitiva podría estar explicando la varianza en el curso clínico de los pacientes con un primer episodio psicótico.

Hipótesis 1. La reserva cognitiva será inferior en pacientes con un primer episodio psicótico en comparación con los controles sanos.

Se observaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el de controles sanos en el nivel de reserva cognitiva ($p < 0.001$). El grupo de pacientes obtuvo puntuaciones más bajas (98.64 ± 13.93) en comparación con el grupo control (112.48 ± 12.14). La reserva cognitiva era capaz de clasificar correctamente un 71.4% de los casos ($B=0.084$, $p < 0.001$; $\text{Exp}(B) = 1.088$).

Hipótesis 2. Una reserva cognitiva más elevada se asociará a mejores resultados funcionales, clínicos y cognitivos en los primeros episodios psicóticos.

Para analizar la asociación y capacidad predictiva de la reserva cognitiva, se realizaron dos análisis en función del momento temporal (primero a nivel basal y posteriormente a los dos años de seguimiento). A nivel basal, la reserva cognitiva predecía el 51.1% de la varianza de la memoria de trabajo, el 14.4% de atención, el 15.4% de memoria verbal, el 20.1% de la función ejecutiva y el 16.8% del índice cognitivo global (ICG). A nivel clínico y funcional, la reserva cognitiva fue capaz de predecir un 14.3% de la varianza de la PANSS negativa, el 34.7% de la PANSS general, el 14.9% de la PANSS total y el 15.1% de la escala de funcionalidad FAST.

	R	R ²	F	B	S.E.	β	t	P
Funcionalidad								
FAST	0.388	0.151	5.864	0.563	0.232	0.388	2.422	0.021
GAF	0.321	0.103	3.802	-0.309	0.159	-0.321	-1.950	0.060
Variables clínicas								
PANSS positiva	0.255	0.065	2.288	-0.136	0.090	-0.255	-1.512	0.140
PANSS negativa	0.378	0.143	5.517	-0.192	0.082	-0.378	-2.349	0.025
PANSS general	0.589	0.347	17.515	-0.296	0.071	-0.589	-4.185	<0.001
PANSS total	0.386	0.149	5.780	-0.316	0.131	-0.386	-2.404	0.022
YMRS	0.294	0.086	3.124	-0.086	0.049	-0.294	-1.767	0.086
MADRS	0.218	0.047	1.640	-0.152	0.119	-0.218	-1.281	0.209
Dominios cognitivos								
Memoria de trabajo	0.715	0.511	34.486	0.884	0.151	0.715	5.872	<0.001
Atención	0.379	0.144	5.535	-0.929	0.3395	-0.379	-2.353	0.025
Memoria verbal	0.393	0.154	6.029	1.397	0.569	0.393	2.455	0.020
Función ejecutiva	0.448	0.201	8.287	0.299	0.104	0.448	2.879	0.007
ICG	0.410	0.168	6.666	0.413	0.160	0.410	2.582	0.014

Tabla 10. Predicción de la reserva cognitiva a nivel basal.

Abreviaciones: GAF= Evaluación global de funcionamiento (*Global Assessment of Functioning*), FAST= Prueba breve de evaluación del funcionamiento (*Functioning Assessment Short Test*), PANSS= Escala de síndrome positivo y negativo (*Positive and Negative Symptom Scale*), YMRS= Escala de Young para la evaluación de la manía (*Young Mania Rating Scale*), MADRS= Escala de depresión de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), ICG= Índice Cognitivo Global. B= valores no estandarizados; β = valores estandarizados. Las diferencias significativas ($p < 0.05$) se resaltan en negrita.

A los dos años de seguimiento, la reserva cognitiva explicaba un 48.9% de la varianza en memoria de trabajo, un 19.1% en atención, un 16.9% en función ejecutiva, un 10.8% en memoria verbal y un 14.9% del índice cognitivo global. A nivel clínico y funcional predijo la sintomatología negativa con un 12.5%, un 13.4% de la FAST y un 13% de la GAF.

	R	R ²	F	B	S.E.	β	t	P
Funcionalidad								
FAST	0.366	0.134	4.958	-0.365	0.164	-0.366	-2.227	0.033
GAF	0.361	0.130	4.496	0.303	0.143	0.361	2.120	0.042
Variables clínicas								
PANSS positiva	0.326	0.106	3.560	-0.088	0.047	-0.326	-1.887	0.069
PANSS negativa	0.354	0.125	4.288	-0.163	0.079	-0.354	-2.071	0.047
PANSS general	0.298	0.089	3.123	-0.179	0.101	-0.298	-1.767	0.087
PANSS total	0.342	0.117	3.968	-0.390	0.196	-0.342	-1.992	0.056
YMRS	0.09	<0.001	0.003	-0.002	0.035	-0.009	-0.051	0.960
MADRS	0.216	0.047	1.466	-0.082	0.068	-0.216	-1.211	0.235
Dominios cognitivos								
Memoria de trabajo	0.700	0.489	33.539	0.823	0.142	0.700	5.791	<0.001
Atención	0.437	0.191	8.274	-0.995	0.346	-0.437	-2.877	0.007
Memoria verbal	0.328	0.108	4.229	1.186	0.577	0.328	2.057	0.047
Función ejecutiva	0.411	0.169	7.109	0.274	0.103	0.411	2.666	0.012
ICG	0.387	0.149	5.799	0.348	0.145	0.387	2.408	0.022

Tabla 11. Predicción de la reserva cognitiva a los dos años de seguimiento.

Abreviaciones: GAF= Evaluación global de funcionamiento (*Global Assessment of Functioning*), FAST= Prueba breve de evaluación del funcionamiento (*Functioning Assessment Short Test*), PANSS= Escala de síndrome positivo y negativo (*Positive and Negative Symptom Scale*), YMRS= Escala de Young para la evaluación de la manía (*Young Mania Rating Scale*), MADRS= Escala de depresión de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), ICG= Índice Cognitivo Global. B= valores no estandarizados; β= valores estandarizados. Las diferencias significativas (p<0.05) se resaltan en negrita.

A continuación, tras observar que la reserva cognitiva explicaba un elevado porcentaje de la varianza en distintos dominios cognitivos, se analizó si la asociación entre la condición del sujeto (paciente / control sano) y el rendimiento cognitivo estaba mediado por el nivel de reserva cognitiva. A nivel basal se encontró que el rendimiento en la memoria de trabajo y en la función ejecutiva estaba completamente mediado por el nivel de reserva cognitiva. A los dos años únicamente se mantuvo la mediación completa en memoria de trabajo. Se realizó un análisis adicional para probar que los resultados no fueran debidos únicamente al coeficiente intelectual premórbido (uno de los componentes principales de la reserva cognitiva) y se observó que únicamente estaban parcialmente mediados por el CI premórbido, por lo tanto, que esta medida no era suficiente por sí sola para explicar la mediación (**Figura 10 y 11**).

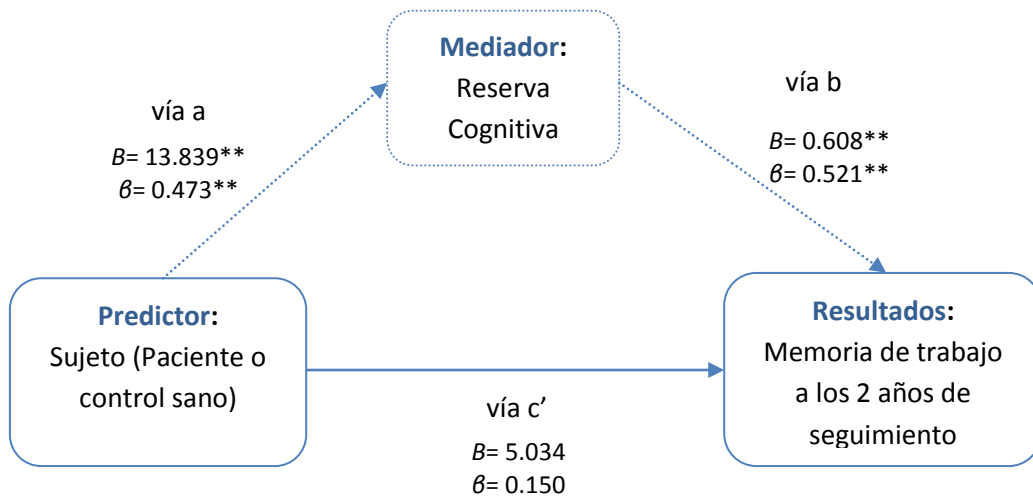


Figura 10. Análisis de mediación: el efecto mediador de la reserva cognitiva.

Abreviaciones: B = valores no estandarizados; β = valores estandarizados. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

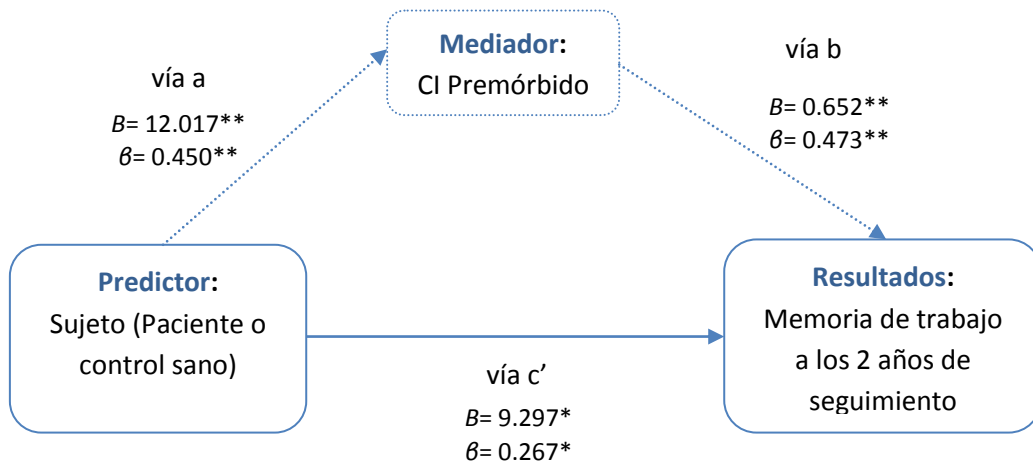
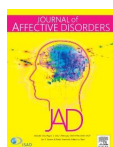


Figura 11. Análisis de mediación: el efecto mediador del coeficiente intelectual premórbido.

Abreviaciones: B = valores no estandarizados; β = valores estandarizados. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

4.2. Estudio 2. “Affective versus non-affective first-episode psychoses: A longitudinal study”

El objetivo fue explorar las posibles diferencias clínicas, neuropsicológicas y funcionales de las psicosis afectivas y no afectivas al inicio y a los dos años de seguimiento, y analizar los predictores clínicos y neuropsicológicos en la funcionalidad.



Torrent C, Reinares M, Martínez-Arán A, Cabrera B, **Amoretti S**, Corripio I, Contreras F, Sarró S, González-Pinto A, Lobo A, Cuesta MJ, Sánchez-Torres A, Bergé D, Castro-Fornieles J, Moreno C, Bernardo M, Vieta E, PEPS group. Affective versus non-affective first-episode psychoses: A longitudinal study. *J Affect Disord.* 2018;238:297–304

La muestra estaba formada por un total de 192 pacientes con un primer episodio psicótico, 142 con un primer episodio psicótico no afectivo y 50 con un primer episodio psicótico afectivo. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a edad, género y nivel de educación.

Hipótesis general: Las trayectorias clínicas, funcionales y neurocognitivas tras un primer episodio psicótico serán distintas para pacientes con una psicosis afectiva en comparación con aquellos con una psicosis no afectiva.

Hipótesis 1. Habrá diferencias clínicas, funcionales y neurocognitivas entre los dos grupos diagnósticos, con mejores resultados funcionales y neurocognitivos en personas con un primer episodio psicótico afectivo.

En la primera evaluación, los pacientes afectivos mostraron más síntomas maníacos, menos síntomas negativos y un mejor funcionamiento premórbido (ver **Tabla 12**). En cognición los pacientes con un trastorno afectivo mostraron un mejor rendimiento en la función ejecutiva, específicamente en el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST), y se detectó una tendencia a la significación con respecto al coeficiente intelectual ($p=0.053$). Sin diferencias significativas en funcionalidad. A los dos años de seguimiento, los pacientes con un trastorno no afectivo mostraron mayores puntuaciones en sintomatología depresiva y en todas las subescalas de la PANSS, sin diferencias significativas en los resultados neuropsicológicos o funcionales. Con respecto a los cambios longitudinales intragrupo, los primeros episodios no afectivos mostraron una mejora en todas las escalas clínicas y también en funcionalidad. A nivel neurocognitivo, se observaron diferencias en el rendimiento obtenido en el test de clasificación de WCST, en memoria de trabajo, en fluidez verbal (FAS) y en memoria verbal,

mostrando una mejora global desde la evaluación basal. En el grupo con un primer episodio afectivo también se obtuvieron mejorías significativas en todas las variables clínicas y funcionales, y se observó una mejoría significativa en la denominación de los animales (fluencia verbal) y en memoria verbal.

	Afectivos (n=50)		Intragrupos		No afectivos (n=142)		Intragrupos		Intergrupos basal		Intergrupos 2 años	
	T1	T2	t	p	T1	T2	t	p	t	p	t	p
	Media				Media							
PAS	38.5				45.83				2.02	0.045		
PANSS												
Positiva	18.3	9.0	7.16	<0.001	17.7	10.4	10.2	<0.001	-0.40	0.689	2.21	0.031
Negativa	15.1	11.4	3.78	<0.001	19.75	15.0	6.7	<0.001	3.58	<0.001	4.24	<0.001
General	36.3	22.2	6.38	<0.001	38.06	26.4	9.8	<0.001	0.77	0.445	2.93	0.004
Total	69.7	42.6	6.84	<0.001	75.54	51.8	10.4	<0.001	1.39	0.167	3.57	0.001
MADRS	13.8	3.1	5.73	<0.001	12.7	6.6	7.4	<0.001	-0.66	0.572	4.37	<0.001
YMRS	3.1	2.0	5.68	<0.001	1.9	2.0	5.8	<0.001	-3.15	0.009	-0.12	0.907
FAST	24.6	17.0	2.62	0.012	28	20.9	4.5	<0.001	1.26	0.208	1.55	0.123

Tabla 12. Principales características clínicas a nivel basal y a los dos años de seguimiento.

Abreviaciones: MADRS= Escala de depresión de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), YMRS= Escala de Young para la evaluación de la manía (*Young Mania Rating Scale*), PANSS= Escala de síndrome positivo y negativo (*Positive and Negative Symptom Scale*), FAST= Prueba breve de evaluación del funcionamiento (*Functioning Assessment Short Test*), PAS= Escala de ajuste premórbido (*Premorbid Adjustment Scale*). Las diferencias significativas ($p<0.05$) se resaltan en negrita.

Hipótesis 2. La cognición y la clínica presente en el primer episodio psicótico serán elementos clave para predecir la funcionalidad a los dos años de seguimiento.

Los resultados de los análisis de correlación indicaron que las siguientes variables clínicas valoradas a nivel basal se asociaban con la puntuación de la escala de funcionalidad FAST a los dos años de seguimiento: CI premórbido ($p<0.001$), memoria verbal ($p<0.001$), test de Stroop ($p=0,015$), fluencia verbal ($p=0.012$), escala Young para la manía ($p<0.001$), escala de depresión de Montgomery-Asberg ($p=0.024$) y síntomas positivos, negativos, generales y puntuación total de la escala PANSS ($p<0.001$). El modelo de regresión lineal que explicó mejor la varianza estimada en el funcionamiento con un 41.4% estaba compuesto por la puntuación total de la PANSS y el rendimiento en fluencia verbal. Por lo tanto, la mayor gravedad de los síntomas y el peor desempeño en la fluidez verbal a nivel basal son los elementos que mayor contribución tuvieron en la presencia de disfunciones psicosociales a los dos años tras el primer episodio psicótico.

4.3. Estudio 3. “Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis.”

El objetivo de este estudio fue examinar el papel de la reserva cognitiva y su capacidad predictiva sobre factores clínicos, funcionales y cognitivos según el diagnóstico (psicosis no afectiva versus psicosis afectiva) en una muestra de primeros episodios psicóticos.



Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, Parellada M, Corripio I, Vieta E, de la Serna E, Butjosa A, Contreras F, Sarró S, Penadés R, Sánchez-Torres AM, Cuesta M, Bernardo M; PEPsGroup. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(5):441-455.

La muestra se compuso por un total de 247 pacientes con un primer episodio psicótico y 205 controles sanos. A los 2 años de seguimiento, 162 pacientes y 156 controles fueron reevaluados. El resto de participantes abandonó el estudio, principalmente debido a una pérdida de seguimiento o a un rechazo a la reevaluación. Los pacientes se dividieron según el diagnóstico (primeros episodios afectivos versus no afectivos) y en función del nivel de reserva cognitiva (alto o bajo).

Entre los pacientes y los controles no hubo diferencias en cuanto a edad y género (ver **Tabla 13**). Se hallaron diferencias significativas en el nivel socioeconómico, consumo de tabaco y cannabis, en la funcionalidad (GAF y FAST) y en todos los componentes de la reserva cognitiva. Entre los pacientes con un primer episodio afectivo y los no afectivos, se hallaron diferencias significativas en sintomatología negativa y maniaca.

	Pacientes (n=247)	Controles sanos (n=205)	χ^2	p
Género: Masculino N (%)	165 (67)	132 (64)	0.29	0.62
Edad ($\bar{X} \pm SD$)	25.25 \pm 5	25.69 \pm 6	t=-0.87	0.38
Consumo tabaco: Sí N (%)	170 (69)	85 (41)	34.11	<0.001
Consumo cannabis: Sí N (%)	110 (45)	38 (19)	34.38	<0.001
Nivel socioeconómico (SES)			19.16	0.002
Funcionalidad ($\bar{X} \pm SD$)				
GAF	53.51 \pm 18	93.02 \pm 5	U=858.50	<0.001
FAST	28.34 \pm 16	2.90 \pm 7	U=2669.00	<0.001
Componentes reserva cognitiva ($\bar{X} \pm SD$)				
Educación / Ocupación	4.69 \pm 2	6.07 \pm 2	U=15332.00	<0.001
Ocio	1.21 \pm 1	1.71 \pm 0.2	U=15411.50	<0.001
CI premórbido	92.29 \pm 15	107.22 \pm 13	t=-11.09	<0.001
Reserva cognitiva	75.22 \pm 12	88.04 \pm 11	t=-11.81	<0.001

Tabla 13. Principales características de los pacientes y controles.

Abreviaciones: GAF= Evaluación global de funcionamiento (*Global Assessment of Functioning*), FAST= Prueba breve de evaluación del funcionamiento (*Functioning Assessment Short Test*), CI= cociente intelectual. Las diferencias significativas (p<0.05) se resaltan en negrita.

Hipótesis general: El papel de la reserva cognitiva y su capacidad predictiva sobre factores clínicos, funcionales y cognitivos puede ser distinto en función del diagnóstico tras un primer episodio psicótico.

Hipótesis 1. La reserva cognitiva será superior en las personas con diagnóstico de psicosis afectiva respecto a aquellos diagnosticados de psicosis no afectiva.

El grupo de pacientes mostró un nivel inferior de reserva cognitiva en comparación con el grupo control (75.22 ± 12 vs 88.04 ± 11) (d de Cohen=1.01). La reserva cognitiva clasificó correctamente el 70.6% de los casos ($B=0.097$; $p < 0.001$; $\text{Exp}(B) = 1.102$).

En el grupo de pacientes, se determinó un mayor coeficiente intelectual premórbido y un nivel de reserva cognitiva superior en los pacientes con un primer episodio psicótico afectivo (97.92 ± 18 y 79.66 ± 15 , respectivamente) en comparación con aquellos no afectivos (91.33 ± 14 y 74.46 ± 11 , respectivamente) ($p=0.025$).

Hipótesis 2. Al tratarse de grupos con características diferenciadas, la capacidad predictiva de la reserva cognitiva dependerá del grupo diagnóstico.

En el grupo de control, la reserva cognitiva no fue capaz de predecir ninguna medida, excepto la memoria de trabajo a los 2 años de seguimiento, que perdió esa capacidad al controlar por consumo de tabaco y cannabis (variables relacionadas con el rendimiento cognitivo y la funcionalidad). Tampoco el CI premórbido ni el índice cognitivo global fueron predictivos.

Las diferencias entre los dos grupos de pacientes quedan reflejadas en la **Tabla 14**. En los pacientes con una psicosis no afectiva, la reserva cognitiva fue capaz de predecir resultados clínicos, funcionales y cognitivos. La reserva cognitiva explicó el 5.5% de la varianza en la escala FAST, el 3.4% en la PANSS negativo, el 8.4% en memoria verbal, el 18.6% en atención, el 19.4% en memoria de trabajo y el 7.6% en el índice cognitivo global. Todas las predicciones se mantuvieron significativas tras controlar por variables de confusión (medicación antipsicótica, duración de la psicosis no tratada, estado de la enfermedad, nivel socioeconómico, tabaco y cannabis). En el grupo de psicosis afectivas, la reserva cognitiva explicó el 11.7% de la varianza en FAST, el 26.5% de memoria verbal y el 32.1% en el índice cognitivo global. Al controlar por las mismas variables de confusión que en el grupo de no afectivos, la predicción en la escala de funcionalidad FAST no se mantuvo significativa. La capacidad de la reserva cognitiva para predecir los resultados fue mayor que la del CI premórbido y la del índice cognitivo global en ambos grupos diagnósticos (no afectivos y afectivos).

	Pacientes no afectivos (n=139)					Pacientes afectivos (n=23)				
	R ²	B	S.E.	Beta	P	R ²	B	S.E.	Beta	p
Funcionalidad										
GAF	0.019	0.16	0.11	0.14	0.13	0.057	0.19	0.13	0.24	0.16
FAST	0.055	-0.30	0.11	-0.24	0.008	0.117	-0.23	0.11	-0.34	0.042
VARIABLES CLÍNICAS										
PANSS positiva	0.008	-0.03	0.03	-0.09	0.33	0.047	-0.05	0.05	-0.22	0.36
PANSS negativa	0.034	-0.10	0.05	-0.19	0.037	0.079	-0.11	0.09	-0.28	0.23
PANSS general	0.007	-0.06	0.07	-0.08	0.37	0.010	-0.05	0.11	-0.10	0.67
PANSS total	0.017	-0.19	0.13	-0.13	0.14	0.045	-0.21	0.23	-0.21	0.37
YMRS	0.002	0.01	0.02	0.02	0.87	0.040	-0.09	0.10	-0.20	0.40
MADRS	0.016	-0.07	0.05	-0.13	0.16	<0.001	-0.01	0.08	-0.02	0.95
DOMINIOS COGNITIVOS										
Memoria verbal	0.084	1.24	0.41	0.29	0.003	0.265	1.41	0.63	0.52	0.041
Función ejecutiva	0.003	0.21	0.39	0.05	0.60	0.029	0.47	0.72	0.17	0.53
Atención	0.185	-0.43	0.09	-0.43	<0.001	0.227	-0.34	0.17	-0.48	0.06
Memoria de trabajo	0.194	0.64	0.13	0.44	<0.001	0.074	0.37	0.35	0.27	0.31
ICG	0.076	1.26	0.43	0.28	0.005	0.321	1.38	0.54	0.57	0.022

Tabla 14. Predicción de la reserva cognitiva a los dos años de seguimiento.

Abreviaciones: GAF= Evaluación global de funcionamiento (*Global Assessment of Functioning*), FAST= Prueba breve de evaluación del funcionamiento (*Functioning Assessment Short Test*), PANSS= Escala de síndrome positivo y negativo (*Positive and Negative Symptom Scale*), YMRS= Escala de Young para la evaluación de la manía (*Young Mania Rating Scale*), MADRS= Escala de depresión de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), ICG= Índice Cognitivo Global. B= valores no estandarizados; β = valores estandarizados. Las diferencias significativas ($p<0.05$) se resaltan en negrita.

Hipótesis 3. Las diferencias clínicas, neuropsicológicas y funcionales derivadas de poseer un nivel bajo o alto de reserva cognitiva dependerá del diagnóstico (afectivo vs no afectivo).

En el grupo de psicosis no afectiva, las personas con una alta reserva cognitiva eran mayores y tenían un mayor nivel socioeconómico, además de una DUP más corta y una edad de inicio más tardía respecto a aquellos con baja reserva cognitiva. A nivel basal, se encontró un mejor rendimiento cognitivo (memoria verbal, atención, memoria de trabajo y índice cognitivo global) en aquellos con alta reserva cognitiva. A los dos años de seguimiento, se mantuvieron las diferencias en todos los dominios cognitivos evaluados, excepto en las funciones ejecutivas.

En el grupo de psicosis afectiva, al comparar los pacientes con un nivel de reserva cognitiva alto y bajo, se encontraron diferencias significativas en el nivel socioeconómico y el nivel de educación. No se hallaron diferencias en el sexo, edad, DUP o edad de inicio.

A nivel basal, los pacientes con baja reserva cognitiva presentaban un peor rendimiento en memoria verbal en comparación con los pacientes con alta reserva cognitiva. A los 2 años de seguimiento, se mantuvieron las diferencias en memoria verbal, además del índice cognitivo global y la funcionalidad.

4.4. Estudio 4. “Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): Its Validity and Reliability.”

El objetivo principal de este estudio fue estudiar la fiabilidad y validez de la escala *Cognitive Reserve Assessment Scale in Health* (CRASH) para evaluar la reserva cognitiva en población con un trastorno mental grave.



Journal of
Clinical Medicine

Amoretti S, Cabrera B, Mezquida G, Penadés R, Bioque M, Parellada E, Meseguer A, Torrent C, Garriga M, Jiménez E, Martínez-Aran A, Bonnin CM, Grande I, Sole B, Varo C, Reinares M, Salagre E, Contreras F, Safont G, Rosa A, Vieta E, Bernardo M. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): Its Validity and Reliability. *J Clin Med*. 2019; 8(5):586.

Se reclutaron un total de 100 pacientes con un trastorno mental grave y 66 controles sanos, emparejados por edad, género y nivel socioeconómico. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: “No afectivos” que incluían aquellos con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y psicosis no especificada, y “Afectivos” que incluían los diagnósticos de trastornos bipolar I y II y los episodios maníacos y depresivos.

Se hallaron diferencias significativas entre los pacientes y los controles en funcionalidad y en el rendimiento neuropsicológico de los siguientes dominios: coeficiente intelectual premórbido, memoria verbal, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. No se encontraron diferencias ni en atención ni en función ejecutiva. Tampoco en edad, sexo, nivel socioeconómico, consumo de tabaco o cannabis.

Entre los dos grupos de pacientes (afectivos y no afectivos) se encontraron diferencias en las variables sociodemográficas, clínicas, funcionales y neuropsicológicas. Los pacientes con una psicosis afectiva eran mayores y presentaban un mejor perfil clínico (menos síntomas positivos, negativos, generales y totales valorados con la escala PANSS), con un mejor desempeño en diferentes medidas cognitivas (coeficiente intelectual premórbido, memoria verbal y velocidad de procesamiento), excepto en la atención sostenida que mostraron un peor rendimiento. Las principales características sociodemográficas y clínicas de la muestra, se presentan en la **Tabla 15**.

	Pacientes		Estadístico	p
	No Afectivos (n=62)	Afectivos (n=38)		
Género: Masculino N (%)	40 (65)	25 (66)	$\chi^2=0.009$	0.551
Edad ($\bar{X}\pm SD$)	30.82 \pm 7.74	35.71 \pm 9.13	t = -2.578	0.011
Consumo tabaco: Sí N (%)	22 (35)	16 (42)	$\chi^2=0.201$	0.407
Consumo cannabis: Sí N (%)	7 (11)	4 (11)	$\chi^2= 0.077$	0.526
Nivel socioeconómico (SES)			$\chi^2=7.706$	0.173
Funcionalidad ($\bar{X}\pm SD$)				
GAF	74.04 \pm 11.66	78.57 \pm 7.45	t= -1.366	0.177
FAST	19.19 \pm 14.34	16.61 \pm 11.41	t=0.838	0.405
Variables clínicas ($\bar{X}\pm SD$)				
PANSS positiva	11.43 \pm 4.48	7.86 \pm 1.61	U= 127.00	0.001
PANSS negativa	17.24 \pm 6.07	11.07 \pm 3.87	U= 132.00	0.001
PANSS general	28.11 \pm 8.58	22.71 \pm 6.21	t= 2.180	0.033
PANSS total	56.76 \pm 17.13	41.64 \pm 10.60	U= 147.50	0.002
YMRS	0.73 \pm 2.20	1.26 \pm 1.56	t= -1.150	0.253
MADRS	5.17 \pm 6.15	3.68 \pm 3.00	U= 779.00	0.899
Dominios cognitivos ($\bar{X}\pm SD$)				
CI Premórbido	98.73 \pm 11.63	107.16 \pm 10.35	t= -3.515	0.001
Memoria verbal	38.42 \pm 10.16	47.06 \pm 12.40	U= 696.50	0.002
Atención sostenida	44.77 \pm 12.27	51.10 \pm 14.07	t=-2.151	0.034
Velocidad de procesamiento	39.85 \pm 9.54	54.94 \pm 8.84	t=-5.996	<0.001
Memoria de trabajo	45.55 \pm 12.32	49.78 \pm 11.01	t=-1.713	0.090
Función ejecutiva	45.55 \pm 16.88	46.71 \pm 14.06	t= -0.227	0.821

Tabla 15. Principales características sociodemográficas y clínicas.

Abreviaciones: GAF= Evaluación global de funcionamiento (*Global Assessment of Functioning*), FAST= Prueba breve de evaluación del funcionamiento (*Functioning Assessment Short Test*), PANSS= Escala de síndrome positivo y negativo (*Positive and Negative Symptom Scale*), YMRS= Escala de Young para la evaluación de la manía (*Young Mania Rating Scale*), MADRS= Escala de depresión de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), CI= cociente intelectual, NA= No Aplica. Las diferencias significativas ($p<0.05$) se resaltan en negrita.

Hipótesis general: La escala *Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH)* será fiable en la medición de la reserva cognitiva en población con un trastorno mental grave.

Hipótesis 1. La escala CRASH mostrará una consistencia interna adecuada y una validez convergente con el Cuestionario de Reserva Cognitiva (CRQ).

La puntuación CRASH total mostró una consistencia interna adecuada ($\alpha=0.903$) y se correlacionó significativamente con el Cuestionario de reserva cognitiva (CRQ)[121] tanto en pacientes ($r=0.838$, $p<0.001$) como en controles sanos ($r=0.816$, $p<0.001$), que persistió tras controlar por factores de confusión como el CI premórbido. Dicha asociación se presentó en ambos grupos diagnósticos (trastornos no afectivos, $r=0.827$, $p<0.001$ y en trastornos afectivos, $r=0.795$, $p<0.001$).

La validez de constructo se evaluó mediante la realización de un análisis factorial. El estudio de la estructura interna determinó una estructura de cuatro factores (educación, ocupación, actividades de ocio y sociabilidad), explicando el 70.26% de la varianza total.

Hipótesis 2. La reserva cognitiva será superior en las personas con un diagnóstico de psicosis afectiva respecto a aquellas diagnosticadas de psicosis no afectiva.

Se encontraron diferencias significativas en la puntuación de la CRASH entre el grupo de pacientes y el de controles, con puntuaciones más bajas en el grupo de pacientes (39.82 ± 10.64 vs 52.10 ± 9.40 , $p < 0.001$). Los sujetos con un trastorno afectivo mostraron una puntuación más elevada en la CRASH respecto a los no afectivos (44.78 ± 11.09 frente a 37.02 ± 9.25 , $p < 0.001$). Se observó que la CRASH clasificaba correctamente a un 78.9% de los casos ($B = 0.131$; $p < 0.001$; $\text{Exp}(B) = 1.140$), superando el poder predictivo de CRQ (69.90%). La curva ROC mostró que CRASH, a un valor de corte de 47.58, tenía una mayor sensibilidad (79%) y especificidad (80.30%) para diferenciar a los pacientes de los controles. El área bajo la curva fue de 0.842 (0.779 - 0.905). En lo que respecta al CRQ, a un valor de corte de 13.50, tenía una mayor sensibilidad (71.20%) y especificidad (71%), y el área bajo la curva fue de 0.773 (0.701-0.844) (Figura 12).

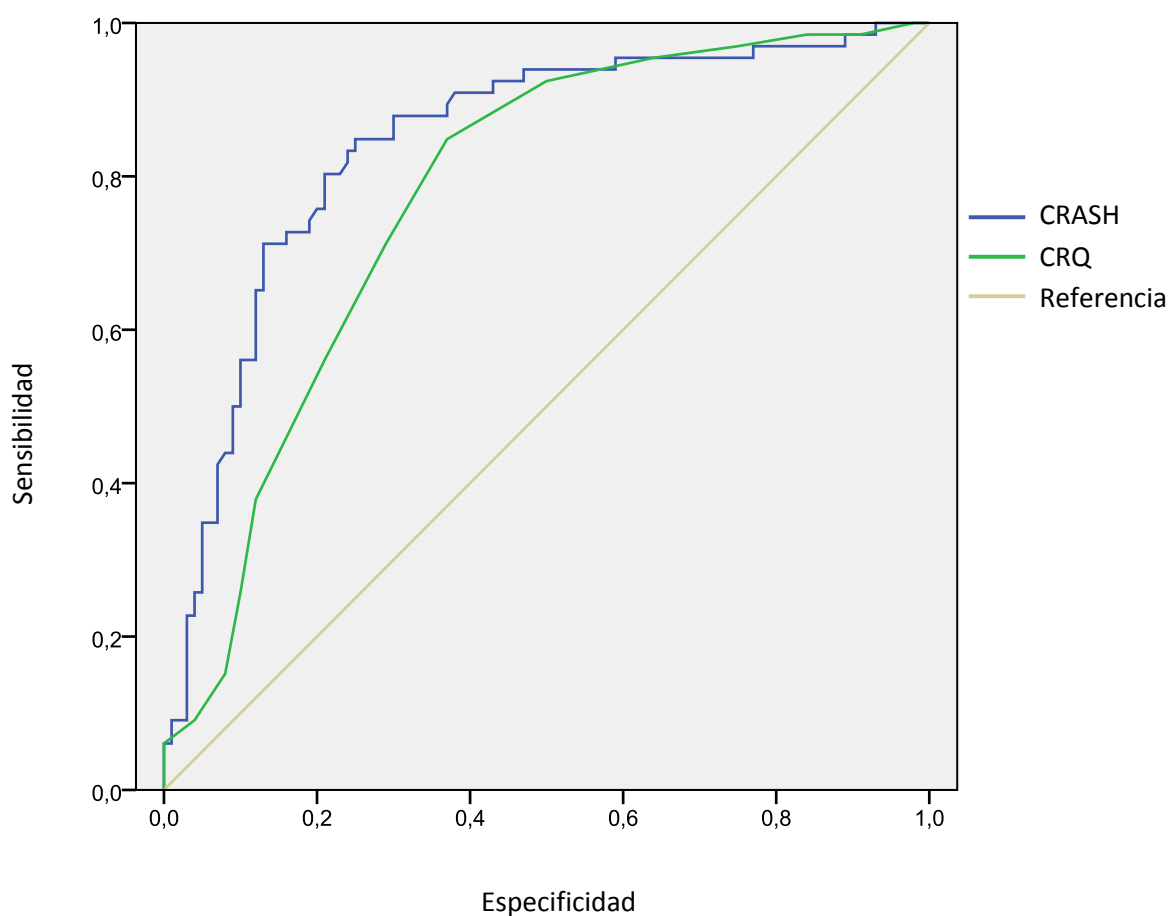


Figura 12. Curva ROC entre pacientes y controles (CRASH y CRQ).

Teniendo en cuenta que las puntuaciones de la reserva cognitiva difieren considerablemente en función del grupo, y con la intención de ayudar a guiar la interpretación clínica de la escala, se creó un nivel de gravedad basado en función del diagnóstico. Para ello se dividió la puntuación de la CRASH en alta y baja para cada grupo (control sano, pacientes no afectivos y afectivos).

En el grupo de control, la escala CRASH no se asoció con ninguna medida. No obstante, la puntuación de la CRQ se relacionó con algunas medidas cognitivas como la atención, la velocidad de procesamiento y el CI premórbido. En los pacientes, la escala CRASH y la CRQ se asociaron con dominios clínicos, funcionales y casi todos los dominios cognitivos (excepto la atención sostenida), pero con diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes. En el grupo de trastornos no afectivos, la puntuación CRASH se asoció con el coeficiente intelectual premórbido, la atención, la función ejecutiva, la memoria verbal, la velocidad de procesamiento, la escala de funcionalidad GAF y FAST y la puntuación total de PANSS. El cuestionario CRQ se asoció con la edad y con tres dominios cognitivos: la función ejecutiva, la memoria verbal y el CI premórbido, sin asociarse con los síntomas clínicos o la funcionalidad. Los pacientes con un trastorno afectivo mostraron únicamente una asociación de la CRASH y la CRQ con el rendimiento en memoria verbal.

Tras dividir la puntuación de la CRASH en un nivel bajo o alto para cada grupo, se analizaron las diferencias en variables sociodemográficas, clínicas, funcionales y neuropsicológicas. En los controles, comparando aquellos con una puntuación alta y baja en la escala CRASH no se encontraron diferencias significativas. En el grupo de trastornos no afectivos, aquellos con una puntuación alta en la CRASH mostraron un mejor rendimiento cognitivo en todos los dominios cognitivos evaluados a excepción de la memoria de trabajo. También mostraron menor sintomatología, especialmente la negativa. No se hallaron diferencias en cuanto a edad, género, funcionalidad, síntomas depresivos, maníacos o positivos. En el grupo de trastorno afectivo, aquellos con una puntuación en la CRASH situada en el rango alto, mostraron un mejor rendimiento en memoria verbal (ver en [Tabla 16](#)).

	No Afectivos (n=62)			Afectivos (n=38)		
	Baja CRASH (>37)	Alta CRASH (≤37)	p	Baja CRASH (>45)	Alta CRASH (≤45)	p
Variables sociodemográficas						
Género: Masculino N (%)	20 (65)	20 (65)	0.64	14 (67)	11 (65)	0.74
Edad ($\bar{x}\pm SD$)	29.77±8	31.87±7	0.29	35.76±10	35.65±9	0.97
SES (%)			0.43			0.19
Alto	9 (28)	12 (40)		4 (27)	5 (24)	
Medio-Alto	5 (17)	8 (26)		4 (27)	6 (29)	
Medio	6 (17)	6 (19)		3 (20)	5 (24)	
Medio-Bajo	8 (24)	3 (11)		3 (20)	6 (24)	
Bajo	5 (15)	1 (4)		1 (7)	0 (0)	
Valor perdido	0 (0)	0 (0)		1 (7)	1 (5)	
Edad de inicio	25.17±6	26.11±5	0.55	23.95±6	25.93±9	0.43
Funcionalidad ($\bar{x}\pm SD$)						
GAF	70.55±11	76.73±12	0.06	79.50±7	76.25±8	0.48
FAST	23.41±15	15.62±13	0.07	18.55±12	13.50±10	0.23
Variables clínicas ($\bar{x}\pm SD$)						
PANSS positiva	12.71±5	10.36±3	0.07	19.15±5	8.11±2	0.45
PANSS negativa	19.38±6	15.44±6	0.027	16.85±8	11.56±4	0.55
PANSS general	30.33±9	26.24±7	0.10	41.08±13	23.22±6	0.69
PANSS total	62.43±19	52±14	0.038	77.08±22	42.89±11	0.58
YMRS	1.04±3	0.46±1	0.37	1.52±2	0.85±1	0.23
MADRS	5.32±6	5.04±7	0.88	3.76±3	3.54±3	0.83
Dominios cognitivos ($\bar{x}\pm SD$)						
CI Premórbido	93.61±11	103.84±10	<0.001	105.71±11	108.94±9	0.35
Memoria verbal	34.07±8	42.50±10	<0.001	37.90±11	53.26±8	<0.001
Atención sostenida	48.68±12	41.12±12	0.018	51.80±14	50.26±13	0.75
Velocidad de procesamiento	58.52±13	76.77±15	0.009	95.85±13	98.75±19	0.64
Memoria de trabajo	43.24±12	47.86±13	0.14	48.56±11	51.31±11	0.46
Función ejecutiva	39.76±17	51.35±15	0.008	45.55±17	48.37±9	0.57

Tabla 16. Variables sociodemográficas, clínicas, funcionales y cognitivas de las personas con una psicosis afectiva y no afectiva, con alta y baja reserva cognitiva medida con la escala CRASH.

Abreviaciones: SES: Nivel socioeconómico (*socioeconomic status*), GAF= Evaluación global de funcionamiento (*Global Assessment of Functioning*), FAST= Prueba breve de evaluación del funcionamiento (*Functioning Assessment Short Test*), PANSS= Escala de síndrome positivo y negativo (*Positive and Negative Symptom Scale*), YMRS= Escala de Young para la evaluación de la manía (*Young Mania Rating Scale*), MADRS= Escala de depresión de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), CI= cociente intelectual, NA= No Aplica. Las diferencias significativas ($p<0.05$) se resaltan en negrita.

Se realizó un análisis adicional para comprobar la necesidad de dividir la puntuación CRASH en alta y baja en función de cada grupo. Se consideró que los sujetos con un valor por encima del punto de corte de 48 (establecido por la curva ROC) tenían una alta puntuación en la CRASH. Al comparar a aquellos con puntuaciones altas y bajas de la CRASH, no se encontraron diferencias significativas en el grupo de psicosis no afectiva y en el grupo con trastorno afectivo, solo se hallaron diferencias significativa en el rendimiento de la memoria verbal ($p<0.001$).

5. Discusión



El principal hallazgo de la presente tesis doctoral es que el nivel de reserva cognitiva predice el rendimiento neuropsicológico, la sintomatología negativa y la funcionalidad en los primeros episodios psicóticos, ejerciendo un papel diferencial según el diagnóstico (psicosis afectiva o no afectiva). Además, actúa como elemento mediador en el rendimiento de ciertos dominios cognitivos como la memoria de trabajo y la función ejecutiva. Con la creación de la escala CRASH, se dispone de una nueva herramienta fiable en la medición de la reserva cognitiva en población con un trastorno mental grave.

Nuestros resultados revelan un mayor nivel de reserva cognitiva en los controles sanos respecto al grupo de pacientes. Este resultado está de acuerdo con estudios previos [114, 116] y coincide con el modelo de déficit de desarrollo neurológico, que considera que la reserva cognitiva acumulada puede verse afectada por la edad de inicio de la enfermedad [106]. Hay otros factores que podrían explicar estos resultados como las diferencias significativas en los años de escolaridad y nivel socioeconómico entre los pacientes y los controles [164]. La reserva cognitiva es capaz de clasificar correctamente un porcentaje elevado de casos (en nuestros estudios entre un 70.6% - 71.4%).

La reserva cognitiva puede predecir los resultados funcionales, clínicos y cognitivos a nivel basal y a los dos años de seguimiento, lo que indica que las diferencias individuales antes del inicio de la enfermedad pueden influir claramente en la evolución. Estos hallazgos ya han sido reportados en la literatura en población con esquizofrenia [106, 127]. Concretamente en el **artículo 1** se halló que a nivel basal los pacientes con una reserva cognitiva superior mostraron un mejor rendimiento cognitivo, funcional y clínico. En el rendimiento cognitivo, se detectó una elevada capacidad de predicción especialmente en la memoria de trabajo, explicando un 51.1% de la varianza. A los dos años de seguimiento, la reserva cognitiva se asoció con el índice cognitivo global y explicó una variación moderada del rendimiento en memoria de trabajo y atención, resultados concordantes con el único estudio previo en pacientes con un primer episodio psicótico (de inicio precoz) [114]. En menor medida también explicó el rendimiento en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal, resultados consistentes con los obtenidos previamente en población con trastorno bipolar [116, 117]. Asimismo, mostró capacidad predictiva en la funcionalidad y la sintomatología negativa. Este hallazgo respalda la opinión de que un peor funcionamiento premórbido se asocia con una peor evolución clínica y funcional en pacientes con un primer episodio psicótico [27]. La asociación entre la disfunción premórbida y la gravedad de los síntomas negativos ha sido ampliamente reportada en la literatura [25, 34, 53, 124, 125], lo que apoyaría la capacidad de la reserva cognitiva como

elemento clave para predecir los síntomas negativos. Este hecho es relevante ya que a pesar de que los síntomas negativos contribuyen al deterioro de la calidad de vida y al mal funcionamiento, el manejo de los síntomas negativos sigue siendo una necesidad clínica importante, ya que el tratamiento con la medicación antipsicótica actual parece alcanzar, en el mejor de los casos, una eficacia moderada y hasta el momento las terapias psicológicas no han podido abordar este problema de manera efectiva [2, 165]. Posiblemente el hecho de aumentar la reserva cognitiva podría contribuir a mejorar este resultado clínico.

Teniendo en cuenta que la reserva cognitiva se asoció claramente con el rendimiento en distintos dominios cognitivos, se evaluó su influencia y su posible papel mediador. La reserva cognitiva actuó como mediador en el rendimiento en la memoria de trabajo y en la función ejecutiva a nivel basal y en la memoria de trabajo a los dos años de seguimiento. Estos hallazgos probablemente pueden indicar que la reserva cognitiva desempeña un papel decisivo en estas áreas cognitivas. Precisamente, la capacidad de planificar y resolver problemas y responder de manera adaptativa, habilidades que comprenden las funciones ejecutivas, se asocian de forma sólida al funcionamiento [15], por lo que resulta esencial centrar el foco del tratamiento en la reserva cognitiva y, por ende, en la neurocognición. De forma adicional se realizó un análisis de mediación con el CI premórbido, uno de los componentes principales de la reserva cognitiva, y se obtuvo que esta variable por sí sola no era suficiente para mediar y que, por lo tanto, la mediación únicamente era posible cuando los tres componentes de reserva cognitiva se tenían en cuenta.

Tras este hallazgo, en el **artículo 2** se analizaron las características cognitivas, clínicas y funcionales en los primeros episodios psicóticos y las posibles diferencias en estas variables entre las psicosis no afectivas y las afectivas. También se exploraron los elementos claves a la hora de predecir la funcionalidad tras un primer episodio psicótico. Como se esperaba, los pacientes diferían en síntomas maníacos y negativos, con puntuaciones más altas de sintomatología maníaca en el grupo de pacientes afectivos y con una mayor sintomatología negativa en el grupo de no afectivos. Además, los pacientes no afectivos mostraron un peor desempeño en las funciones ejecutivas. Este hallazgo concuerda con estudios previos que han descrito una relación positiva entre la presencia de sintomatología negativa y déficits cognitivos [48, 166]. Se observó una tendencia a la significación con respecto a las diferencias en el coeficiente intelectual entre los grupos, favorables a los pacientes con un trastorno afectivo ($p < 0.053$). De acuerdo con la literatura existente, un CI inferior es un factor de riesgo entre los jóvenes que más adelante desarrollarán esquizofrenia [167], pero no es así en el caso

del trastorno bipolar [58]. Probablemente los resultados obtenidos pueden estar interferidos por el bajo poder estadístico ya que el tamaño de la muestra que conformaba el grupo de psicosis afectiva era inferior. En cuanto al funcionamiento, no se hallaron diferencias entre los grupos. Al inicio del estudio, ambos grupos presentaron un deterioro funcional moderado que mejoró después de dos años cuando los pacientes se encontraban clínicamente más estables, lo que sugiere que el funcionamiento deficiente se puede explicar, en parte, por la gravedad de la enfermedad [23]. Sin embargo, a pesar de una mejoría clínica general, los dos grupos continuaron presentando dificultades en términos de funcionamiento psicosocial [168, 169]. Este aspecto apunta a la grave morbilidad y disfunción asociada a estos trastornos.

Al analizar los elementos que predecían la funcionalidad y en línea con la literatura existente [170, 171] se observó que un peor funcionamiento a los dos años tras un primer episodio psicótico se podía explicar por un bajo rendimiento en tareas de fluencia verbal (FAS) y por una mayor gravedad sintomática. En un metaanálisis recientemente publicado, no encontraron ninguna correlación entre la fluidez verbal y la duración promedio de la enfermedad o la cantidad de episodios, lo que sugiere que el déficit se produce en una etapa bastante temprana del trastorno bipolar y se mantiene estable con la edad [172].

En el **artículo 3** se analizó si la reserva cognitiva jugaba un papel clave en función de si se trataba de un primer episodio psicótico afectivo, no afectivo o grupo control sano. Como en el primer estudio, se encontró un nivel de reserva cognitiva superior en los controles respecto a los pacientes. Se observó que el grupo de personas con un primer episodio psicótico afectivo mostraba una reserva cognitiva más alta en comparación con aquellos con una psicosis no afectiva. Aunque no se dispone de investigaciones que comparen los niveles de reserva cognitiva según el diagnóstico, la literatura muestra que el coeficiente intelectual premórbido (un componente esencial del concepto de reserva cognitiva) es mayor en pacientes afectivos [118, 173], lo que apoyaría nuestros resultados.

En los controles la reserva cognitiva no fue capaz de predecir el rendimiento cognitivo ni el nivel de funcionalidad. Una posible explicación de estos resultados podría ser el propio concepto de reserva cognitiva, que se refiere a la capacidad del cerebro para enfrentar una patología utilizando redes cerebrales alternativas o más eficientes para minimizar los síntomas [94]. En los controles sanos, no hay patología y, por lo tanto, la reserva cognitiva no posee ninguna calidad predictiva en los diversos resultados evaluados. Otra explicación podría ser que las personas que pertenecen al grupo control adquieren diversas habilidades durante los dos años de seguimiento, como por ejemplo terminar la escuela o comenzar un trabajo, a

diferencia del grupo de pacientes en los que vivenciar un primer episodio psicótico supone una ruptura biográfica. Como se mencionó anteriormente, el nivel académico-ocupacional, las exposiciones de por vida y la actividad física y estimulante aumentan la reserva cognitiva [174].

En los primeros episodios no afectivos, la reserva cognitiva predijo de forma significativa la memoria verbal, la capacidad atencional, la memoria de trabajo y la cognición global, resultados que se mantuvieron tras controlar por distintas variables de confusión (medicación antipsicótica, duración de la psicosis no tratada, gravedad de la enfermedad, nivel socioeconómico, consumo de tabaco y de cannabis). Estos hallazgos muestran que la reserva cognitiva puede tener un papel relevante en el rendimiento cognitivo, y los datos concuerdan con la literatura previa en pacientes con esquizofrenia de inicio precoz [114]. También predice la sintomatología negativa y la funcionalidad, aunque en menor medida. Estos resultados indican que, si bien este es un factor importante, hay otras características individuales que requieren atención, incluidos los factores de riesgo ambientales, el apoyo familiar, los tratamientos recibidos, la sintomatología, la cognición y la personalidad.

En el caso de pacientes con un trastorno psicótico afectivo, se observó una elevada capacidad predictiva en el rendimiento cognitivo. Sin embargo, la reserva cognitiva no fue capaz de predecir ni la funcionalidad ni los resultados clínicos tras controlar por posibles variables de confusión. En línea con estos resultados, las publicaciones anteriores han reportado una elevada correlación entre la reserva cognitiva y el rendimiento cognitivo, especialmente en la memoria verbal en pacientes con trastorno bipolar [117]. Hay estudios que han demostrado que la reserva cognitiva puede predecir significativamente el funcionamiento y distintos dominios cognitivos [116-118]. No obstante, los resultados son inconsistentes. En un estudio realizado con personas con un trastorno bipolar en fase de eutimia hallaron que la reserva cognitiva predecía un 54.5% de la funcionalidad medida con la escala FAST y un 55% las funciones ejecutivas [116], mientras que otro estudio reveló que predecía un 23% de funcionamiento psicosocial y 12% de funciones ejecutivas [117]. Las diferencias entre nuestros resultados y los de los estudios mencionados se pueden atribuir al hecho de que nuestra muestra estaba compuesta por pacientes afectivos con un primer episodio psicótico y en los otros estudios se trataba de pacientes bipolares eutímicos con una mayor estabilidad. También podría deberse al tamaño de la muestra (en nuestro estudio, 26 pacientes afectivos se evaluaron en el seguimiento), a las variables introducidas en los modelos de regresión lineal múltiple y/o a la manera de estimar el nivel de reserva cognitiva.

Posteriormente, al dividir la reserva cognitiva en alta y baja y analizar su impacto en cada grupo diagnóstico, se observó que en pacientes no afectivos, los sujetos con un nivel alto de reserva cognitiva mostraban un nivel socioeconómico más elevado, una duración de la psicosis no tratada inferior y una edad de inicio más tardía. Estos resultados podrían indicar que aquellos sujetos con una reserva cognitiva más alta pueden tolerar los efectos de la patología durante más tiempo, como ocurre con la enfermedad de Alzheimer [175]. En cuanto a la sintomatología, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes no afectivos con alta o baja reserva cognitiva. Por lo tanto, aunque la reserva cognitiva puede predecir la sintomatología, por sí sola no es suficiente para explicar la heterogeneidad clínica que muestran los pacientes no afectivos después de un primer episodio psicótico. En cognición, los pacientes con una alta reserva cognitiva mostraron un mejor rendimiento neuropsicológico. En base a estos resultados, se puede sugerir una intervención orientada hacia la rehabilitación cognitiva [176] en pacientes con reserva cognitiva baja. Como se mostró en estudios anteriores, esta intervención podría mejorar el rendimiento en distintos dominios cognitivos y, por lo tanto, también mejorar la funcionalidad [39, 177, 178].

En pacientes con un primer episodio psicótico afectivo, se observó que aquellos con una reserva cognitiva baja tenían un nivel socioeconómico inferior y un peor desempeño en la memoria verbal en comparación con los pacientes con una alta reserva cognitiva. A los dos años de seguimiento, presentaban una peor funcionalidad, un rendimiento inferior en el índice cognitivo global y continúan mostrando un peor desempeño en la memoria verbal. No se encontraron diferencias significativas en los otros dominios cognitivos evaluados. En la misma línea, otro estudio mostró que en pacientes bipolares eutímicos, aquellos con un nivel de reserva cognitiva alto o bajo diferían en el rendimiento de la memoria verbal [118]. Este resultado sugiere que cuando una persona se enfrenta a un primer episodio psicótico afectivo y tiene un nivel de reserva cognitiva bajo, las intervenciones deben orientarse hacia la mejora de la memoria verbal y la funcionalidad [133]. Por lo tanto, se considera que una opción podría ser proponer una terapia de remediación funcional a estos pacientes ya que se ha demostrado que esta intervención es la más efectiva para mejorar el funcionamiento psicosocial y la memoria verbal, el único dominio alterado encontrado en nuestro estudio [179, 180]. En la siguiente figura se muestra cómo a partir de la información hallada en este estudio se podría empezar a optimizar e individualizar el tratamiento en los primeros episodios psicóticos en función del nivel de reserva cognitiva (**Figura 13**).

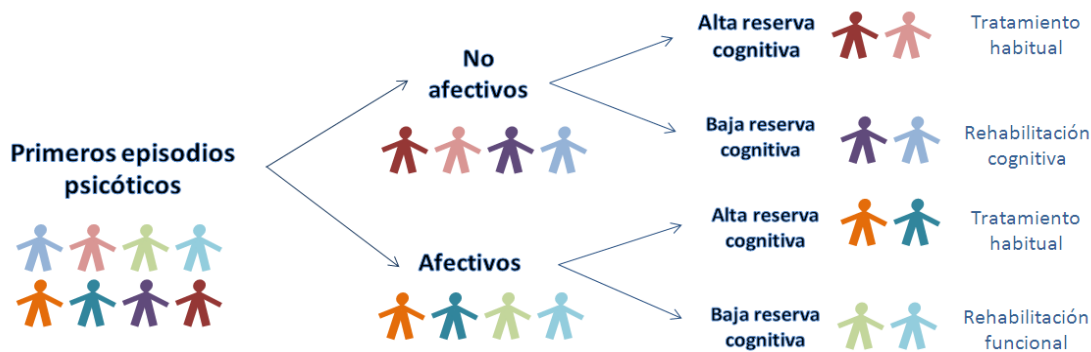


Figura 13. Optimización e individualización del tratamiento en los primeros episodios psicóticos en función del nivel de reserva cognitiva.

De todas formas, se considera que independientemente del diagnóstico la estimulación de la reserva cognitiva en las primeras etapas de la enfermedad, o incluso en personas con un alto riesgo de sufrir psicosis, podría ser beneficiosa para prevenir o reducir el impacto de la enfermedad [181-183]. Si bien hay importantes variables premórbidas en el concepto de reserva cognitiva que son difíciles de modificar, como el coeficiente intelectual premórbido o la educación, también se debe tener en cuenta el papel clave que desempeñan los factores ambientales, como las actividades físicas, sociales o de ocio. Algunos estudios han demostrado que la estimulación física y cognitiva puede aumentar la reserva cognitiva y, por lo tanto, hacer que los individuos sean más capaces de compensar el desarrollo de la neuropatología [184-186]. En el caso de la demencia, esto se ha relacionado con el inicio tardío de la aparición clínicamente diagnosticable de la demencia [132]. Una propuesta podría ser mejorar la reserva cognitiva aumentando la estimulación mental (lectura y ejercicios cognitivos), promoviendo la educación y la formación, introduciendo el ejercicio físico y las actividades de ocio, desarrollando habilidades sociales e interacción social. Implementar intervenciones tempranas que incluyan todas estas actividades mencionadas anteriormente puede ayudar a modificar la reserva cognitiva y proporcionar un conjunto de habilidades que permitan a algunas personas afrontar de una forma más eficaz la enfermedad.

Teniendo en cuenta que una clara limitación a la hora de encontrar homogeneidad en los resultados hallados en la literatura es la inexistencia de una escala específica de reserva cognitiva para población con trastorno mental grave, diseñamos la escala CRASH y evaluamos su validez y fiabilidad, objetivos del artículo 4. Este estudio confirmó la fiabilidad y validez de la escala CRASH para pacientes con un trastorno mental grave.

Las ventajas de esta nueva medida sobre las existentes incluyen:

- 1) Está adaptada a las características de esta población, especialmente en el dominio de la ocupación, teniendo en cuenta que tanto la formación realizada en el último año como el nivel de ocupación alcanzado influyen en el nivel de reserva cognitiva;
- 2) Facilita el recuerdo de los participantes al dividirlo por etapas y arroja información que, más adelante, puede ser analizada para analizar qué etapa ha sido la más activa en la vida de una persona y qué tipo de relación puede mantener con otras variables, como por ejemplo el deterioro cognitivo;
- 3) Remarca la importancia de factores modificables como las actividades intelectuales y de ocio.

Las pruebas psicométricas revelaron una excelente consistencia interna ($\alpha=0.903$) y su correlación estadísticamente significativa con el cuestionario CRQ sugiere que la escala CRASH mide el constructo deseado. La solución factorial de los componentes principales extrajo cuatro factores: "Educación", "Ocupación", "Actividades de ocio" y "Sociabilidad". Estos factores son los previsible ya que las variables propuestas para estimar la reserva cognitiva incluyen el nivel educativo y el logro ocupacional y las actividades de ocio [114, 116-118].

Como se esperaba, la puntuación de la CRASH fue mayor en los controles sanos en comparación con los pacientes. Este resultado está de acuerdo con estudios previos que compararon los niveles de reserva cognitiva entre pacientes y controles sanos [114, 116]. El grupo con un trastorno afectivo mostró una puntuación en la escala CRASH superior a aquellos con un trastorno no afectivo, resultado que se respalda con los obtenidos en el artículo 3 presentado anteriormente. Los resultados de la curva ROC sugieren que la CRASH puede tener la capacidad de discriminar entre pacientes con una enfermedad mental grave y controles sanos, con una elevada sensibilidad (79%) y especificidad (80.30%). El poder predictivo de la CRASH es superior al del cuestionario CRQ [121] (78.9% frente a 69.9%), lo que indica que probablemente la escala CRASH tenga en cuenta las características diferenciales de la población con un trastorno mental grave.

En los controles sanos, la CRASH no se asoció con ninguna medida funcional ni cognitiva y no hubo diferencias entre aquellos con una puntuación alta y baja reserva cognitiva. Este resultado es consistente con los hallados en el artículo 3, en el que se demostró que la reserva cognitiva no predecía ni el funcionamiento ni el rendimiento neuropsicológico en los controles.

Como se comentó anteriormente, una explicación puede ser el propio concepto de la reserva cognitiva, no obstante, teniendo en cuenta que el CRQ se asocia con la atención, la velocidad de procesamiento y el CI premórbido, podría ser que la escala CRASH pudiera ser útil para discriminar a los pacientes de los controles, pero que al estar diseñada para la población con trastorno mental grave no fuera capaz de diferenciar a aquellos sujetos sanos con mayores capacidades cognitivas. Finalmente, podría deberse a que según Stern [175], hay al menos dos tipos de reserva (el uso de redes cerebrales o paradigmas cognitivos menos susceptibles a alterarse o el uso de estructuras o redes cerebrales que normalmente no utilizan individuos con cerebros intactos para compensar el daño cerebral) y quizás se midan de forma distinta.

En el grupo de pacientes, se confirmó un nivel superior de reserva cognitiva y un mejor perfil clínico, funcional y cognitivo. Sin embargo, se encontraron diferencias en las asociaciones según el diagnóstico (trastornos afectivos o no afectivos). En los trastornos psicóticos no afectivos, la CRASH se asoció con resultados funcionales, clínicos y neuropsicológicos. Los resultados sugirieron que las personas con niveles más bajos de reserva cognitiva medidos con la CRASH, tenían un mayor deterioro cognitivo, una mayor sintomatología clínica (especialmente negativa) y un peor funcionamiento psicosocial. Estos resultados están en línea con estudios anteriores [114, 180] e indican que probablemente los pacientes no afectivos con una baja reserva cognitiva podrían beneficiarse de un programa de rehabilitación cognitiva [175]. Esta recomendación ya se comentó en el artículo 3, con una muestra de primeros episodios psicóticos no afectivos y se mantiene en este caso con una población más crónica. En los trastornos afectivos, la puntuación total de la CRASH y el hecho de tener un nivel de reserva cognitiva clasificado como alto o bajo, únicamente se asoció con el rendimiento en la memoria verbal, resultados que concuerdan con el artículo 3 de esta tesis y con estudios previos [118] y que permiten sugerir que los pacientes con un trastorno afectivo con baja reserva cognitiva podrían beneficiarse de una terapia de remediación funcional ya que se ha evidenciado que es una intervención que mejora la memoria verbal [134].

Por lo tanto, estos resultados preliminares sugieren que la escala CRASH puede ayudar en la estratificación de los pacientes y en la implementación de una intervención personalizada [181, 182]. A diferencia de una evaluación neurocognitiva, que solo debe ser administrada por un profesional médico capacitado, la CRASH puede ser llevada a cabo por profesionales de diferentes áreas (enfermeras, psicólogos y médicos, entre otros), lo que facilita su aplicación. Además, el tiempo de administración es de aproximadamente 10 minutos, lo que hace que sea altamente factible.

En resumen, los resultados muestran que la reserva cognitiva puede ser un indicador clave para la evolución de los pacientes con un primer episodio psicótico, especialmente para el desempeño neurocognitivo y la funcionalidad, y que puede asociarse a un mejor pronóstico en estos pacientes.

Líneas de futuro

Se deben realizar investigaciones adicionales para utilizar la escala CRASH como una herramienta de estratificación y para valorar su capacidad como una posible medida sensible al cambio.

Para validar los resultados obtenidos se necesitan investigaciones adicionales sobre los posibles efectos diferenciales de la reserva cognitiva en función del diagnóstico y sobre la implementación de programas personalizados de intervención temprana dependiendo del nivel de reserva cognitiva.

Se requieren estudios longitudinales que determinen un tratamiento eficaz para la mejora de la reserva cognitiva. Por ejemplo analizar el impacto de intervenciones específicas en áreas como las actividades sociales, mentales y físicas podría ser útil para guiar el desarrollo de programas de tratamiento personalizados.

Es necesario un mayor conocimiento sobre los mecanismos subyacentes de la reserva cognitiva, de los primeros episodios psicóticos y de sus biomarcadores, ya que va a permitir profundizar en el conocimiento de la patogénesis y definir dianas candidatas para estrategias terapéuticas con mayor eficiencia. Identificar los biomarcadores asociados a la reserva cognitiva y a los primeros episodios psicóticos, permitirá estratificar y tipificar a los pacientes candidatos a determinadas estrategias terapéuticas y predecir patrones evolutivos y de respuesta terapéutica.

Las fortalezas de los estudios presentados en esta tesis son que, según nuestro conocimiento, ninguno de los estudios longitudinales previos sobre reserva cognitiva se ha centrado en una muestra de primeros episodios psicóticos de edad adulta en el que se analizaran la relación entre los dominios cognitivos, las variables clínicas y los resultados funcionales. Tampoco se había analizado el impacto de la reserva cognitiva en función del diagnóstico ni se disponía de una escala para medir reserva cognitiva en esta población. Además, los resultados obtenidos son innovadores y, tras su replicación, pueden ser aplicables a la práctica clínica diaria.

Un punto fuerte del **artículo 1, 2 y 3** es la muestra reclutada ya que está muy bien caracterizada a través de evaluaciones exhaustivas con escalas sociodemográficas, clínicas, funcionales y una batería neuropsicológica integral realizadas en el momento de la inclusión del participante en el estudio y a los dos años de seguimiento. La muestra tiene un tamaño suficientemente grande como para poder generalizar los resultados y al tratarse de un estudio multicéntrico se considera que es representativa de los primeros episodios psicóticos que ocurren en España. Además, incluye una gran cantidad de controles sanos, emparejados con los pacientes por distintas variables claves (edad, sexo y nivel socioeconómico).

Deben tenerse en cuenta ciertas limitaciones de los trabajos presentados en la presente tesis antes de implementar estos hallazgos a la práctica clínica. En el **artículo 1** el tamaño de la muestra se considera reducido y en el **artículo 3** hay diferencias en el tamaño muestral entre el grupo de primeros episodios psicóticos no afectivos y el de afectivos. No obstante en ambos casos la muestra proviene del proyecto multicéntrico comentado, con las ventajas mencionadas previamente. Por otra parte, una limitación general para todos los estudios de reserva cognitiva en el ámbito de la psiquiatría es que hasta el momento no existía un instrumento validado para medir la reserva cognitiva en esta población. Para minimizar la limitación, en los **artículos 1 y 3** utilizamos los criterios aplicados en estudios anteriores (CI premórbido, nivel ocupacional-educativo y actividades de ocio), y en el **artículo 4** ya se ha diseñado una escala específica de reserva cognitiva para población con trastorno mental grave, la escala *Cognitive Reserve Assessment Scale in Health* (CRASH).

Otra limitación de los **artículos 2 y 3** que analizaron las diferencias entre los primeros episodios afectivos y no afectivos, puede ser la inestabilidad diagnóstica de los primeros episodios de psicosis. Sin embargo, la evidencia sugiere una alta consistencia prospectiva para la esquizofrenia y el trastorno bipolar [186, 187]. La psicosis depresiva muestra una consistencia prospectiva más baja debido a que un porcentaje sustancial de casos desarrolla un trastorno afectivo bipolar con el tiempo. Sin embargo, en estos estudios solo se generaron dos grupos

diagnósticos (afectivo / no afectivo), por lo que en este caso seguirían perteneciendo al mismo grupo afectivo. Las limitaciones del [artículo 4](#) son por una parte la diferencia entre el tamaño de los grupos (psicóticos no afectivos y los trastornos afectivos) y por otra el diseño transversal del estudio.

A pesar de estas limitaciones, los estudios presentados tienen resultados significativos y muestran como el concepto de reserva cognitiva puede ser útil para explicar y comprender los resultados clínicos, funcionales y neuropsicológicos tras un primer episodio psicótico. Su correcta medición se considera importante tanto para homogeneizar los datos de reserva cognitiva en esta población así como para que pueda ser tomada en cuenta en futuros estudios como una variable básica a explorar.

Conclusiones en castellano

1. La reserva cognitiva es inferior en los pacientes con un primer episodio psicótico en comparación con los controles. Los pacientes con una psicosis afectiva muestran un nivel de reserva cognitiva superior a aquellos con una psicosis no afectiva.
2. La reserva cognitiva predice a nivel basal y a largo plazo el resultado neuropsicológico, los síntomas negativos y el funcionamiento en una muestra de primeros episodios psicóticos. Además, tiene la capacidad de mediar en el rendimiento cognitivo.
3. Las diferencias clínicas entre los primeros episodios psicóticos afectivos y los no afectivos a nivel basal, aumentan durante el seguimiento. No se encuentran diferencias con respecto al rendimiento neuropsicológico a los dos años seguimiento entre ambos grupos.
4. Un peor rendimiento en las funciones ejecutivas al inicio del estudio, en combinación con una mayor gravedad sintomatológica (PANSS) son los factores que predicen una peor funcionalidad en los primeros episodios psicóticos.
5. Los pacientes con un primer episodio psicótico con una mayor reserva cognitiva muestran un mejor rendimiento neurocognitivo. Sin embargo, las implicaciones de la reserva cognitiva dependen de si el diagnóstico es de psicosis afectiva o no afectiva.
6. La evaluación de la reserva cognitiva puede ayudar en la estratificación de los pacientes con un primer episodio psicótico que podrían presentar un deterioro cognitivo en el curso de su enfermedad y plantear estrategias terapéuticas personalizadas.
7. La terapia de rehabilitación cognitiva podría ser particularmente útil para pacientes no afectivos con baja reserva cognitiva, mientras que una terapia de rehabilitación funcional podría ser de elección para aquellos con una psicosis afectiva y baja reserva cognitiva.
8. La escala CRASH es la primera medida desarrollada específicamente para pacientes con una enfermedad mental grave, facilitando la medición fiable y válida de la reserva cognitiva.
9. La escala CRASH puede ayudar en la estratificación de los pacientes con un trastorno mental grave y en la implementación de una intervención personalizada.

Conclusions en català

1. La reserva cognitiva és inferior en els pacients amb un primer episodi psicòtic en comparació als controls. Els pacients amb una psicosis afectiva obtenen un nivell de reserva cognitiva superior a aquells amb una psicosis no afectiva.
2. La reserva cognitiva prediu a nivell basal i a llarg termini el resultat neuropsicològic, els símptomes negatius i el funcionament en una mostra de primers episodis psicòtics. A més, té la capacitat d'actuar com a mediador en el rendiment cognitiu.
3. Les diferències clíniques entre els primers episodis psicòtics afectius en comparació amb els no afectius a nivell basal, augmenten durant el seguiment. No es troben diferències pel que fa al rendiment neuropsicològic als dos anys seguiment entre ambdós grups.
4. Un pitjor rendiment en les funcions executives a l'inici de l'estudi, en combinació amb una major gravetat simptomatològica (PANSS) són els factors que van predir una pitjor funcionalitat.
5. Els pacients amb un primer episodi psicòtic amb una major reserva cognitiva, mostren un millor rendiment neurocognitiu. No obstant, les implicacions de la reserva cognitiva depenen de si el diagnòstic és de psicosis afectiva o no afectiva.
6. L'avaluació de la reserva cognitiva pot ajudar en l'estratificació dels pacients amb un primer episodi psicòtic que podrien presentar un deteriorament cognitiu en el curs de la seva malaltia i plantejar estratègies terapèutiques personalitzades.
7. La teràpia de rehabilitació cognitiva podria ser particularment útil per a pacients no afectius amb baixa reserva cognitiva, mentre que una teràpia de rehabilitació funcional podria ser d'elecció per a aquells amb una psicosis afectiva i baixa reserva cognitiva.
8. L'escala CRASH és la primera mesura desenvolupada específicament per a pacients amb una malaltia mental severa, facilitant el mesurament fiable i vàlid de la reserva cognitiva.
9. L'escala CRASH pot ajudar en l'estratificació dels pacients amb un trastorn mental sever i en la implementació d'una intervenció personalitzada.

Conclusions in English

1. The patient group obtained lower scores on cognitive reserve compared to the control group. Between diagnostic groups, affective patients displayed higher scores than non-affective patients in terms of their composite cognitive reserve score.
2. Cognitive reserve predicts baseline and long-term neuropsychological outcome, negative symptoms and functioning. In addition, our results show that cognitive reserve has the capacity to mediate cognitive performance.
3. Clinical differences between the affective and non-affective psychoses that were detected at baseline increased during follow-up. No differences were found between the groups regarding neurocognitive performance at two-year follow-up.
4. Reduced performances at baseline in executive functions along with symptom severity (PANSS) were predictors of a first-episode of psychosis patients' poor functional outcomes.
5. The patients with a first-episode psychosis who have a high cognitive reserve show a better neurocognitive performance. However, the implications of cognitive reserve depend on whether the diagnosis is affective or non-affective.
6. The evaluation of cognitive reserve may aid in the stratification of patients with a first-episode psychosis who could be more likely to present cognitive deterioration over the course of their illness and to define personalized interventions.
7. Cognitive rehabilitation therapy could be particularly useful for non-affective patients with low cognitive reserve, whereas a functional rehabilitation therapy could be of choice for those with an affective psychosis and low cognitive reserve.
8. CRASH is the first cognitive reserve measure developed specifically for patients with severe mental illness, facilitating reliable and valid measurement of this construct.
9. The scale may aid in the stratification of patients and implementation of personalized interventions.

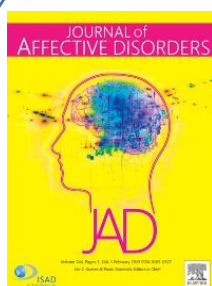
Estudio 1



Amoretti S, Bernardo M, Bioque M, Cabrera B, Mezquida G, Solé B, Vieta E, Torrent C. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study.

Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(10):1638-48.

Estudio 2



Torrent C, Reinares M, Martínez-Arán A, Cabrera B, **Amoretti S**, Corripio I, Contreras F, Sarró S, González-Pinto A, Lobo A, Cuesta MJ, Sánchez-Torres A, Bergé D, Castro-Fornieles J, Moreno C, Bernardo M, Vieta E, PEPS group. Affective versus non-affective first-episode psychoses: A longitudinal study.

J Affect Disord. 2018;238:297–304.

Estudio 3



Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, Parellada M, Corripio I, Vieta E, de la Serna E, Butjosa A, Contreras F, Sarró S, Penadés R, Sánchez-Torres AM, Cuesta M, Bernardo M; PEPsGroup. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis.

Acta Psychiatr Scand. 2018;138(5):441-455.

Estudio 4



Journal of
Clinical Medicine

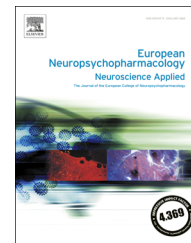
Amoretti S, Cabrera B, Mezquida G, Penadés R, Bioque M, Parellada E, Meseguer A, Torrent C, Garriga M, Jiménez E, Martínez-Arán A, Bonnin CM, Grande I, Solé B, Varo C, Reinares M, Salagre E, Contreras F, Safont G, Rosa A, Vieta E, Bernardo M. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): Its Validity and Reliability.

J Clin Med. 2019; 8(5):586.



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study

S. Amoretti^a, M. Bernardo^{a,b,c,*}, C.M. Bonnín^{b,c,d}, M. Bioque^a,
B. Cabrera^{a,b}, G. Mezquida^a, B. Solé^{b,c,d}, E. Vieta^{b,c,d}, C. Torrent^{b,c,d}

^aBarcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital Clinic of Barcelona, Spain

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, Spain

^cInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Spain

^dBarcelona Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

Received 29 February 2016; received in revised form 20 June 2016; accepted 2 July 2016

KEYWORDS

Cognitive reserve;
Neuropsychology;
Cognition;
Psychotic disorders;
Memory short-term;
Follow-up studies

Abstract

The concept of cognitive reserve (CR) suggests that the premorbid intelligence quotient (IQ), years of education and leisure activities provide more efficient cognitive networks and therefore allow a better management of some conditions associated to cognitive impairment.

Fifty-two DSM-IV diagnosed FEP subjects were matched with 41 healthy controls by age, gender and parental socio-economic status. All subjects were assessed clinically, neuropsychologically and functionally at baseline and after a two-year follow-up. To assess CR at baseline, three proxies have been integrated: premorbid IQ, years of education-occupation and leisure activities. Higher CR was associated with better cognitive, functional and clinical outcomes at baseline. The CR proxy was able to predict working memory, attention, executive functioning, verbal memory and global composite cognitive score accounting for 48.9%, 19.1%, 16.9%, 10.8% and 14.9% respectively of the variance at two-year follow-up. CR was also significantly predictive of PANSS negative scale score (12.5%), FAST global score (13.4%) and GAF (13%) at two-year follow-up. In addition, CR behaved as a mediator of working memory ($B=4.123$) and executive function ($B=3.298$) at baseline and of working memory ($B=5.034$) at 2-year follow-up. An additional analysis was performed, in order to test whether this mediation could be attributed mainly to the premorbid IQ. We obtained that this measure was not enough by itself to explain this mediation.

CR may contribute to neuropsychological and functional outcome. Specific programs addressed to improve cognition and functioning conducted at the early stages of the illness may be helpful in order to prevent cognitive and functional decline.

© 2016 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

*Correspondence to: Department of Psychiatry and Psychology. Clinical Institute of Neuroscience. Hospital Clinic of Barcelona, Villarroel, 170. 08036 Barcelona, Spain. Fax: +34 93 227 92 28.

E-mail address: bernardo@clinic.ub.es (M. Bernardo).

1. Introduction

The concept of cognitive reserve (CR) refers to the ability of an adult brain to make flexible and efficient use of cognitive networks when performing tasks in the presence of brain pathology in order to minimize symptoms (Stern, 2002). Therefore, the CR can become a skill set that allows some people to actively offset the effects of the disease which might explain the fact that some individuals with similar brain pathology have a higher functioning than others (Stern, 2013). In the field of dementia it is hypothesized that the CR includes the capacity to withstand damage, ability to compensate for damage through the use of alternate networks, and remodeling and plasticity (Stern, 2006; Esiri and Chance, 2012). However, the concept of CR has not been accurately defined and has been characterized by different variables. The way to conceptualize a measure of CR remains open to debate. The most common proposed proxy indicators of CR includes years of educational attainment, occupation, leisure activities, and premorbid IQ (Barnett et al., 2006; Stern, 2009; de la Serna et al., 2013; Forcada et al., 2014). Among the indicators of CR, educational attainment may be the most widely studied and is most commonly used as definition of CR in previous studies, especially in dementia (Le Carret et al., 2005; Ngandu et al., 2007). The CR is primarily determined by genetic and neurodevelopmental factors, but may vary depending on the environment and exposure to certain factors such as education, lifestyle and mental and physical activities (Bora, 2015).

Different studies have shown that cognition can be considered a predictor of patients' outcome in schizophrenia (Green, 1996), finding a relationship between cognition and functional level (van Winkel et al., 2007). There have been attempts to associate CR with the clinical expression of the disease such as proposed in a study by Barnett et al. (2006) who found that the severity of symptoms for any given level of pathology would be greater for those individuals with low CR. Higher CR, in change, is normally associated with a later onset of psychosis, a positive moderator of the impact of psychosis on clinical outcomes, and having a greater capacity for reasoning and a greater insight (Leeson et al., 2011, 2012). The latter has a significant impact on social functioning in schizophrenia. A recent study revealed that almost 70% of patients had deficits in their insight and more severe positive and negative symptoms at admission, worse functioning and worse adherence which was significantly associated with poorer insight (Schennach et al., 2012). Regarding cognition, in a sample of children and adolescents with FEP, the CR predicted performance in some cognitive domains such as attention and working memory at two-year follow-up (de la Serna et al., 2013).

It has not been shown that CR measures increase the effectiveness of interventions to improve cognitive functioning in schizophrenia (Kontis et al., 2013). However, in that study the cognitive reserve was defined only by premorbid measures such as premorbid IQ and vocabulary knowledge. Considering a broader view of CR including lifetime exposure to certain environmental factors like leisure activity, some authors have suggested that implementing interventions enhancing CR may minimize the

decline on cognitive and psychosocial functioning in the future in mental disorders (Forcada et al., 2014; Anaya et al., 2016; Vieta and Torrent, 2015).

So far, studies of CR have focused primarily on patients with evolving chronic neurodegenerative conditions such as Alzheimer disease, HIV, or multiple sclerosis (Vance et al., 2013; Boots et al., 2015; Martins Da Silva et al., 2015). The relevance of this paradigm to the clinical expression in psychiatric disorders remains poorly understood (Schneider et al., 2014). The aim of this study was to observe the predictability of CR in functional, clinical and cognitive measures at two years-follow up in an adult sample of subjects with FEP. We hypothesized that CR would predict cognitive, clinical and functional recovery in individuals with a FEP at two-year follow-up. Firstly, we expected to find a lower CR in patients with schizophrenia compared to healthy controls based on the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, and secondly, we expected to find a more CR in those patients with good functional, clinical and cognitive outcomes.

2. Experimental procedures

2.1. Participants

For the present study we recruited a sample of 52 patients and 41 healthy controls (HC) through the Schizophrenia and the Bipolar Disorder Units at the Hospital Clinic of Barcelona.

The inclusion criteria for patients were: 1) diagnosis of a first psychotic episode; 2) age between 18-35 years old at the time of first evaluation; 3) presence of psychotic symptoms of less than 12 months' duration and 4) speak Spanish correctly. Exclusion criteria were: 1) mental Retardation according to DSM-IV criteria (including not only an Intelligence Quotient lower than 70 but also impaired functioning); 2) history of head trauma with loss of consciousness and organic disease with mental repercussions.

The patients matched with HC by age ($\pm 10\%$), sex and parental socio-economic status (SES) of their parents ± 1 level (see assessments). HC without evidence of psychiatric or neurological history were recruited from a pool of volunteers. Controls also had to be fluent in Spanish. The exclusion criteria for controls were the same as for the patients, plus the presence of a current or past psychotic disorder or major depression and having a first degree relative with psychotic disorder history.

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice and the Hospital Clinic Ethics and Research Board. All participants provided written informed consent prior to be included in the study.

2.2. Assessments

2.2.1. Clinical and sociodemographic assessment

We gathered all the relevant clinical and sociodemographic data including: age, gender, years of education, pharmacological treatment measured by chlorpromazine equivalents based on international consensus (Gardner et al., 2010), Duration of Untreated Psychosis (DUP) calculated as the number of days between the first manifestations of psychotic symptoms until the initiation of adequate treatment and tobacco use. Diagnoses were determined with the SCID-I and II (First et al., 1997a, 1997b) according to DSM-IV criteria. Parental socio economic status (SES) was determined using Hollingshead's Two-Factor Index of Social Position (Hollingshead and Redlich, 1958). The SES score is calculated based on the parent who has reached higher level, with a range from 8 to 72.

Psychopathological assessment was carried out with the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS; (Kay et al., 1987; Peralta and Cuesta, 1994), the Young Mania Rating Scale (YMRS; (Young et al., 1978; Colom et al., 2002) and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS; (Montgomery and Asberg, 1979; Lobo et al., 2002).

2.2.2. Functional assessment

The overall functional outcome was assessed by means of the Functioning Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007) and The Global Assessment of Functioning (GAF; (Association, 1994). The FAST is a scale designed to assess specifically the functional impairment in psychiatric patients. The scale encompasses 24 items that evaluate 6 functional domains (autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships and leisure time). Higher scores in this scale correspond to greater disability. The GAF is a scale used to assess the severity of symptoms and the level of functioning, on a numeric scale from 1 to 100. Higher scores indicate better functioning.

The Premorbid Adjustment Scale (PAS; (Cannon-Spoor et al., 1982) was applied to assess retrospectively premorbid adjustment across childhood (up to 11 years), early adolescence (12-15 years), late adolescence (16-18 years) and adulthood (19 years above). Each item is rated on a 0 to 6 point scale, with 0 indicating normal adjustment and 6 indicating severe impairment. The PAS was completed based on information of the patients and parents or close relatives.

2.2.3. Neuropsychological assessment

All participants completed a comprehensive neuropsychological battery designed to address different cognitive domains by means of standardized neuropsychological tests that have proven sensitivity and specificity. These were assessed as follows:

- 1) The premorbid IQ was estimated with the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) vocabulary subtest.
- 2) Attention, which was tested with the Continuous Performance Test-II (CPT-II), version 5 to measure sustained attention.
- 3) The working memory (WM) assessed with the Digit Span Subtest and the Letters and Numbers Subtest of the WAIS-III.
- 4) The executive functions tested set shifting, planning and cognitive flexibility using the Wisconsin Card Sorting Test and the Trail Making Test (TMT) part B.
- 5) Verbal learning and memory, assessed with the California Verbal Learning Test (CVLT).

The neuropsychological assessment was made in the second month of evaluation in order to ensure that the patient was psychopathologically stable. The neuropsychological assessment was repeated in the two years visit. Higher scores correspond to better performance in all cognitive domains except in attention.

2.2.4. Cognitive reserve assessment

To assess cognitive reserve we have adopted an approach based on previous literature (Forcada et al., 2014); however, bearing in mind that our sample is a pool of first psychotic patients, some adaptations regarding occupation were needed. We have integrated the three main proxies to create a 'composite score CR', the first proxy was the premorbid IQ which was calculated with the subtest Vocabulary of the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd version (WAIS III) as a measure reflecting premorbid crystallized intelligence. The second proxy is based on 'education-occupation' which was assessed taking into account the number of years of obligatory education that subjects completed, parent's educational level, and the lifetime school performance. For the third proxy we utilized determines lifetime participation in leisure, social and physical activities.

2.3. Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS, version 18. As a first step, descriptive analyses were conducted using chi-square for categorical variables and Student's test for continuous variables. Group differences were examined using unpaired *t*-tests for normally distributed variables, or using Mann-Whitney U tests for non-normal data. When comparing groups on clinical, socio-demographic and neuropsychological variables ANOVAs and ANCOVAs were used to show overall differences between groups.

Next, to avoid redundant information of separate test cognitive variables and reduce measures to a few principal domains, a Principal Components Analysis (PCA) was performed. The neurocognitive assessment was represented by four factor scores. An overall neurocognitive composite score was calculated as an average of the four domains. A composite score for CR was calculated (see Cognitive reserve assessment).

To test the predictive capacity of CR for each group (patient or healthy control) a logistic regression analysis was conducted.

A linear regression analysis was carried out to assess the predictive value of CR on clinical, functional and cognitive variables at baseline and at two-year follow-up. The dependent variables included in the model were the total scores of functional (GAF and FAST), clinical scales (PANSS, YMRS, and MADRS), global composite cognitive score and the following neuropsychological domains: executive function, working memory, verbal memory and attention. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) was used to compare the performance at baseline and at 2-year follow-up in patient group. To test the effect of clinical improvement on cognition, clinical variables were included as a covariate.

To analyze the mediator role of CR we have followed the criteria established by Baron and Kenny (1986) based on four steps. 1) The independent variable was significantly related to the dependent variable (path c). 2) The independent variable was significantly related to the proposed mediator (path a). 3) The proposed mediator was significantly related to the dependent variable when controlling for the effects of independent variable (path b). 4) The independent variable was not significantly related to the dependent variable when controlling for the effects of the proposed mediator (path c'). Hence, if the independent variable is no longer significant when the mediator is controlled, the finding supports full mediation. If the independent variable is still significant, the finding supports partial mediation.

For the main statistical analyses, the last observation carried forward was used to minimize the effect of attrition rates at 2 years follow-up.

3. Results

3.1. Sociodemographic characteristic of the sample

A total of 52 patients were enrolled in the study at baseline, and during the 2 year-follow-up 7 people discontinued (13.4%), particularly due to a loss of follow-up or refusing re-evaluation. There were no differences between patients and healthy subjects in terms of age, gender and socio-economic status, however we found significant differences in educational level and estimated premorbid IQ. The mean premorbid IQ was in the normal range in both groups, but the patients' was significantly lower than the controls'. The mean dose of antipsychotic medication was equivalent to 407.00 ± 258.08 mg/day of chlorpromazine (DDD) and the mean of DUP was determined as 140.90 ± 283.73 days. The sociodemographic and clinical data are shown in Table 1.

Table 1 Sociodemographic, clinical, diagnosis, medication and CR proxies for patients with FEP and healthy controls

	Patients (N=52)	Healthy controls (N=41)	χ^2	p-value
Gender: Male N (%)	40 (76.92)	28 (68.29)	0.869	0.480
Age ($\bar{X} \pm SD$)	25.31 \pm 5.96	25.05 \pm 5.48	t = 0.215	0.830
Years of education ($\bar{X} \pm SD$)	12.04 \pm 2.76	14.90 \pm 3.55	U = 562.50	<0.001
GAF score	65.48 \pm 18.10	94.76 \pm 5.70	U = 67.50	<0.001
FAST	23.98 \pm 13.34	1.73 \pm 4.73	U = 64.00	<0.001
Socio-economic status (SES) (%)			1.609	0.807
High	14 (26.92)	10 (24.39)		
Medium-High	11 (21.15)	10 (24.39)		
Medium	12 (23.08)	13 (31.71)		
Medium-Low	13 (25.00)	7 (17.07)		
Low	2 (3.85)	1 (2.44)		
Clinical variables ($\bar{X} \pm SD$)				
PANSS positive	15.02 \pm 6.62	NA		
PANSS negative	15.19 \pm 6.74	NA		
PANSS general	21.75 \pm 10.08	NA		
PANSS total	41.94 \pm 17.37	NA		
YMRS score	1.98 \pm 5.24	NA		
MADRS score	10.19 \pm 8.67	NA		
Diagnosis, N (%)				
Affective	15 (28.85)	NA		
Non-affective	37 (71.15)	NA		
Schizophrenia	24 (46.20)			
Type of current medication, N (%)				
Atypical Antipsychotics (AA)	37 (71.2)	NA		
AA + Mood Stabilizers (MS)	5 (9.6)	NA		
AA + Antidepressant	4 (7.7)	NA		
MS	1 (1.9)	NA		
AA + MS + Antidepressant	2 (3.8)	NA		
CR proxies ($\bar{X} \pm SD$)				
Education / Occupation	15.13 \pm 4.00	20.48 \pm 5.56	U = 310.00	<0.001
Leisure	4.72 \pm 1.12	5.66 \pm 0.00	U = 390.00	<0.001
Premorbid IQ	95.83 \pm 12.77	107.32 \pm 10.25	t = -4.62	<0.001
Composite CR	98.64 \pm 13.93	112.48 \pm 12.14	t = -4.65	<0.001

Abbreviations: GAF= Global Assessment of Functioning, FAST=Functioning Assessment Short Test, PANSS= Positive and Negative Symptom Scale, YMRS= Young Mania Rating Scale, MADRS= Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, AA= Atypical Antipsychotics, MS= Mood Stabilizers, CR= cognitive reserve, IQ= Intelligence Quotient, NA=Not applicable.

3.2. Cognitive reserve and differences between patients and healthy controls

In the absence of a globally agreed definition of CR, we used the same criteria as in previous studies (Stern et al., 2005; de la Serna et al., 2013; Forcada et al., 2014), obtaining an overall score based on the following variables 1) Premorbid IQ; 2) Education, and 3) Leisure activities. The Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure of sampling adequacy was appropriate (KMO=0.650), Bartlett's Test of Sphericity has shown significant differences with the power $p < 0.001$, indicating that the correlation between variables was strong enough for the principal component factor analysis.

Significant differences between groups in cognitive reserve ($t = 4651$, $p < 0.001$) was observed, the patient

group obtained lower scores (98.64 ± 13.93) compared to the control group (112.48 ± 12.14).

After performing a logistic regression to assess the predictive power of CR for each group (patients/controls) we obtain that the model is able to explain 22.4% (Cox and Snell R square) and 29.8% (R Nagelkerke square) of the variance and correctly classified 71.4% of the cases ($B = 0.084$, $p < 0.001$; Exp (B) = 1.088).

3.3. Cognitive and psychosocial differences between patients and healthy controls

KMO of sampling adequacy indicated that the items were appropriate for Principle Components Analysis (KMO=0.784), while the Bartlett's Test of Sphericity reached statistical significance $p < 0.001$, indicating that the items had adequate

Table 2 Linear regression with cognitive reserve at baseline

Clinical Variables	R	R ²	Corrected R ²	F	B	S.E.	β	t	P
PANSS positive	0.255	0.065	0.036	2.288	-0.136	0.090	-0.255	-1.512	0.140
PANSS negative	0.378	0.143	0.117	5.517	-0.192	0.082	-0.378	-2.349	0.025
PANSS general	0.589	0.347	0.327	17.515	-0.296	0.071	-0.589	-4.185	<0.001
PANSS total	0.386	0.149	0.123	5.780	-0.316	0.131	-0.386	-2.404	0.022
YMRS	0.294	0.086	0.059	3.124	-0.086	0.049	-0.294	-1.767	0.086
MADRS	0.218	0.047	0.018	1.640	-0.152	0.119	-0.218	-1.281	0.209
Functional Variables	R	R ²	Corrected R ²	F	B	S.E.	β	t	P
FAST	0.388	0.151	0.125	5.864	0.563	0.232	0.388	2.422	0.021
GAF	0.321	0.103	0.076	3.802	-0.309	0.159	-0.321	-1.950	0.060
Cognitive Domains	R	R ²	Corrected R ²	F	B	S.E.	β	t	P
Working memory	0.715	0.511	0.496	34.486	0.884	0.151	0.715	5.872	<0.001
Attention	0.379	0.144	0.118	5.535	-0.929	0.395	-0.379	-2.353	0.025
Verbal memory	0.393	0.154	0.129	6.029	1.397	0.569	0.393	2.455	0.020
Executive Function	0.448	0.201	0.177	8.287	0.299	0.104	0.448	2.879	0.007
GCCS	0.410	0.168	0.143	6.666	0.413	0.160	0.410	2.582	0.014

Abbreviations: GCCS= Global Composite Cognitive Score Significant differences ($p < 0.05$) marked in bold.

common variance for factor analysis. We have obtained four factors for neuropsychological study: verbal memory, executive function, working memory and attention. ANCOVA was performed to determine differences on cognitive domains between patients and controls controlling for years of education. The patient group performed significantly worse than controls at baseline and follow-up in all cognitive measures and in functioning scales (FAST and GAF).

3.4. Predictive value of CR on cognitive, clinical and functional variables at baseline in patient group

To test the predictive capacity of CR on cognitive, clinical and functional variables at baseline, the linear regression analyses were performed (see Table 2). The CR proxy was able to predict 51.1% of the variance of working memory ($R^2=0.511$; $F=34.486$; $p < 0.001$), 14.4% of attention ($R^2=0.144$; $F=5.535$; $p=0.025$), 15.4% of verbal memory ($R^2=0.154$; $F=6.029$; $p=0.020$), 20.1% of executive function ($R^2=0.201$; $F=8.287$; $p=0.007$) and 16.8% of global composite cognitive score ($R^2=0.168$; $F=6.666$; $p=0.014$).

CR explained 14.3% of the variance of PANSS negative ($R^2=0.143$; $F=5.517$; $p=0.025$), 34.7% of PANSS general ($R^2=0.347$; $F=17.515$; $p < 0.001$), 14.9% of PANSS total ($R^2=0.149$; $F=5.780$; $p=0.022$) and 15.1% of FAST ($R^2=0.151$; $F=5.864$; $p=0.021$).

3.5. Predictive value of CR on cognitive, clinical and functional variables at two years follow-up in patient group

Linear regression models were performed, where the dependent variables were the four cognitive domains and the predictive variable was CR composite score. On working memory, the model explained 48.9% of the variance ($R^2=0.489$; $F=33.539$; $p < 0.001$), 19.1% on attention

($R^2=0.191$; $F=8.274$; $p=0.007$), 16.9% on executive function ($R^2=0.169$; $F=7.109$; $p=0.012$) and 10.8% on verbal memory ($R^2=0.108$; $F=4.229$; $p=0.047$). CR explained 14.9% of the variance of global composite cognitive score ($R^2=0.149$; $F=5.799$; $p=0.022$).

The same process as in the predictive value of CR on cognitive domains was used in clinical and functional variables (See Table 3). CR predicted the performance at two year follow-up of the patients on PANSS negative ($R^2=0.125$; $F=4.288$; $p=0.047$), FAST ($R^2=0.134$; $F=4.958$; $p=0.033$) and GAF ($R^2=0.130$; $F=4.496$; $p=0.042$).

To compare the performance at baseline and 2-years follow-up, an ANOVA was used. Verbal memory and attention showed a significant improvement ($p < 0.001$ and $p=0.005$, respectively), while the other cognitive domains remained stable. After controlling for symptomatology, this improvement disappeared on attention ($p=0.876$).

3.6. Has CR a mediator role on cognitive domains?

We examined whether the relationships between the subject and all cognitive domains at baseline and two year follow-up were mediated by cognitive reserve following the four steps proposed by Baron and Kenny (1986).

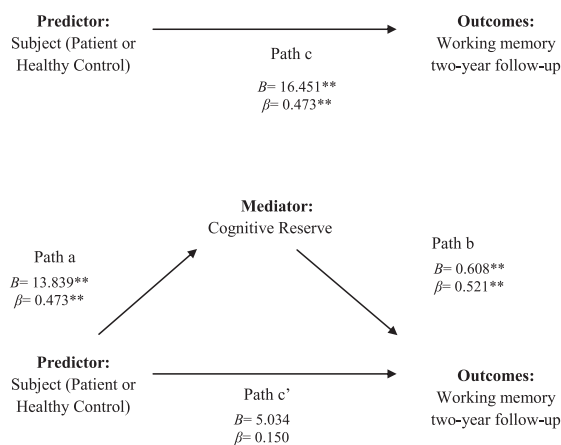
We found, according to Baron and Kenny's criteria, that the effect of subject on working memory and executive function at baseline and on working memory at two year follow-up was completely mediated by CR. (see Figure 1). The subject condition (patients/healthy control) on attention and verbal memory at baseline and all cognitive domains except working memory at two-year follow-up was partially mediated by CR considering that after controlling for CR, the effect of the subject's condition on cognitive domains remained significant (see Table 4).

Finally, in light of those results and taking into account that premorbid IQ has been the component of CR proxy with a higher coefficient of saturation in the PCA, an additional

Table 3 Linear regression with cognitive reserve at 2-year follow-up

Clinical Variables	R	R ²	Corrected R ²	F	B	S.E.	β	t	P
PANSS positive	0.326	0.106	0.076	3.560	-0.088	0.047	-0.326	-1.887	0.069
PANSS negative	0.354	0.125	0.096	4.288	-0.163	0.079	-0.354	-2.071	0.047
PANSS general	0.298	0.089	0.060	3.123	-0.179	0.101	-0.298	-1.767	0.087
PANSS total	0.342	0.117	0.087	3.968	-0.390	0.196	-0.342	-1.992	0.056
YMRS	0.09	<0.001	-0.033	0.003	-0.002	0.035	-0.009	-0.051	0.960
MADRS	0.216	0.047	0.015	1.466	-0.082	0.068	-0.216	-1.211	0.235
Functional Variables	R	R ²	Corrected R ²	F	B	S.E.	β	t	P
FAST	0.366	0.134	0.107	4.958	-0.365	0.164	-0.366	-2.227	0.033
GAF	0.361	0.130	0.101	4.496	0.303	0.143	0.361	2.120	0.042
Cognitive Domains	R	R ²	Corrected R ²	F	B	S.E.	β	t	P
Working memory	0.700	0.489	0.475	33.539	0.823	0.142	0.700	5.791	<0.001
Attention	0.437	0.191	0.168	8.274	-0.995	0.346	-0.437	-2.877	0.007
Verbal memory	0.328	0.108	0.082	4.229	1.186	0.577	0.328	2.057	0.047
Executive Function	0.411	0.169	0.145	7.109	0.274	0.103	0.411	2.666	0.012
GCCS	0.387	0.149	0.124	5.799	0.348	0.145	0.387	2.408	0.022

Abbreviations: GCCS= Global Composite Cognitive Score Significant differences ($p < 0.05$) marked in bold.



B =unstandardized values; β = standardized values. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

Figure 1 Path analyses: effect of subject on cognitive domains mediated by cognitive reserve.

analysis was performed in order to ascertain whether the mediation analysis of CR could be attributed mainly to the premorbid IQ (one of the proxies of the CR concept) or this measure was not enough by itself to explain this mediation (see Figure 2). We obtained that all cognitive domains at two-year follow-up were partially mediated by premorbid IQ, therefore, this measure was not enough by itself to explain this mediation.

4. Discussion

The main finding of our study is that CR predicts baseline and long-term neuropsychological outcome, negative symptoms and functioning. In addition, our results show that CR has a mediator capacity.

At baseline, patients with a higher CR show a better cognitive, functional and clinical outcome. This result indicates that individual differences before illness onset can influence these variables, which is in line with previous studies addressing this association (Forcada et al., 2014).

In referring to cognition at two-year follow-up, CR was associated with global composite cognitive score. CR explained a moderate variance of working memory and attention which is in line with the only previous study in FEP patients (de la Serna et al., 2013). We also found that CR explained executive functioning and verbal memory performance but to a lesser extent, these results are consistent with those obtained previously with a sample of bipolar patients (Forcada et al., 2014; Anaya et al., 2016). Therefore, in our study as in the de la Serna's study (de la Serna et al., 2013), both including FEP samples, CR predicts largely working memory, whereas regarding other cognitive domains, such as verbal memory, the results are more inconsistent being CR less predictive (Forcada et al., 2014) or non-predictive at all (de la Serna et al., 2013).

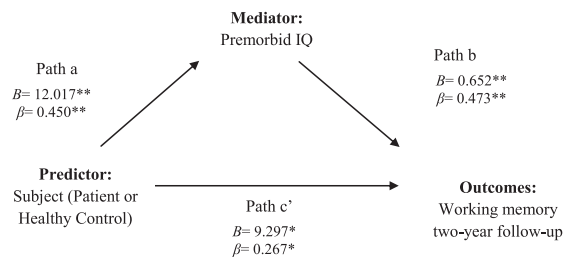
All cognitive domains remained stable at two-year follow-up, except verbal memory and attention, measures which showed a significant improvement. After controlling for symptomatology, this improvement disappeared on attention, which is in accordance with previous literature (Mayoral et al., 2008). It suggests that verbal memory may improve with stabilization (Jahshan et al., 2010; Breitborde et al., 2015). Different studies have shown that neuropsychological deficits that are present following a first episode of psychosis appeared to remain stable over time for periods of up to ten years (Bozikas and Andreou, 2011; Hofer and Merlo, 2000; Bora and Murray, 2014).

Taking into account that CR has been associated with cognitive outcomes, we assess the influence of CR on neuropsychological performance. CR behaved as a mediator in working memory and executive function at baseline and

Table 4 Testing mediator effects using linear regression analyses.

	<i>B</i>	SE <i>B</i>	95% CI	<i>R</i>	<i>R</i> ²	Beta	<i>p</i>
Executive function							
Analysis One (path <i>c</i>) Outcome: Executive function Predictor: Subject	7.889	1.788	4.331-11.446	0.438	0.192	0.438	<0.001
Analysis Two (path <i>a</i>) ^a Outcome: Cognitive reserve Predictor: Subject	13.839	2.975	7.911-19.766	0.473	0.224	0.473	<0.001
Analysis Three (paths <i>b</i> and <i>c'</i>) Outcome: Executive function	0.274	0.065	0.145-0.404	0.545	0.297	0.457	<0.001
Mediator: Cognitive reserve Predictor: Subject	3.298	1.870	-0.429-7.025	0.571	0.326	0.191	0.158
Working memory							
Analysis One (path <i>c</i>) Outcome: Working memory Predictor: Subject	16.317	3.448	9.464-23.170	0.452	0.205	0.452	<0.001
Analysis Three (paths <i>b</i> and <i>c'</i>) Outcome: Working memory	0.681	0.128	0.426-0.935	0.607	0.369	0.554	<0.001
Mediator: Cognitive reserve Predictor: Subject	4.123	3.672	-3.196-11.441	0.616	0.380	0.117	0.265
Working memory at two years follow-up							
Analysis One (path <i>c</i>) Outcome: Working memory Predictor: Subject	16.451	3.288	9.916-22.985	0.473	0.223	0.473	<0.001
Analysis Three (paths <i>b</i> and <i>c'</i>) Outcome: Working memory	0.608	0.123	0.364-0.853	0.590	0.348	0.521	<0.001
Mediator: Cognitive reserve Predictor: Subject	5.034	3.527	-1.996-12.063	0.605	0.366	0.150	0.082
Analysis Two (path <i>a</i>) Outcome: Premorbid IQ Predictor: Subject	12.017	2.529	6.992-17.043	0.450	0.202	0.450	<0.001
Analysis Three (paths <i>b</i> and <i>c'</i>) Outcome: Working memory	0.652	0.127	0.400-0.905	0.589	0.347	0.473	<0.001
Mediator: Premorbid IQ Predictor: Subject	9.297	3.212	2.912-15.683	0.637	0.405	0.267	0.005

Significant differences ($p < 0.05$) marked in bold.^aPath *a* it is the same in the 3 analyses.



B =unstandardized values; β = standardized values. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

Figure 2 Path analyses: effect of subject on cognitive domains mediated by premorbid IQ. B =unstandardized values; β = standardized values. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.

in working memory at two year follow-up. These findings indicate that CR plays a decisive role in these cognitive domains. Moreover, the additional mediation analysis performed with the premorbid IQ, one of the components of CR, showed that this variable alone was not enough to mediate working memory at two year follow-up, therefore, the mediation is only possible when the three components of CR are taken into account.

With regards to functional outcomes at two year follow-up CR was also significantly predictive. This observation supports the view that poor pre-morbid functioning is associated with poorer functioning and clinical outcomes in patients with a FEP (White et al., 2009). Forcada et al. (2014) found similar results and proved CR as a predictor of psychosocial functioning in euthymic bipolar outpatients.

CR has proven to be predictor of clinical outcomes (PANSS negative scale). The association between premorbid dysfunction and severity of negative symptoms is well-known (Kelley et al., 1992; Rabinowitz et al., 2002; Addington et al., 2003; van Winkel et al., 2007; Strauss et al., 2012) and gives further support that the CR has the capacity to predict negative symptoms. Despite the fact that negative symptoms of schizophrenia contribute to impaired quality of life and poor functioning, the management of negative symptoms continues to be a major clinical unmet need as treatment with current antipsychotic medication seems to reach at best modest efficacy and non-pharmacological therapies including psychological therapies have failed to be address this issue effectively (Bernardo et al., 2014; Tsapakis et al., 2015). Possibly enhancing CR could contribute to improve this clinical outcome.

In line with our results, previous publications have reported a relationship between CR and functional, clinical and cognitive outcomes in patients with schizophrenia (Barnett et al., 2006; Leeson et al., 2011). The different aspects associated with CR were previously studied separately, without taking into account CR, for instance, Olivier et al. (2015) have shown that improvements in cognitive function were significantly correlated with better functionality. Another study found that working memory serves as a predictor of negative symptoms and functional outcomes at follow-up (González-Ortega et al., 2013) and a relationship between negative symptoms and poor functional outcomes were also found in other studies (Strauss et al., 2012; Vesterager et al., 2012). Moreover, a lower IQ has been associated in children with increased vulnerability to develop

a psychiatric disorder (Koenen et al., 2009), and furthermore a higher premorbid IQ has been observed in patients who have better psychosocial performance (Munro et al., 2002). Therefore, CR may considerably improve our understanding of individual differences in the causes and consequences of neuropsychiatric disorders (Barnett et al., 2006).

Finally, in accordance with de la Serna and colleagues (de la Serna et al., 2013) we found that CR composite score correctly classified the sample into patients or healthy controls. Bora and Murray (2014) suggest that cognitive deficits are evident in young children who develop adult schizophrenia and as de la Serna et al mentioned, premorbid IQ, education-occupation level and leisure activities have been independently linked to schizophrenia, reason why this result was expected.

When applied to neurodevelopmental illnesses, the concept of CR presents some limitations, as already pointed out by Barnett et al. (2006). For instance, the accumulation of CR could be interfered in patients with schizophrenia. Nevertheless, cognitive reserve should not be determined only by neurodevelopmental abnormality (Bora, 2015). There are others determinant of cognitive reserve such as education, lifestyle and mental and physical activities. In the same line, in our study the CR is not defined only by premorbid variables and we propose that CR is not a static concept; instead it can change over time. Some studies show that engaging in stimulating and physical activity throughout life is thought to increase cognitive reserve which in turn slows cognitive decline and delays onset of dementia (Willis and Hakim, 2013). Our results lead to the conclusion that better CR in adult patients with a FEP may result in better recovery, functioning and neuropsychological outcome, and therefore early interventions focussed on promoting neuropsychological capabilities and cognitive reserve might result in minimizing the detrimental impact of this mental illness (Penadés et al., 2012; Vieta, 2015).

To the best of our knowledge, none of the previous longitudinal studies on CR focused on an adult sample of FEP analyzing the relationship between cognitive domains, clinical variables and functional outcomes. Up to date, the role of CR has been mainly studied in FEP with cannabis use and age at onset (Leeson et al., 2012), or as a predictor of neuropsychological performance in a sample of children and adolescents (de la Serna et al., 2013). Another study by Lesson et al. (2011) was based on the CR hypotheses of the relationship between a higher premorbid intellectual function and a better ability to cope with the neural insult and investigated the stability of IQ following the first psychotic episode.

Some limitations of our work have to be taken into consideration before translating these findings into clinical practice. First, the sample size has to be considered as small but it is a naturalistic study and the FEP sample is very well characterized. A larger sample would have given us also the possibility to divide the patient sample into low and high CR profile which would have provided further insight into the role of CR in FEP subjects on long-term. Second, and this is a general limitation for all CR studies, no validated instrument for measuring CR exists so far. In our study we used the most often applied criteria of previous works.

Despite these limitations, our study has significant outcomes. The main findings of the present study suggest that CR is important in understanding the clinical, functional and

neuropsychological outcomes of FEP patients. There is evidence to show that CR may be a resilience factor in at least some psychiatric disorders (Barnett et al., 2006). Enhancing cognitive resilience may also provide a means of testing hypotheses about the consequences of cognitive reserve. In this regard, Cuesta et al. (2015) suggested that neurodevelopmental impairment was present before illness onset so specific programs addressed to improve cognition and functioning conducted in the early stages of the illness may be helpful in order prevent cognitive decline. Evidence suggests that, at least in schizophrenia, early insults to the brain produce dynamic alterations rather than static ones in brain ontogeny that manifest through deviant neurodevelopmental trajectories well before the onset of psychotic symptoms (Arango et al., 2014).

We propose enhance cognitive reserve by increasing mental stimulation (reading and cognitive exercises), promoting education and training, introducing physical exercise and leisure activities, building social skills and social interaction. Implementing early interventions including all these above mentioned activities may help to modify the cognitive reserve and provide a set of skills that could allow some people to cope better with the disease.

Conflict of interest

MBe has been a consultant for, received grant/research support and honoraria from, and been on the speakers/advisory board of ABBiotics, Adamed, Boehringer, Eli Lilly, Ferrer, Forum Pharmaceuticals, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer and has obtained research funding from the Spanish Ministry of Health, the Spanish Ministry of Science and Education, the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), by the Government of Catalonia, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement, and the 7th Framework Program of the European Union.

MBi has been a consultant for, received honoraria from and/or been on the speakers/advisory board of Adamed, Ferrer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, and Pfizer.

EV has received grants, CME-related honoraria, or consulting fees from Alexza, Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Lundbeck, McCRk, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Pierre-Fabre, Qualigen, Roche, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Servier, Shire, Solvay, Takeda, Teva, CIBERSAM, the Seventh European Framework Programme (ENBREC), the Stanley Medical ReseaCRh Institute, United BiosouCR Corporation, and Wyeth.

The other authors do not report conflicts of interest.

Contributors

MBe, MBi and BC designed the study and wrote the protocol. EV contributed to the final design of the study. Authors MBi, BC, GM, BS and CT collected data. SA, CT and CMB performed the statistical analyses and analyzed the clinical data. SA and CT wrote the first version of the paper and the figures. All authors contributed to and have approved the final version of the paper.

Role of the funding Source

There was no explicit funding for the development of this study.

Acknowledgments

The authors of this study would like to acknowledge the support of Centro de Investigación Biomedica enRed de Salud Mental, Spain (CIBERSAM); the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2014SGR441 to the Barcelona Schizophrenia Unit and 2014SGR398 to the Bipolar Disorders Group) and the support of the Esther Koplowitz Centre (CEK). Dr. Carla Torrent is funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto Carlos III, through a 'Miguel Servet' postdoctoral contract (CP14/00175) and a FIS (PI 12/01498). Dr. Torrent's project is also supported in part by a 2014 NARSAD, Independent Investigator Grant from the Brain & Behavior Research Foundation, United States (grant number 22039).

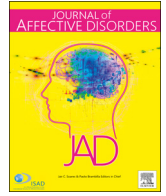
FI-DGR-2013 Contract of the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca, AGAUR (2015 FI_B2 00100 to GM).

References

- Addington, J., van Mastrigt, S., Addington, D., 2003. Patterns of premorbid functioning in first-episode psychosis: initial presentation. *Schizophr. Res* 62, 23-30.
- Anaya, C., Torrent, C., Caballero, F.F., Vieta, E., Bonnin, C.D., Ayuso-Mateos, J.L., CIBERSAM Functional Remediation Group, 2016. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr. Scand.* 133, 386-398.
- Arango, C., Fraguas, D., Parellada, M., 2014. Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophr. Bull.* 40 (Suppl 2), S138-S146.
- Association, A.P., 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Barnett, J., Salmond, C., Jones, P., Sahakian, B., 2006. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med* 36, 1053-1064.
- Baron, R., Kenny, D., 1986. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic and statistical considerations. *J. Pers. Social. Psychol.* 6, 117-182.
- Bernardo, M., Mezquida, G., Bioque, M., 2014. Nuevos planteamientos clínicos en la esquizofrenia: los síntomas negativos. *Ediveramerica*, Madrid.
- Boots, E., Schultz, S., Almeida, R.P., Oh, J., Kosciak, R., Dowling, M., Gallagher, C., Carlsson, C., Rowley, H., Bendlin, B., Asthana, S., Sager, M., Hermann, B., Johnson, S., Okonkwo, O., 2015. Occupational complexity and cognitive reserve in a middle-aged cohort at risk for alzheimer's disease. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 30, 634-642.
- Bora, E., 2015. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol. Med.* 45, 1-9.
- Bora, E., Murray, R.M., 2014. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after the onset of psychosis? *Schizophr. Bull.* 40, 744-755.
- Bozikas, V.P., Andreou, C., 2011. Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 45, 93-108.
- Breitborde, N.J., Bell, E.K., Dawley, D., Woolverton, C., Ceaser, A., Waters, A.C., Dawson, S.C., Bismark, A.W., Polsinelli, A.J., Bartolomeo, L., Simmons, J., Bernstein, B., Harrison-Monroe, P., 2015. The Early Psychosis Intervention Center (EPICENTER): development and six-month outcomes of an American first-episode psychosis clinical service. *BMC Psychiatry* 15, 266.

- Cannon-Spoor, H., Potkin, S., Wyatt, R., 1982. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 8, 470-484.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J., Banús, S., Salamero, M., 2002. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin. (Barc.)* 119, 366-371.
- Cuesta, M., Sánchez-Torres, A., Cabrera, B., Bioque, M., Merchán-Naranjo, J., Corripio, I., González-Pinto, A., Lobo, A., Bombín, I., de la Serna, E., Sanjuan, J., Parellada, M., Saiz-Ruiz, J., Bernardo, M., 2015. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog study. *Schizophr. Res.* 164, 65-73.
- de la Serna, E., Andrés-Perpiñá, S., Puig, O., Baeza, I., Bombin, I., Bartrés-Faz, D., Arango, C., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Mayoral, M., Graell, M., Otero, S., Guardia, J., Castro-Fornieles, J., 2013. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143, 125-131.
- Esiri, M., Chance, S., 2012. Cognitive reserve, cortical plasticity and resistance to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 4, 7.
- First, M., Gibbon, M., Spitzer, R., Williams, J., Benjamin, L., 1997a. Structured clinical interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II). American Psychiatric Press, Washington DC.
- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M., Williams, J., 1997b. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-clinician (SCID-I). American Psychiatric Press, Washington DC.
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartres-Faz, D., Portella, M., 2014. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 214-222.
- Gardner, D., Murphy, A., O'Donnell, H., Centorrino, F., Baldessarini, R., 2010. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am. J. Psychiatry* 167, 686-693.
- González-Ortega, I., de Los Mozos, V., Echeburúa, E., Mezo, M., Besga, A., Ruiz de Azúa, S., González-Pinto, A., Gutierrez, M., Zorrilla, I., González-Pinto, A., 2013. Working memory as a predictor of negative symptoms and functional outcome in first episode psychosis. *Psychiatry Res.* 206 8-1.
- Green, M., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 153, 321-330.
- Hofer, H., Merlo, M.C.G., 2000. Neuropsychological performance in first episode patients: evidence for normalisation of cognitive functioning. *Schizophr. Res.* 41, 269.
- Hollingshead, A., Redlich, F., 1958. Social Class and Mental Illness: Community Study. Hoboken, New Jersey, US.
- Jahshan, C., Heaton, R.K., Golshan, S., Cadenhead, K.S., 2010. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology* 24, 109-120.
- Kay, S., Fiszbein, A., Opler, L., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261-276.
- Kelley, M., Gilbertson, M., Mouton, A., van Kammen, D., 1992. Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia: a developmental model of negative symptoms in drug-free patients. *Am. J. Psychiatry* 149, 1543-1548.
- Koenen, K., Moffitt, T., Roberts, A., Martin, L., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., Caspi, A., 2009. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 166, 50-57.
- Kontis, D., Huddy, V., Reeder, C., Landau, S., Wykes, T., 2013. Effects of age and cognitive reserve on cognitive remediation therapy outcome in patients with schizophrenia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 21, 218-230.
- Le Carret, N., Auriacombe, S., Letenneur, L., Bergua, V., Dartigues, J., Fabrigoule, C., 2005. Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: the cognitive reserve hypothesis. *Brain Cogn.* 58, 120-126.
- Leeson, V., Harrison, I., Ron, M., Barnes, T., Joyce, E., 2012. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 38, 873-880.
- Leeson, V., Sharma, P., Harrison, M., Ron, M., Barnes, T., Joyce, E., 2011. IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: a 3-year longitudinal study. *Schizophr. Bull.* 37, 768-777.
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Re, R., Badia, X., Baro, E., 2002. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Med. Clin. (Barc.)* 118, 493-499.
- Martins Da Silva, A., Cavaco, S., Moreira, I., Bettencourt, A., Santos, E., Pinto, C., Gonçalves, A., Coutinho, E., Samões, R., Dias, C., Teixeira-Pinto, A., Da Silva, B., Montalban, X., 2015. Cognitive reserve in multiple sclerosis: protective effects of education. *Mult. Scler.* 21, 1312-1321.
- Mayoral, M., Zabala, A., Robles, O., Bombín, I., Andrés, P., Parellada, M., Moreno, D., Graell, M., Medina, O., Arango, C., 2008. Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: a two-year follow-up study. *Eur. Psychiatry* 23, 375-383.
- Montgomery, S., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134, 382-389.
- Munro, J., Russell, A., Murray, R., Kerwin, R., Jones, P., 2002. IQ in childhood psychiatric attendees predicts outcome of later schizophrenia at 21 year followup. *Acta Psychiatr. Scand.* 106, 139-142.
- Ngandu, T., von Strauss, E., Helkala, E.-L., Winblad, B., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H., Kivipelto, M., 2007. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology* 69, 1442-1450.
- Olivier, M., Killian, S., Chiliza, B., Asmal, L., Schoeman, R., Oosthuizen, P., Kidd, M., Emsley, R., 2015. Cognitive performance during the first year of treatment in first-episode schizophrenia: a case-control study. *Psychol. Med.* 45, 2873-2883.
- Penadés, R., Catalán, R., Pujol, N., Masana, G., García-Rizo, C., Bernardo, M., 2012. The integration of cognitive remediation therapy into the whole psychosocial rehabilitation process: an evidence-based and person-centered approach. *Rehabil. Res. Pract.*, 386895.
- Peralta, V., Cuesta, M., 1994. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 53, 31-40.
- Rabinowitz, J., De Smedt, G., Harvey, P., Davidson, M., 2002. Relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at first episode of psychosis. *Am. J. Psychiatry* 159, 2021-2026.
- Rosa, A., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 7, 5.
- Schennach, R., Riedel, M., Musil, R., Moller, H., 2012. Treatment response in first episode schizophrenia. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 10, 78-87.
- Schneider, E., Sur, S., Raymond, V., Duckworth, J., Kowalski, R., Efron, D., Hui, X., Selvarajah, S., Hambridge, H., Stevens, R., 2014. Functional recovery after moderate/severe traumatic brain injury: a role for cognitive reserve? *Neurology* 82, 1636-1642.
- Stern, Y., 2002. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8, 448-460.
- Stern, Y., 2006. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 20, S69-S74.
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015-2028.
- Stern, Y., 2013. Cognitive reserve: implications for assessment and intervention. *Folia Phoniatr. Logop.* 65, 49-54.

- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K., Hilton, H., Flynn, J., Sackeim, H., van Heertum, R., 2005. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb. Cortex* 15, 394-402.
- Strauss, G., Allen, D., Miski, P., Buchanan, R., Kirkpatrick, B., Carpenter, W., 2012. Differential patterns of premorbid social and academic deterioration in deficit and nondéficit schizophrenia. *Schizophr. Res.* 135, 134-138.
- Tsapakis, E., Dimopoulou, T., Tarazi, F., 2015. Clinical management of negative symptoms of schizophrenia: An update. *Pharmacol. Ther.* 153, 135-147.
- van Winkel, R., Myin-Germeys, I., De Hert, M., Delespaul, P., Peuskens, J., van Os, J., 2007. The association between cognition and functional outcome in first-episode patients with schizophrenia: mystery resolved? *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 119-124.
- Vance, D., Fazeli, P., Grant, J., Slater, L., Raper, J., 2013. The role of neuroplasticity and cognitive reserve in aging with HIV: recommendations for cognitive protection and rehabilitation. *J. Neurosci. Nurs.* 45, 306-316.
- Vesterager, L., Christensen, T., Olsen, B., Krarup, G., Melau, M., Forchhammer, H., Nordentoft, M., 2012. Cognitive and clinical predictors of functional capacity in patients with first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 141, 251-256.
- Vieta, E., 2015. Staging and early intervention in bipolar disorder. *Lancet Psychiatry* 2, 483-485.
- Vieta, E., Torrent, C., 2015. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder In press. *World Psychiatry*.
- White, C., Stirling, J., Hopkins, R., Morris, J., Montague, L., Tantam, D., Lewis, S., 2009. Predictors of 10-year outcome of first episode psychosis. *Psychol. Med.* 39, 1447-1456.
- Willis, K., Hakim, A., 2013. Stroke prevention and cognitive reserve: emerging approaches to modifying risk and delaying onset of dementia. *Front Neurol.* 4, 13.
- Young, R., Biggs, J., Ziegler, V., DA, M., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J Psychiatry* 133, 429-435.



Research paper

Affective versus non-affective first episode psychoses: A longitudinal study

C. Torrent^a, M. Reinares^a, A. Martínez-Arán^a, B. Cabrera^b, S. Amoretti^b, I. Corripio^c, F. Contreras^d, S. Sarró^e, A. González-Pinto^f, A. Lobo^g, MJ. Cuesta^h, A. Sánchez-Torres^h, D. Bergéⁱ, J. Castro-Fornieles^j, C. Moreno^k, M. Bernardo^b, E. Vieta^{a,*}, PEPS group^{**}

^a Barcelona Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

^b Barcelona Clínic Schizophrenia Unit, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERSAM, Barcelona, Spain

^c Department of Psychiatry, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB-SANT PAU), Santa Creu and Sant Pau Hospital; Autonomous University of Barcelona (UAB), CIBERSAM, Barcelona, Spain

^d Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, Barcelona, Spain; Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^e FIDMAG Research Foundation Germanes Hospitalàries, CIBERSAM, Barcelona, Spain

^f Department of Psychiatry, University Hospital of Alava-Santiago, Vitoria, Spain

^g Department of Medicine and Psychiatry, Universidad de Zaragoza. Instituto de Investigación Aragón, CIBERSAM, Zaragoza, Spain

^h Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, Spain, IdiSNA

ⁱ Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Autonomous University of Barcelona and CIBERSAM, Barcelona, Spain

^j Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Institut Clínic de Neurosciences, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERSAM, Barcelona, Spain

^k Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, IISGM, CIBERSAM. Madrid, Spain



ARTICLE INFO

Keywords:

First episode
Mania
Psychosis
Bipolar disorder
Schizophrenia
longitudinal study

ABSTRACT

Objective: This study aimed to assess (1) whether there were clinical, neuropsychological and functional differences between and within affective and non-affective psychoses at baseline and two years follow-up and (2) to explore clinical and neuropsychological predictors of psychosocial functioning in the whole sample.

Method: This is a subanalysis from a multicentre, naturalistic, longitudinal prospective study ('Phenotype-genotype and environmental interaction. Application of a predictive model in first psychotic episodes'). The sample consisted of 192 patients with a first psychotic episode (FEP): 142 with non-affective psychoses and 50 with affective psychoses. Student *t*-tests, paired *t*-tests, Pearson correlations, ANOVAs and regression analyses were performed.

Results: At baseline, the groups differed in perseverative errors (WCST), Premorbid Adjustment Scale (PAS), family history of psychiatric disorder, negative (PANSS) and manic symptoms (YMRS). At two years follow-up, the groups differed in all the PANSS subscales and in depressive symptoms assessed by the MADRS. When the whole sample was considered, the regression model which best explained the estimated variance in functioning at follow-up (41%) was composed by PANSS total score and verbal fluency assessed by the FAS (COWAT).

Conclusions: We found clinical and neurocognitive differences at baseline which decreased in the follow-up. Reduced performances at baseline in executive functions in combination with symptom severity (PANSS) were predictors of FEP patients' poor functional outcome.

1. Introduction

There is increasing evidence for clinical, cognitive, neurophysiological and genetic overlap between bipolar disorder and schizophrenia

(Arrasate et al., 2016a; Knochel et al., 2016; Schaefer et al., 2013) suggesting the existence of a psychoses spectrum (Arrasate et al., 2014; Craddock and Owen, 2010). In particular, cognitive problems are a highly relevant dimension across different psychiatric conditions; the

* Corresponding author.

E-mail address: evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

** PEPS group: Miquel Bioque, MD, PhD; Gisela Mezquida, PhD; Judith Usall, PhD; Anna Butjosa, MSc; Auria Albacete, MD; Jose Manuel Menchón, MD, PhD; Elena de la Serna, PhD; Imma Baeza, MD, PhD; Ángela Ibañez MD, PhD; Purificación López, MD; Sainza García, PhD; Brisa Solé, PhD; José Sánchez-Moreno, PhD; Concepción de-la-Cámara, MD, PhD; Fe Barcones, MD, PhD; Lucía Moreno-Izco, MD; Edith Pomarol-Clotet, MD, PhD; Ramon Landin, PhD; Romina Cortizo, PhD, Anna Mané, MD, PhD; Anna Alonso-Solis, MD, PhD; Mireia Rabella, MD, PhD; Vicente Balanzá, MD, PhD; Isabel Morales-Muñoz, PhD, Roberto Rodriguez-Jimenez MD, PhD.; Julio Sanjuan, MD, PhD; Dolores Moltó, MD, PhD., Diego Gerez, MSc; Ana Espliego, MD.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.005>

Received 9 March 2018; Received in revised form 31 May 2018; Accepted 1 June 2018

Available online 04 June 2018

0165-0327/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

impairment may vary quantitatively depending on the severity and characteristics of the underlying illness (Millan et al., 2012). Several studies found similar cognitive patterns between schizophrenia and bipolar disorders with quantitative rather than qualitative differences between the diagnostic groups, being the group with schizophrenia, quantitatively, more affected (Stefanopoulou et al., 2009; Yen et al., 2009). Moreover, in prospective studies, it has been suggested that schizophrenic and bipolar patients are distinguished by premorbid cognitive impairment being found in the former but not the latter (Cuesta et al., 2015a; Lewandowski et al., 2011). Following the illness onset, both disorders seem to be associated with further cognitive impairment, which is of greater magnitude in schizophrenia than bipolar disorder (Trotta et al., 2015). Likewise, with repeated episodes of illness brain structural abnormalities accumulate in both schizophrenia and bipolar disorder (Arango et al., 2012; Demjaha et al., 2012; Hibar et al., 2017; Rosa et al., 2012). In the last years, the identification of biomarkers in cognition has been the focus of the research in schizophrenia and bipolar disorder, some of the studied aspects are: the relationship between inflammation and cognition and the association of cognition and neurotrophic factors (Penades et al., 2015). The identification of biomarkers as measures of pathophysiological processes could provide meaningful targets for the development of new and personalised treatments.

Birth cohort and conscript studies report strong associations between poor performance on cognitive batteries and increased risk of later schizophrenia (MacCabe et al., 2008). It seems that cognitive development is abnormal in children and adolescents who will develop schizophrenia (Bora, 2015). A systematic review and meta-analysis confirmed the presence of a premorbid IQ deficit deviations among young people who will later develop schizophrenia (Woodberry et al., 2008). In contrast to findings in schizophrenia, premorbid deficits in bipolar disorder seem to be absent or even reversed (Grande et al., 2016). Kumar and Frangou (Kumar et al., 2010) found normal or superior cognitive abilities and school achievement in children and adolescents who develop adult bipolar.

Neurodevelopmental cognitive impairment is evident in some but not all patients with bipolar disorder (Bora, 2015), as a case in point neurological soft signs might be more common in bipolar disorder than in healthy controls (Zhao et al., 2013). Little is known about the relationship between cognitive dysfunctions and the structural and functional brain abnormalities that characterise bipolar disorder. Processing and regulation negative emotions (Sepede et al., 2015) and sustained attention have been suggested as a potential trait marker in bipolar I disorder Sepede et al. (2015). During a negative emotion task, euthymic bipolar I patients and non-affected first-degree relatives shared an abnormal activation of a limbic area and a reduced activation of a parietal region (Sepede et al., 2012).

Moreover some studies suggested that cognitive impairment in bipolar disorder could be associated with abnormalities in genes that have a role in brain development (Tabares-Seisdedos et al., 2008). This is also the case for schizophrenia (Howes and Murray, 2014).

Cognitive impairment has significant implications for long-term functional outcomes in these disorders, as demonstrated by, reduced rates of employment and independent living, lacking reliable friends and leisure activities independent of clinical symptomatology (Depp et al., 2012). In both disorders, executive function is together with social cognition the most commonly reported neurocognitive domains to be related with psychosocial functioning. Studies on social cognition report deficits in emotion recognition and theory of mind in schizophrenic populations (Bora et al., 2009; Kohler et al., 2010), a meta-analysis even reported that social cognition maybe more promising than non-social neurocognition in predicting functionality in schizophrenia (Fett et al., 2011). The presence of some cognitive deficits in FEP patients has been associated also with negative symptoms (Gonzalez-Ortega et al., 2013). The studies on first episode psychotic patients are of a great interest in order to better characterize this

subpopulation avoiding the effects of chronicity and to determine functional prognosis.

To clarify the cognitive trajectory of schizophrenia and bipolar disorders and which variables would be the best predictors of psychosocial functioning, we have followed-up a sample of first psychotic episodes. The aims of the current study were (1) to assess whether there were clinical, neuropsychological and functional differences between and within affective and non-affective psychoses at baseline and two years-follow-up (2) to explore clinical and neuropsychological predictors of psychosocial functioning in the whole sample.

2. Methods

This work is part of the study: ‘Phenotype-genotype and environmental interaction. Application of a predictive model in first psychotic episodes’ or PEPs study. It is a multicentre, longitudinal, naturalistic follow-up study composed of four modules: general, pharmacogenetics, neuroimaging and neurocognition (Bernardo et al., 2013). The current study was focused on the general and neurocognition modules (Cuesta et al., 2015a).

2.1. Participants

The 16 Spanish centers participating in the PEPs project recruited a total of 335 patients with a first episode psychosis (FEP) and 253 healthy controls from April 2009 to April 2011. Fourteen of these expert centers are integrated in the well-recognized Spanish network for research on mental disorders, the Center for Biomedical Research Network on Mental Health (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM), which has a broad experience in research and clinical management. The patients were recruited from the inpatient or outpatient settings of the 16 centers. The diagnostic evaluation was performed with a very comprehensive protocol with strict inclusion and exclusion criteria making this sample well-defined and representative to be as close as possible to the population with a FEP. Moreover, this is a multi-centre study that includes a large sample of patients and controls recruited in multiple Spanish psychiatric admission centres for acute psychosis, ensuring the generalizability of the results.

Patients who met the inclusion criteria that were attended at these facilities during the recruitment period were invited to participate in the study. The inclusion criteria of the study were: (1) age between 7 and 35 years old (2) presence of psychotic symptoms of less than 12 months’ duration (3) being fluent in Spanish and (4) provision of written informed consent.

The exclusion criteria were: (1) mental retardation according to the Diagnostic and Statistical Mental Disorders, Fourth Edition (APA, 1994) criteria (including both and IQ below 70 and impaired functioning), (2) history of head trauma with loss of consciousness and (3) presence of organic disease gathered by clinical interview and completed with clinical records. The research ethics committees of all participating clinical centers approved the study. Written informed consent was obtained from all participants. In case of children under 18 years of age, patients assented to participate and parents or legal guardians gave written informed consent before their inclusion.

In the PEPs study the patients were assessed on five occasions: at recruitment (baseline), and then at two months, six months, one year and two years. Controls were only assessed at baseline and at two years. The patient’s cognitive assessments were performed at the two-month visit to ensure their clinical stability. Particularly for this study we collected clinical and neuropsychological data at baseline and at two years.

For this current work we only included patients who completed the follow-up at two years and who had, additionally, the functional assessment measure collected. The final sample for this study consisted of 192 FEP patients: 142 non-affective and 50 affective patients (of which,

15 were schizoaffective, 33 bipolar, 2 unipolar depression with psychosis) at 2-years follow-up.

2.2. Clinical and psychosocial assessment

The diagnostic was established by the Structured Clinical Interview for DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994).

The patients were distributed into two groups, according to the diagnostic category: (1) non-affective psychotic disorders (schizophrenia, schizophreniform, and other psychoses which included brief psychotic disorders, psychoses not otherwise specified and toxic psychoses). (2) affective psychoses (which included unipolar depression with psychotic features, bipolar disorder with psychotic features or schizoaffective disorders). To ensure correct diagnoses, we focused on information from the structured interview at the two-year visit, taking into consideration potential changes across time.

Demographic and premorbid data were collected from all participants including age, years of education, family history of psychiatric disorder, current occupation.

Psychopathological assessment was carried out with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; (Kay et al., 1987; Peralta and Cuesta, 1994), the Young Mania Rating Scale (YMRS; (Colom et al., 2002; Young et al., 1978) and the Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS; (Lobo et al., 2002; Montgomery and Asberg, 1979). Pharmacological treatment was also gathered at each visit.

The Premorbid Adjustment Scale (PAS, (Cannon et al., 2002) was applied retrospectively to assess premorbid adjustment across childhood, early adolescence, late adolescence and adulthood. The Functional Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007, 2011), was used to assess functional outcome.

2.3. Neuropsychological assessment

Following the National Institute of Mental Health MATRICS consensus (Nuechterlein et al., 2008), cognition was assessed by trained neuropsychologists in the first two months after their inclusion and once the patients were clinically stable. The neuropsychological battery measured the following cognitive domains: (1) processing speed (Trail Making Test, form A; Stroop Test, world-color) (Reitan and Wolfson, 1993; Golden, 1978), (2) attention (Continuous Performance Test-II CPT) (Conners, 2000), (3) verbal memory (California Verbal Learning Test, spanish version, TAVEC) (Benedet and Alejandro, 1988), (4) working memory (Wechsler Adult Intelligence Scale-III; Digit Span Test Wechsler; Letter-Number Sequencing Wechsler), (5) executive function (Wisconsin Card Sorting Test, WCST-128; Trail Making Test, form B; Stroop Test, word-color interference effect; Controlled Oral Word Association Test composed by phonemic verbal fluency: FAS, and semantic fluency: animal naming) (Heaton et al, 1993; Reitan and Wolfson, 1993; Golden, 1978; Loonstra et al, 2001; Peña-Casanova, 1990), social cognition (Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test MSCEIT) and estimated premorbid IQ (Wechsler Adult Intelligence Scale-III; Vocabulary Test Wechsler) (Wechsler et al, 1999). The battery is explained in detail in the PEPsCog study (Cuesta et al, 2015).

2.4. Statistical analysis

Demographic, clinical and neuropsychological differences between the groups at baseline and endpoint were compared using Student *t*-tests, paired *t*-test or univariate ANOVAs for continuous variables and Chi-squared test for categorical variables. Next, paired sample *t*-tests were conducted to assess the differences within the groups.

According to our second objective, the exploration of clinical and neuropsychological predictors of psychosocial functioning in the whole sample, bivariate analysis were conducted using Pearson correlations coefficients to identify which clinical and neurocognitive variables at baseline were associated with functioning (FAST total score) at two

years. Also, student *t*-test and ANOVAs, were used to explore associations, depending on the type of variables analysed. For the regression analyses we only entered variables that were significant in the bivariate analyses with psychosocial outcome. All the analyses were two-tailed with alpha set at $p < 0.05$.

All significant variables (demographic, neurocognitive and/or clinical at baseline) that were found to be associated with functioning at follow-up were introduced in a linear regression model, using the overall FAST score as dependent variable. Since neuropsychological tests are naturally correlated, we avoid correcting for multiplicity, which would increase the probability of type II error, and thus may overlook possibly interesting findings.

All data were analysed with the Statistic Package for Social Sciences (SPSS v.23 for Windows). All the analyses were two-tailed with alpha set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Baseline assessment

Baseline description of demographic, clinical and neuropsychological data is provided in Table 1. As shown in the table, the affective patients showed more manic symptoms (YMRS) ($t = -3.152$; $p = 0.009$). The two patient groups differed on negative symptoms (PANSS) ($t = 3.581$; $p < 0.001$); premorbid functioning (PAS) ($t = 2.015$; $p = 0.045$) and family history of psychiatric disorder ($t = 9.29$; $p = 0.01$) with the non-affective group showing the highest scores. A trend was detected regarding IQ ($P = 0.053$) and a better performance concerning executive function (interference task from Stroop test, in TMT-B, verbal fluency, Animal naming and WCST) were detected in the affective group. Regarding medication, lithium ($t = 28.62$; $p < 0.001$), anticonvulsants ($t = 8.27$; $p = 0.007$) and antidepressants ($t = 6.43$; $p = 0.02$) had been significantly more prescribed in the affective group.

3.2. Within and between group differences at follow-up

Regarding the longitudinal changes within the groups, in the non-affective group, we found significant differences regarding neuropsychological variables in verbal fluency (FAS) ($p < 0.001$) in all measures of verbal memory (CVLT) ($p < 0.05$) with the exception of recognition task, in set-shifting (WCST) ($p < 0.009$), and working memory (digits backwards) ($p = 0.002$), showing a global improvement from the baseline. For clinical variables we found differences in MADRS scores, YMRS, PANSS and FAST ($p < 0.001$), showing an improvement at follow-up in all measures with the exception of YMRS which remained unchanged.

In the affective group we found the same differences regarding clinical and functioning variables. Regarding neuropsychological measures differences in the affective group we found differences in animal naming ($p = 0.02$) and all measures of verbal memory (CVLT) ($p < 0.005$) with the exception of free-short-recall and recognition task. The neuropsychological measures show an improvement from baseline. See table 2.

After two-years follow-up we only found differences between the groups regarding depressive symptoms ($p < 0.001$) and in PANSS scores ($p = 0.004$), no differences regarding neuropsychological or functional outcomes were found. See Tables 1 and 2.

3.3. Association between clinical and functional aspects

Results from Pearson's correlation analyses indicated that the following baseline clinical variables were found to correlate with FAST total score at two years follow-up: YMRS scores ($r = 0.269$; $p < 0.001$); premorbid IQ ($r = -0.297$; $p > 0.001$), CVLT total score ($r = -0.265$; $p < 0.001$); free ($r = -2.04$; $p = 0.007$); and cued

Table 1
Demographic, clinical and pharmacological variables. Baseline.

Demographic and clinical variables	Affective (n = 50)		Comparison within groups		Non-affective (n = 142)		Within groups		Between groups baseline		Between groups 2 years	
	T1 Mean (SD)	T2 Mean (SD)	t	p	T1 Mean (SD)	T2 Mean (SD)	t	p	t	p	t	p
Age (years)	22.34 (6.31)				23.52 (5.76)				1,215	0.226		
Educational level (years)	12.35 (3.69)				12.31 (3.75)				-0.065	0.948		
MADRS	13.8 (12.75)	3.06 (4.09)	5,734	< 0.001	12.68 (9.31)	6.56 (6.53)	7,409	< 0.001	-0.659	0.572	4.373	< 0,001
YMRS	3.06 (5.05)	2.04 (4.65)	5,676	< 0.001	1.9 (4.13)	1.96 (3.63)	5,784	< 0.001	-3.152	0.009	-0.117	0.907
PANSS												
Positive symptoms	18.28 (8.88)	9.01 (3.77)	7,162	< 0.001	17.74 (7.93)	10.41 (4.08)	10,158	< 0.001	-0.401	0.689	2.207	0.031
Negative symptoms	15.08 (6.17)	11.35 (4.65)	3,776	< 0.001	19.75 (8.45)	15.03 (6.68)	6,711	< 0.001	3,581	< 0,001	4.237	< 0,001
General psychopathology	36.34 (13.68)	22.20 (7.88)	6,375	< 0.001	38.06 (13.63)	26.35 (8.75)	9,747	< 0.001	0.765	0.445	2.926	0.004
Total	69.7 (25.07)	42.55 (14.78)	6,835	< 0.001	75.54 (25.8)	51.78 (17.71)	10,399	< 0.001	1,387	0.167	3.574	0.001
FAST	24.6 (16.88)	17.02 (15.89)	2,624	0.012	28 (16.13)	20.95 (15.28)	4,451	< 0.001	1,263	0.208	1.548	0.123
PAS	38.47 (20.22)				45.83 (21.96)				2,015	0.045		
	N	%			N	%			χ ²	p		
Gender												
Male	30	60			99	69.7			1.58	0.224		
Employment situation									1.3	0.522		
Active	5	10			21	14.8						
Student	26	52			62	43.7						
Others	19	38			59	41.5						
Family history of psychiatric disorder	24	48			39	27.5			9.29	0.01		
Medications												
Lithium	11	22			1	0.7			28.62	< 0.001		
Anticonvulsants	9	18			7	4.9			8.27	0.007		
Antipsychotics	47	94			132	93			0.064	1,000		
Antidepressants	11	22			12	8.5			6.43	0.02		
Benzodiazepines	15	30			59	41.5			2.08	0.178		
Comorbidity Axis I	14	28			47	33.1			0.13	0.857		
Substance use												
Yes	12	24			26	18.3			3.71	0.156		
Marital status									3.79	0.284		
Single	42	84			131	92.3						
Married	4	8			5	3.5						
Divorced	0	0			1	0.7						
Cohabitation > 6 months	4	8			5	3.5						
Parental socio-economic status									1.81	0.876		
High	13	26			28	19.7						
Medium-High	6	12			17	12						
Medium	12	24			34	23.9						
Medium-Low	13	26			45	31.7						
Low	6	12			13	11.3						
Unknown	0	0			2	1.4						

($r = -0.265$; $p = 0.001$) short recall; free ($r = -0.210$; $p = 0.005$) and cued ($r = -0.254$; $p = 0.001$) delayed recall; recognition task ($r = -0.238$; $p = 0.002$); Stroop interference score ($r = -0.449$; $p = 0.015$); PANSS positive symptoms ($r = 0.391$; $p < 0.001$); PANSS negative symptoms ($r = 0.388$; $p < 0.001$); PANSS general symptoms ($r = 0.366$; $p < 0.001$); PANSS total score ($r = 0.235$; $p = 0.001$), MADRS ($r = 0.163$; $p = 0.024$) and FAS scores ($r = -0.191$; $p = 0.012$).

3.4. Predictors of outcome

The model which best explained the estimated variance in functioning at follow-up (41.4%) ($F = 15.194$, $R^2 = 0.41$, $p < 0.001$) was composed of total baseline PANSS score ($\beta = 0.557$, $t = 4.703$, $p < 0.001$), and total baseline FAS score ($\beta = -0.241$, $t = -2.039$, $p = 0.048$). Higher symptom severity and poorer performance on verbal fluency at baseline made a significant contribution to the presence of more psychosocial dysfunctions at two-years after a first episode psychosis in the whole sample.

Table 2
Comparison between and within groups in each cognitive domain.

	Affective (n = 50)				Non-affective (n = 142)				Within groups		Between groups baseline		Between groups 2 years	
	T1		T2		T1		T2		t	p	t	p	t	p
	T1	T2	t	p	T1	T2	t	p	t	p	t	p	t	p
Frontal executive function														
WCST														
Categories	5,08 (1,53)	5,32 (1,32)	-1	0,324	4,61 (1,92)	5,17 (1,56)	-3,19	0,002	-1,43	0,155	-0,04	0,969		
Perseverative errors	14,66 (9,30)	10,97 (9,31)	2,02	0,051	18,13 (13,58)	13,88 (12,70)	2,66	0,009	2,33	0,021	1,11	0,266		
SCWT														
Interference	5,67 (12,86)	8,67 (6,80)	-1,08	0,33	3,70 (15,17)	5,80 (11,87)	-0,43	0,678	-1,21	0,234	-0,93	0,362		
TMT														
Trail B	90,30 (44,31)	89,51 (50,52)	0,11	0,912	89,43 (48,39)	90,73 (50,28)	-0,29	0,766	-0,14	0,887	-0,08	0,937		
Attention/Concentration and mental tracking														
Subtest Digits (WAIS)														
Digits forward	8,44 (1,83)	7,96 (1,77)	1,85	0,071	8,42 (1,95)	8,22 (1,95)	1,23	0,222	-0,05	0,961	0,81	0,422		
Digits backward	5,46 (1,93)	5,89 (2,52)	-1,12	0,268	5,58 (1,77)	6,11 (2,17)	-3,21	0,002	0,39	0,694	0,54	0,592		
TMT														
Trail A	38,80 (23,48)	37,32 (19,14)	0,54	0,593	40,41 (20,59)	36,48 (20,71)	1,72	0,088	0,58	0,561	-0,24	0,813		
Estimated Premorbid IQ														
WAIS Vocabulary	97,20 (19,46)	98,66 (15,41)	-0,67	0,502	91,36 (13,41)	95,23 (13,48)	-4,24	< 0,001	-1,97	0,053	-1,12	0,264		
Verbal fluency														
FAS	30,92 (10,50)	31,90 (10,01)	-0,71	0,48	28,18 (9,68)	31,72 (10,98)	-4,36	< 0,001	-1,73	0,085	0,13	0,895		
Animal naming	17,58 (5,07)	19,18 (4,79)	-2,43	0,02	10,96 (4,21)	17,43 (4,87)	-0,91	0,364	-0,85	0,397	-1,45	0,149		
MSCEIT														
Managing emotions	93 (9,05)	92,39 (8,69)	0,48	0,635	92,77 (9,97)	89,20 (19,47)	1,81	0,075	-0,13	0,893	-1,04	0,299		
Verbal learning and Memory														
CVLT														
List A (total)	47,02 (11,11)	52,17 (14,94)	-2,96	0,005	47,24 (11,49)	51,50 (10,59)	-4,43	< 0,001	0,37	0,711	0,06	0,952		
Free short-recall	10,49 (3,58)	11,15 (4,11)	-1,33	0,191	9,79 (3,19)	10,99 (3,25)	-3,81	< 0,001	-0,89	0,372	-0,16	0,874		
Cued short-recall	10,65 (3,49)	12,38 (3,53)	-4,001	< 0,001	10,64 (3,06)	11,42 (3,31)	-2,49	0,014	-0,05	0,957	-1,08	0,281		
Free delayed-recall	10,54 (3,46)	11,90 (3,58)	-2,48	0,005	10,19 (3,35)	11,37 (3,17)	-3,92	< 0,001	-0,47	0,641	-0,72	0,475		
Cued delayed-recall	12,05 (3,75)	12,19 (3,56)	-3,64	0,001	11,38 (3,27)	11,61 (3,24)	-2,71	0,008	0,29	0,773	-0,96	0,336		
Recognition	14,58 (2,27)	14,55 (1,85)	0,06	0,952	14,25 (2,05)	14,41 (1,90)	-0,76	0,446	-0,54	0,586	-0,36	0,722		

4. Discussion

This study with a sample of first psychotic episodes has two main findings. First, at baseline, the affective group showed a better clinical profile regarding negative symptoms and better performance in executive functions compared to the non-affective group. At two years follow-up the non-affective group still showed more negative symptoms than the affective group in several clinical measures. However, no differences were found regarding neuropsychological performance at follow-up between both groups. The neurocognitive improvement after the resolution of a first manic episode has been already reported (Torres et al., 2014). Second, the study demonstrated that poor functional outcome at follow-up was predicted by reduced performance at baseline on tasks of verbal fluency in combination with higher symptom severity.

We observed a trend concerning baseline IQ differences between the groups favourable to patients with BD. According to the existing literature, premorbid IQ deficits are present among young people who will later develop schizophrenia (Woodberry et al., 2008). By contrast, premorbid deficits seem to be absent or reversed in bipolar disorder although the evidence is still equivocal (Trota et al., 2015). Two longitudinal studies showed that individuals with better cognitive functioning in childhood or adolescence had an increased risk for later bipolar disorder (Koenen et al., 2009). Probably, this lack of significance, in our sample, may have been due to low power as the affective group is composed of fewer subjects. The assessment of cognitive reserve usually includes the premorbid IQ, years of education and leisure activities as proxies. According to different studies, a higher cognitive reserve predicts a better clinical, cognitive and psychosocial outcome in bipolar patients (Amoretti et al., 2016; Anaya et al., 2016; de la Serna et al., 2013; Forcada et al., 2015; Grande et al., 2017). Moreover, a poorer premorbid adjustment together with socio-demographic factors were related to a generalized cognitive impairment and to a lower premorbid intellectual reserve in a study with a large sample size of first episode schizophrenia spectrum disorders (Cuesta et al., 2015b). Therefore, cognitive reserve may be a valuable construct to be considered in clinical interventions designed to prevent cognitive and functional impairment.

As expected, our study indicated that the two groups of patients differed on manic and negative symptoms, with higher scores of manic symptoms in the group of affective patients and more negative symptomatology present in the non-affective group at baseline. This finding is in accordance with previous studies that have described a positive relationship between the presence of negative symptomatology and cognitive deficits (Harvey, 2013; Penades et al., 2001), and a positive relationship between activation factor and a diagnosis of bipolar disorder in patients with a first psychotic episode. In our sample the non-affective patients showed more negative symptoms and a worse performance in executive functions. In early stages of schizophrenia, higher negative symptom severity is associated with worse daily functioning and poorer long-term outcomes (Hovington et al., 2012). Mezquida et al., (2017) found that negative symptoms severity at baseline were associated with negative severity at two-years follow-up (Mezquida et al., 2017). Negative symptoms have also been correlated with some biological factors as insulin-like growth factor 1 (Palomino et al., 2013)

Other differences at baseline were: the family history of psychiatric disorder which was more prevalent in the affective group, and medication that, as expected, indicated that the affective patients were more prone to receive anticonvulsants, lithium and antidepressants than the non-affective group.

Regarding functioning, unexpectedly, we did not find differences between the groups. At baseline, both groups presented moderate functional impairment that improved after two years when the patients were clinically more stable, suggesting that poor functioning may, in part, be explained by the severity of the illness (Del Rey-Mejias et al.,

2015). However, in spite of an overall clinical improvement, the two groups continued to present difficulties in terms of psychosocial functioning in line with previous reports (Arrasate et al., 2016b), Rosa et al., 2011). This aspect points to the severe morbidity and dysfunction associated with these disorders.

In the current study, a better premorbid adjustment was observed in the affective group compared with the non-affective one. Similarly the study by Cannon et al. (1997), who studied premorbid adjustment in schizophrenia, bipolar disorder and healthy controls, patients with schizophrenia had significantly poorer premorbid adjustment childhood and adolescence than controls, being impaired in both sociability and adjustment to school. Bipolar patients also showed poorer sociability than controls, though to a lesser degree than the patients with schizophrenia, and they did not differ from controls in their school functioning. However, in the largest study regarding premorbid adjustment and bipolar disorder which was based on 344 bipolar cases and 137 controls, bipolar patients showed consistently better PAS scores than the control group across various life periods and domain subscales highlighting an aspect of disparity rather than overlap between schizophrenia and bipolar disorder (Rietschel et al., 2009)

The results suggest that poor outcome at follow-up was predicted by reduced performance in verbal fluency assessed by the FAS. Phonological verbal fluency requires the generation of words from a letter cue, this task involves high requirements on executive functions. These results are in line with the existing literature. In the longest follow-up study of ultra-high risk for psychosis (Lin et al., 2011), poor functional outcome was associated with reduced performance at baseline of verbal fluency, among others, such as verbal memory and processing speed. In one of the few studies investigating neuropsychological function in patients with a first affective episode with psychotic symptoms an isolated impairment in semantic verbal fluency was found (Kravariti et al., 2009).

According to another study comparing schizophrenic and bipolar patients versus healthy controls, both patient groups showed increased activation in the anterior cingulate, left dorsolateral prefrontal cortex and right putamen during the verbal fluency task. Particularly, the magnitude of activation was greatest in patients with schizophrenia, suggesting that verbal fluency shows strong potential as a diagnostic marker for schizophrenia, which is distinct from bipolar disorder (Costafreda et al., 2011).

Previous literature suggested that verbal fluency impairment occurs at an early stage of the disorder and seems to get worse as the mood episodes recur (Lee et al., 2014). However, in a meta-analysis recently published they did not find any correlation between verbal fluency and the average illness duration or number of mood episodes, suggesting that the deficit occurs at a fairly early stage of bipolar disorder and remains stable over age (Raucher-Chene et al., 2017). This would be consistent with the neurodevelopmental hypothesis of bipolar disorder (Bora, 2015).

This study has several strengths. First, the sample recruited can be considered representative of Spanish psychiatric admissions for acute psychosis with in a first episode. Second, the sample is large enough to ensure the generalizability of the results. Third, the diagnostic assessment was performed with a very comprehensive protocol with strict inclusion and exclusion criteria and confirmed at two years. Fourth, the broad neuropsychological battery used in the assessments allowed us to obtain a very comprehensive cognitive profile of patients.

Some limitations should be noted. On one hand, the study participants maintained their usual treatment and drug treatment was not controlled but collected for the analyses (Balanza-Martinez et al., 2010; Dias et al., 2012). This aspect could limit the evaluation of some variables, nonetheless it provides a global picture of the usual treatment and outcome of these patients. On the other hand, the patient groups were not homogeneous, the non-affective group being much larger than the affective FEP group. Both groups included several diagnostic categories.

In recent studies, cognitive clusters were associated with symptom and functional outcome, suggesting that measurement of cognition at entry to treatment may be useful for prognosis and treatment (Uren et al, 2017). In a shorter follow-up (12 months) the authors found a marked impact on psychosocial functioning at illness onset, being cognitive deficits the most accurate longitudinal predictors of psychosocial problems and functional recovery in the early course of psychosis (Stouten et al, 2014).

The current data support the idea that affective and non-affective patients show some differences in clinical aspects, premorbid adjustment and cognitive function, particularly executive measures such as verbal fluency, which may influence global functioning at follow-up. In the first study examining the predictive value of neurocognitive deficits, in bipolar disorder, the authors also report that selective neurocognitive deficits were predictive of long-term functionality (Jaeger and Vieta, 2007).

Our research highlights the relationship between neurocognitive impairment and clinical stability with functional outcome. Early detection of cognitive dysfunction and the assessment of the impact of these changes on the overall performance will provide direct implication for targeted neurocognitive remediation and psychoeducative interventions taking into consideration the different stages of affective and non-affective psychoses (Arango et al., 2017; Macneil et al., 2012; Reinares et al., 2014).

Acknowledgements

The authors thank the support of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PI12/00912, PI15/00283, PI15/00330, PI08/1161, PI11/02252, PI08/1026, PI11/02831, PI14/01621, PI14/02069, PI12/00912) integrated into the Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); CIBERSAM; and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2017 SGR 1365) and Madrid Regional Government (S2010/BMD-2422 AGES), the Health Department of the Government of Navarra (87/2014) and the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya.

References

- Amoretti, S., Bernardo, M., Bonnin, C.M., Bioque, M., Cabrera, B., Mezquida, G., Sole, B., Vieta, E., Torrent, C., 2016. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26 (10), 1638–1648.
- Anaya, C., Torrent, C., Caballero, F.F., Vieta, E., Bonnin, C.M., Ayuso-Mateos, J.L., 2016. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr. Scand.* 133 (5), 386–398.
- Arango, C., Bernardo, M., Bonet, P., Cabrera, A., Crespo-Facorro, B., Cuesta, M.J., Gonzalez, N., Parrabera, S., Sanjuan, J., Serrano, A., Vieta, E., Lennox, B.R., Melau, M., 2017. When the healthcare does not follow the evidence: the case of the lack of early intervention programs for psychosis in Spain. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* 10 (2), 78–86.
- Arango, C., Rapado-Castro, M., Reig, S., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., Otero, S., Baeza, I., Moreno, C., Graell, M., Janssen, J., Parellada, M., Moreno, D., Bargallo, N., Desco, M., 2012. Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 69 (1), 16–26.
- Arrasate, M., Gonzalez-Ortega, I., Alberich, S., Gutierrez, M., Martinez-Cengotitabengoa, M., Mosquera, F., Cruz, N., Gonzalez-Torres, M.A., Henry, C., Gonzalez-Pinto, A., 2014. Affective dimensions as a diagnostic tool for bipolar disorder in first psychotic episodes. *Eur. Psychiatry* 29 (7), 424–430.
- Arrasate, M., Gonzalez-Ortega, I., Garcia-Alocen, A., Alberich, S., Zorrilla, I., Gonzalez-Pinto, A., 2016a. Prognostic value of affective symptoms in first-admission psychotic patients. *Int. J. Mol. Sci.* 17 (7), E1039.
- Arrasate, M., Gonzalez-Ortega, I., Garcia-Alocen, A., Alberich, S., Zorrilla, I., Gonzalez-Pinto, A., 2016b. Prognostic value of affective symptoms in first-admission psychotic patients. *Int. J. Mol. Sci.* 17 (7) ijm17071039.
- Balanza-Martinez, V., Selva, G., Martinez-Aran, A., Prickaerts, J., Salazar, J., Gonzalez-Pinto, A., Vieta, E., Tabares-Seisdedos, R., 2010. Neurocognition in bipolar disorders—a closer look at comorbidities and medications. *Eur. J. Pharmacol.* 626 (1), 87–96.
- Bernardo, M., Bioque, M., Parellada, M., Saiz, R.J., Cuesta, M.J., Llerena, A., Sanjuan, J., Castro-Fornieles, J., Arango, C., Cabrera, B., 2013. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* 6 (1), 4–16.
- Bora, E., 2015. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25 (2), 158–168.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009. Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatry Scand* 120 (4), 253–264.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R.M., Poulton, R., 2002. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch. Gen. Psychiatry* 59 (5), 449–456.
- Cannon, M., Jones, P., Gilvarry, C., Rifkin, L., McKenzie, K., Foerster, A., Murray, R.M., 1997. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am. J. Psychiatry* 154 (11), 1544–1550.
- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banus, S., Salameró, M., 2002. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med. Clin. (Barc.)* 119 (10), 366–371.
- Costafreda, S.G., Fu, C.H., Picchioni, M., Touloupoulou, T., McDonald, C., Kravariti, E., Walshe, M., Prata, D., Murray, R.M., McGuire, P.K., 2011. Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 11 (18) 18–11. doi:http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-11-18
- Craddock, N., Owen, M.J., 2010. Data and clinical utility should be the drivers of changes to psychiatric classification. *Br. J. Psychiatry* 197 (2), 158–159.
- Cuesta, M.J., Sanchez-Torres, A.M., Cabrera, B., Bioque, M., Merchan-Naranjo, J., Corripio, I., Gonzalez-Pinto, A., Lobo, A., Bombin, I., de la Serna, E., Sanjuan, J., Parellada, M., Saiz-Ruiz, J., Bernardo, M., 2015a. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophr. Res.* 164 (1–3), 65–73.
- Cuesta, M.J., Sanchez-Torres, A.M., Cabrera, B., Bioque, M., Merchan-Naranjo, J., Corripio, I., Gonzalez-Pinto, A., Lobo, A., Bombin, I., de la Serna, E., Sanjuan, J., Parellada, M., Saiz-Ruiz, J., Bernardo, M., 2015b. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophr. Res.* 164 (1–3), 65–73.
- de la Serna, E., Andres-Perpina, S., Puig, O., Baeza, I., Bombin, I., Bartres-Faz, D., Arango, C., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Mayoral, M., Graell, M., Otero, S., Guardia, J., Castro-Fornieles, J., 2013. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143 (1), 125–131.
- Del Rey-Mejias, A., Fraguas, D., Diaz-Caneja, C.M., Pina-Camacho, L., Castro-Fornieles, J., Baeza, I., Espiego, A., Merchan-Naranjo, J., Gonzalez-Pinto, A., de la Serna, E., Paya, B., Graell, M., Arango, C., Parellada, M., 2015. Functional deterioration from the premorbid period to 2 years after the first episode of psychosis in early-onset psychosis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 24 (12), 1447–1459.
- Demjaha, A., MacCabe, J.H., Murray, R.M., 2012. How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Bull.* 38 (2), 209–214.
- Depp, C.A., Mausbach, B.T., Harmell, A.L., Savla, G.N., Bowie, C.R., Harvey, P.D., Patterson, T.L., 2012. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar. Disord.* 14 (3), 217–226.
- Dias, V.V., Balanza-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M.G., Moreno, R.A., Figueira, M.L., Machado-Vieira, R., Vieta, E., 2012. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr. Scand.* 126 (5), 315–331.
- Fett, A.K., Viechtbauer, W., Dominguez, M.D., Penn, D.L., van, O.J., Krabbendam, L., 2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35 (3), 573–588.
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartres-Faz, D., Portella, M.J., 2015. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25 (2), 214–222.
- Gonzalez-Ortega, I., de, L.M.V., Echeburua, E., Mezo, M., Besga, A., Ruiz de, A.S., Gonzalez-Pinto, A., Gutierrez, M., Zorrilla, I., Gonzalez-Pinto, A., 2013. Working memory as a predictor of negative symptoms and functional outcome in first episode psychosis. *Psychiatry Res.* 206 (1), 8–16.
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., Vieta, E., 2016. Bipolar disorder. *Lancet* 387 (10027), 1561–1572.
- Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Sole, B., Jimenez, E., Torrent, C., Bonnin, C.M., Varo, C., Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Valls, E., Morilla, I., Carvalho, A.F., Ayuso-Mateos, J.L., Vieta, E., Martinez-Aran, A., 2017. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J. Affect. Disord* 208 (621–627), 621–627. http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.012. Epub@2016 Oct 18.
- Harvey, P.D., 2013. Assessment of everyday functioning in schizophrenia: implications for treatments aimed at negative symptoms. *Schizophr. Res.* 150 (2–3), 353–355.
- Hibar, D.P., Westlye, L.T., Doan, N.T., Jahanshad, N., Cheung, J.W., Ching, C.R.K., Versace, A., Bilderbeck, A.C., Uhlmann, A., Mwangi, B., Kramer, B., Oers, B., Hartberg, C.B., Abe, C., Dima, D., Grotegerd, D., Sprooten, E., Boen, E., Jimenez, E., Howells, F.M., Delvecchio, G., Temmingh, H., Starke, J., Almeida, J.R.C., Goikolea, J.M., Houenou, J., Beard, L.M., Rauer, L., Abramovic, L., Bonnin, M., Ponteduro, M.F., Keil, M., Rive, M.M., Yao, N., Yalin, N., Najt, P., Rosa, P.G., Redlich, R., Trost, S., Hagenaars, S., Fears, S.C., Alonso-Lana, S., van Erp, T.G.M., Nickson, T., Chaim-Avancini, T.M., Meier, T.B., Elvsashagen, T., Haukvik, U.K., Lee, W.H., Schene, A.H., Lloyd, A.J., Young, A.H., Nugent, A., Dale, A.M., Pfennig, A., McIntosh, A.M., Laffer, B., Baune, B.T., Ekman, C.J., Zarate, C.A., Bearden, C.E., Henry, C., Simhandl, C., McDonald, C., Bourne, C., Stein, D.J., Wolf, D.H., Cannon, D.M., Glahn, D.C.,

- Veltman, D.J., Pomarol-Clotet, E., Vieta, E., Canales-Rodriguez, E.J., Nery, F.G., Duran, F.L.S., Busatto, G.F., Roberts, G., Pearlson, G.D., Goodwin, G.M., Kugel, H., Whalley, H.C., Ruhe, H.G., Soares, J.C., Fullerton, J.M., Rybakowski, J.K., Savitz, J., Chaim, M.T., Fatjo-Vilas, M., Soeiro-de-Souza, M.G., Boks, M.P., Zanetti, M.V., Otaduy, M.C.G., Schaufelberger, M.S., Alda, M., Ingvar, M., Phillips, M.L., Kempton, M.J., Bauer, M., Landen, M., Lawrence, N.S., van Haren, N.E.M., Horn, N.R., Freimer, N.B., Gruber, O., Schofield, P.R., Mitchell, P.B., Kahn, R.S., Lenroot, R., Machado-Vieira, R., Ophoff, R.A., Sarro, S., Frangou, S., Satterthwaite, T.D., Hajek, T., Dannlowski, U., Malt, U.F., Arolt, V., Gattaz, W.F., Drevets, W.C., Caseras, X., Agartz, I., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., 2017. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol. Psychiatry* 23, 932–942.
- Hovington, C.L., Bodnar, M., Joobar, R., Malla, A.K., Lepage, M., 2012. Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 12 (224). <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-12-224>. 224-12.
- Howes, O.D., Murray, R.M., 2014. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 383 (9929), 1677–1687.
- Jaeger, J., Vieta, E., 2007. Functional outcome and disability in bipolar disorders: ongoing research and future directions. *Bipolar. Disord.* 9 (1–2), 1–2.
- Kay, S.R., Fiszbain, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276.
- Knochel, C., Stablein, M., Prvulovic, D., Ghinea, D., Wenzler, S., Pantel, J., Alves, G., Linden, D.E., Harrison, O., Carvalho, A., Reif, A., Oertel-Knochel, V., 2016. Shared and distinct gray matter abnormalities in schizophrenia, schizophrenia relatives and bipolar disorder in association with cognitive impairment. *Schizophr. Res.* 171 (1–3), 140–148.
- Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., Martin, L.T., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., Caspi, A., 2009. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 166 (1), 50–57.
- Kohler, C.G., Walker, J.B., Martin, E.A., Healey, K.M., Moberg, P.J., 2010. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr. Bull.* 36 (5), 1009–1019.
- Kravariti, E., Morgan, K., Fearon, P., Zanelli, J.W., Lappin, J.M., Dazzan, P., Morgan, C., Doody, G.A., Harrison, G., Jones, P.B., Murray, R.M., Reichenberg, A., 2009. Neuropsychological functioning in first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 195 (4), 336–345.
- Kumar, C.T., Frangou, S., 2010. Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 1 (3), 85–93.
- Lee, R.S., Hermens, D.F., Scott, J., Redoblado-Hodge, M.A., Naismith, S.L., Lagopoulos, J., Griffiths, K.R., Porter, M.A., Hickie, I.B., 2014. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *J. Psychiatry Res.* 57 (1–11), 1–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.06.019>. Epub@2014 Jun 30.
- Lewandowski, K.E., Cohen, B.M., Ongur, D., 2011. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol. Med.* 41 (2), 225–241.
- Lin, A., Wood, S.J., Nelson, B., Brewer, W.J., Spiiotacopoulos, D., Bruxner, A., Broussard, C., Pantelis, C., Yung, A.R., 2011. Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 132 (1), 1–7.
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Re, R., Badia, X., Baro, E., 2002. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Med. Clin. (Barc.)* 118 (13), 493–499.
- MacCabe, J.H., Lambie, M.P., Nattangius, S., Torrang, A., Bjork, C., Sham, P.C., David, A.S., Murray, R.M., Hultman, C.M., 2008. Scholastic achievement at age 16 and risk of schizophrenia and other psychoses: a national cohort study. *Psychol. Med.* 38 (8), 1133–1140.
- Macneil, C.A., Hasty, M., Cotton, S., Berk, M., Hallam, K., Kader, L., McGorry, P., Conus, P., 2012. Can a targeted psychological intervention be effective for young people following a first manic episode? Results from an 18-month pilot study. *Early Interv. Psychiatry* 6 (4), 380–388.
- Mezquida, G., Cabrera, B., Bioque, M., Amoretti, S., Lobo, A., Gonzalez-Pinto, A., Espiiego, A., Corripio, I., Vieta, E., Castro-Fornieles, J., Berge, D., Escarti, M.J., Ibanez, A., Penades, R., Sanchez-Torres, A.M., Bernardo, M., 2017. The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: a prospective two-year follow-up study. *Schizophr. Res.* 189 (84–90), 84–90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.047>. Epub@2017 Feb 6.
- Millan, M.J., Agid, Y., Brune, M., Bullmore, E.T., Carter, C.S., Clayton, N.S., Connor, R., Davis, S., Deakin, B., DeRubeis, R.J., Dubois, B., Geyer, M.A., Goodwin, G.M., Gorwood, P., Jay, T.M., Joels, M., Mansuy, I.M., Meyer-Lindenberg, A., Murphy, D., Rolls, E., Saletu, B., Spedding, M., Sweeney, J., Whittington, M., Young, L.J., 2012. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 11 (2), 141–168.
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134 (382–389), 382–389.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Freese III, F.J., Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S., Marder, S.R., 2008. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* 165 (2), 203–213.
- Palomino, A., Gonzalez-Pinto, A., Martinez-Cengotitabengoa, M., Ruiz de, A.S., Alberich, S., Mosquera, F., Matute, C., 2013. Relationship between negative symptoms and plasma levels of insulin-like growth factor 1 in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 44 (29–33), 29–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpb.2013.01.008>. Epub@2013 Jan 18.
- Penades, R., Garcia-Rizo, C., Bioque, M., Gonzalez-Rodriguez, A., Cabrera, B., Mezquida, G., Bernardo, M., 2015. The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia. *Schizophr. Res. Cogn.* 2 (4), 172–178.
- Penades, R., Gasto, C., Boget, T., Catalan, R., Salamero, M., 2001. Deficit in schizophrenia: the relationship between negative symptoms and neurocognition. *Compr. Psychiatry* 42 (1), 64–69.
- Peralta, V., Cuesta, M.J., 1994. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 53 (1), 31–40.
- Raucher-Chene, D., Achim, A.M., Kaladjian, A., Besche-Richard, C., 2017. Verbal fluency in bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 207 (359–366), 359–366. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.039>. Epub@2016 Oct 5.
- Reinares, M., Sanchez-Moreno, J., Fountoulakis, K.N., 2014. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J. Affect. Disord.* 156 (46–55), 46–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.017>. Epub@2013 Dec 25.
- Rietschel, M., Georgi, A., Schmael, C., Schirmbeck, F., Strohmaier, J., Boesschenz, K.V., Schwarz, M., Nothen, M.M., Schulze, T.G., 2009. Premorbid adjustment: a phenotype highlighting a distinction rather than an overlap between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 110 (1–3), 33–39.
- Rosa, A.R., Gonzalez-Ortega, I., Gonzalez-Pinto, A., Echeburua, E., Comes, M., Martinez-Aran, A., Ugarte, A., Fernandez, M., Vieta, E., 2012. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scand.* 125 (4), 335–341.
- Rosa, A.R., Reinares, M., Amann, B., Popovic, D., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Bonnin, C.M., Sole, B., Valenti, M., Salamero, M., Kapczinski, F., Vieta, E., 2011a. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar. Disord.* 13 (7–8), 679–686.
- Rosa, A.R., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van, R.W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3 (5), 5.
- Rosa, A.R., Reinares, M., Amann, B., Popovic, D., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Bonnin, C.M., Sole, B., Valenti, M., Salamero, M., Kapczinski, F., Vieta, E., 2011b. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord.* 13 (7–8), 679–686.
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D.R., Dickinson, D., 2013. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr. Res.* 150 (1), 42–50.
- Sepede, G., De, B.D., Campanella, D., Perrucci, M.G., Ferretti, A., Salerno, R.M., Di, G.M., Romani, G.L., Gambi, F., 2015. Neural correlates of negative emotion processing in bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 60 (1–10), 1–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpb.2015.01.016>. Epub@2015 Feb 7.
- Sepede, G., De, B.D., Campanella, D., Perrucci, M.G., Ferretti, A., Serroni, N., Moschetta, F.S., Del, G.C., Salerno, R.M., Ferro, F.M., Di, G.M., Onofri, M., Romani, G.L., Gambi, F., 2012. Impaired sustained attention in euthymic bipolar disorder patients and non-affected relatives: an fMRI study. *Bipolar. Disord.* 14 (7), 764–779.
- Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J.R., Goodwin, G., Frangou, S., 2009. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int. Rev. Psychiatry* 21 (4), 336–356.
- Tabares-Seisdedos, R., Mata, I., Escamez, T., Vieta, E., Lodez-Ilundain, J.M., Salazar, J., Selva, G., Balanza, V., Rubio, C., Martinez-Aran, A., Valdes-Sanchez, L., Gejjo-Barrientos, E., Martinez, S., 2008. Evidence for association between structural variants in lissencephaly-related genes and executive deficits in schizophrenia or bipolar patients from a Spanish isolate population. *Psychiatry Genet.* 18 (6), 313–317.
- Torres, I.J., Kozicky, J., Popuri, S., Bond, D.J., Honer, W.G., Lam, R.W., Yatham, L.N., 2014. 12-month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar. Disord.* 16 (2), 159–171.
- Trotta, A., Murray, R.M., MacCabe, J.H., 2015. Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 45 (2), 381–394.
- Woodberry, K.A., Giuliano, A.J., Seidman, L.J., 2008. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry* 165 (5), 579–587.
- Yen, C.F., Cheng, C.P., Huang, C.F., Ko, C.H., Yen, J.Y., Chang, Y.P., Chen, C.S., 2009. Relationship between psychosocial adjustment and executive function in patients with bipolar disorder and schizophrenia in remission: the mediating and moderating effects of insight. *Bipolar. Disord.* 11 (2), 190–197.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133 (429–35), 429–435.
- Zhao, Q., Ma, Y.T., Lui, S.S., Liu, W.H., Xu, T., Yu, X., Tan, S.P., Wang, Z.R., Qu, M., Wang, Y., Huang, J., Cheung, E.F., Dazzan, P., Chan, R.C., 2013. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 43 (72–78), 72–78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpb.2012.12.006>. Epub@2012 Dec 22.

Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis


Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, Parellada M, Corripio I, Vieta E, de la Serna E, Butjosa A, Contreras F, Sarró S, Penadés R, Sánchez-Torres AM, Cuesta M, Bernardo M. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis.

Objective: Cognitive reserve (CR) refers to the brain's capacity to cope with pathology in order to minimize the symptoms. CR is associated with different outcomes in severe mental illness. This study aimed to analyze the impact of CR according to the diagnosis of first-episode affective or non-affective psychosis (FEP).

Method: A total of 247 FEP patients (211 non-affective and 36 affective) and 205 healthy controls were enrolled. To assess CR, common proxies have been integrated (premorbid IQ; education–occupation; leisure activities). The groups were divided into high and low CR.

Results: In non-affective patients, those with high CR were older, had higher socioeconomic status (SES), shorter duration of untreated psychosis, and a later age of onset. They also showed greater performance in most cognitive domains. In affective patients, those with a greater CR showed a higher SES, better functioning, and greater verbal memory performance.

Conclusion: CR plays a differential role in the outcome of psychoses according to the diagnosis. Specifically, in order to address the needs of non-affective patients with low CR, cognitive rehabilitation treatments will need to be 'enriched' by adding pro-cognitive pharmacological agents or using more sophisticated approaches. However, a functional remediation therapy may be of choice for those with an affective psychosis and low CR.

S. Amoretti^{1,2}, B. Cabrera^{1,2},
C. Torrent^{2,3,4}, G. Mezquida^{1,2},
A. Lobo^{2,5}, A. González-Pinto^{2,6,7},
M. Parellada^{2,8}, I. Corripio^{2,9},
E. Vieta^{2,3,4}, E. de la Serna^{2,10},
A. Butjosa^{2,11,12}, F. Contreras^{2,13},
S. Sarró^{2,14,15,16,17},
R. Penadés^{1,2,3}, A. M. Sánchez-Torres^{18,19},
M. Bernardo^{1,2,3} , PEPsGroup*

Significant outcomes

- A higher CR can result in a higher level of cognitive performance in patients with a first-episode of psychosis (FEP).
- In non-affective psychosis, CR level had an impact on cognitive outcomes at 2-year follow-up. Specifically, 11% of verbal memory score, 14% of attention, and 23% of working memory significantly increased from baseline to 2-year follow-up in the high CR group with minimal improvement in the low CR group.
- In affective psychosis, those with high CR presented a better functioning and better verbal memory performance.

Limitations

- The difference in the sample size between diagnoses (non-affective vs. affective). However, it was a naturalistic and longitudinal study, and the sample had been well characterized.
- There is no validated instrument for measuring CR. In the study the three proxies that are most often applied in the literature have been used.
- The diagnosis of first-episode psychosis is frequently modified during the course of the illness. However, to ensure diagnostic stability, this was determined at 2-year follow-up visit.

¹Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Hospital Clinic of Barcelona, Neuroscience Institute, University of Barcelona, ²Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), ³August Pi I Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), ⁴Barcelona Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, ⁵Department of Medicine and Psychiatry, Zaragoza University, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, ⁶Araba University Hospital, Bioaraba Research Institute, ⁷University of the Basque Country (UPV-EHU), Vitoria, ⁸Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, ⁹Department of Psychiatry, Institut d'Investigació Biomèdica-Sant Pau (IIB-SANT PAU), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), ¹⁰Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Hospital Clinic of Barcelona, ¹¹Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, SantBoi de Llobregat, Barcelona, ¹²Fundació Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, ¹³Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, ¹⁴FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain, ¹⁵Neuroscience Research Australia, ¹⁶School of Medical Sciences, University of New South Wales, ¹⁷ARC Centre of Excellence in Cognition and its Disorders, Sydney, NSW, Australia, ¹⁸Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, and ¹⁹IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain

Key words: cognition; first episode; cognitive remediation; neuropsychology; cognitive reserve

Miquel Bernardo, Department of Psychiatry and Psychology. Clinical Institute of Neuroscience. Hospital Clinic of Barcelona, Villarroel, 170. 08036 Barcelona, Spain. E-mail: bernardo@clinic.ub.es

*PEPsGroup authors are included in Appendix 1.

Accepted for publication July 25, 2018

Introduction

The concept of cognitive reserve (CR) has been defined as the ability of a brain to cope with brain pathology in order to minimize symptoms (1). Therefore, CR refers to the capacity to make flexible and efficient use of cognitive networks and can become a skill set that allows some people to actively offset the effects of the disease (2).

At the beginning, the concept of CR was developed in the context of aging and dementia. In chronic neurodegenerative conditions such as Alzheimer's disease, human immunodeficiency virus (HIV) or multiple sclerosis, it has been widely studied (3–5). Some questionnaires were created to measure the cognitive reserve of patients with dementia and of the general population, including the 'cognitive reserve questionnaire' (6), 'CR Index questionnaire' (CRIq) (7) and 'Cognitive Reserve Scale' (8). In the field of mental disorder the concept of CR has not been accurately defined and has been characterized by different variables. In recent studies, a CR score is obtained based on the following variables: estimated premorbid IQ, educational level and occupational attainment and leisure activities (9–13). The existing literature demonstrates that the three components of CR are necessary. In dementia, it has been established that enriching environments promote neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus (14). Thus, leisure activities provide a continuous mental exercise and stimulation that are fundamental to continue developing and maintaining the cognitive reserve. Another study found that CR behaved as a mediator of working memory; premorbid IQ, one of the components of CR, alone was not enough to mediate capacity (13). Therefore, as de la Serna et al. mentioned (12),

while IQ, academic–occupational level and leisure activities are usually studied separately in terms of their relation to CR, taken together, they could reflect the compensation capacity of patients and have a strong influence on clinical and neuropsychological outcomes.

Genetic disposition and environmental exposure play important roles (15,16) in the development of several mental illnesses, but there is increasing evidence to show that the CR may be a resilience factor in at least some psychiatric disorders (17). The evidence suggests that higher CR is associated with a later onset of psychosis and a greater illness insight, which would lead to improved treatment adherence and translate into a better recovery (18,19). Studies carried out to date have shown that CR is a positive moderator of the impact of psychosis on clinical, functional and cognitive outcomes (9–13, 17–20). However, there are few studies about CR and mental disorder. In the field of schizophrenia, the CR was able to predict clinical, functional, and neurocognitive performance (12,13). In the case of bipolar disorder, CR has been associated with a better psychosocial and cognitive functioning (9, 10, 20).

The differences in premorbid adjustment, clinical, functional, and cognitive course between affective and non-affective psychosis are well known. In general, subjects with an affective disorder have a better premorbid IQ than the schizophrenia-spectrum disorders (21). Both disorders seem to suffer a deficit in cognitive function but the magnitude of the impairment is greater in schizophrenia than in bipolar disorder (22). It has been shown that cognition can be considered a predictor of patients' outcome (23) and that a poor premorbid functioning is associated with worse clinical and psychosocial functioning in

patients with a FEP (24). Thus, it is expected that there are differences between affective and non-affective psychotic disorders in terms of cognitive reserve.

Nevertheless, there are no studies analyzing whether there are differences in cognitive reserve between these disorders (non-affective vs. affective psychosis) and their impact on the outcomes (clinical, functional, and cognitive). If we could have this information, it would be possible to propose specific interventions increasing cognitive reserve and, therefore, improving patient recovery.

Aims of the study

The aim of this study was to analyze the role of CR according to diagnosis (non-affective psychosis vs. affective psychosis) in a FEP sample and to investigate the impact of the CR levels on the outcomes (clinical, functional, and neurocognitive measures). This research can allow us to obtain a better understanding of the heterogeneous profile of psychotic disorders and to define personalized interventions.

Material and methods

Sample

The sample of this study came from a multicenter, naturalistic, and longitudinal project 'Phenotype-genotype interaction. Application of a predictive model in first psychotic episodes' (PEPs Project) (24). A total of 247 first-episode psychosis (FEP) and 205 healthy controls (HC) were recruited from 16 centers located throughout the Spanish territory. For this study we included only the subjects who had all the information needed to calculate the cognitive reserve (see Assessments – Cognitive Reserve Assessment).

The inclusion criteria for patients were as follows: (i) aged between 18 and 35 years old at the time of first evaluation; (ii) the presence of psychotic symptoms of less than twelve month duration; (iii) speak Spanish correctly and (iv) signed informed consent. Exclusion criteria were as follows: (i) mental retardation according to DSM-IV criteria; (ii) history of head trauma with loss of consciousness and organic disease with mental repercussions.

The patients matched with HC age ($\pm 10\%$), gender and parental socioeconomic status (± 1 level). The exclusion criteria for controls were the same as for the patients, yet also included the presence of a current or past psychotic disorder, major depression, or other serious psychiatric illnesses

(e.g., bipolar disorder) and having a first-degree relative with psychotic disorder history.

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice and the Hospital Clinic Ethics and Research Board.

All participants provided written informed consent prior to their inclusion in the study.

Assessments

Clinical and sociodemographic assessment. Clinical and sociodemographic data were systematically obtained for all participants and included the following: age, gender, education, and parental socioeconomic status (SES) determined using Hollingshead's Two-Factor Index of Social Position (26). The pharmacological treatment was measured by chlorpromazine equivalents (CPZE) following the international consensus (27) and the duration of untreated psychosis (DUP) was calculated as the number of days elapsed between the first manifestations of psychotic symptoms and the initiation of adequate treatment for psychosis. The drug misuse habits were also collected using an adapted version of the European Adaptation of a Multidimensional Assessment Instrument for Drug and Alcohol Dependence scale (28).

Diagnoses were determined with the Structured Clinical Interview for DSM (SCID-I-II) (29,30) according to DSM-IV criteria. To ensure diagnostic stability, the diagnoses of the patients who completed the study were determined based on information gathered at 2-year follow-up visit.

A psychopathological assessment was carried out with the Spanish validated versions of the following four scales: the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (31,32), the Young Mania Rating Scale (YMRS) (33,34), the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (35,36), and the Clinical Global Impression Scale (CGI) (37). On each scale, the items were summed to obtain a total score. Higher scores indicate greater severity.

Functional assessment. The overall functional outcome was assessed by means of the Functioning Assessment Short Test (FAST) (38) and The Global Assessment of Functioning (GAF) (39). The FAST is a scale used to evaluate six functional domains (autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships and leisure time). Higher scores indicate worse functioning. The GAF is a scale designed to assess the severity of symptoms and

the level of functioning. Higher scores correspond to better functioning.

The Premorbid Adjustment Scale (PAS) (40) was applied to assess premorbid adjustment retrospectively. Only childhood and early adolescence life periods have been taken into account as they are the two periods answered by all the participants. Higher scores on the test indicate worse premorbid adjustment.

Neuropsychological assessment. The neuropsychological assessment was made in the second month of evaluation to ensure the psychopathologic stability of patients and was repeated in the 2-year follow-up visit.

The premorbid IQ was estimated using the vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) for adults (41). Sustained attention was tested with the Continuous Performance Test-II (CPT-II) (42), version 5, corrected by age and educational level. Working memory was assessed by the Digit Span Subtest and the Letter-Number Sequencing Subtest of the WAIS-III. The executive functions were evaluated using the Wisconsin Card Sorting Test (43), corrected by age and educational level. To assess verbal memory, Verbal Learning Test Spain Complutense for adults (TAVEC) (44) was used. Inter-rater reliability of neuropsychological tests was undergone in the tests liable to present inter-rater variability (“Vocabulary of the WAIS-III” and “WCST”).

A global cognition score was derived from the mean of the aforementioned cognitive domains. Higher scores correspond to better performance in all cognitive domains except for attention.

Cognitive reserve assessment. To assess cognitive reserve we have used the three most commonly proposed proxy indicators of CR which include the following: the premorbid IQ that was calculated with the vocabulary subtest of the WAIS-III; ‘education-occupation’ which was assessed taking into account the number of years of obligatory education that subjects had completed as well as parents’ educational level; and the lifetime school performance and lifetime participation in leisure, social, and physical activities. The last proxy was assessed by PAS scale (scholastic performance) and by asking about involvement in social activities, ability to perform physical activities and enjoyment of hobbies. Higher scores correspond to better performance.

To summarize the information of the three main proxies of CR, a principal components analysis (PCA) was performed to create a “composite CR score” for each subject.

Statistical analysis

Data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 18. Descriptive analyses were conducted using chi-square for categorical variables and Student’s *t*-test for continuous variables. Group differences were examined using unpaired *t*-tests for normally distributed variables, or using Mann–Whitney *U*-tests for non-normal data. When comparing groups on clinical, sociodemographic and neuropsychological variables, analysis of variance (ANOVAS) and analysis of covariance (ANCOVAS) were used to show overall differences between groups.

Inter-rater reliability of neuropsychological tests was undergone in “Vocabulary of the WAIS-III” and “WCST”. Ten cases of each test were sent to researchers for their correction. A comparison with the gold standard score, derived from the consensus of three expert evaluators in the administration and correction of these tests has been made. Inter-class correlation coefficients (ICCs) were calculated for each test. Evaluators who did not exceed the established cut-off point (ICC > 0.80) had to repeat the process.

A PCA was performed to avoid redundant information of separate test cognitive variables and reduce measures to a few principal domains (see Table S1). The neurocognitive assessment was represented by four factor scores (verbal memory, executive function, attention and working memory) and an overall neurocognitive composite score was calculated as an average of the four domains. A composite score for CR was estimated from the aforementioned variables (see Assessments – Cognitive Reserve Assessment).

The groups were divided into high and low CR by calculating the total group median CR. Subjects with a value above the median were considered to have high CR, and those with a CR below median were assumed to have low CR (20, 45).

A linear regression analysis was carried out to assess the predictive value of CR on clinical, functional, and cognitive variables at 2-year follow-up. The dependent variables included in the model were the total scores of functional (GAF, FAST) and clinical scales (PANSS, YMRS, MADRS, CGI), global composite cognitive score (GCCS), and four neuropsychological domains. In a second step, the analysis was carried out controlling for possible confounders (CPZE, DUP, CGI, SES, tobacco and cannabis in patients and only tobacco and cannabis in the healthy control group).

A repeated-measure analysis of variance (ANOVA) was performed with time (baseline and

2-year follow-up) and group (low and high CR) as the between-group factor.

Results

Sociodemographic characteristics of the sample

A total of 247 FEP patients and 205 HC were enrolled in the PEPs Project. At 2-year follow-up, 162 patients and 156 controls were re-evaluated. The remainder of the sample discontinued or dropped out of the study, mostly due to a loss of follow-up or refusing re-evaluation.

Diagnoses of schizophrenia, schizophreniform, schizoaffective disorders and psychoses that are not otherwise specified were categorized into “non-affective psychoses”, whereas bipolar disorder I and II and manic and depressive episodes with psychotic symptoms were grouped as “affective psychoses”.

Regarding inter-rater reliability of neuropsychological tests, there was agreement among 90% of the neuropsychologists, surpassing the two phases of reliability in all the tests. Thus, the inter-judge reliability study guarantees that the neuropsychologists carried out a correct application and correction of the tests.

A summary of the baseline sociodemographic and clinical characteristics of patients and HCs is shown in Table 1. There were no differences between patients and healthy controls in terms of age and gender. Significant differences in SES, tobacco and cannabis use, functional outcomes (GAF and FAST), and CR proxies were found. The mean dose of antipsychotic medication was equivalent to 619.55 ± 468 mg/day of CPZE, and the mean of DUP was determined as 103.37 ± 122 days.

At baseline, there were significant differences in sociodemographic, clinical, functional and CR variables among the patient groups (non-affective psychoses vs. affective psychoses). The affective group showed lower negative symptoms and more manic symptoms. In addition, a higher premorbid IQ and composite CR was determined (see Table 2).

In patients with a non-affective psychosis, those who were assessed at follow-up (*n* = 139) were indistinguishable from those who were not (*n* = 72) in terms of age (*t* = 0.51, *P* = 0.61), gender (χ^2 = 1.04, *P* = 0.19), age at first presentation (*U* = 2879, *P* = 0.69), SES (χ^2 = 6.54, *P* = 0.26), DUP (*t* = 1.05, *P* = 0.29), positive PANSS (PANSS-P) (*t* = 0.79, *P* = 0.43), negative PANSS (PANSS-N) (*t* = 1.55, *P* = 0.12), general PANSS score (*t* = 0.86, *P* = 0.39), total PANSS score (*t* = 1.23, *P* = 0.22), total MADRS score (*t* = 1.30,

Table 1. Baseline sociodemographic, clinical, diagnosis, and CR proxies for patients with FEP and healthy controls

	Patients (<i>n</i> = 247)	Healthy controls (<i>n</i> = 205)	Statistic	<i>P</i> -value
Gender: Male <i>N</i> (%)	165 (67)	132 (64)	χ^2 = 0.29	0.62
Age ($\bar{X} \pm$ SD)	25.25 ± 5	25.69 ± 6	<i>t</i> = -0.87	0.38
SES (%)			χ^2 = 19.16	0.002
High	44 (18)	46 (22)		
Medium-High	24 (10)	40 (20)		
Medium	65 (26)	57 (28)		
Medium-Low	81 (33)	51 (25)		
Low	30 (12)	9 (4)		
Missing value	3 (1)	2 (1)		
Tobacco use:	170 (69)	85 (41)	χ^2 = 34.11	<0.001
Yes <i>N</i> (%)				
Cannabis use:	110 (45)	38 (19)	χ^2 = 34.38	<0.001
Yes <i>N</i> (%)				
GAF score	53.51 ± 18	93.02 ± 5	<i>U</i> = 858.50	<0.001
FAST	28.34 ± 16	2.90 ± 7	<i>U</i> = 2669.00	<0.001
Clinical variables ($\bar{X} \pm$ SD)				
PANSS positive	17.90 ± 8	NA		
PANSS negative	18.72 ± 8	NA		
PANSS general	37.24 ± 12	NA		
PANSS total	73.86 ± 23	NA		
YMRS score	8.29 ± 10	NA		
MADRS score	12.62 ± 9	NA		
CR proxies ($\bar{X} \pm$ SD)				
Education/ Occupation	4.69 ± 2	6.07 ± 2	<i>U</i> = 15332.00	<0.001
Leisure	1.21 ± 1	1.71 ± 0.2	<i>U</i> = 15411.50	<0.001
Premorbid IQ	92.29 ± 15	107.22 ± 13	<i>t</i> = -11.09	<0.001
Composite CR	75.22 ± 12	88.04 ± 11	<i>t</i> = -11.81	<0.001

SES, socioeconomic status; GAF, Global Assessment of Functioning; FAST, Functioning Assessment Short Test; PANSS, Positive and Negative Symptom Scale; YMRS, Young Mania Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; CR, cognitive reserve; IQ, Intelligence Quotient; NA, not applicable. Significant differences (*P* < 0.05) marked in bold.

P = 0.20), YMRS (*U* = 4561, *P* = 0.08), GAF (*t* = 1.05, *P* = 0.30), FAST score (*t* = 0.50, *P* = 0.62), tobacco (χ^2 = 0.02, *P* = 0.51), and cannabis use (χ^2 = 0.43, *P* = 0.31) at first presentation. They also failed to show differences in the cognitive domains (verbal memory, *t* = -1.54, *P* = 0.13; executive function, *t* = 0.97, *P* = 0.34; attention, *t* = 0.47, *P* = 0.64; working memory, *t* = -0.42, *P* = 0.68). However, these two groups differed in terms of CR (*t* = -2.42, Cohen’s *d* = 1.10, *P* = 0.016), showing a lower CR in patients assessed at baseline and follow-up than those who were assessed only at baseline.

In patients with an affective psychotic disorder, those who were assessed at follow-up (*n* = 23) were indistinguishable from those who were not (*n* = 13) in terms of age (*t* = 0.33, *P* = 0.75), gender (χ^2 = 2.21, *P* = 0.13), age at first presentation (*t* = 1.14, *P* = 0.27), SES (*t* = 3.19, *P* = 0.67), DUP (*t* = 0.67, *P* = 0.51), total MADRS score (*t* = 0.90, *P* = 0.38), GAF (*U* = 471, *P* = 0.18), FAST score

Table 2. Baseline sociodemographic, clinical, functional, and CR proxies for patients (affective vs. non-affective)

	Patients (<i>n</i> = 247)		Statistic	<i>P</i> -value
	Non-affective (<i>n</i> = 211)	Affective (<i>n</i> = 36)		
Gender: Male <i>N</i> (%)	140 (66)	25 (69)	$\chi^2 = 0.13$	0.44
Age ($\bar{X} \pm$ SD)	25.33 \pm 5	24.75 \pm 6	$t = 0.62$	0.54
SES (%)			$\chi^2 = 10.93$	0.05
High	41 (19)	3 (8)		
Medium-High	19 (9)	5 (14)		
Medium	49 (23)	16 (44)		
Medium-Low	73 (35)	8 (22)		
Low	27 (13)	3 (8)		
Missing value	2 (1)	1 (3)		
DUP	108.73 \pm 124	72.06 \pm 101	$t = 1.58$	0.12
Age of onset	24.63 \pm 6	25.57 \pm 6	$t = -0.74$	0.46
CPZE	624.33 \pm 441	589.79 \pm 616	$t = 1.58$	0.70
Tobacco use:			$\chi^2 = 0.75$	0.26
Yes <i>N</i> (%)	143 (68)	27 (75)		
Cannabis use:			$\chi^2 = 1.21$	0.18
Yes <i>N</i> (%)	97 (46)	13 (36)		
GAF score	52.89 \pm 18	57.14 \pm 20	$t = -1.29$	0.20
FAST	28.64 \pm 16	26.61 \pm 15	$t = 0.71$	0.48
Clinical variables				
($\bar{X} \pm$ SD)				
PANSS positive	17.96 \pm 8	17.56 \pm 7	$t = 0.29$	0.77
PANSS negative	19.33 \pm 8	15.14 \pm 7	$t = 3.03$	0.003
PANSS general	37.37 \pm 12	36.44 \pm 12	$t = 0.44$	0.66
PANSS total	74.66 \pm 23	69.14 \pm 22	$t = 1.33$	0.18
YMRS score	7.69 \pm 9	11.81 \pm 12	$t = -2.34$	0.020
MADRS score	12.42 \pm 9	13.78 \pm 10	$t = -0.80$	0.42
CGI score	4.12 \pm 1	3.66 \pm 2	$U = 3170.00$	0.27
CR proxies				
($\bar{X} \pm$ SD)				
Education/ Occupation	4.68 \pm 2	4.73 \pm 2	$t = -0.17$	0.87
Leisure	1.19 \pm 1	1.33 \pm 1	$U = 3498.50$	0.39
Premorbid IQ	91.33 \pm 14	97.92 \pm 18	$U = 2915.50$	0.025
Composite CR	74.46 \pm 11	79.66 \pm 15	$t = 0.15$	0.025

SES, socioeconomic status; DUP, duration of untreated psychosis; CPZE, chlorpromazine equivalents; GAF, Global Assessment of Functioning; FAST, Functioning Assessment Short Test; PANSS, Positive and Negative Symptom Scale; YMRS, Young Mania Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; CGI, Clinical Global Impression Scale; CR, cognitive reserve; IQ, Intelligence Quotient; NA, not applicable. Significant differences ($P < 0.05$) marked in bold.

($t = 1.07$, $P = 0.29$), tobacco ($\chi^2 = 0.36$, $P = 0.41$), and cannabis use ($\chi^2 = 0.05$, $P = 0.52$) at first presentation. They also failed to show differences in CR ($t = -1.73$, $P = 0.09$) and in different cognitive domains (verbal memory, $t = -1.36$, $P = 0.19$), executive function, $t = 0.15$, $P = 0.88$; attention, $t = -0.36$, $P = 0.72$; working memory, $t = -0.10$, $P = 0.92$). However, these two groups differed in terms of PANSS-P ($t = 4.02$, Cohen's $d = 1.51$, $P < 0.001$), PANSS-N ($t = 2.07$, Cohen's $d = 1.05$, $P = 0.05$), general PANSS score ($t = 3.61$, Cohen's $d = 1.39$, $P = 0.001$), total PANSS score ($t = 2.89$, Cohen's $d = 1.50$, $P = 0.007$) and YMRS ($t = 2.46$, Cohen's $d = 0.62$, $P = 0.019$), showing a worse clinical outcomes in patients assessed at baseline and

follow-up than those who were assessed only at baseline.

Comparison of cognitive reserve

Significant differences between patients and control groups in all CR proxies and in composite CR have been found. The patient group obtained lower scores on cognitive reserve compared to the control group (Cohen's $d = 1.01$). After performing a logistic regression to assess the predictive power of CR for each group (patients/controls), the model explained between 23.5% (Cox & Snell R Square) and 31.5% (Nagelkerke R Square) of the variance and correctly classified 70.6% of the cases ($B = 0.097$; $P < 0.001$; $\text{Exp}(B) = 1.102$). Between diagnostic groups, affective patients displayed higher scores than non-affective patients in terms of their composite CR score (Cohen's $d = 1.22$).

Predictive value of CR according to diagnoses

In the control group, the CR was not able to predict any measure except working memory at 2-year follow-up ($R^2 = 0.026$; $P = 0.021$). After adjusting for tobacco and cannabis (variables related to cognitive performance and functioning), the prediction did not remain significant ($P = 0.19$). The predictive capacity of premorbid IQ and GCCS was also evaluated. Neither was able to predict the functionality or neurocognitive performance in healthy controls (see Table S2).

A summary of the predictive capacity of patients' CR is shown in Table 3. The capacity of CR to predict outcome was better than premorbid IQ and neurocognition by itself (GCCS) in both diagnostic groups (non-affective and affective).

In the non-affective psychosis group, the CR was able to predict clinical, functional, and cognitive outcomes. The CR explained 5.5% of the variance on FAST, 3.4% on negative PANSS, 8.4% on verbal memory, 18.6% on attention, 19.4% on working memory, and 7.6% on GCCS. All predictions remained significant even after adjusting for potential confounding variables (CPZE, DUP, CGI, SES, tobacco, and cannabis).

In the affective psychotic disorder group, the CR explained 11.7% of the variance on FAST, 26.5% verbal memory and 32.1% on GCCS. In the next step, the potential confounders were incorporated in the analysis. Although this prediction in verbal memory and GCCS persists after controlling for possible confounders (CPZE, DUP, CGI, SES, tobacco and cannabis), the prediction did not remain significant on FAST ($P = 0.33$).

Table 3. Linear regression with cognitive reserve at 2-year follow-up

	Non-affective patients (n = 139)					Affective patients (n = 23)				
	R ²	B	SE	Beta	P	R ²	B	SE	Beta	P
Functional variables										
GAF	0.019	0.16	0.11	0.14	0.13	0.057	0.19	0.13	0.24	0.16
FAST	0.055	-0.30	0.11	-0.24	0.008	0.117	-0.23	0.11	-0.34	0.042
Clinical variables										
PANSS positive	0.008	-0.03	0.03	-0.09	0.33	0.047	-0.05	0.05	-0.22	0.36
PANSS negative	0.034	-0.10	0.05	-0.19	0.037	0.079	-0.11	0.09	-0.28	0.23
PANSS general	0.007	-0.06	0.07	-0.08	0.37	0.010	-0.05	0.11	-0.10	0.67
PANSS total	0.017	-0.19	0.13	-0.13	0.14	0.045	-0.21	0.23	-0.21	0.37
YMRS	0.002	0.01	0.02	0.02	0.87	0.040	-0.09	0.10	-0.20	0.40
MADRS	0.016	-0.07	0.05	-0.13	0.16	<0.001	-0.01	0.08	-0.02	0.95
Cognitive measures										
Verbal memory	0.084	1.24	0.41	0.29	0.003	0.265	1.41	0.63	0.52	0.041
Executive function	0.003	0.21	0.39	0.05	0.60	0.029	0.47	0.72	0.17	0.53
Attention	0.185	-0.43	0.09	-0.43	<0.001	0.227	-0.34	0.17	-0.48	0.06
Working memory	0.194	0.64	0.13	0.44	<0.001	0.074	0.37	0.35	0.27	0.31
GCCS	0.076	1.26	0.43	0.28	0.005	0.321	1.38	0.54	0.57	0.022

B, the unstandardized beta; SE, the standard error for the unstandardized beta; GAF, Global Assessment of Functioning; FAST, Functioning Assessment Short Test; PANSS, Positive and Negative Symptom Scale; YMRS, Young Mania Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; GCCS, Global Composite Cognitive Score. Significant differences ($P < 0.05$) marked in bold.

The impact of CR levels (high vs. low) and diagnosis on the outcome

Patients were grouped by diagnosis (affective vs. non-affective) and by cognitive reserve scores (low reserve vs. high reserve). Significant differences were found in functionality and cognitive performance among subjects with high and low cognitive reserve (see Table 4), independently of diagnosis.

An additional analysis was performed to test whether the accumulation of CR could be affected by premorbid adjustment in a FEP sample. Significant differences in PAS scores between groups were observed: The FEP group with high CR obtained lower scores than those with low CR ($P = 0.001$).

Non-affective psychotic patients. In the non-affective psychosis group, those with high CR were older and had a better socioeconomic status, as well as a shorter DUP and a later age of onset than those with low CR (see Table 4). At baseline, a significantly better performance was determined in non-affective patients with high CR in different cognitive measures (verbal memory, attention, working memory, and GCCS, $P < 0.001$). After the 2-year follow-up, the non-affective group showed significant differences in all the cognitive domains evaluated, except for executive functions. In the non-affective psychosis group, those with high CR were older and had a better socioeconomic status, as well as a shorter DUP and a later age of onset than those with low CR (see Table 4).

Results from the repeated measures ANOVA revealed no significant time \times CR level

interactions for symptomatology (PANSS-P, $F = 1.36$, $P = 0.25$; PANSS-N, $F = 0.18$, $P = 0.68$; general PANSS, $F = 0.50$, $P = 0.48$; PANSS total, $F = 0.47$, $P = 0.49$; YMRS, $F = 0.57$, $P = 0.46$; MADRS, $F = 0.72$, $P = 0.40$), executive functions ($F = 0.91$, $P = 0.34$), FAST, $F = 2.27$, $P = 0.13$ and GAF although a trend was observed ($F = 3.43$, $P = 0.07$). However, there were significant time effects on all variables, indicating an improvement for both the low and high CR groups from baseline to the 2-year follow-up.

Results revealed a significant time \times CR level interaction effect for the total score on verbal memory ($F = 13.86$, partial eta squared (η^2) = 0.11, $P < 0.001$), attention ($F = 15.57$, $\eta^2 = 0.14$, $P < 0.001$), and working memory ($F = 34.96$, $\eta^2 = 0.23$, $P < 0.001$), indicating that the total score of these cognitive domains significantly increased from baseline to 2-year follow-up in the high CR group with minimal improvement in the low CR group.

Affective psychotic patients. In the affective psychosis group, comparing those with high and low CR, there were no significant differences in terms of gender, age, DUP, or age of onset, although significant differences were found in socioeconomic level and education (see Table 4). At baseline, the patients with low CR performed worse in verbal memory compared to affective patients with high CR. At 2-year follow-up in the affective group, differences were observed in functionality. In terms of cognitive measures, there were differences in verbal

Table 4. Sociodemographic, clinical, functional, and cognitive performance among subjects with high and low cognitive reserve at 2-year follow-up

	Non-affected (<i>n</i> = 211)—At follow-up (<i>n</i> = 139)			Affective (<i>n</i> = 36)—At follow-up (<i>n</i> = 23)		
	Low (<i>n</i> = 108) -At follow-up (<i>n</i> = 68)	High (<i>n</i> = 103)—At follow-up (<i>n</i> = 71)	<i>P</i>	Low (<i>n</i> = 13)—At follow-up (<i>n</i> = 7)	High (<i>n</i> = 23)—At follow-up (<i>n</i> = 16)	<i>P</i>
Sociodemographic variables						
Gender: Male <i>N</i> (%)	65 (61)	75 (71)	0.08	8 (62)	17 (74)	0.34
Age ($\bar{X} \pm SD$)	23.31 \pm 5	25.97 \pm 6	0.002	23.08 \pm 6	25.70 \pm 5	0.18
SES (%)			<0.001			0.049
High	10 (9)	31 (30)		0 (0)	3 (13)	
Medium-High	7 (7)	12 (11)		1 (8)	4 (17)	
Medium	24 (23)	25 (24)		5 (38)	11 (48)	
Medium-Low	43 (41)	30 (29)		6 (46)	2 (9)	
Low	21 (20)	6 (6)		0 (0)	3 (13)	
Missing value	1 (1)	1 (1)		1 (8)	0 (0)	
Education/occupation	4.05 \pm 1	5.32 \pm 2	<0.001	3.78 \pm 1	5.27 \pm 2	0.005
DUP	127.00 \pm 147	90.26 \pm 93	0.043	110.10 \pm 133	54.77 \pm 80	0.15
Age of onset	23.31 \pm 5	25.97 \pm 6	0.002	26.57 \pm 7	25.13 \pm 6	0.63
Functional variables						
GAF baseline	51.23 \pm 19	54.57 \pm 17	0.18	51.858 \pm 19	60.13 \pm 20	0.24
GAF follow-up	71.16 \pm 15	74.36 \pm 13	0.19	68.86 \pm 22	83.25 \pm 7	0.026
FAST baseline	29.90 \pm 15	27.36 \pm 17	0.26	26.31 \pm 16	26.78 \pm 14	0.93
FAST follow-up	21.47 \pm 16	17.40 \pm 14	0.12	23.57 \pm 13	9.29 \pm 10	0.012
Clinical variables						
PANSS positive baseline	18.43 \pm 8	17.49 \pm 8	0.38	19.15 \pm 5	16.65 \pm 8	0.32
PANSS positive follow-up	11.10 \pm 5	9.85 \pm 4	0.11	10.33 \pm 5	7.87 \pm 2	0.08
PANSS negative baseline	20.25 \pm 8	18.40 \pm 8	0.09	16.85 \pm 8	14.17 \pm 6	0.27
PANSS negative follow-up	14.87 \pm 7	14.04 \pm 6	0.45	13.67 \pm 6	10.60 \pm 4	0.22
PANSS general baseline	38.25 \pm 12	36.50 \pm 12	0.28	41.08 \pm 13	33.83 \pm 11	0.09
PANSS general follow-up	26.59 \pm 9	25.22 \pm 8	0.37	25.67 \pm 7	21.60 \pm 6	0.20
PANSS total baseline	76.92 \pm 23	72.38 \pm 23	0.15	77.08 \pm 22	64.65 \pm 22	0.11
PANSS total follow-up	52.56 \pm 19	49.11 \pm 16	0.27	49.67 \pm 18	40.07 \pm 11	0.14
YMRS baseline	8.37 \pm 9	7.01 \pm 9	0.29	14.92 \pm 12	10.04 \pm 12	0.25
YMRS follow-up	2.38 \pm 5	1.41 \pm 3	0.16	5.57 \pm 10	1.27 \pm 3	0.12
MADRS baseline	13.49 \pm 9	11.33 \pm 9	0.09	16.54 \pm 10	12.22 \pm 11	0.24
MADRS follow-up	6.80 \pm 7	5.37 \pm 6	0.21	5.00 \pm 7	3.53 \pm 4	0.54
CGI baseline	3.98 \pm 2	4.26 \pm 1	0.16	2.92 \pm 3	4.09 \pm 1	0.09
CGI follow-up	1.70 \pm 2	1.80 \pm 2	0.51	1.62 \pm 2	1.65 \pm 2	0.95
Cognitive measures						
Verbal memory baseline	122.00 \pm 49	148.21 \pm 44	<0.001	115.93 \pm 49	151.38 \pm 47	0.047
Verbal memory follow-up	143.44 \pm 48	169.39 \pm 42	0.002	144.98 \pm 64	189.75 \pm 34	0.039
Executive function baseline	124.35 \pm 47	126.54 \pm 41	0.73	137.78 \pm 53	129.05 \pm 30	0.57
Executive function follow-up	146.34 \pm 46	149.77 \pm 40	0.67	142.66 \pm 38	163.80 \pm 32	0.20
Attention baseline	91.79 \pm 8	87.22 \pm 9	<0.001	88.11 \pm 9	86.50 \pm 10	0.68
Attention follow-up	90.86 \pm 12	83.75 \pm 8	<0.001	90.14 \pm 8	85.62 \pm 10	0.43
Working memory baseline	71.87 \pm 14	84.97 \pm 14	<0.001	76.36 \pm 20	82.99 \pm 15	0.26
Working memory follow-up	75.68 \pm 14	87.63 \pm 14	<0.001	77.38 \pm 20	86.66 \pm 18	0.29
GCCS baseline	281.62 \pm 50	309.49 \pm 46	<0.001	283.73 \pm 42	307.61 \pm 47	0.22
GCCS follow-up	313.01 \pm 50	339.37 \pm 45	0.005	318.91 \pm 26	360.65 \pm 30	0.026

SES, socioeconomic status; DUP, duration of untreated psychosis; PAS, Premorbid Adjustment Scale; GAF, Global Assessment of Functioning; FAST, Functioning Assessment Short Test; PANSS, Positive and Negative Symptom Scale; YMRS, Young Mania Rating Scale; MADRS, Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; CGI, Clinical Global Impression Scale; GCCS, Global Composite Cognitive Score. Significant differences ($P < 0.05$) marked in bold.

memory and in the global composite cognitive score.

Results from the repeated measures ANOVA revealed no significant time \times CR level interactions for symptomatology (PANSS-P, $F = 2.063$, $P = 0.167$; PANSS-N, $F = 0.22$, $P = 0.64$; PANSS general, $F = 1.35$, $P = 0.26$; PANSS total, $F = 1.33$, $P = 0.26$; YMRS, $F = 2.20$, $P = 0.15$; MADRS, $F = 3.804$, $P = 0.06$), functionality (FAST, $F = 3.97$, $P = 0.06$; GAF, $F = 2.63$, $P = 0.12$), and all

cognitive domains (verbal memory, $F = 4.23$, $P = 0.06$; executive functions, $F = 2.13$, $P = 0.16$; attention, $F = 1.04$, $P = 0.32$; working memory, $F = 1.23$, $P = 0.28$). However, there were significant time effects on all variables, indicating an improvement for both the low and high CR groups from baseline to 2-year follow-up. A trend was observed in FAST ($F = 3.97$, $P = 0.06$) and verbal memory ($F = 4.23$, $P = 0.06$), indicating that the total score of functionality and verbal memory

increased from baseline to 2-year follow-up in the high CR group with minimal improvement in the low CR group.

Discussion

The most important finding of the study is that the patients with a FEP who have a high CR show a better neurocognitive performance. However, the implications of CR depend on whether the diagnosis is affective or non-affective. The CR possesses a predictive capability which persists even after potential confounding factors are controlled for (antipsychotic medication, duration of untreated psychosis, illness status, socioeconomic status, tobacco, and cannabis). This suggests that CR can be used as a reliable indicator for the evolution of patients with a FEP, especially for neurocognitive performance and functioning.

As expected, control subjects show a higher cognitive reserve level than the patients. This result is in accordance with previous studies in which the CR of both patients and control subjects was compared (10, 12, 13). They also match the neurological development deficit model, which considers that the accumulated CR can be affected by the age of illness onset (17). In addition, our results showed that the FEP group with high CR showed a better premorbid functioning compared to those with low CR, which could also indicate this inference in the accumulation of CR. In this regard, the literature suggests that neurodevelopmental impairment is present before illness onset (21) and that early insults to the brain are manifested through deviant neurodevelopmental trajectories before the onset of psychotic symptoms (46). However, other factors that could explain these results are the significant differences in years of schooling and socioeconomic level (47).

The group with an affective FEP shows a higher CR compared to those with a non-affective FEP. To our knowledge, there is no published research comparing CR levels according to diagnoses; however, some studies have already demonstrated that premorbid IQ (an essential component of the CR concept) is higher in affective patients (20, 48).

Regarding the CR's predictive quality, we have observed that in control subjects it cannot predict cognitive performance nor functionality level. One possible explanation of these results could be the CR concept itself, which refers to the brain's capacity to face a pathology using alternative, or more efficient, cerebral networks in order to minimize symptoms (1). In healthy control subjects, there is no pathology, and thus, CR does not possess any predictive quality in the various assessed

outcomes. Another explanation could be that healthy controls acquire skills during the 2 year follow-up such as finishing school or starting a job. As mentioned previously, academic-occupational level, lifetime exposures and engaging in stimulating and physical activity increase the CR (2).

When it comes to patients, results suggest that the predictive quality of CR depends on diagnosis. In non-affective psychosis, CR predicts functioning, clinical and cognitive performance. These results are in line with previous studies (12,13) and confirm that a poor premorbid functioning is associated with a worse functioning in patients with a FEP (24) and to the symptoms severity, especially the negative ones (13, 49–51). However, it is important to note that this explains a low variance percentage both in functionality and in symptomatology. These findings indicate that, while this is an important factor in different outcomes, there are other variables that need attention: individual characteristics (including environmental risk factors, family support, treatments received, and aspects of symptomatology, cognition and personality) and antipsychotics dose (52), among others. Considering cognitive performance, CR predicts verbal memory, attention span, working memory, and global cognition in non-affective psychotic patients.

These findings show that CR can have a relevant role in cognitive performance. More precisely, working memory control is the domain most associated with CR in patients with first-episode psychoses and first-episode schizophrenia (12,13), in our case predicting 19.4% of variance.

In the case of patients with an affective psychotic disorder, the predictive quality is higher. CR predicts cognition (neither functionality nor clinical outcomes). In line with our results, previous publications have reported a large correlation between CR and cognitive performance within verbal memory in patients with bipolar disorder (9). In our case, this cognitive variable predicted a 26.5% of variance. A trend was observed in functionality (FAST scale) using a regression and ANOVA analysis, indicating that the total functionality score increased from baseline to 2-year follow-up in the high CR group with minimal improvement in the low CR group. Cognition and functionality are two associated concepts (53,54), and the obtained results confirm this association. Therefore, taking these results into account, it can be confirmed that patients with an affective FEP and with a high CR are able to function better.

Therefore, in our study as in the de la Serna and Amoretti studies (12,13), both including FEP samples, in non-affective psychosis CR mostly predicts

working memory and is less predictive of other cognitive domains. In affective psychosis, different studies (9, 10, 20) have shown that CR was significantly predictive of functioning and different cognitive domains. However, the results are more inconsistent, and CR largely fails to predict the same cognitive domain across the different studies. In euthymic bipolar patients, Forcada et al. (10) revealed that CR was significantly predictive of FAST score (54.4%), Executive Index (55%), and Visual Memory Index (39%), introducing CR, current age, age at illness onset, duration of illness, and period of clinical stabilization in the multiple linear regression models. On the other hand, Anaya et al. (9) have demonstrated that CR was significantly predictive of psychosocial functioning (23%), attention (10%), working memory (20%), verbal memory (20%), visual memory (14%), executive functioning (12%), and processing speed (18%) introducing CR, age, chronicity and bipolar type in the model. The differences between our results and the results of the aforementioned studies can be attributed to the fact that our sample was composed of affective FEP patients and the other studies were with euthymic bipolar patients. Other differences include the sample size (in our study 26 affective patients were assessed at follow-up) and the variables introduced in the multiple linear regression models.

Considering that these results show that the CR's prediction quality differs depending on diagnosis (non-affective or affective FEP), CR was divided into high and low to analyze its role more deeply. In non-affective patients, those subjects with a high CR show a higher socioeconomic level, a lower DUP and a later age of onset. This could indicate that those subjects with a higher CR are able to tolerate the pathology's effects for a longer time, as occurs with Alzheimer's disease (55). Regarding symptomatology, there are no significant differences between those non-affective patients with high and low CR. Thus, even if CR can predict symptomatology, its predictive capabilities are limited. CR alone is not enough to explain the heterogeneity of clinical repercussions that non-affective patients show after a FEP. In cognition, patients with a high CR show a better neuropsychological performance. Based on these results, an intervention oriented toward cognitive rehabilitation can be suggested (56) in patients with a low CR. As shown in previous studies, this intervention could improve performance in cognitive domains and therefore also improve functionality (57–59). Specifically, in order to address the needs of patients with low CR, cognitive rehabilitation treatments will need to be 'enriched' by adding

some pro-cognitive pharmacological agents (60,61) or using more sophisticated approaches like the action-based cognitive remediation treatment (62).

In patients with affective psychosis, it has been observed that those with a low CR have a lower socioeconomic level and a worse performance in verbal memory compared to patients with a high CR. After 2 years of evolution, they present a lower functionality and they continue to show a lower global cognitive functioning and verbal memory. No significant differences were found in the other evaluated cognitive domains. In the same line, Grande et al. (20) showed that in euthymic bipolar patients, those with high and low CR differ in verbal memory performance. This result suggests that when facing a first psychotic episode with a low CR, interventions should be oriented toward improving verbal memory and functionality (63). Therefore, it is convenient to establish a functional remediation therapy in FEP affective patients with low CR as it is the intervention that has been shown to be most effective in improving psychosocial functioning and verbal memory, the only altered domain found in our study (64,65).

In summary, the results show that CR level can be a cognitive performance moderator during first psychotic episodes (affective or non-affective) and that a higher CR can lead to a better recovery and functioning in these patients. Despite the fact that these findings are in accordance with previous literature (20), to the best of our knowledge, none of the previous studies on CR focused on the impact of CR according to the diagnosis of first-episode affective or non-affective psychotic disorder.

These results lead us to consider that it can be very helpful to evaluate CR (2). Unlike a neurocognitive assessment, which should only be administered by a trained medical professional, the CR can be carried out by professionals from different areas (nurses, therapists and doctors, among others), which facilitates its application. The evaluation of CR may aid in the stratification of patients with FEP who could be more likely to present cognitive deterioration over the course of their illness. It can also serve as a resource to explore new therapeutic targets. There are already neuropsychological interventions aimed at improving cognitive functioning, but until now the impact of intervening on the different components of CR in FEP has not been explored.

Although there are important premorbid variables in the CR concept that are difficult to modify, such as premorbid IQ or education, the key role played by environmental factors, such as physical, social, or leisure activities, should also be taken into account. Some studies have shown that

physical and cognitive stimulation can increase CR and thus render individuals more capable of compensating for the development of the neuropathology (14, 66). In the case of dementia, this has been related to delayed onset (posterior to cognitive deficit) and to the appearance of clinically diagnosable dementia (67). Therefore, increasing CR can become a skill that will allow patients to cope better with the disease and minimize the decline in cognitive and psychosocial functioning (9, 13). We consider that the implementation of early interventions centered on CR stimulation and engaging lifestyle, conducted in the early stages of the illness, or even in people with a high risk of suffering psychosis, could be beneficial to preventing or reducing the impact of illness (68–70).

The present study backs the necessity of performing thorough assessment of cognitive reserve and diagnosis in patients before implementing personalized early intervention programs (71,72). It also emphasizes the need to explore the impact of specific interventions in areas such as social, mental, physical activities and hobbies on CR, as it could be useful to guide the development of personalized treatment programs.

This study has certain limitations which must be taken into account. First, a limitation is the difference between the group size of affective and non-affective psychotic groups, as well as the difference between patients who were assessed at follow-up and those who were not. In the affective group, the small sample size may have interfered with the results (low statistical power), and further larger studies are required to confirm these findings. However, it is important to note that this is a naturalistic, multicentric and longitudinal study. This fact makes the sample representative of FEP as it occurs in Spain. Furthermore, the sample is very well characterized because it includes different variables of interest and a longitudinal monitoring is performed. Second, a limitation present in all CR studies undertaken on a psychiatric population is that as there is not yet a valid instrument to measure CR, criteria established and replicated in previous studies were followed (premorbid IQ, occupational/educational level, and free time activities). The final limitation would be the diagnostic instability of the first episodes of psychosis. However, the evidence suggests a high prospective consistency for schizophrenia and bipolar disorder (73,74). Depressive psychosis shows lower prospective consistency because a substantial percentage of cases develop bipolar affective disorder over time. Nevertheless, in this study, only two diagnostic categories were generated (affective/non-affective), thus in this case they would still belong to the same group. In addition,

the diagnosis was established based on data collected in examinations after 2 years of monitoring. In spite of its limitations, the study shows innovative and significant results that can be implemented in daily clinical practice and, to the best of our knowledge, it is the first study to divide a FEP sample according to diagnosis with a view to analyzing the impact of CR in the long-term outcome of psychoses. In conclusion, the CR characterization can considerably improve our understanding of individual differences in the causes and consequences of neuropsychiatric disorders (17) and can be useful as a stratification tool in FEP patients, thus enabling the implementation of personalized interventions. Further research should be conducted on the possible differential effects of CR on different disorders and more longitudinal studies that determine an effective specific treatment for the improvement of CR are necessary to validate the results obtained.

Acknowledgements

We are extremely grateful to all participants. This study is part of a coordinated-multicentre Project, funded by the Ministerio de Economía y Competitividad (PI08/0208; PI11/00325; PI14/00612), Instituto de Salud Carlos III – Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea. Un manera de hacer Europa, Centro de Investigación Biomédica en Red de salud Mental, CIBERSAM, by the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya and Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441). EV thanks the support of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PI15/00283) integrated into the Plan Nacional de I+D+I and cofinanced by the ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); CIBERSAM; and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2017 SGR 1365). CT is funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto Carlos III, through a 'Miguel Servet' postdoctoral contract (CPI14/00175) and a FIS (PI17/01066). Dr Torrent's project is also supported in part by a SLT006/17/352, integrated in the Strategic Plan of Research and Innovation in Health 2016-2020 (Health Department). CERCA Programme/Generalitat de Catalunya.

Declaration of interest

The authors report no biomedical financial interests or potential conflict of interests.

References

1. STERN Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;**8**:448–460.
2. STERN Y. Cognitive reserve: implications for assessment and intervention. *Folia Phoniatr Logop* 2013;**65**:49–54.
3. VANCE D, FAZELI P, GRANT J, SLATER L, RAPER J. The role of neuroplasticity and cognitive reserve in aging with HIV: recommendations for cognitive protection and rehabilitation. *J Neurosci Nurs* 2013;**45**:306–316.

4. BOOTS E, SCHULTZ S, ALMEIDA RP et al. Occupational complexity and cognitive reserve in a middle-aged cohort at risk for Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2015;**30**:634–642.
5. MARTINS DA SILVA A, CAVACO S, MOREIRA I et al. Cognitive reserve in multiple sclerosis: protective effects of education. *Mult Scler* 2015;**21**:1312–1321.
6. RAMI L, VALLS-PEDRET C, BARTRÉS-FAZ D et al. Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Rev Neurol* 2011;**52**:195–201.
7. NUCCI M, MAPELLI D, MONDINI S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res* 2012;**24**:218–226.
8. LEÓN I, GARCÍA-GARCÍA J, ROLDÁN-TAPIA L. Estimating cognitive reserve in healthy adults using the Cognitive Reserve Scale. *PLoSOne* 2014;**9**:e102632.
9. ANAYA C, TORRENT C, CABALLERO FF et al. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand* 2016;**133**:386–398.
10. FORCADA I, MUR M, MORA E, VIETA E, BARTRES-FAZ D, PORTELLA M. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;**25**:214–222.
11. STERN Y, HABECK C, MOELLER J et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex* 2005;**15**:394–402.
12. de la SERNA E, ANDRÉS-PERPIÑÁ S, PUIG O et al. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;**143**:125–131.
13. AMORETTI S, BERNARDO M, BONNIN CM et al. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;**26**:1638–1648.
14. CHURCHILL JD, GALVEZ R, COLCOMBE S, SWAIN RA, KRAMER AF, GREENOUGH WT. Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiol Aging* 2002;**23**:941–955.
15. UHER R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry* 2014;**5**:48.
16. BERNARDO M, BIOQUE M, CABRERA B et al. Modelling gene-environment interaction in First Episode of psychosis. *Schizophr Res* 2017;**189**:181–189.
17. BARNETT J, SALMOND C, JONES P, SAHAKIAN B. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med* 2006;**36**:1053–1064.
18. LEESON V, HARRISON I, RON M, BARNES T, JOYCE E. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;**38**:873–880.
19. LEESON V, SHARMA P, HARRISON M, RON M, BARNES T, JOYCE E. IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: a 3-year longitudinal study. *Schizophr Bull* 2011;**37**:768–777.
20. GRANDE I, SANCHEZ-MORENO J, SOLE B et al. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord* 2017;**208**:621–627.
21. CUESTA M, SÁNCHEZ-TORRES A, CABRERA B et al. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog study. *Schizophr Res* 2015;**164**:65–73.
22. TROTTA A, MURRAY RM, MACCABE JH. Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2015;**45**:381–394.
23. GREEN M. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;**153**:321–330.
24. WHITE C, STIRLING J, HOPKINS R et al. Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis. *PsycholMed* 2009;**39**:1447–1456.
25. BERNARDO M, BIOQUE M, PARELLADA M et al. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013;**6**:4–16.
26. HOLLINGSHEAD AB, REDLICH FC. Social class and mental illness: community study. New York, NY: John Wiley & Sons; 1958.
27. GARDNER D, MURPHY A, O'DONNELL H, CENTORRINO F, BALDESSARINI R. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;**167**:686–693.
28. KOKKEVI A, HARTGERS C. European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *Eur Addict Res* 1995;**1**:208–210.
29. FIRST M, GIBBON M, SPITZER R, WILLIAMS J, BENJAMIN L. Structured clinical interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II). Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997.
30. FIRST M, SPITZER R, GIBBON M, WILLIAMS J. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-clinician (SCID-I). Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997.
31. KAY S, FISZBEIN A, OPLER L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;**13**:261–276.
32. PERALTA V, CUESTA M. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994;**53**:31–40.
33. COLOM F, VIETA E, MARTÍNEZ-ARÁN A et al. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med Clin (Barc)* 2002;**119**:366–371.
34. YOUNG R, BIGGS J, ZIEGLER V, DA M. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;**133**:429–435.
35. LOBO A, CHAMORRO L, LUQUE A, DAL-RE R, BADIA X, BARO E. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Med Clin (Barc)* 2002;**118**:493–499.
36. MONTGOMERY S, ASBERG M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;**134**:382–389.
37. GUY W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD: National Institute of Mental Health (U.S.). Psychopharmacology Research Branch. Division of Extramural Research Programs; 1976.
38. ROSA A, SÁNCHEZ-MORENO J, MARTÍNEZ-ARAN A et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007;**7**:5.
39. ASSOCIATION AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
40. CANNON-SPOOR H, POTKIN S, WYATT R. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982;**8**:470–484.
41. WECHSLER D. Wechsler adult intelligence scale – III (WAIS-III). San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.
42. CONNERS CK. Continuous performance test II. North Tonawanda, NY: Mutli-Health Systems; 2004.
43. HEATON R. Wisconsin card sorting test manual. Odessa, FL: Psychological Assessment; 1993.

44. BENEDET MJ. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC). Madrid: Tea Ediciones; 1998.
45. PEREDA M, AYUSO-MATEOS JL, GÓMEZ DEL BARRIO A et al. Factors associated with neuropsychological performance in HIV-seropositive subjects without AIDS. *PsycholMed* 2000;**30**:205–217.
46. ARANGO C, FRAGUAS D, PARELLADA M. Differential Neurodevelopmental Trajectories in Patients With Early-Onset Bipolar and Schizophrenia Disorders. *Schizophr Bull* 2014;**40**:S138–S146.
47. AYESA-ARRIOLA R, SETIÉN-SUERO E, NEERGAARD K et al. Premorbid IQ subgroups in first episode non affective psychosis patients: long-term sex differences in function and neurocognition. *Schizophr Res* 2017. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.006>.
48. AGNEW-BLAIS JC, BUKA SL, FITZMAURICE G, SMOLLER JW, GOLDSTEIN JM, SEIDMAN LJ. Early childhood IQ trajectories in individuals later developing Schizophrenia and affective psychoses in the New England family studies. *Schizophr Bull* 2015;**41**:817–823.
49. KELLEY M, GILBERTSON M, MOUTON A, VAN KAMMEN D. Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia: a developmental model of negative symptoms in drug-free patients. *Am J Psychiatry* 1992;**149**:1543–1548.
50. RABINOWITZ J, de SMEDT G, HARVEY P, DAVIDSON M. Relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at first episode of psychosis. *Am J Psychiatry* 2002;**159**:2021–2026.
51. MEZQUIDA G, CABRERA B, BIOQUE M et al. The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: a prospective two-year follow-up study. *Schizophr Res* 2017;**189**:84–90.
52. BALLESTEROS A, TORRES AS, LÓPEZ-ILUNDAIN JM et al. Is cognitive impairment associated with antipsychotic dose and anticholinergic equivalent loads in First-Episode Psychosis? *PsycholMed* 2018. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1017/s0033291717003774>.
53. MARTÍNEZ-ARÁN A, VIETA E, COLOM F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004;**6**:224–232.
54. SZMULEWICZ AG, VALERIO MP, LOMASTRO J et al. Neurocognitive functioning in first-episode Bipolar Disorder: relationship with functional status. *J Affect Disord* 2017;**228**:97–100.
55. STERN Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;**20**:S69–S74.
56. PENADÉS R, PUJOL N, CATALÁN R et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biol Psychiatry* 2013;**73**:1015–1023.
57. OLIVIER M, KILLIAN S, CHILIZA B et al. Cognitive performance during the first year of treatment in first-episode schizophrenia: a case-control study. *Psychol Med* 2015;**45**:2873–2883.
58. PENADÉS R, CATALÁN R, SALAMERO M et al. Cognitive remediation therapy for outpatients with chronic schizophrenia: a controlled and randomized study. *Schizophr Res* 2006;**87**:323–331.
59. GARRIDO G, BARRIOS M, PENADÉS R et al. Computer-assisted cognitive remediation therapy: cognition, self-esteem and quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;**150**:563–569.
60. EHRENREICH H, HINZE-SELCH D, STAWICKI S et al. Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. *Mol Psychiatry* 2007;**12**:206–220.
61. MISKOWIAK KW, EHRENREICH H, CHRISTENSEN EM, KESSING LV, VINBERG M. Recombinant human erythropoietin to target cognitive dysfunction in bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *J Clin Psychiatry* 2014;**75**:1347–1355.
62. BOWIE CR, GROSSMAN M, GUPTA M, HOLSHAUSEN K, BEST MW. Action-based cognitive remediation for individuals with serious mental illnesses: effects of real-world simulations and goal setting on functional and vocational outcomes. *Psychiatr Rehabil J* 2017;**40**:53–60.
63. VIETA E, TORRENT C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry* 2016;**15**:288–289.
64. BONNIN CM, REINARES M, MARTÍNEZ-ARÁN A et al. Effects of functional remediation on neurocognitively impaired bipolar patients: enhancement of verbal memory. *Psychol Med* 2016;**46**:291–301.
65. BONNIN CM, TORRENT C, ARANGO C et al. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry* 2016;**208**:87–93.
66. IHLE A, ORIS M, FAGOT D, MAGGIORI C, KLIEGEL M. The association of educational attainment, cognitive level of job, and leisure activities during the course of adulthood with cognitive performance in old age: the role of openness to experience. *Int Psychogeriatr* 2016;**28**:733–740.
67. WILLIS K, HAKIM A. Stroke prevention and cognitive reserve: emerging approaches to modifying risk and delaying onset of dementia. *Front Neurol* 2013;**4**:13.
68. PENADÉS R, CATALÁN R, PUJOL N, MASANA G, GARCÍA-RIZO C, BERNARDO M. The integration of cognitive remediation therapy into the whole psychosocial rehabilitation process: an evidence-based and person-centered approach. *Rehabil Res Pract* 2012;**2012**:386895. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1155/2012/386895>
69. VIETA E. Staging and early intervention in bipolar disorder. *Lancet Psychiatry* 2015;**2**:483–485.
70. SOLÉ B, JIMÉNEZ E, TORRENT C et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: treatment and prevention strategies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;**20**:670–680.
71. ARANGO C, BERNARDO M, BONET P et al. When the health-care does not follow the evidence: the case of the lack of early intervention programs for psychosis in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2017;**10**:78–86.
72. VIETA E, SALAGRE E, GRANDE I et al. Early intervention in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2018;**175**:411–426.
73. HESLIN M, LOMAS B, LAPPIN JM et al. Diagnostic change 10 years after a first episode of psychosis. *Psychol Med* 2015;**45**:2757–2769.
74. FUSAR-POLI P, CAPPUCCIATI M, RUTIGLIANO G et al. Diagnostic stability of ICD/DSM first episode psychosis diagnoses: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016;**42**:1395–1406.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Principal Component Analysis (PCA) for cognitive variables.

Table S2. Linear regression with Cognitive Reserve (CR), Global Composite Cognitive Score (GCCS) and Premorbid IQ at 2-year follow-up after adjusting for tobacco and cannabis for healthy controls.

Appendix 1

We also would like to thank the authors of the PEPs group who participated in the development of this manuscript, namely, M Bioque (Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Hospital Clinic of Barcelona, Neuroscience Institute, University of Barcelona, Spain; Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; August Pi I Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain), A Meseguer (Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Hospital Clinic of Barcelona, Neuroscience Institute, University of Barcelona, Spain; Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; August Pi I Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain), S García (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; Araba University Hospital, Bioaraba Research Institute, Vitoria, Spain; University of the Basque Country (UPV-EHU), Vitoria, Spain), J Fernández (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; Araba University Hospital, Bioaraba Research Institute, Vitoria, Spain; University of the Basque Country (UPV-EHU), Vitoria, Spain), F Barcones (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; Department of Medicine and Psychiatry, Zaragoza University, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain; Department of Family Medicine, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza), C De-la-Cámara (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; Department of Medicine and Psychiatry, Zaragoza University, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain), J Sanjuan (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; INCLIVA, Universidad de Valencia, Hospital Clínico Universitario de Valencia), EJ Aguilar (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; INCLIVA, Universidad de Valencia, Hospital Clínico Universitario de Valencia), PC Garnier (Department of Psychiatry, Parc de Salut Mar, Spain), L Morro (Department of Psychiatry, Parc de Salut Mar, Spain), L Montejo (Barcelona Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain), S Gomes da Costa (Barcelona Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, University of

Barcelona, Barcelona, Spain), I Baeza (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain), J Castro-Fornieles (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; August Pi I Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain; Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain), JM Menchon (Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain), I Baenas (Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain), MP García-Portilla (Department of Psychiatry, School of Medicine, CIBERSAM, University of Oviedo, Spain), M Gutiérrez (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; Santiago Apóstol University Hospital, Psychiatry/Bioaraba Research Institute Vitoria – Álava, Spain; University of the Basque Country (UPV/EHU), Department of Neurosciences), R Segarra (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain, Cruces University Hospital, BioCruces Health Research Institute, University of the Basque Country (UPV/EHU) Vizcaya, Spain), I Morales-Muñoz (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain), R Rodriguez-Jimenez (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain), J Usall (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain), M Pardo (Child and Adolescent Psychiatry and Psychology Department, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, Esplugues de Llobregat, Spain), E Pomarol-Clotet (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain; Neuroscience Research Australia, Sydney, NSW, Australia; School of Medical Sciences, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ARC

Cognitive reserve as an outcome predictor


Centre of Excellence in Cognition and its Disorders, Sydney, NSW, Australia), R Landin-Romero (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain; Neuroscience Research Australia, Sydney, NSW, Australia; School of Medical Sciences, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ARC Centre of Excellence in Cognition and its Disorders, Sydney, NSW, Australia), A Ibáñez (Biomedical Research Networking Center for

Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; Department of Psychiatry, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain), R Lorente-Omeñaca (Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain; IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain), V Balanzá-Martínez (Biomedical Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Barcelona, Spain; Unitat Docent de Psiquiatria, Departament de Medicina, Universitat de València, Spain).



Article

Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): Its Validity and Reliability

Silvia Amoretti ^{1,2,3} , Bibiana Cabrera ^{1,2,3}, Carla Torrent ^{2,3,4,5}, Caterina del Mar Bonnín ^{2,3,4,5}, Gisela Mezquida ^{1,2,3,4}, Marina Garriga ^{2,3,4,5}, Esther Jiménez ^{2,3,4,5}, Anabel Martínez-Arán ^{2,3,4,5}, Brisa Solé ^{2,3,4,5}, Maria Reinares ^{2,3,4,5}, Cristina Varo ^{2,3,4,5}, Rafael Penadés ^{1,2,3,4}, Iria Grande ^{2,3,4,5}, Estela Salagre ^{2,3,4,5}, Eduard Parellada ^{1,2,3,4}, Miquel Bioque ^{1,2,3,4}, Clemente Garcia-Rizo ^{1,2,3,4}, Ana Mesequer ^{1,2}, Gerard Anmella ^{1,3,5}, Adriane R Rosa ^{6,7,8}, Fernando Contreras ^{2,9}, Gemma Safont ^{2,3,10}, Eduard Vieta ^{2,3,4,5} and Miquel Bernardo ^{1,2,3,4,*}

¹ Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Hospital Clinic of Barcelona, Neuroscience Institute, 08036 Barcelona, Spain; amoretti@clinic.cat (S.A.); bcabrera@clinic.cat (B.C.); mezquida@clinic.cat (G.M.); RPENADES@clinic.cat (R.P.); EPARELLA@clinic.cat (E.P.); MBIOQUE@clinic.cat (M.B.); CGARCIA3@clinic.cat (C.G.-R.); AMESEGUA@clinic.cat (A.M.); ANMELLA@clinic.cat (G.A.)

² Biomedical Research Networking Center for Mental Health (CIBERSAM), 28029 Madrid, Spain; ctorrent@clinic.cat (C.T.); CBONNIN@clinic.cat (C.d.M.B.); magarriga@clinic.cat (M.G.); EJIMENE1@clinic.cat (E.J.); AMARTIAR@clinic.cat (A.M.-A.); BSOLE@clinic.cat (B.S.); REINARES@clinic.cat (M.R.); VARO@clinic.cat (C.V.); IGRANDE@clinic.cat (I.G.); ESALAGRE@clinic.cat (E.S.); fcontreras@bellvitgehospital.cat (F.C.); gsafont@mutuaterrassa.es (G.S.); evieta@clinic.cat (E.V.)

³ University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain

⁴ August Pi I Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain

⁵ Bipolar and Depressive Disorders Unit, Institute of Neurosciences, 08036 Barcelona, Spain

⁶ Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre 90035-003, Brazil; adrianerrosa@gmail.com

⁷ Postgraduate Program: Psychiatry and Behavioral Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre 90040-060, Brazil

⁸ Department of Pharmacology and Postgraduate Program: Pharmacology and Therapeutics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre 90040-060, Brazil

⁹ Psychiatry Department, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

¹⁰ Hospital Universitari Mutua Terrassa, 08221 Terrassa, Spain

* Correspondence: bernardo@clinic.ub.es; Tel.: +34-93-227-5400

Received: 29 March 2019; Accepted: 25 April 2019; Published: 28 April 2019



Abstract: (1) Background: The cognitive reserve (CR) concept has not been precisely defined in severe mental disorders and has been estimated using heterogeneous methods. This study aims to investigate and develop the psychometric properties of the Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH), an instrument designed to measure CR in people with severe mental illness; (2) Methods: 100 patients with severe mental illness (non-affective psychoses and affective disorders) and 66 healthy controls were included. The internal consistency and convergent validity of CRASH were assessed. Spearman's correlations coefficients were also performed to examine the relationship between CRASH and neuropsychological tests, psychosocial functioning, and clinical course; (3) Results: The internal consistency was high (Cronbach's alpha coefficient = 0.903). The CRASH global score had a large positive correlation with the Cognitive reserve questionnaire total score ($r = 0.838, p < 0.001$), demonstrating good convergent validity. The correlation coefficients between the CRASH total scores and clinical, functional, and neuropsychological performance were different between groups. In order to provide clinical interpretation, severity classification based on diagnosis (non-affective psychotic disorders, affective disorders, and healthy controls) have been created; (4) Conclusions: CRASH is the first CR measure developed specifically for patients with

severe mental illness, facilitating reliable and valid measurement of this construct. The scale may aid in the stratification of patients and the implementation of personalized interventions.

Keywords: cognitive reserve; cognition; assessment; reliability; validity; severe mental illness; affective disorders; non-affective psychosis; psychosocial functioning

1. Introduction

The concept of cognitive reserve (CR) has been defined as the ability of the brain to make flexible and efficient use of cognitive networks in order to minimize the clinical manifestation of the pathology of dementia [1]. At the beginning, the concept of CR was developed in the context of aging and dementia. In this field, it is hypothesized that CR includes the capacity to withstand damage, the ability to compensate for damage through the use of alternate networks, and remodelling and plasticity [2]. Stern proposes at least two types of reserve: the first relates to the use of brain structures or networks not normally used in order to compensate for brain damage and the second concerns the use of brain networks or cognitive paradigms that are less susceptible to disruption when coping with task demands (used by healthy individuals as a normal process) [2]. Therefore, this second type could explain the variation in the performance of the healthy individual, particularly when they must perform to the maximum of their capacity [2].

In the field of neuropsychiatric disorders, there have been attempts to associate CR with clinical expression and there is an increasing evidence showing that CR may be considered as a resilience factor [3]. Some studies in patients with a first episode of psychosis (FEP), schizophrenia, or bipolar disorder suggest that high CR is associated with a later onset of psychosis and better recovery, and it is considered to be a positive moderator of the impact of pathology on clinical course, functional outcome, and cognitive performance [3–12]. However, in mental disorders the way to conceptualize CR remains open to debate. To date, the most common proposed proxies of CR include estimated premorbid intellectual quotient (IQ), educational level, occupational attainment, and leisure activities [4,8–10,12]. Nevertheless, CR has been estimated using heterogeneous methods [4,8–10], which makes it difficult to compare studies. Therefore, there is a need to create a specific scale for the assessment of this relevant construct. For example, in order to assess the proxy “Education-Occupation”, de la Serna et al. [4] took into account the number of years of obligatory education that subjects had completed; school performance before the beginning of the disorder; parents’ educational level; and questions about the children’s development in terms of language, reading, writing, and motor functions. Instead, Forcada et al. [8] included quantifications of educational and work attainment during youth and adulthood. However, Anaya et al. [9] used the number of years of formal education and the Scale for Occupational Prestige PRESCA-2. In a FEP sample, we included the number of years of completed obligatory education, parent’s educational level, and the life time school performance [10]. Overall, the lack of a standardizing procedure to quantify CR in mental disorders makes it difficult to optimally compare studies.

Different instruments are available to assess CR in both healthy populations and those with dementia, including the “Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ)” [13], “cognitive reserve questionnaire (CRQ)” [14], “CR Index questionnaire (CRIq)” [15] and “cognitive reserve scale (CRS)” [16]. Nevertheless, taking into account that the emergence of a FEP usually occurs during late adolescence or early adulthood (between 15 and 30 years of age), the aforementioned instruments were not specifically created to assess populations with a severe mental illness (SMI) such as a first episode of psychosis (FEP), schizophrenia, or bipolar disorder.

More specifically, the LEQ [13] consists of 42 questions, and it was designed for individuals over the age of 65 years or those already retired. The LEQ measures educational, occupational, and cognitive

lifestyle activities at different stages of life. It is not suitable for people with a severe mental illness. In addition, it takes approximately 30 min, which makes it difficult to implement in clinical practice.

The CRQ [14] consists of eight items that measure different aspects of intellectual activity: schooling, training courses, parents' schooling, the occupation performed throughout life, musical training, and language proficiency. In addition, it inquires about the approximate frequency of the cognitively stimulating activities. In spite of being a quick scale and widely used in dementia, it has the disadvantage of not valuing the different previous stages of life. The variety of intellectual, psychological, and leisure activities have not been taken into account, nor the type of courses carried out. Thus, it has never been tested in severe mental illness.

As far as the CRS [15] is concerned, it consists of 24 items that measure participation in cognitively stimulating activities throughout a person's lifetime and is divided into three different life stages. The CRS is divided into four categories: activities of daily life, training, information, hobbies, and social life, and the mean score on each item is corrected for the possible effect of the additional period, called late adulthood, for elderly adults. The educational and professional attainments items are not included in the scale despite being frequently used in the measurement of CR [4,7–10,12–14,16].

Finally, the CRIq [16] includes 20 items divided into 3 sections: CRI—education, CRI—working activity, and CRI—leisure time. It does not value continued studies as an occupation (which is important for SMI patients), or the educational level reached. Instead, this scale values the number of years of education, which makes it not possible to differentiate between a person who has passed a particular level of studies and someone who has repeated a year of schooling and may not have passed. The working activity and leisure time sections record the years rounded off on a five-year scale (0–5–10–15–20), rounded up to the nearest 5-year period, and the years for which the frequency of leisure activities is to be stated are those of the person's whole adult life, making it unsuitable for patients with a SMI. In addition, neither does it separately assess the different stages of life.

Overall, considering that the age of onset of the more prevalent SMI is usually during the final adolescence and young adulthood, the previous questionnaires are not adapted to the characteristics that should be assessed in a young population with an SMI. Critical issues when assessing CR on SMI populations might be benefited of considering, for example, whether the person is working or the maximum level reached at work, while also scoring training occupational programs. Other questionnaires do not value the accumulation of CR in different age stages, or items that have been considered relevant such as language trainings. Modifiable factors such as intellectual and leisure activities (and the variety and frequency of activities) have not always been considered.

The onset of a SMI supposes an interruption in life development at early stages that is closely related to the later functional outcomes. Furthermore, neuropsychiatric developmental disorders (such as the SMI) must be differentiated from other neurodegenerative pathologies when evaluating CR. Unlike severe brain damage or dementia, in cases of SMI, especially in schizophrenia, CR is considered to be mediated by the own nature of the pathology's neurodevelopment [3], hence the necessity for a specific assessment instrument. Although assessing CR could benefit in the understanding of the two illnesses (neurodegenerative and neuropsychiatric), the fact that the onset of the SMI is many years before the onset of a neurodegenerative illness gives an add-on value on the field of SMI. People with SMI present a prolonged illness course and the application of personalized intervention on CR could, to a certain extent, alter the progression of the illness. Accordingly the Schizophrenia and the Bipolar and Depressive Disorders Units at the Hospital Clinic de Barcelona developed the Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH), a specific instrument for the assessment of CR in SMI populations. This study aimed to develop and investigate the psychometric properties of the CRASH.

2. Materials and Methods

2.1. Sample

For the present study a sample of 100 patients with SMI and 66 healthy controls (HC) were recruited. Participants were enrolled through the Schizophrenia and the Bipolar and Depressive Disorders Units at the Hospital Clinic de Barcelona. Both Units belong to a University Hospital and collaborate in the context of the Spanish Biomedical Research Networking Center on Mental Health (CIBERSAM) [17]. HC were recruited via advertisement.

Inclusion criteria for all participants were (1) aged between 18 and 50 years old, (2) fluent Spanish, and (3) signed informed consent. In the case of patients, they should also present a diagnosis of severe mental illness (diagnosis of schizophrenia, schizoaffective disorders, and bipolar I or II, according to DSM-IV criteria). Exclusion criteria were (1) mental retardation according to DSM-IV criteria; (2) history of head trauma with loss of consciousness; (3) organic disease with mental repercussions; and (4) significant physical or neurological condition that could affect neuropsychological performance, substance abuse, or dependence in the last 12 months, and electroconvulsive therapy (ECT) within the preceding year. The patients were matched with HC by age ($\pm 10\%$), gender, and parental socioeconomic status (SES) (± 1 level) determined using Hollingshead's Two-Factor Index of Social Position [18]. The exclusion criteria for controls were the same as for the patients, with some additional criteria such as the presence of a current or past psychotic disorder, major depression or other serious psychiatric illnesses, or having a first-degree relative with a history of psychotic or affective disorders.

Patients were divided into two groups according to their diagnostic category. Diagnoses of schizophrenia and schizoaffective disorders were categorized into "non-affective", whereas bipolar disorder I and II were grouped as "affective".

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice and the Hospital Clinic Ethics and Research Board. The research project was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Clínic of Barcelona (Protocol number ID: HCB/2016/0579, Date: April 2016). All participants provided written informed consent prior to their inclusion in the study.

2.2. Assessments

2.2.1. Clinical and Sociodemographic Assessment

Clinical and sociodemographic data were systematically obtained for all participants. Diagnoses were determined with the Structured Clinical Interview for DSM (SCID-I and II) [19,20] according to DSM-IV criteria.

Patients were assessed with a total of three clinical scales: the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [21,22], the Young Mania Rating Scale (YMRS) [23,24], and the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [25,26]. On each scale, the items were summed to obtain a total score. Higher scores indicate greater severity of the assessed symptomatology.

2.2.2. Functional Assessment

The functional outcome was assessed by means of the Functioning Assessment Short Test (FAST) [27] and the Global Assessment of Functioning (GAF) [28]. The FAST is a scale used to evaluate six functional domains (autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships, and leisure time). Higher scores indicate worse functioning. The GAF is a scale used to assess the severity of symptoms and the level of functioning, on a numeric scale from 1 to 100. Higher scores indicate a better functioning.

2.2.3. Neuropsychological Assessment

The premorbid IQ was estimated using the Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) [29]. To assess verbal memory, the Verbal Learning Test Spain Complutense for adults (TAVEC) [30] was used. Sustained attention was tested with the Continuous Performance Test-II (CPT-II) [31], version 5, corrected by age and educational level. To assess processing speed, Trail Making Test-part A (TMT-A) [32] and the Digit Symbol-Coding Subtest of the WAIS-III were used. Working memory was assessed by the Letter-Number Sequencing Subtest of the WAIS-III. Verbal fluency was tested with the animal fluency test [33]. Higher scores correspond to better performance in all cognitive domains except for attention.

2.2.4. Cognitive Reserve Assessment

To assess CR, the CRQ [14] and CRASH were used. In both scales, the higher the score, the greater the CR. The CRQ has been chosen over all the other listed instruments due to its short time of administration (2 min), which is more similar to CRASH (10 min) than other questionnaires; the fact that it is validated in the Spanish language; and the fact that it takes into account the educational level.

The CRASH was developed by the Schizophrenia and the Bipolar and Depressive Disorders Units at the Hospital Clinic de Barcelona in order to measure CR in SMI populations (see Appendix A). To generate potential items, an in-depth review of the scientific literature and existing measures [13–16] was initially carried out. Efforts were made to assess how to define more precisely the large blocks that make up the concept of CR (premorbid IQ, education/occupation, and leisure activities) and the constraints of each measure of CR available, taking into account that the reference population was people with a SMI. Once the first draft of CRASH was prepared, it was presented to twelve health professionals on mental health (eight psychologists and four psychiatrists) through discussion groups. They were asked to evaluate the items of the CRASH scale, including the suitability, clarity, and expression of the wording, and any items omitted that they considered relevant. The scale was modified and adapted to the different comments received (provided that at least 50% of the discussion group agreed). Finally, the discussion groups focused on the review of each of the measuring items. Items rated as essential, suitable, and clear by at least 80 percent of the health professionals were included; the other items were reformulated and re-rated, confirming the face validity.

The CRASH scale provides a global score and a score for each of the domains that form it (education, occupation, and intellectual and leisure activities). The scale's maximum total score is 90, and it can be calculated using a formula, created with the intention that all domains have the same weighting in the final score. The score for each domain is obtained by adding the scores of the items it contains. For all scores, the higher the result, the better the level of CR.

Education: It measures the degree of schooling attained and passed by the subject and his parents. It also measures academic performance during childhood and adolescence and the number of languages in which the subject is able to maintain a conversation.

Occupation: It includes five different levels of working activities taking into account the occupation of the highest level (without work experience, unskilled and skilled work, professional occupation, and highly intellectual occupation) and five levels of training courses that must have been carried out in the last year to be scored.

Intellectual and leisure activities: The frequency and variety of four activities (physical, intellectual, artistic, and cultural) are counted over three life stages of the subject: childhood and adolescence, adulthood, and the previous year. To be considered an activity, it must be characteristic of the person's life and it must have been performed within at least one year or academic year. Regarding frequency, a Likert-type scale of 0–3 points was used. In this section, sociability and withdrawal (type and quantity of relationships) are also evaluated.

A manual has been prepared including a semi-structured interview and a scoring guide that indicates how to score each item. Unlike a neurocognitive assessment, which should only be administered by a neuropsychologist, the CRASH can be carried out by professionals from different

areas (nurses, psychologists, therapists, and medical doctors, among others), which facilitates its application. Furthermore, the time required to administer the test is approximately 10 min, which makes it highly feasible.

2.3. Statistical Analysis

Data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 18 (v for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive analyses were conducted using chi-square for categorical variables and Student’s test for continuous variables. Group differences were examined using unpaired t-tests for normally distributed variables, or using Mann–Whitney U tests for non-normal data. Significance level was set at $p < 0.05$.

The internal consistency reliability of the CRASH was assessed using Cronbach’s alpha. Concurrent validity for the CRASH and CRQ was assessed by examining Spearman’s correlation. Spearman’s correlation coefficient was also performed to examine the relationship between CRASH and CRQ, neuropsychological tests, psychosocial functioning, and clinical course.

Exploratory factor analysis (EFA) was applied to each items of the scale. The Keiser–Meyer–Olkin (KMO) test for sampling adequacy and Bartlett’s test for sphericity were performed to ensure that the EFA was adequate for principal component factor solution.

To test the predictive capacity of CRASH and CRQ for each group, a logistic regression analysis was conducted. Additionally, receiver operating characteristic (ROC) curves were analyzed to assess the ability of the CRASH and CRQ to distinguish subjects with a SMI from HC.

In order to help guide clinical interpretation, severity levels have been created based on diagnosis. The authors have divided the CRASH score into high and low in each group (healthy control, non-affective and affective patients). Subjects with a value above the median were considered to have a high CRASH score, and those with a score below median were assumed to have a low CRASH score [11,12,34], providing ease of interpretation that indicated where the score lay in comparison to the norm group.

3. Results

3.1. Sociodemographic Characteristics of the Sample

A total of 100 patients with a SMI and 66 HC were enrolled. A summary of the baseline sociodemographic and clinical characteristics of patients and HCs is shown in Table 1. Significant differences in functional outcomes (GAF and FAST) and neuropsychological outcomes (premorbid IQ, verbal memory, processing speed, and working memory) were found between patients and HC. There were no differences in terms of gender, age, SES, tobacco, cannabis use, and some cognitive performance variables such as sustained attention and verbal fluency.

Table 1. Sociodemographic, functional, clinical, and neuropsychological variables for patients with severe mental illness and healthy controls.

	Patients (n = 100)	Healthy Controls (n = 66)	Statistic	p-Value
Gender: Male N (%)	65 (65)	35 (55)	$\chi^2 = 2.378$	0.084
Age ($\bar{X} \pm SD$)	32.68 \pm 8.59	30.12 \pm 8.15	$t = 1.720$	0.087
SES ¹ (%)			$\chi^2 = 5.967$	0.309
High		30 (30)		
Medium-High		23 (23)		
Medium		19 (19)		
Medium-Low		19 (19)		
Low		7 (7)		
Missing value		2 (2)		
Tobacco use: Yes N (%)	39 (39)	19 (29)	$\chi^2 = 2.542$	0.076
Cannabis use: Yes N (%)	11 (11)	10 (15)	$\chi^2 = 0.372$	0.352

Table 1. Cont.

	Patients (n = 100)	Healthy Controls (n = 66)	Statistic	p-Value
Functional variables ($\bar{X} \pm SD$)				
GAF ² score	74.77 ± 11.94	90.79 ± 6.01	U = 228.50	<0.001
FAST ³	18.64 ± 13.22	2.66 ± 6.24	U = 392.00	<0.001
Clinical variables ($\bar{X} \pm SD$)				
PANSS ⁴ positive	10.54 ± 4.25	NA ⁸		
PANSS negative	15.90 ± 6.20	NA		
PANSS general	26.82 ± 8.29	NA		
PANSS total	53.25 ± 16.89	NA		
YMRS ⁵ score	0.84 ± 1.81	NA		
MADRS ⁶ score	3.90 ± 4.82	NA		
Neuropsychological performance ($\bar{X} \pm SD$)				
Premorbid IQ ⁷	101.87 ± 11.85	108.56 ± 9.48	t = -3.771	<0.001
Verbal memory	41.88 ± 11.45	55.25 ± 8.48	U = 1217.50	<0.001
Sustained attention	47.22 ± 13.26	45.91 ± 10.87	t = 0.621	0.535
Processing speed	48.51 ± 11.78	61.73 ± 6.27	U = 134.50	<0.001
Working memory	47.15 ± 11.96	51.98 ± 9.03	U = 2188.00	0.011
Verbal fluency	47.60 ± 15.83	44.29 ± 17.28	t = -1.268	0.209

¹ SES = Socioeconomic status, ² GAF = Global Assessment of Functioning, ³ FAST = Functioning Assessment Short Test, ⁴ PANSS = Positive and Negative Symptom Scale, ⁵ YMRS = Young Mania Rating Scale, ⁶ MADRS = Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, ⁷ IQ = Intelligence Quotient, ⁸ NA = Not applicable. Significant differences (p < 0.05) marked in bold.

When only analyzing the clinical group, there were significant differences in sociodemographic, clinical, functional, and neuropsychological variables among non-affective psychoses and affective disorders. The affective group was older, presented better clinical profile (positive, negative, general, and total PANSS) and performed better in different cognitive measures (premorbid IQ, verbal memory, and processing speed), except in sustained attention that performed worse (see Table 2).

Table 2. Baseline sociodemographic, functional, clinical, and neuropsychological performance for patients (affective vs. non-affective).

	Patients (n = 100)		Statistic	p-Value
	Non-Affective (n = 62)	Affective (n = 38)		
Gender: Male N (%)	40 (64.52)	25 (65.79)	$\chi^2 = 0.009$	0.551
Age ($\bar{X} \pm SD$)	30.82 ± 7.74	35.71 ± 9.13	t = -2.578	0.011
SES ¹ N (%)			$\chi^2 = 7.706$	0.173
High	21 (34)	9 (24)		
Medium-High	13 (21)	10 (26)		
Medium	11 (18)	8 (21)		
Medium-Low	11 (18)	8 (21)		
Low	6 (9)	1 (3)		
Missing value	0 (0)	2 (5)		
Age of onset	25.67 ± 6	25.00 ± 7	t = 0.489	0.626
Tobacco use: Yes N (%)	22 (35)	16 (42)	$\chi^2 = 0.201$	0.407
Cannabis use: Yes N (%)	7 (11)	4 (11)	$\chi^2 = 0.077$	0.526
Functional variables ($\bar{X} \pm SD$)				
GAF ² score	74.04 ± 11.66	78.57 ± 7.45	t = -1.366	0.177
FAST ³	19.19 ± 14.34	16.61 ± 11.41	t = 0.838	0.405
Clinical variables ($\bar{X} \pm SD$)				
PANSS ⁴ positive	11.43 ± 4.48	7.86 ± 1.61	U = 127.00	0.001
PANSS negative	17.24 ± 6.07	11.07 ± 3.87	U = 132.00	0.001
PANSS general	28.11 ± 8.58	22.71 ± 6.21	t = 2.180	0.033
PANSS total	56.76 ± 17.13	41.64 ± 10.60	U = 147.50	0.002
YMRS ⁵ score	0.73 ± 2.20	1.26 ± 1.56	t = -1.150	0.253
MADRS ⁶ score	5.17 ± 6.15	3.68 ± 3.00	U = 779.00	0.899

Table 2. Cont.

	Patients (n = 100)		Statistic	p-Value
	Non-Affective (n = 62)	Affective (n = 38)		
Neuropsychological performance ($\bar{X} \pm SD$)				
Premorbid IQ ⁷	98.73 ± 11.63	107.16 ± 10.35	t = -3.515	0.001
Verbal memory	38.42 ± 10.16	47.06 ± 12.40	U = 696.50	0.002
Sustained attention	44.77 ± 12.27	51.10 ± 14.07	t = -2.151	0.034
Processing speed	39.85 ± 9.54	54.94 ± 8.84	t = -5.996	<0.001
Working memory	45.55 ± 12.32	49.78 ± 11.01	t = -1.713	0.090
Verbal fluency	45.55 ± 16.88	46.71 ± 14.06	t = -0.227	0.821

¹ SES=Socioeconomic status, ² GAF= Global Assessment of Functioning, ³ FAST=Functioning Assessment Short Test, ⁴ PANSS= Positive and Negative Symptom Scale, ⁵ YMRS= Young Mania Rating Scale, ⁶ MADRS= Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, ⁷ IQ= Intelligence Quotient. Significant differences (p < 0.05) marked in bold.

3.2. Internal Consistency and Convergent Validity

Regarding inter-rater reliability of CRASH, there was agreement amongst 90% of health professionals, surpassing the two phases of reliability in all the tests. Thus, the inter-judge reliability study guarantees that the professionals carried out a correct application and correction of the tests.

The entirety of the CRASH score demonstrated adequate internal consistency ($\alpha = 0.903$). The CRASH tool was significantly correlated with the CRQ in patients ($r_s = 0.838, p < 0.001$) and in HC ($r_s = 0.816, p < 0.001$) that persisted after controlling for potential confounders such as premorbid IQ. When considering clinical groups amongst patients, this association was present for both non-affective psychotic disorder and affective disorders ($r_s = 0.827, p < 0.001, r_s = 0.795, p < 0.001$; respectively).

3.3. Factorial Analysis

The construct validity of CRASH was determined by conducting a factor analysis. The study of the internal structure of CRASH determined a four-factor structure, explaining 70.26% of total variance. The Kaiser–Meyer–Olkin measure of sampling adequacy (KMO) index was 0.728 (over 0.6), while Bartlett’s Test of Sphericity yielded an acceptable result ($p < 0.001$).

The principal components factor solution for CRASH is shown in Table 3. Factor I accounted for 36.23% of the variance and consisted of items related to “sociability”. Factor II accounted for 13.78% of the variance and consisted of “leisure activities”. Factor III accounted for 11.31% of the variance and consisted of “occupation”. Factor IV accounted for 8.95% of the variance and consisted of “education”.

Table 3. Principal Components Factor Solution for Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH).

Factor I		Factor II		Factor III		Factor IV	
Sociability	LDG ¹	Leisure Activities	LDG	Occupation	LDG	Education	LDG
10. Social activity in childhood and adolescence	0.867	7. Leisure activities in childhood and adolescence	0.802	5. Training	0.762	1. Education	0.726
11. Social activity in adulthood	0.908	8. Leisure activities in adulthood	0.917	6. Employment	0.890	2. Educational attainment of parents	0.697
12. Social activity in the past year	0.923	9. Leisure activities in the past year	0.874			3. Scholastic performance	0.512
						4. Languages	0.558

¹ LDG = Loading.

3.4. CRASH Score Comparisons Among the Subject Samples and Severity Levels

Significant differences between the total CRASH score of patients and control groups have been found. The patient group obtained lower scores compared to the control group (39.82 ± 10.64 vs. 52.10 ± 9.40 , $p < 0.001$). Between diagnostic groups, affective patients displayed higher CRASH scores than non-affective patients (44.78 ± 11.09 vs. 37.02 ± 9.25 , $p < 0.001$). The affective patients showed lower CRASH scores than HC ($p < 0.001$). After performing a logistic regression to assess the predictive power of CRASH for each group (patients/controls), the model explained between 31.3% (Cox & Snell R Square) and 42.4% (Nagelkerke R Square) of the variance and correctly classified 78.9% of the cases ($B = 0.131$; $p < 0.001$; $\text{Exp}(B) = 1.140$). The predictive power of CRQ was also assessed and correctly classified 69.90% of the cases ($B = 0.329$; $p < 0.001$; $\text{Exp}(B) = 1.389$).

An ROC curve was generated to reveal the diagnostic accuracies of the CRASH and CRQ in discriminating patients with SMI from HC subjects. The analysis showed that CRASH, at a cutoff value of 47.58, had higher sensitivity (79%) and specificity (80.30%). The area under the curve was 0.842 (0.779–0.905) (see Figure 1). As far as the CRQ is concerned, at a cutoff value of 13.50, it had higher sensitivity (71.20%) and specificity (71%). The area under the curve was 0.773 (0.701–0.844).

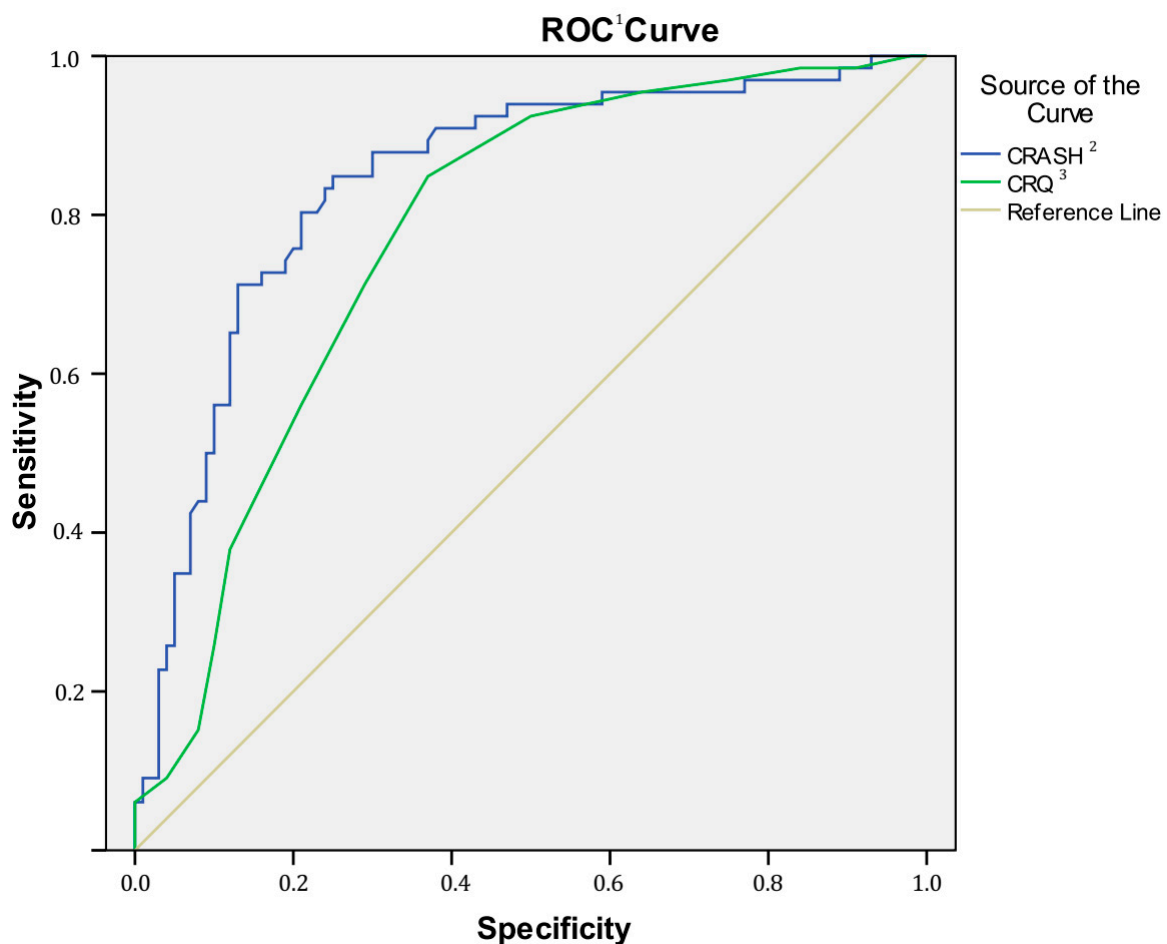


Figure 1. Curve between patients and controls (CRASH and cognitive reserve questionnaire CRQ).

¹ ROC = receiver operating characteristic, ² CRASH = Cognitive Reserve Assessment Scale in Health,

³ CRQ = Cognitive Reserve Questionnaire.

3.5. Association Between CRASH and CRQ Scales and Clinical, Functionality, and Neuropsychological Test

Correlation analyses between CRASH and CRQ scales and clinical, functional, and neuropsychological outcomes are shown in Table 4. In the control group, the CRASH score was not associated with any measure. Nevertheless, the CRQ was related to some cognitive measures such as attention, processing speed, and premorbid IQ. In patients, the CRASH and CRQ total score were associated with clinical, functional, and almost all cognitive domains (except sustained attention). There were differences between non-affective psychotic disorders and affective disorders in these associations. In the non-affective psychosis group, the CRASH score was associated with premorbid IQ ($r_s = 0.387, p = 0.002$), attention ($r_s = -0.302, p = 0.021$), verbal fluency ($r_s = 0.504, p < 0.001$), verbal memory ($r_s = 0.288, p = 0.026$), processing speed ($r_s = 0.514, p = 0.014$), GAF ($r_s = 0.292, p = 0.049$), FAST ($r_s = -0.287, p = 0.048$), and PANSS total score ($r_s = -0.318, p = 0.031$). The CRQ was associated with age ($r_s = 0.294, p = 0.020$) and three cognitive domains: verbal fluency ($r_s = 0.354, p = 0.006$), verbal memory ($r_s = 0.217, p = 0.036$), and premorbid IQ ($r_s = 0.500, p < 0.001$). It was not associated with functionality or clinical outcomes in non-affective psychosis group. Instead, in patients with an affective disorder there were no associations between CRASH and neuropsychological, functional, and clinical outcomes, except for verbal memory ($r_s = 0.742, p < 0.001$). The CRQ was also associated only with verbal memory ($r_s = 0.556, p < 0.001$).

After dividing the CRASH into low or high level in each group (healthy control, non-affective, and affective patients), the differences on sociodemographic, clinical, functional, and neuropsychological variables were analyzed. In controls, there were no significant differences between those with higher and lower CRASH scores (above or below a score of 54). In the non-affective psychosis group, a significantly better performance was determined in patients with higher CRASH scores (above a score of 37) in all the cognitive domains evaluated, except for working memory, and lower negative and total symptoms assessed by PANSS scale. There were no differences in terms of age; gender; psychosocial functioning; and depressive, manic, or positive symptoms. In the affective disorder group, comparing those with high and low CRASH (above or below a score of 45), there were significant differences only in verbal memory performance ($p < 0.001$) (see Table 5).

An additional analysis was performed in order to clarify the necessity to divide the CRASH score in high and low above the median for each group, considering that subjects with a value above the cut-off point of 48 had a higher CRASH score. When comparing those with higher and lower CRASH scores, there were no significant differences in the non-affective psychosis group and in the affective disorder group there was only one significant difference for verbal memory performance ($p < 0.001$).

Table 4. Spearman’s correlation analyses of CRASH and CRQ with functional, clinical, and cognitive outcomes.

	Patients				Healthy Controls			
	Spearman’s Correlation CRASH ¹	<i>p</i> -Value	Spearman’s Correlation CRQ ²	<i>p</i> -Value	Spearman’s Correlation CRASH	<i>p</i> -Value	Spearman’s Correlation CRQ	<i>p</i> -Value
	Functional variables ($\bar{X} \pm SD$)							
GAF ³	0.275	0.033	0.309	0.016	−0.077	0.628	−0.100	0.53
FAST ⁴	−0.298	0.007	−0.376	0.001	−0.026	0.838	−0.086	0.51
	Clinical variables ($\bar{X} \pm SD$)							
PANSS ⁵ positive	−0.333	0.002	−0.455	<0.001				
PANSS negative	−0.277	0.032	−0.333	0.009				
PANSS general	−0.212	0.10	−0.274	0.034			NA	
PANSS total	−0.280	0.030	−0.363	0.004				
YMRS ⁶ score	−0.070	0.376	−0.058	0.61				
MADRS ⁷ score	−0.047	0.369	−0.150	0.18				
	Neuropsychological performance ($\bar{X} \pm SD$)							
Premorbid IQ ⁸	0.405	<0.001	0.427	<0.001	0.208	0.105	0.267	0.036
Verbal memory	0.533	<0.001	0.443	<0.001	0.222	0.088	0.077	0.56
Sustained attention	−0.117	0.27	−0.021	0.84	−0.089	0.515	−0.340	0.010
Processing speed	0.397	0.003	0.359	0.010	0.425	0.062	0.477	0.033
Working memory	0.205	0.045	0.199	0.05	0.227	0.081	0.250	0.054
Verbal Fluency	0.325	0.002	0.250	0.016	−0.347	0.114	0.023	0.87

¹ CRASH=Cognitive Reserve Assessment Scale in Health, ² CRQ= Cognitive Reserve Questionnaire, ³ GAF= Global Assessment of Functioning, ⁴ FAST=Functioning Assessment Short Test, ⁵ PANSS= Positive and Negative Symptom Scale, ⁶ YMRS= Young Mania Rating Scale, ⁷ MADRS= Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, ⁸ IQ= Intelligence Quotient. Significant differences (*p* < 0.05) marked in bold.

Table 5. Sociodemographic, clinical, functional, and cognitive performance among subjects with high and low CRASH scores.

	Non-Affective (n = 62)			Affective (n = 38)		
	Low CRASH (<37)	High CRASH (≥37)	p	Low CRASH (<45)	High CRASH (≥45)	p
Sociodemographic variables						
Gender: Male N (%)	20 (65)	20 (65)	0.64	14 (67)	11 (65)	0.74
Age ($\bar{X} \pm SD$)	29.77 ± 8.07	31.87 ± 7.38	0.29	35.76 ± 9.61	35.65 ± 8.79	0.97
SES ¹ N (%)			0.43			0.19
High	9 (28)	12 (40)		4 (27)	5 (24)	
Medium-High	5 (17)	8 (26)		4 (27)	6 (29)	
Medium	6 (17)	6 (19)		3 (20)	5 (24)	
Medium-Low	8 (24)	3 (11)		3 (20)	6 (24)	
Low	5 (15)	1 (4)		1 (7)	0 (0)	
Missing value	0 (0)	0 (0)		1 (7)	1 (5)	
Age of onset	25.17 ± 5.88	26.11 ± 5.31	0.55	23.95 ± 6.07	25.93 ± 8.85	0.43
Functional variables ($\bar{X} \pm SD$)						
GAF ²	70.55 ± 11.04	76.73 ± 11.61	0.06	79.50 ± 7	76.25 ± 8	0.48
FAST ³	23.41 ± 14.34	15.62 ± 13.60	0.07	18.55 ± 12	13.50 ± 10	0.23
Clinical variables ($\bar{X} \pm SD$)						
PANSS ⁴ positive	12.71 ± 5.47	10.36 ± 3.16	0.07	8.11 ± 1.97	7.40 ± 0.55	0.45
PANSS negative	19.38 ± 6.07	15.44 ± 5.58	0.027	11.56 ± 4.25	10.26 ± 3.35	0.55
PANSS general	30.33 ± 9.44	26.24 ± 7.46	0.10	23.22 ± 6.44	21.80 ± 6.38	0.69
PANSS total	62.43 ± 18.63	52 ± 14.47	0.038	42.89 ± 11.25	39.40 ± 10.11	0.58
YMRS ⁵	1.04 ± 3.00	0.46 ± 1.17	0.37	1.52 ± 1.67	0.85 ± 1.35	0.23
MADRS ⁶	5.32 ± 5.78	5.04 ± 6.56	0.88	3.76 ± 2.95	3.54 ± 3.21	0.83
Neuropsychological performance ($\bar{X} \pm SD$)						
Premorbid IQ ⁷	93.61 ± 11	103.84 ± 10	<0.001	105.71 ± 11.10	108.94 ± 9.37	0.35
Verbal memory	34.07 ± 8.43	42.50 ± 10.06	<0.001	37.90 ± 11.18	53.26 ± 7.82	<0.001
Sustained attention	48.68 ± 11.75	41.12 ± 11.78	0.018	51.80 ± 14.86	50.26 ± 13.50	0.75
Processing speed	34.50 ± 9.35	43.29 ± 8.23	0.027	54.03 ± 7.48	55.67 ± 9.99	0.61
Working memory	43.24 ± 11.82	47.86 ± 12.57	0.14	48.56 ± 11.45	51.31 ± 10.59	0.46
Verbal fluency	39.76 ± 16.91	51.35 ± 14.99	0.008	45.55 ± 16.77	48.37 ± 9.25	0.57

¹ SES=Socioeconomic status, ² GAF= Global Assessment of Functioning, ³ FAST=Functioning Assessment Short Test, ⁴ PANSS= Positive and Negative Symptom Scale, ⁵ YMRS= Young Mania Rating Scale, ⁶ MADRS= Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, ⁷ IQ= Intelligence Quotient. Significant differences (p < 0.05) marked in bold.

4. Discussion

This study confirmed the reliability and validity of the CRASH scale for patients with a SMI. The advantages of this new measure over existing measures include (a) the scale is adapted to the characteristics of this population, especially in the occupation domain, taking into account both training undertaken in the last year and the highest level occupation; (b) dividing it by periods of life facilitates the memory recall of the participants and provides information that, later, can be analyzed to know which period has been the most active in a person's life and what kind of relationship it might have with other variables, such as cognitive impairment or psychosocial functioning; (c) it gives importance to modifiable factors such as intellectual and leisure activities; and (d) it is susceptible to being enhanced through psychosocial interventions.

Psychometric testing revealed excellent internal consistency and its statistically significant correlation with the CRQ confirms that the CRASH scale measures the intended construct of CR. The high association (0.8 and above) between CRASH and CRQ may be due to a high relationship between variables. However, as previously mentioned, it might be interesting to separately evaluate different activities and stages of life to explore the accumulation of CR and to know which period has been the most active in a person's life, as well as which activities are most relevant. It could also be used to analyze what type of relationship CR might have with other variables, such as cognitive impairment. The principal components factor solution for CRASH extracted four factors: "education", "occupation", "leisure activities", and "sociability". These factors are foreseeable as the most common proposed CR indicator variables include educational level, occupational attainment, and leisure activities [4,8–10,12].

As expected, the CRASH score was higher for HC than for patients. This result is in accordance with previous studies that compared CR levels in patients and control subjects [4,8,10,12]. Amongst patients, the clinical group with an affective disorder showed a higher CRASH score compared to those with non-affective psychoses. This result is in line with our recently published study that explored the implications of CR in a FEP sample depending on whether the diagnosis was affective or non-affective FEP [12]. Indeed, the current findings suggest that the CRASH may have the ability to discriminate between patients with SMI and HC, with a high sensitivity (79%) and specificity (80.30%). The predictive power of CRASH is higher than CRQ (78.9% vs. 69.90%, respectively), indicating that the CRASH scale probably takes into account differential characteristics of the population with SMI.

The CR level was different between groups, and a serious limitation of norm-reference tests is that the reference group may not represent the population of interest. For this reason and in order to help guide clinical interpretation, the authors have divided the CRASH score into high and low in each group (HC, non-affective, and affective patients). The cut-off point value clearly differentiated patients from HC. However, it did not serve to differentiate non-affective patients with worse cognitive performance from those with higher cognitive performances.

In HC, the CRASH score was not associated with any measure and there were no differences between those with a higher CRASH score and those with a lower CRASH score. This is consistent with other studies that have shown that CR, after controlling for tobacco use, cannot predict cognitive performance nor functional outcomes [12]. As mentioned, one possible explanation of these results could be the CR concept itself [1,12]. HC are free from any pathology that might affect their cognitive performance or functionality, and CR refers to the brain's capacity to face a pathology using alternative, or more efficient, cerebral networks in order to minimize symptoms [1]. Hence, we might not be able to detect the potential protective effects of CR in HC. Another possibility, taking into account that CRQ is associated with attention, processing speed and premorbid IQ, could be that the CRASH scale may be helpful in discriminating patients from healthy population. CRASH may have the ability to discriminate between patients with SMI and HC with higher sensitivity and specificity than CRQ. The predictive power of CRASH is also higher than CRQ, indicating that the CRASH scale probably takes into account differential characteristics of the population with SMI, especially for non-affective patients. This is advantageous for the evaluation of people with SMI, but it may not differentiate HC with greater cognitive abilities. Finally, it could be because, as observed by Stern, there are at least

two types of reserve [2] (the use of brain networks or cognitive paradigms that are less susceptible to disruption or the use of brain structures or networks not normally used by individuals with intact brains in order to compensate for brain damage), and these may need to be measured differently.

In patient groups, as expected, associations between higher CRASH and CRQ scores and better clinical, functional, and cognitive performance could be confirmed. However, there were differences in the associations according to the diagnosis. CRQ was associated with better clinical, psychosocial, and cognitive functioning in patients; however, it was not associated with functionality or clinical outcomes in non-affective psychosis group. As far as the CRASH is concerned, it was associated with functional, clinical, and neuropsychological outcomes in non-affective psychotic disorders. The results suggested that people with a lower CRASH score had greater cognitive impairment and worse clinical and psychosocial functioning. Specifically, comparing those with higher and lower CRASH scores, a significantly better performance was determined in patients with higher CR on different cognitive measures (premorbid IQ, verbal memory, sustained attention, processing speed, and verbal fluency) and lower symptom severity, especially the negative ones. These results are in line with previous studies [4,10,12,35–37] indicating that non-affective patients with lower CRASH scores could benefit from a cognitive rehabilitation program [38], oriented to improve performance in cognitive domains. This recommendation was already mentioned in our study of first psychotic episodes [12], specifically in those with a non-affective psychosis. In affective disorders, having a lower or higher level of CRASH was only associated with verbal memory performance. Some studies have shown that CR was significantly predictive of functioning and different cognitive domains [8,9,11], while others have reported that capacity only for verbal memory [12]. In fact, we have found a strong correlation between verbal memory and CRASH in affective patients, probably indicating the important role of this cognitive domain in the CR and as a ‘core’ deficit of bipolar disorder, even in the early stages of the illness [39–42]. There are aspects to keep in mind that could explain these differences such as the variables used to estimate the CR or the sample size. As recommended in previous reports from our group [12], for patients with affective disorders and lower CRASH scores a functional remediation therapy [43] can be suggested, since it is the intervention that has been shown to be the most effective in improving psychosocial functioning and verbal memory, the only altered domain found in our study [44,45]. Regardless of diagnosis, we consider that although there are important premorbid variables in the CR concept that are difficult to modify (such as premorbid IQ or education), interventions centered on CR stimulation and engaging lifestyle (such as physical, social, or leisure activities) could be beneficial to preventing or reducing the impact of illness [12,46,47], especially those conducted in the early stages of the illness, or even in people with a high risk of suffering psychosis.

Thus, with these preliminary results, authors believe that the CRASH scale may aid in the classification of patients while helping in the implementation of personalized interventions focused on improving core symptoms of SMI [46–48]. It is expected that it will allow for the homogeneous assessment of the concept of CR in the psychiatric population, and that this will be translated into more consistent, uniform, and replicable data. Further research should be conducted to use the CRASH scale as a stratification tool and a potential sensitive measure of change. There are already neuropsychological and functional interventions aimed at improving cognitive and psychosocial functioning, but until now the impact of intervening on the different areas of CR such as social, mental, physical activities, and hobbies in people with SMI has not been explored.

Some limitations of our work have to be taken into consideration before translating these findings into clinical practice. Firstly, the difference between the clinical sample size of non-affective and affective psychotic disorder groups (62 vs. 38). The small sample size may have interfered with the results (low statistical power), and further larger studies are required to confirm these findings. Secondly, executive function has not been assessed with specific tests, and we have used verbal fluency as a variable that expresses executive processes. The final limitation would be the cross-sectional study designs, which does not allow one to measure stability. However, it is not expected to change without an intervention. Despite these limitations, our study has significant strengths. We have developed a

new instrument that measures CR level in people with SMI and can improve our understanding of individual differences in the course of SMI helping the implementation of personalized interventions.

5. Conclusions

In summary, CRASH showed strong internal consistency. It is the first measure developed specifically for patients with severe mental illness with optimal psychometric properties, facilitating reliable and valid measurement of cognitive reserve. The scale may aid in the stratification of patients and the implementation of personalized interventions.

Author Contributions: Conceptualization and methodology, S.A., B.C., C.T., C.d.M.B., G.M., M.G., E.J., A.M.-A., B.S., M.R., C.V., R.P., I.G., E.S., M.B. (Miquel Bioque), C.G.-R., and G.A.; formal analysis, S.A., C.d.M.B., and A.R.R.; investigation, S.A., B.C., C.T., C.d.M.B., G.M., M.G., E.J., A.M.-A., B.S., M.R., and C.V.; writing—original draft preparation S.A., B.C., and C.T.; writing—review and editing, I.G., E.S., A.M., E.P., A.R.R., F.C., G.S., E.V., and M.B. (Miquel Bernardo); supervision, E.V. and M.B. (Miquel Bernardo). All authors reviewed, wrote, and approved the final version.

Acknowledgments: We are extremely grateful to all participants. Una manera de hacer Europa, Centro de Investigación Biomédica en Red de salud Mental, CIBERSAM, by the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya and Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441). Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, en la convocatòria corresponent a l'any 2017 de concessió de subvencions del Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) 2016–2020, modalitat Projectes de recerca orientats a l'atenció primària, amb el codi d'expedient SLT006/17/00345. Ministerio de Economía y Competitividad (PI08/0208; PI11/00325; PI14/00612), Instituto de Salud Carlos III—Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea. C.T. is funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto Carlos III, through a 'Miguel Servet' postdoctoral contract (CPI14/00175) with a FIS (PI 17/01066) and a PERIS from the Generalitat de Catalunya (SLT006/17/352). I.G. thanks the support of the Spanish Ministry of Economy, Industry, and Competitiveness (PI16/00187), integrated into the Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). A.M.A. thanks the support of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PI15/00330), integrated into the Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). E.V. thanks the support of the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities (PI15/00283), integrated into the Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); CIBERSAM; and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2017 SGR 1365) and the project SLT006/17/00357, from PERIS 2016-2020 (Departament de Salut). CERCA Programme/Generalitat de Catalunya.

Conflicts of Interest: A.M.A. has received funding for research projects and/or honoraria as a consultant or speaker for the following companies and institutions: Otsuka, Pfizer, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Brain and Behaviour Foundation (NARSAD Independent Investigator), the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, and Instituto de Salud Carlos III. I.G. has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following identities: AstraZeneca, Ferrer, Janssen Cilag, and Lundbeck, Lundbeck-Otsuka, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, and Instituto de Salud Carlos III. M.B. (Miquel Bioque) has received honoraria from talks and consultancy of Adamed, has received honoraria from consultancy of Ferrer, has received research support and honoraria from talks and consultancy of Janssen-Cilag, has received honoraria from talks and consultancy of Lundbeck, has received honoraria from talks and consultancy of Otsuka, and has received a research prize from Pfizer. C.G.R. has received honoraria/travel support from Janssen-Cilag, Lundbeck, and Ferrer. E.F.-E. has received unrestricted research funding from Genus Pharmaceuticals and consultancy fees from Roche/Genentech. E.V. has received research support from or served as a consultant, adviser, or speaker for AB-Biotics, Actavis, Allergan, Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Dainippon Sumitomo Pharma, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, the Brain and Behaviour Foundation, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Seventh European Framework Programme (ENBREC), and the Stanley Medical Research Institute. M.B. (Miquel Bernardo) has been a consultant for, received grant/research support and honoraria from, and been on the speakers/advisory board of ABBiotics, Adamed, AMGEN, Eli Lilly, Ferrer, Forum Pharmaceuticals, Gedeon, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, and Roche. The rest of authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Appendix A

CRASH

Escala de evaluación de la reserva cognitiva en salud

Cognitive Reserve Assessment Scale in Health

Name: _____ Assessment date: ____ / ____ / ____

EDUCATION

Schooling	Parents' schooling	School performance during childhood and adolescence	Languages (maintain a conversation)
0. Primary 1. Compulsory secondary education 2. Mid-level vocational training 3. Baccalaureate, sixth form, high-level vocational training 4. University and higher education 5. Masters, postgraduate diploma, doctorate	0. No schooling 1. Basic 2. Secondary 3. Higher education	0. E. Fail (<5) 1. D. Satisfactory (5 – 5.9) 2. C. Good (6 – 6.9) 3. B. Very good (7 – 9) 4. A. Excellent (9.1 - 10)	0. One language 1. Two languages 2. Three languages 3. More than three languages

TOTAL EDUCATION (from 0 to 15)=

OCCUPATION

Training (previous year)	Work (highest category reached)
0. No training during the previous year 1. Unofficial training 2. Official training 3. Unofficial higher education training 4. Higher education	0. No work experience 1. Unqualified 2. Qualified 3. Professional 4. Executive

TOTAL OCCUPATION (from 0 to 8)=

INTELLECTUAL AND LEISURE ACTIVITIES

	Physical activity		Artistic activity		Intellectual activity		Cultural activity		TOTAL
	V	F	V	F	V	F	V	F	
Childhood/Adolescence									
Adulthood									
Last year									

Variety (V). 0=None; 1=1 activity; 2=2 activities; 3=3 activities or more.

Frequency (F). 0=<once/week; 1=once/wk; 2=twice/wk; 3=three times or more/wk. Frequency (F). 0=Never; 1=Occasional; 2=Quite a lot; 3=A lot.

Social Activity

0. Social isolation, not even superficial relationships 2. Occasional social or family relationships 4. Close relationships with some friends(≤4), casual friendships 6. Many friends(≥5), close relationships with some of them	Childhood / Adolescence	
	Adulthood	
	Last year	

TOTAL INTELLECTUAL AND LEISURE ACTIVITIES (from 0 to 90)=

TOTAL CRASH= (Education x 6 + Occupation x 11.25 + Leisure)/3	GENERAL: <input type="checkbox"/> Low level (< 54) <input type="checkbox"/> High level (≥ 54)	AFFECTIVE: <input type="checkbox"/> Low level (< 45) <input type="checkbox"/> High level (≥ 45)	NON-AFFECTIVE: <input type="checkbox"/> Low level (< 37) <input type="checkbox"/> High level (≥ 37)
---	--	--	--

References

- Stern, Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **2002**, *8*, 448–460. [CrossRef]
- Stern, Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **2006**, *20*, S69–S74. [CrossRef]

3. Barnett, J.; Salmond, C.; Jones, P.; Sahakian, B. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* **2006**, *36*, 1053–1064. [[CrossRef](#)]
4. De la Serna, E.; Andrés-Perpiñá, S.; Puig, O.; Baeza, I.; Bombin, I.; Bartrés-Faz, D.; Arango, C.; Gonzalez-Pinto, A.; Parellada, M.; Mayoral, M.; et al. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2013**, *143*, 125–131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Kontis, D.; Huddy, V.; Reeder, C.; Landau, S.; Wykes, T. Effects of age and cognitive reserve on cognitive remediation therapy outcome in patients with schizophrenia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2013**, *21*, 218–230. [[CrossRef](#)]
6. Leeson, V.; Sharma, P.; Harrison, M.; Ron, M.; Barnes, T.; Joyce, E. IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: A 3-year longitudinal study. *Schizophr. Bull.* **2011**, *37*, 768–777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Leeson, V.; Harrison, I.; Ron, M.; Barnes, T.; Joyce, E. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **2012**, *38*, 873–880. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Forcada, I.; Mur, M.; Mora, E.; Vieta, E.; Bartres-Faz, D.; Portella, M. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2015**, *25*, 214–222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Anaya, C.; Torrent, C.; Caballero, F.F.; Vieta, E.; Bonnín, C.M.; Ayuso-Mateos, J.L.; CIBERSAM Functional Remediation Group. Cognitive reserve in bipolar disorder: Relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr. Scand.* **2016**, *133*, 386–398. [[CrossRef](#)]
10. Amoretti, S.; Bernardo, M.; Bonnín, C.M.; Bioque, M.; Cabrera, B.; Mezquida, G.; Solé, B.; Vieta, E.; Torrent, C. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2016**, *26*, 1638–1648. [[CrossRef](#)]
11. Grande, I.; Sanchez-Moreno, J.; Sole, B.; Jimenez, E.; Torrent, C.; Bonnín, C.M.; Varo, C.; Tabares-Seisdedos, R.; Balanzá-Martínez, V.; Valls, E.; et al. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J. Affect. Disord.* **2017**, *208*, 621–627. [[CrossRef](#)]
12. Amoretti, S.; Cabrera, B.; Torrent, C.; Mezquida, G.; Lobo, A.; González-Pinto, A.; Parellada, M.; Corripio, I.; Vieta, E.; de la Serna, E.; et al. Cognitive reserve as an outcome predictor: First-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* **2018**, *138*, 441–455. [[CrossRef](#)]
13. Valenzuela, M.J.; Sachdev, P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: Development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol. Med.* **2007**, *37*, 1015–1025. [[CrossRef](#)]
14. Rami, L.; Valls-Pedret, C.; Bartrés-Faz, D.; Caprile, C.; Solé-Padullés, C.; Castellvi, M.; Olives, J.; Bosch, B.; Molinuevo, J.L. Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Rev. Neurol.* **2011**, *52*, 195–201.
15. Nucci, M.; Mapelli, D.; Mondini, S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): A new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin. Exp. Res.* **2012**, *24*, 218–226.
16. León, I.; García-García, J.; Roldán-Tapia, L. Estimating cognitive reserve in healthy adults using the Cognitive Reserve Scale. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e102632. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Salagre, E.; Arango, C.; Artigas, F.; Ayuso-Mateos, J.L.; Bernardo, M.; Castro-Fornieles, J.; Bobes, J.; Desco, M.; Fañanás, L.; González-Pinto, A.; et al. CIBERSAM: Ten years of collaborative translational research in mental disorders. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* **2019**, *12*, 1–8. [[CrossRef](#)]
18. Hollingshead, A.; Redlich, F. *Social Class and Mental Illness: Community Study*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 1958.
19. First, M.; Gibbon, M.; Spitzer, R.; Williams, J.; Benjamin, L. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)*; American Psychiatric Press: Washington, DC, USA, 1997.
20. First, M.; Spitzer, R.; Gibbon, M.; Williams, J. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician (SCID-I)*; American Psychiatric Press: Washington, DC, USA, 1997.
21. Kay, S.; Fiszbein, A.; Opler, L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **1987**, *13*, 261–276. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Peralta, V.; Cuesta, M. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res.* **1994**, *53*, 31–40. [[CrossRef](#)]

23. Colom, F.; Vieta, E.; Martínez-Arán, A.; Garcia-Garcia, M.; Reinares, M.; Torrent, C.; Goikolea, J.; Banús, S.; Salamero, M. Spanish version of a scale for the assessment of mania: Validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med. Clin. (Barc.)* **2002**, *119*, 366–371. [[CrossRef](#)]
24. Young, R.; Biggs, J.; Ziegler, V.; Da, M. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* **1978**, *133*, 429–435. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Lobo, A.; Chamorro, L.; Luque, A.; Dal-Re, R.; Badia, X.; Baro, E. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Med. Clin. (Barc.)* **2002**, *118*, 493–499. [[CrossRef](#)]
26. Montgomery, S.; Asberg, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* **1979**, *134*, 382–389. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Rosa, A.; Sánchez-Moreno, J.; Martínez-Arán, A.; Salamero, M.; Torrent, C.; Reinares, M.; Comes, M.; Colom, F.; Van Riel, W.; Ayuso-Mateos, J.; et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* **2007**, *7*, 5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed.; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 1994.
29. Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III)*; Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 1997.
30. Benedet, M.J.; Alejandre, M.A. *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)*; TEA Ediciones: Madrid, Spain, 1998.
31. Conners, C.K. *Continuous Performance Test II*; Multi-Health Systems: North Tonawanda, NY, USA, 2004.
32. Reitan, R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot. Skills* **1958**, *8*, 271–276. [[CrossRef](#)]
33. Benton, A.L.; Hamsher, K.S. *Multilingual Aphasia Examination*; AJA Associates; University of Iowa: Iowa City, IA, USA, 1976.
34. Pereda, M.; Ayuso-Mateos, J.L.; Gómez Del Barrio, A.; Echevarria, S.; Farinas, M.C.; García Palomo, D.; González Macías, J.; Vázquez-Barquero, J.L. Factors associated with neuropsychological performance in HIV-seropositive subjects without AIDS. *Psychol. Med.* **2000**, *30*, 205–217. [[CrossRef](#)]
35. Kelley, M.; Gilbertson, M.; Mouton, A.; Van Kammen, D. Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia: A developmental model of negative symptoms in drug-free patients. *Am. J. Psychiatry* **1992**, *149*, 1543–1548.
36. Rabinowitz, J.; De Smedt, G.; Harvey, P.; Davidson, M. Relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at first episode of psychosis. *Am. J. Psychiatry* **2002**, *159*, 2021–2026. [[CrossRef](#)]
37. Mezquida, G.; Cabrera, B.; Bioque, M.; Amoretti, S.; Lobo, A.; González-Pinto, A.; Espliego, A.; Corripio, I.; Vieta, E.; Castro-Fornieles, J.; et al. The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study. *Schizophr. Res.* **2017**, *189*, 84–90. [[CrossRef](#)]
38. Penadés, R.; Catalán, R.; Pujol, N.; Masana, G.; García-Rizo, C.; Bernardo, M. The integration of cognitive remediation therapy into the whole psychosocial rehabilitation process: An evidence-based and person-centered approach. *Rehabil. Res. Pract.* **2012**, *2012*, 386895. [[CrossRef](#)]
39. Bourne, C.; Aydemir, Ö.; Balanzá-Martínez, V.; Bora, E.; Brissos, S.; Cavanagh, J.T.O.; Clark, L.; Cubukcuoglu, Z.; Dias, V.V.; Dittmann, S.; Ferrier, I.N.; et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* **2013**, *128*, 149–162. [[CrossRef](#)]
40. Arts, B.; Jabben, N.; Krabbendam, L.; van, O.J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* **2008**, *38*, 771–785. [[CrossRef](#)]
41. Martínez-Arán, A.; Vieta, E.; Torrent, C.; Sánchez-Moreno, J.; Goikolea, J.M.; Salamero, M.; Malhi, G.S.; González-Pinto, A.; Daban, C.; varez-Grandi, S.; et al. Functional outcome in bipolar disorder: The role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* **2007**, *9*, 103–113. [[CrossRef](#)]
42. Bonnín, C.M.; González-Pinto, A.; Solé, B.; Reinares, M.; González-Ortega, I.; Alberich, S.; Crespo, J.M.; Salamero, M.; Vieta, E.; Martínez-Arán, A.; et al. Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **2014**, *160*, 50–54. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Vieta, E.; Torrent, C. Functional remediation: The pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry* **2016**, *15*, 288–289. [[CrossRef](#)]

44. Bonnin, C.M.; Reinares, M.; Martínez-Arán, A.; Balanzá-Martínez, V.; Sole, B.; Torrent, C.; Tabarés-Seisdedos, R.; García-Portilla, M.P.; Ibáñez, A.; Amann, B.L.; et al. Effects of functional remediation on neurocognitively impaired bipolar patients: Enhancement of verbal memory. *Psychol. Med.* **2016**, *46*, 291–301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Bonnin, C.M.; Torrent, C.; Arango, C.; Amann, B.L.; Solé, B.; González-Pinto, A.; Crespo, J.M.; Tabarés-Seisdedos, R.; Reinares, M.; Ayuso-Mateos, J.L.; et al. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br. J. Psychiatry* **2016**, *208*, 87–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Vieta, E. Staging and early intervention in bipolar disorder. *Lancet Psychiatry* **2015**, *2*, 483–485. [[CrossRef](#)]
47. Solé, B.; Jiménez, E.; Torrent, C.; Reinares, M.; Bonnin, C.M.; Torres, I.; Varo, C.; Grande, I.; Valls, E.; Salagre, E.; et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2017**, *20*, 70–680.
48. Salagre, E.; Dodd, S.; Aedo, A.; Rosa, A.; Amoretti, S.; Pinzon, J.; Reinares, M.; Berk, M.; Kapczinski, F.P.; Vieta, E.; et al. Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: Staging 2.0. *Front. Psychiatry* **2018**, *9*, 641. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Bernardo M, Bioque M, Parellada M, Saiz Ruiz J, Cuesta MJ, Llerena A, Sanjuán J, Castro-Fornieles J, Arango C, Cabrera B; PEPs Group. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2013;6(1):4-16.
2. Bernardo M, Bioque M. What have we learned from research into first-episode psychosis? *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2014;7(2):61-3.
3. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppä T, Härkänen T, Koskinen S, Lönnqvist J. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(1):19-28.
4. Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, Giedd J, Zametkin A, Zahn T, Hommer D, Hong W, Kaysen D, Albus KE, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: An NIMH study in progress. *Schizophr Bull.* 1994;20(4):697-712.
5. Linszen D, Dingemans P, Lenior M. Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. *Schizophr Res.* 2001;51(1):55-61.
6. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet.* 2003;361(9355):417-9.
7. Sham PC, Jones P, Russell A, Gilvarry K, Bebbington O, Lewis S, Toone B, Murray R. Age at onset, sex, and familial psychiatric morbidity in schizophrenia. Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry.* 1994; 165(4): 466-73.
8. van Os J, McGuffin P. Can the social environment cause schizophrenia? *Br J Psychiatry.* 2003;182:291-2.
9. Schlosser DA, Pearson R, Perez VB, Loewy RL. Environmental Risk and Protective Factors and Their Influence on the Emergence of Psychosis. *Adolesc Psychiatry (Hilversum).* 2012;2(2):163-171.
10. Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Shi J, He D, Hou C, Burrell GJ, Rice JP, Nertney DA, Olincy A, Rozic P, Vinogradov S, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Crowe RR, Cloninger CR, Martinez M, Gejman PV. No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *Am J Psychiatry.* 2008; 165(4): 497-506.
11. Arango C, Fraguas D, Parellada M. Differential Neurodevelopmental Trajectories in Patients With Early-Onset Bipolar and Schizophrenia Disorders. *Schizophr Bull.* 2014; 40:S138-46.
12. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):383-402.
13. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(3):241-7.
14. van Os J, Fahy TA, Jones P, Harvey I, Sham P, Lewis S, Bebbington P, Toone B, W M, Murray R. Psychopathological syndromes in the functional psychoses: assoc with course and outcome. *Psychol Med.* 1996;26(1):161-76.

15. Green M. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-30.
16. Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stöber G, Willinger MU, Wright P, Murray RM. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry*. 1997;154(9):1220-7.
17. Castle DJ, Scott K, Wessely S, Murray RM. Does social deprivation during gestation and early life predispose to later schizophrenia? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1993;28(1):1-4.
18. Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodríguez-Quiroga A, Fraguas D, Parellada M, Arango C. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophr*. 2015;1:14005.
19. Lieberman JA, Stroup S, Schneider L. Prevention of relapse in schizophrenia. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1412-3.
20. Edwards J, Maude D, McGorry PD, Harrigan SM, Cocks JT. Prolonged recovery in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 1998;172(33):107-16.
21. Perkins D, Lieberman J, Gu H, Tohen M, McEvoy J, Green A, Zipursky R, Strakowski S, Sharma T, Kahn R, Gur R, Tollefson G; HGDH Research Group. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry*. 2004;185:18-24.
22. Hill M, Crumlish N, Clarke M, Whitty P, Owens E, Renwick L, Browne S, Macklin EA, Kinsella A, Larkin C, Waddington JL, O'Callaghan E. Prospective relationship of duration of untreated psychosis to psychopathology and functional outcome over 12 years. *Schizophr Res*. 2012;141(2-3):215-21.
23. Del Rey-Mejías Á, Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Castro-Fornieles J, Baeza I, Espliego A, Merchan-Naranjo J, Gonzalez-Pinto A, de la Serna E, Paya B, Graell M, Arango C, Parellada M. Functional deterioration from the premorbid period to 2 years after the first episode of psychosis in early-onset psychosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(12):1447-59.
24. Larsen TK, Moe L, Vibe-Hansen L, Johannessen JO. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2000;45(1-2):1-9.
25. Addington J, van Mastrigt S, Addington D. Patterns of premorbid functioning in first-episode psychosis: initial presentation. *Schizophr Res*. 2003;62(1-2):23-30.
26. Addington J, Addington D. Patterns of premorbid functioning in first episode psychosis: relationship to 2-year outcome. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112(1):40-6.
27. White C, Stirling J, Hopkins R, Morris J, Montague L, Tantam D, Lewis S. Predictors of 10-year outcome of first episode psychosis. *Psychol Med*. 2009;39(9): 1447-56.
28. Crespo-Facorro B, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Ramírez-Bonilla M, Martínez-García O, Pardo-García G, Vázquez-Barquero JL. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J Psychiatr Res*. 2007;41(8):659-66.

29. Cuesta MJ, Sánchez-Torres AM, Cabrera B, Bioque M, Merchán-Naranjo J, Corripio I, González-Pinto A, Lobo A, Bombín I, de la Serna E, Sanjuan J, Parellada M, Saiz-Ruiz J, Bernardo M; PEPs Group. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophr Res.* 2015;164(1-3):65-73.
30. Lambert M, Conus P, Lambert T, McGorry PD. Pharmacotherapy of first-episode psychosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(5):717-750.
31. Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry.* 2010;167(8):987-993.
32. Colizzi M, Carra E, Fraietta S, Lally J, Quattrone D, Bonaccorso S, Mondelli V, Ajnakina O, Dazzan P, Trotta A, Sideli L, Kolliakou A, Gaughran F, Khondoker M, David AS, Murray RM, MacCabe JH, Di Forti M. Substance use, medication adherence and outcome one year following a first episode of psychosis. *Schizophr Res.* 2016;170(2-3):311-7.
33. Austin SF, Mors O, Secher RG, Hjorthøj CR, Albert N, Bertelsen M, Jensen H, Jeppesen P, Petersen L, Randers L, Thorup A, Nordentoft M. Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr Res.* 2013;150(1):163-8.
34. Strauss G, Allen D, Miski P, Buchanan R, Kirkpatrick B, Carpenter W. Differential patterns of premorbid social and academic deterioration in deficit and nondesic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;135(1-3):134-8.
35. Vesterager L, Christensen T, Olsen B, Krarup G, Melau M, Forchhammer H, Nordentoft M. Cognitive and clinical predictors of functional capacity in patients with first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;141(2-3):251-6.
36. Menezes NM, Milovan E. First-episode psychosis: a comparative review of diagnostic evolution and predictive variables in adolescents versus adults. *Can J Psychiatry.* 2000;45(8):710-6.
37. Malla A, Payne J. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophr Bull.* 2005;31(3):650-71.
38. Keefe RS, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull.* 2007;33(4):912-20.
39. Olivier M, Killian S, Chiliza B, Asmal L, Schoeman R, Oosthuizen P, Kidd M, Emsley R. Cognitive performance during the first year of treatment in first-episode schizophrenia: a case-control study. *Psychol Med.* 2015;45(13):2873-83.
40. Bromet EJ, Kotov R, Fochtmann LJ, Carlson GA, Tanenberg-Karant M, Ruggero C, Chang SW. Diagnostic shifts during the decade following first admission for psychosis. *Am J Psychiatry.* 2011;168(11):1186-94.
41. Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Recacha P, Haro JM, Chisholm D. Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophr Res.* 2006;86(1-3):194-201.
42. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2(5):e141.
43. Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.

44. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
45. Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, Jones PB, Lai M, Lepri B, Perez J, Salvatore P, Tohen M, Tondo L, Vieta E. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *J Affect Disord*. 2010;121(1-2):143-6.
46. Larsson S, Lorentzen S, Mork E, Barrett EA, Steen NE, Lagerberg TV, Berg AO, Aminoff SR, Agartz I, Melle I, Andreassen OA. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample. *J Affect Disord*. 2010;124(1-2):174-7
47. Green MF, Kern RS, Heaton RK.. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*. 2004; 72:41-51.
48. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull*. 2006;32(2):250-8.
49. Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Vieta E. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom*. 2006;75(2):72-84.
50. Villalta-Gil V, Vilaplana M, Ochoa S, Haro JM, Dolz M, Usall J, Cervilla J; NEDENA Group. Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients? *Schizophr Res*. 2006;87(1-3):246-53.
51. Bozikas VP, Kosmidis MH, Kioperlidou K, Karavatos A. Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2004;45(5):392-400.
52. Dominguez Mde G, Viechtbauer W, Simons CJ, van Os J, Krabbendam L. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull*. 2009;135(1):157-71
53. Van Winkel R, Myin-Germeys I, Delespaul P, Peuskens J, De Hert M, van Os J. Premorbid IQ as a predictor for the course of IQ in first onset patients with schizophrenia: a 10-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2006;88(1-3):47-54.
54. Leeson VC, Barnes TR, Harrison M, Matheson E, Harrison I, Mutsatsa SH, Ron MA, Joyce EM. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr Bull*. 2010;36(2):400-9.
55. Leeson VC, Barnes TR, Hutton SB, Ron MA, Joyce EM. IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: a longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2009;107(1):55-60.
56. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull*. 2009;35(5):1022-9.
57. Aas M, Dazzan P, Fisher HL, Morgan C, Morgan K, Reichenberg A, Zanelli J, Fearon P, Jones PB, Murray RM, Pariante CM. Childhood trauma and cognitive function in first-episode affective and non-affective psychosis. *Schizophr Res*. 2011;129(1):12-9.
58. Trotta A, Murray RM, MaccabeJH. Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2015;45(2):381–394.

59. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004;68(2-3):283-97.
60. Segarra N, Bernardo M, Gutierrez F, Justicia A, Fernandez-Egea E, Allas M, Safont G, Contreras F, Gascon J, Soler-Insa PA, Menchon JM, Junque C, Keefe RS. Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Psychiatry.* 2011;26(2):69-73.
61. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese FJ, 3rd, Gold JM, Goldberg T, Heaton RK, Keefe RS, Kraemer H, Mesholam-Gately R, Seidman LJ, Stover E, Weinberger DR, Young AS, Zalcman S, Marder SR. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry.* 2008;165(2):203-13.
62. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition. San Antonio, TX: Pearson; 2008.
63. Wechsler D. Wechsler memory scale -third edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.
64. McEvoy JP. Functional outcomes in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2008;69Suppl 3:20-4.
65. Laes JR, Sponheim SR. Does cognition predict community function only in schizophrenia?: A study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. *Schizophr Res.* 2006;84(1):121-31.
66. Mancuso SG, Morgan VA, Mitchell PB, Berk M, Young A, Castle DJ. A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey. *J Affect Disord.* 2015;172:30-7.
67. Velthorst E, Fett AJ, Reichenberg A, Perlman G, van Os J, Bromet EJ, Kotov R. The 20-Year Longitudinal Trajectories of Social Functioning in Individuals With Psychotic Disorders. *Am J Psychiatry.* 2017;174(11):1075-1085.
68. Jiménez-López E, Sánchez-Morla EM, Aparicio AI, López-Villarreal A, Martínez-Vizcaíno V, Rodríguez-Jimenez R, Vieta E, Santos JL. Psychosocial functioning in patients with psychotic and non-psychotic bipolar I disorder. A comparative study with individuals with schizophrenia. *J Affect Disord.* 2018;229:177-185.
69. Penn DL, Mueser KT, Spaulding W, Hope DA, Reed D. Information processing and social competence in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1995;21(2):269-81.
70. Prikryl R, Kholova M, Kucerova HP, Ceskova E. Prevalence of remission and recovery in schizophrenia in the Czech Republic. *Compr Psychiatry.* 2013;54(7):1111-6.
71. Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, Salvatore P, Baldessarini RJ. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry.* 2003;160(12):2099-107.
72. Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E, Cortesi M, Veggiotti P, Politi P, Barale F, McGuire P. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(4):465-84.

73. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008; 371(9618): 1085-97.
74. Bernardo M, San L, Olivares JM, Dilla T, Polavieja P, Gilaberte I, Alvarez M, Ciudad A. Treatment patterns and health care resource utilization in a 1-year observational cohort study of outpatients with schizophrenia at risk of nonadherence treated with long-acting injectable antipsychotics. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:601-10
75. Novak-Grubic V, Tavcar R. Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 2002;17(3):148-54.
76. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011;127(1-3):83-92.
77. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011;168(6):603-9.
78. Parellada E, Velligan D, Emsley R, Kissling W. Long-acting injectable antipsychotics in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012:318535.
79. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(10):957-65.
80. Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2014;29Suppl 2 1409-1413.
81. Carpenter WT Jr, Buchanan RW. Expanding therapy with long-acting antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* .2015;72(8):745-746.
82. Edwards J, McGorry PD. *Implementing Early Intervention in Psychosis: A Guide to Establishing Early Psychosis Services*. London: Martin Dunitz; 2002.
83. McGorry P, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry*. 2008; 7(3): 148–156.
84. Riecher-Rössler A, McGorry PD (eds). *Early Detection and Intervention in Psychosis: State of the Art and Future Perspectives*. Key Issues Ment Health. Basel: Karger; 2016.
85. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008.2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*. 2008;102(1-3):1-18.
86. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr Res*. 2007;89(1-3):211-24.
87. Kim B, Lee SH, Yang YK, Park JI, Chung YC. Long-acting injectable antipsychotics for first-episode schizophrenia: the pros and cons. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012: 560836.
88. Harvey PD. Pharmacological cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2009;19(3):324-35.

89. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12):1791-802.
90. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM, Banús S, Salamero M. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the young mania rating scale]. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:366-71.
91. Lincoln T, Lüllmann E, Rief W. Correlates and Long-Term Consequences of Poor Insight in Patients With Schizophrenia. A Systematic Review. *Schizophr Bull*. 2007; 33(6): 1324–42.
92. Morrison AK. Cognitive behavior therapy for people with schizophrenia. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(12):32-9
93. Chiang KJ, Tsai JC, Liu D, Lin CH, Chiu HL, Chou KR. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176849.
94. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):448-60.
95. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med*. 2015;45(1):1-9.
96. Roth M. The natural history of mental disorder in old age. *J Ment Sci*. 1955;101(423):281-301.
97. Mortimer JA, Schuman L (Eds.). *The epidemiology of dementia: Monographs in epidemiology and biostatistics*. New York: Oxford University Press; 1981.
98. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, Frishman W, Gidez L, Eder H, Ooi WL. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*. 1989;25(4):317-24.
99. Satz P. Brain Reserve Capacity on Symptom Onset After Brain Injury: A Formulation and Review of Evidence for Threshold Theory. *Neuropsychology*. 1993;7(3):273-95.
100. Bartrés-Faz D, Solé-Padullés C, Junqué C, Rami L, Bosch B, Bargalló N, Falcón C, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol Psychol*. 2009;80(2):256-9.
101. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, Bosch B, Villar A, Bargalló N, Jurado MA, Barrios M, Molinuevo JL. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2009;30(7):1114-24.
102. Ferreira D, Bartrés-Faz D, Nygren L, Rundkvist LJ, Molina Y, Machado A, Junqué C, Barroso J, Westman E. Different reserve proxies confer overlapping and unique endurance to cortical thinning in healthy middle-aged adults. *Behav Brain Res*. 2016;311:375-383.
103. Arenaza-Urquijo EM, Bosch B, Sala-Llonch R, Solé-Padullés C, Junqué C, Fernández-Espejo D, Bargalló N, Rami L, Molinuevo JL, Bartrés-Faz D. Specific anatomic associations between white matter integrity and cognitive reserve in normal and cognitively impaired elders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(1):33-42.
104. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-28.

105. Stern RA, Silva SG, Chaisson N, Evans DL. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Arch Neurol.* 1996; 53(2): 148-53.
106. Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, Sahakian BJ. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med.* 2006;36(8): 1053-64.
107. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2004;3(10):579-87.
108. Pernecky R, Häussermann P, Drzezga A, Boecker H, Granert O, Feuerer R, Förstl H, Kurz A. Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography correlates of impaired activities of daily living in dementia with Lewy bodies: implications for cognitive reserve. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(3):188-95.
109. Jones RN, Manly J, Glymour MM, Rentz DM, Jefferson AL, Stern Y. Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17(4):593-601.
110. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging ClinExp Res.* 2012;24(3):218-26.
111. Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL, Martin LT, Kubzansky L, Harrington H, Poulton R, Caspi A. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2009;166(1):50-7.
112. Carabaña J, Gómez C. Escalas de prestigio profesional. Madrid: Centro de investigaciones sociológicas; 1996.
113. Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health.* 2007;97(10):1756-7.
114. de la Serna, Andrés-Perpiñá S, Puig O, Baeza I, Bombin I, Bartrés-Faz D, Arango C, Gonzalez-Pinto A, Parellada M, Mayoral M, Graell M, Otero S, Guardia J, Castro-Fornieles J. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013; 143(1):125-31.
115. Kontis D, Huddy V, Reeder C, Landau S, Wykes T. Effects of age and cognitive reserve on cognitive remediation therapy outcome in patients with schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013;21(3):218-30.
116. Forcada, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(2):214-22.
117. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnín Cdel M, Ayuso-Mateos JL; CIBERSAM Functional Remediation Group. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133(5):386-98.
118. Grande I, Sanchez-Moreno J, Sole B, Jimenez E, Torrent C, Bonnín CM, Varo C, Tabares-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Valls E, Morilla I, Carvalho AF, Ayuso-Mateos JL, Vieta E, Martínez-Aran A. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord.* 2017;208:621-627.
119. Richards M, Sacker A. Lifetime Antecedents of Cognitive Reserve. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25(5):614-24.

120. León I, Garcia J, Roldan-Tapia L. Development of the scale of cognitive reserve in Spanish population: a pilot study. *Rev Neurol.* 2011; 52(11): 653–60.
121. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellvi M, Olives J, Bosch B, Molinuevo JL. Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 2011;52(4):195-201.
122. Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med.* 2007;37(7):1015-25.
123. Konstantakopoulos G, Ploumpidis D, Oulis P, Patrikelis P, Soumani A, Papadimitriou GN, Politis AM. Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;133(1-3):193-8.
124. Kelley ME, Gilbertson M, Mouton A, van Kammen DP. Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia: a developmental model of negative symptoms in drug-free patients. *Am J Psychiatry.* 1992;149(11):1543-8.
125. Rabinowitz J, De Smedt G, Harvey PD, Davidson M. Relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at first episode of psychosis. *Am J Psychiatry.* 2002;159(12):2021-6.
126. Bauer MS, Kirk GF, Gavin C, Williford WO. Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *J Affect Disord.* 2001;65(3):231-41.
127. Leeson VC, Sharma P, Harrison M, Ron MA, Barnes TR, Joyce EM. IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: a 3-year longitudinal study. *Schizophr Bull.* 2011;37(4):768-77.
128. Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997;25(1):21-31.
129. McGurk SR, Meltzer HY. The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000;45(3):175-84.
130. Evans JD, Bond GR, Meyer PS, Kim HW, Lysaker PH, Gibson PJ, Tunis S. Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;70(2-3):331-42.
131. Lara E, Koyanagi A, Caballero F, Domènech-Abella J, Miret M, Olaya B, Rico-Urbe L, Ayuso-Mateos JL, Haro JM. Cognitive reserve is associated with quality of life: A population-based study. *Exp Gerontol.* 2017;87(Pt A):67-73.
132. Willis KJ, Hakim AM. Stroke prevention and cognitive reserve: emerging approaches to modifying risk and delaying onset of dementia. *Front Neurol.* 2013;4:13.
133. Vieta E, Torrent C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2016;15(3):288-289.
134. Erickson KI, Banducci SE, Weinstein AM, Macdonald AW 3rd, Ferrell RE, Halder I, Flory JD, Manuck SB. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism moderates an effect of physical activity on working memory performance. *Psychol Sci.* 2013;24(9):1770-9.

135. Colcombe AM, Kramer AF, Irwin DE, Peterson MS, Colcombe S, Hahn S. Age-related effects of attentional and oculomotor capture by onsets and color singletons as a function of experience. *Acta Psychol (Amst)*. 2003;113(2):205-25.
136. Sanches M, Bauer IE, Galvez JF, Zunta-Soares GB, Soares JC. The management of cognitive impairment in bipolar disorder: current status and perspectives. *Am J Ther*. 2015;22(6):477-86.
137. American Psychiatric Association (APA). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR*. Barcelona: Masson; 2002.
138. Hollingshead A, Redlich F. *Social class and mental illness: Community study*. New Jersey, US: Hoboken; 1958.
139. Gardner D, Murphy A, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini R. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686-93.
140. First M, Gibbon M, Spitzer R, Williams J, Benjamin L. *Structured clinical interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1997.
141. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-clinician (SCID-I)*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1997.
142. Kay S, Fiszbein A, Opler L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
143. Peralta V, Cuesta M. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994;53(1):31-40.
144. Young R, Biggs J, Ziegler V, Da M. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
145. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM, Banús S, Salamero M. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(10):366-71.
146. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E; Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(13):493-9.
147. Montgomery S, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.
148. Guy W. *Ecdeu assessment manual for psychopharmacology*. Maryland: Rockville; 1976.
149. Rosa A, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;7:5.
150. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994
151. Cannon-Spoor H, Potkin S, Wyatt R. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1982;8(3):470-84.
152. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1997.

153. Conners CK. Continuous Performance Test II. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems; 2004.
154. Benedet MJ. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC). Madrid: TEA Ediciones; 1998.
155. Heaton R. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Florida: Psychological Assessment Odessa; 1993.
156. Reitan R, Wolfson D. The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation. Tucson, AZ: Neuropsychology Press; 1993.
157. USA-Army. Army Individual Test Battery. Manual of directions and scoring. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office; 1944.
158. Loonstra AS, Tarlow AR, Sellers AH. COWAT metanorms across age, education, and gender. *Appl Neuropsychol*. 2001;8(3):161-6.
159. Peña-Casanova J. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica –Test Barcelona. Manual. Barcelona: Masson, S.A; 1990.
160. Golden. Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses. Wood Dale, Illinois: Stoelting Co; 1978.
161. Mayer JD, Salovey P, Caruso DR. Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (Spanish version). Madrid: TEA Ediciones; 2009.
162. Pereda M, Ayuso-Mateos JL, Gómez Del Barrio A, Echevarria S, Farinas MC, GarcíaPalomo D, González Macias J, Vázquez-Barquero JL. Factors associated with neuropsychological performance in HIV-seropositive subjects without AIDS. *Psychol Med*. 2000;30:205-17.
163. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*. 1986;51(6):1173-82.
164. Ayesa-Arriola R, Setién-Suero E, Neergaard KD, Belzunces AA, Contreras F, van Haren NEM, Crespo-Facorro B. Premorbid IQ subgroups in first episode non affective psychosis patients: Long-term sex differences in function and neurocognition. *Schizophr Res*. 2017. pii: S0920-9964(17)30758-2. doi: 10.1016/j.schres.2017.12.006. [Epub ahead of print].
165. Tzapakis EM, Dimopoulou T, Tarazi FI. Clinical management of negative symptoms of schizophrenia: An update. *Pharmacol Ther*. 2015;153:135-47.
166. Penadés R, Gastó C, Boget T, Catalán R, Salamero M. Deficit in schizophrenia: the relationship between negative symptoms and neurocognition. *Compr Psychiatry*. 2001;42(1):64-9.
167. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2008;165(5):579-87.
168. Arrasate M, González-Ortega I, García-Alocén A, Alberich S, Zorrilla I, González-Pinto A. Prognostic Value of Affective Symptoms in First-Admission Psychotic Patients. *J Mol Sci*. 2016;17(7).
169. Rosa AR, Reinares M, Amann B, Popovic D, Franco C, Comes M, Torrent C, Bonnín CM, Solé B, Valentí M, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord*. 2011;13(7-8):679-86.

170. Lin A, Wood SJ, Nelson B, Brewer WJ, Spiliotacopoulos D, Bruxner A, Broussard C, Pantelis C, Yung AR. Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2011;132(1):1-7.
171. Kravariti E, Morgan K, Fearon P, Zanelli JW, Lappin JM, Dazzan P, Morgan C, Doody GA, Harrison G, Jones PB, Murray RM, Reichenberg A. Neuropsychological functioning in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2009;195(4):336-45.
172. Raucher-Chéné D, Achim AM, Kaladjian A, Besche-Richard C. Verbal fluency in bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;207:359-66.
173. Agnew-Blais JC, Buka SL, Fitzmaurice GM, Smoller JW, Goldstein JM, Seidman LJ. Early Childhood IQ Trajectories in Individuals Later Developing Schizophrenia and Affective Psychoses in the New England Family Studies. *Schizophr Bull.* 2015;41(4):817-23.
174. Stern Y. Cognitive reserve: implications for assessment and intervention. *Folia Phoniatr Logop.* 2013;65(2):49-54.
175. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20(3 Suppl 2):S69-74.
176. Penadés R, Catalán R, Salamero M, Boget T, Puig O, Guarch J, Gastó C. Cognitive remediation therapy for outpatients with chronic schizophrenia: a controlled and randomized study. *Schizophr Res.* 2006;87(1-3):323-31.
177. Penadés R, Pujol N, Catalán R, Massana G, Rametti G, García-Rizo C, Bargalló N, Gastó C, Bernardo M, Junqué C. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biol Psychiatry.* 2013;73(10):1015-23.
178. Garrido G, Barrios M, Penadés R, Enríquez M, Garolera M, Aragay N, Pajares M, Vallès V, Delgado L, Alborni J, Faixa C, Vendrell JM. Computer-assisted cognitive remediation therapy: cognition, self-esteem and quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;150(2-3):563-9.
179. Bonnín CM, Reinares M, Martínez-Arán A, Balanzá-Martínez V, Solé B, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, García-Portilla MP, Ibáñez A, Amann BL, Arango C, Ayuso-Mateos JL, Crespo JM, González-Pinto A, Colom F, Vieta E; CIBERSAM Functional Remediation Group. Effects of functional remediation on neurocognitively impaired bipolar patients: enhancement of verbal memory. *Psychol Med.* 2016;46(2):291-301.
180. Bonnín CM, Torrent C, Arango C, Amann BL, Solé B, González-Pinto A, Crespo JM, Tabarés-Seisdedos R, Reinares M, Ayuso-Mateos JL, García-Portilla MP, Ibáñez Á, Salamero M, Vieta E, Martínez-Arán A; CIBERSAM Functional Remediation Group. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry.* 2016;208(1):87-93.
181. Vieta E. Staging and psychosocial early intervention in bipolar disorder. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(6):483-5.
182. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Bonnín CDM, Torres I, Varo C, Grande I, Valls E, Salagre E, Sanchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Carvalho AF, Vieta E. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(8):670-680.

183. Penadés R, Catalán R, Pujol N, Masana G, García-Rizo C, Bernardo M. The integration of cognitive remediation therapy into the whole psychosocial rehabilitation process: an evidence-based and person-centered approach. *Rehabil Res Pract*. 2012;386895.
184. Churchill JD, Galvez R, Colcombe S, Swain RA, Kramer AF, Greenough WT. Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiol Aging*. 2002;23(5):941-55.
185. Ihle A, Oris M, Fagot D, Maggiori C, Kliegel M. The association of educational attainment, cognitive level of job, and leisure activities during the course of adulthood with cognitive performance in old age: the role of openness to experience. *Int Psychogeriatr*. 2016;28(5):733-40.
186. Heslin M, Lomas B, Lappin JM, Donoghue K, Reininghaus U, Onyejiaka A, Croudace T, Jones PB, Murray RM, Fearon P, Dazzan P, Morgan C, Doody GA. Diagnostic change 10 years after a first episode of psychosis. *Psychol Med*. 2015;45(13):2757-69.
187. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Heslin M, Stahl D, Brittenden Z, Caverzasi E, McGuire P, Carpenter WT. Diagnostic Stability of ICD/DSM First Episode Psychosis Diagnoses: Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016;42(6):1395-1406.
188. Mezquida G, Cabrera B, Bioque M, Amoretti S, Lobo A, González-Pinto A, Espliego A, Corripio I, Vieta E, Castro-Fornieles J, Bergé D, Escartí MJ, Ibañez Á, Penadés R, Sánchez-Torres AM, Bernardo M; PEPs Group. The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2017;189:84-90.