



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

La reserva cognitiva en niños y adolescentes con primer episodio psicótico y en hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia

Patricia Camprodon Boadas

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 NIÑOS Y ADOLESCENTES CON PRIMER EPISODIO PSICÓTICO Y EN HIJOS DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA O CON TRASTORNO BIPOLAR

PATRICIA CAMPRODON BOADAS





UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**LA RESERVA COGNITIVA EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES CON PRIMER EPISODIO
PSICÓTICO Y EN HIJOS DE PACIENTES CON
ESQUIZOFRENIA O CON TRASTORNO BIPOLAR**

Memoria de tesis doctoral presentada por

Patricia Camprodon Boadas

para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida por

Dra. Josefina Castro Fornieles^{1, 2, 3, 4}

Dra. Elena de la Serna Gómez^{2, 3}

¹ Departament de Medicina, Universitat de Barcelona

² Servicio de Psiquiatría y Psicología Infanto-Juvenil, Institut Clínic de Neurociències,
Hospital Clínic de Barcelona

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

⁴ Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

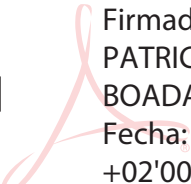
Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional
Facultad de Medicina i Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Mayo, 2022

“Liberæ enim sunt cogitationes nostræ”

Cicerón (106 – 43 a.C.)

PATRICIA
CAMPRODON
BOADAS

 Firmado digitalmente por
PATRICIA CAMPRODON
BOADAS
Fecha: 2022.05.12 10:28:09
+02'00'


La Dra. Josefina Castro Fornieles, doctora en Medicina, catedrática de psiquiatría por la Universidad de Barcelona, profesora del Programa de doctorado de Medicina e Investigación traslacional y directora del Institut Clínic de Neurociències.

La Dra. Elena de la Serna Gómez, doctora en Medicina por la Universidad de Barcelona y psicóloga de investigación del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental.

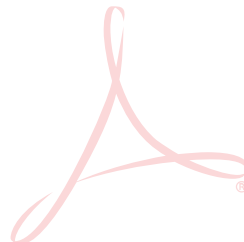
CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “La reserva cognitiva en niños y adolescentes con primer episodio psicótico y en hijos de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar” ha sido realizado íntegramente por Patricia Camprodon Boadas bajo nuestra supervisión.

Dicho trabajo ha concluido y, a nuestro criterio, reúne todos los méritos necesarios para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Barcelona. Para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en Barcelona a 27 de abril de 2022.



Dra. Josefina Castro Fornieles



Dra. Elena de la Serna Gómez

Agradecimientos

“Nada tiene tanto poder para ampliar la mente que la capacidad de investigar de manera sistemática y real todo lo que es susceptible de observación en la vida” Marco Aurelio (121 – 180 d.C). Quiero agradecer a las personas que han permitido y contribuido a que pueda ampliar mi mente a través de la investigación.

En primer lugar, a mis directoras ya que sin ellas nada de esto hubiera sido posible. **Fina** gràcies per compartir la teva expertesa i coneixement amb mi, per sempre estar disposada a ajudar-me i per guiar-me pel millor camí. **Elena**, gracias por haber estado disponible siempre para resolver cualquier duda, por no dejar de confiar en mí, por ofrecerme incontables ocasiones para incrementar mi aprendizaje y por tu amistad dentro y fuera del hospital. A las dos por haberme dado esta gran oportunidad.

A mis compañeros y compañeras del Hospital Clínic de Barcelona que siempre han mostrado interés y me han animado en esta odisea. A mis compis de la 12-0 **Mireia**, **Marina**, **Laia**, **Francina**, **Andrea**, **Anna**, **Esperanza** y en especial a **Roger**, por deleitarme con sus conocimientos de matemáticas y de estadística y por mostrarme su gran utilidad. Al grupo de investigación de esquizofrenia y psicosis del Servicio de Psiquiatría y Psicología del Niño y del Adolescente, entre ellas a **Inma** por su pragmatismo, disponibilidad y empeño. A **Gisela** por su templanza y diligencia. A **Dani** por no haber dudado ni un segundo en ayudarme cuando más lo he necesitado, por haberse mostrado disponible siempre y por ser más amigo que compañero.

Al Dr. **Carlos Jacas** del Hospital Universitari Vall d’Hebron por iniciarme en el apasionante mundo de la neuropsicología. Por transmitirme su conocimiento, rigurosidad y esfuerzo en el trabajo, por haberme ayudado en todo y por haber sido un referente para mí.

A mi familia por haberme acompañado en esta aventura. A mi madre, **Maria**, por haberme mostrado desde bien pequeña lo que es ser resiliente, por habernos criado a mis hermanos y a mí, por estar siempre disponible y por respaldar mis ideas. A mi padre, **Luis Felipe**, por enseñarme lo que es trabajar apasionadamente, transmitirme el valor de salir de la zona de confort, por educarme en llevar una vida libre y por transmitirme el anhelo de conocimiento con su frase más repetida: “*debes tener amor*”

por el estudio". A los dos por haberme apoyado para llegar hasta aquí, por haber potenciado la búsqueda de mi identidad y por aceptarme tal como soy. A mis hermanos **María** y **Felipe** por haber compartido su infancia conmigo, por dejarme advertir y apreciar la pluralidad de actitudes ante la vida y por darme perspectiva. A **Tomás** por ser mi pequeñín, por haber podido compartir penas y alegrías y por nuestro vínculo tan especial de octubreños. Als meus avis, en especial al meu avi **Pere** per instruirme en el valor de l'esforç i de la feina ben feta i per fer-me testimoni del que és un vertiable esperit de superació i una actitud d'optimisme davant la vida.

A **Javier**, por haber aguantado de forma incondicional todas las caras de mi personalidad, y por impulsarme y darme coraje para convertirme en quién realmente soy. Por haberme motivado siempre a conseguir lo que me he propuesto y por creer en mí. Por transmitirme templanza y sosiego. Por permitirme disponer del espacio y tiempo que ha requerido la realización de esta tesis. Por hacerme reír sin parar siempre y por acompañarme en esta, en ocasiones ardua pero en general recompensante, existencia.

A mis amigas de siempre, **Cris**, **Marga** y en especial a **Paola** por haberme obsequiado con las mejores anécdotas, por hacerme disfrutar al máximo del tiempo libre y por gratificarme con lo que es verdaderamente la amistad.

A **Kiko** y a **Ross**, por resultarme terapéuticos y por haberme acompañado durante la carrera y durante masters/tesis respectivamente.

Índice

I. Resumen en castellano	6
II. Resum català	10
III. Abstract in English	14
1. Introducción.....	19
1.1 Trastornos psicóticos	19
1.1.1 Concepto.....	19
1.1.2 Trastornos psicóticos más frecuentes en niños y adolescentes.....	20
1.1.3 Prevalencia.....	24
1.1.4 Etiología.....	24
1.1.5 Síntomas clínicos.....	26
1.1.6 Instrumentos clínicos utilizados en pacientes con un primer episodio psicótico.....	27
1.2 Hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia	29
1.2.1 Concepto.....	29
1.2.2 Heredabilidad de esquizofrenia y trastorno bipolar.....	29
1.2.3 Características clínicas de los niños y adolescentes hijos de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar	30
1.2.4 Instrumentos clínicos utilizados en hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia.....	31
1.3 Cognición.....	32
1.3.1 Cognición global.....	32
1.3.2 Cognición en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico	35
1.3.3 Cognición en hijos de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar	38
1.4 Reserva cognitiva	43

1.4.1	Concepto y origen.....	43
1.4.2	Factores que componen la reserva cognitiva	46
1.4.3	Instrumentos disponibles para valorar la reserva cognitiva.....	49
1.4.4	Reserva cognitiva en adultos con trastornos psiquiátricos	51
1.4.5	Reserva cognitiva en la infancia y adolescencia	53
2.	Hipótesis	57
3.	Objetivos.....	60
4.	Material, métodos y resultados	63
4.1	Estudio 1: Reserva Cognitiva en pacientes con primer episodio psicótico como predictor de resultados a los 5 años de seguimiento (<i>“Cognitive reserve in patients with first-episode psychosis as outcome predictor at 5-year follow-up”</i>)....	63
4.2	Estudio 2: Reserva cognitiva y sus correlatos en niños y adolescentes hijos de pacientes diagnosticados con esquizofrenia o con trastorno bipolar (<i>“Cognitive reserve and its correlates in child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder”</i>).	85
4.3	Estudio 3: Propiedades psicométricas del Cuestionario de Reserva Cognitiva para Adolescentes (<i>“Psychometric Properties of the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A)”</i>).....	111
5.	Discusión.....	125
6.	Conclusiones.....	135
7.	Bibliografía.....	136

Tesis en formato de compendio de artículos

Este trabajo se presenta con el fin de obtener el grado de Doctor por la Universidad de Barcelona. La tesis consta de 6 objetivos y de 3 estudios publicados en tres artículos que quedan enumerados a continuación.

1. **Camprodón-Boadas P**, de la Serna E, Baeza I, Puig O, Ilzarbe D, Sugranyes G, et al. Cognitive reserve in patients with first-episode psychosis as outcome predictor at 5-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(12):1959–67. doi: 10.1007/s00787-020-01668-4. (IF: 4.785; Decil 1 en Pediatría).
2. **Camprodón-Boadas P**, Rosa-Justicia M, Sugranyes G, Moreno D, Baeza I, Ilzarbe D, et al. Cognitive reserve and its correlates in child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022. doi: 10.1007/s00787-022-01957-0. (IF: 4.785; Decil 1 en Pediatría).
3. **Camprodón-Boadas P**, De la Serna E, Baeza I, Ilzarbe D, Puig O, Andrés-Perpiñá S, Sugranyes G, Castro-Fornieles J. Psychometric Properties of the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A). *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2022. doi: 10.1016/j.rpsm.2022.02.003. (IF: 3.318; Q2 en Psiquiatría).

I. Resumen en castellano

Título: La reserva cognitiva en niños y adolescentes con primer episodio psicótico y en hijos de pacientes con esquizofrenia o con trastorno bipolar

Introducción: Se entiende por reserva cognitiva la capacidad individual del cerebro para hacer frente a patología que permite minimizar la sintomatología. Aunque este constructo se originó en el ámbito del envejecimiento y las demencias, en los últimos años se ha demostrado su aplicabilidad en el campo de la psiquiatría. Así, se han llevado a cabo estudios en pacientes con primer episodio psicótico, esquizofrenia y trastorno bipolar principalmente aunque la mayoría con población adulta y con métodos heterogéneos para medir la reserva cognitiva. Por ello, esta tesis plantea el estudio de la reserva cognitiva en niños y adolescentes con patología psiquiátrica o riesgo de padecerla, así como la validación de un instrumento específico para su evaluación.

Hipótesis: En el estudio 1 las hipótesis fueron las siguientes: a) el grupo de pacientes con un primer episodio psicótico mostrará niveles más bajos de reserva cognitiva que el grupo control; y b) mayores niveles de reserva cognitiva se asociarán a mejores resultados en cuanto a síntomas clínicos, rendimiento neuropsicológico y funcionamiento psicosocial a los 5 años.

En el estudio 2 las hipótesis fueron las siguientes: a) los hijos de pacientes con esquizofrenia mostrarán niveles más bajos de reserva cognitiva que el grupo de hijos de pacientes con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios. Los hijos de pacientes con trastorno bipolar presentarán un nivel intermedio de reserva cognitiva entre los hijos de pacientes con esquizofrenia y los hijos de los controles comunitarios; y b) mayores niveles de reserva cognitiva se asociarán con menores porcentajes de psicopatología y mejor rendimiento cognitivo en los tres grupos (hijos de pacientes con trastorno bipolar, hijos de pacientes con esquizofrenia e hijos de controles comunitarios).

En el estudio 3 las hipótesis fueron las siguientes: a) el cuestionario presentará una buena validez y fiabilidad, así como también una adecuada consistencia interna; y b) los

pacientes con trastorno psicótico presentarán niveles más bajos de reserva cognitiva valorados con el cuestionario CoRe-A que los controles sanos.

Objetivos: En el estudio 1 los objetivos fueron: a) analizar la reserva cognitiva en una muestra de pacientes diagnosticados con un primer episodio psicótico durante la infancia o adolescencia y en un grupo de controles comunitarios; y b) investigar el poder predictivo de la reserva cognitiva sobre los síntomas clínicos, el funcionamiento psicosocial y variables neuropsicológicas a los 5 años de seguimiento.

En el estudio 2 los objetivos fueron: a) analizar las posibles diferencias en reserva cognitiva entre los hijos de pacientes con trastorno bipolar, hijos de pacientes con esquizofrenia y los hijos de controles comunitarios; y b) explorar la posible asociación entre la reserva cognitiva y las variables clínicas, neuropsicológicas y de funcionamiento según el grupo (hijos de pacientes con trastorno bipolar, hijos de pacientes con esquizofrenia e hijos de controles comunitarios).

En el estudio 3 los objetivos fueron; a) diseñar y validar un nuevo instrumento para evaluar la reserva cognitiva en adolescentes y analizar las propiedades psicométricas del cuestionario; y b) investigar las diferencias en las puntuaciones del cuestionario CoRe-A entre pacientes con un trastorno psicótico y controles sanos.

Métodos: El estudio 1 cuenta con una muestra de pacientes con primer episodio psicótico de inicio en la infancia o adolescencia (n = 57; de ellos n = 19 diagnosticados con esquizofrenia; n = 17 con trastorno esquizoafectivo; y n = 21 con trastorno bipolar con síntomas psicóticos) y de controles comunitarios (n = 37) y un seguimiento a 5 años. El estudio 2 cuenta con una muestra de hijos de pacientes con esquizofrenia (n = 46), hijos de pacientes con trastorno bipolar (n = 105) e hijos de controles comunitarios (n = 102). El estudio 3 cuenta con una muestra de adolescentes diagnosticados de trastorno psicótico (n = 48; de ellos n = 28 diagnosticados con trastornos del espectro de la esquizofrenia; n = 8 con trastorno bipolar con síntomas psicóticos; n = 5 con trastorno depresivo con síntomas psicóticos; y n = 7 con psicosis no especificada) y controles sanos (n = 37).

En los estudios 1 y 2 se ha medido la reserva cognitiva a partir de variables que bibliografía previa ha considerado que forman parte del constructo como el cociente

intelectual premórbido, la sociabilidad, los hitos del desarrollo, el rendimiento académico, el estatus socioeconómico de los padres y las actividades de tiempo libre (cognitivas y que impliquen ejercicio físico). En el estudio 3 la reserva cognitiva se ha medido mediante la escala CoRe-A. Los instrumentos clínicos utilizados en los estudios son: la entrevista semiestructurada *Kiddie Schedule for Affective Disorders or Schizophrenia*, la escala *Positive and Negative Syndrome Scale* para evaluar síntomas psicóticos, la escala de Depresión de Hamilton, la escala Young para evaluar síntomas maníacos y la escala *Global Assessment of Functioning* para medir el funcionamiento psicosocial. Los dominios cognitivos evaluados a lo largo de los estudios fueron: atención, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, memoria verbal, memoria visual y velocidad de procesamiento.

Resultados: En el estudio 1 se halló una diferencia significativa en el nivel de reserva cognitiva entre los grupos ($F = 66,08$, $p < 0,001$), el nivel de reserva cognitiva de los niños y adolescentes con primer episodio psicótico ($\bar{x}=39,67$; $dt=7,08$) fue inferior al del grupo control ($\bar{x}=53,55$; $dt=6,90$). Asimismo, niveles altos de reserva cognitiva se asocian a menor cantidad de síntomas clínicos, entre ellos los síntomas psicóticos negativos ($F = 4,777$, $p = 0,019$), síntomas psicóticos totales ($F = 6,249$, $p = 0,009$) y síntomas depresivos ($F = 5,013$, $p = 0,042$), mejor rendimiento cognitivo en memoria ($F = 5,125$, $p = 0,026$) y en atención ($F = 4,136$, $p = 0,044$) y a un mejor funcionamiento psicosocial ($F = 6,173$, $p = 0,001$) en niños y adolescentes con primer episodio psicótico a los cinco años de seguimiento.

En el estudio 2, se halló una diferencia significativa en el nivel de reserva cognitiva entre los tres grupos ($F = 23,026$, $p \leq 0,001$). Los hijos de pacientes con esquizofrenia ($\bar{x}=-0,39$; $dt=2,18$) mostraron un nivel inferior al de los otros dos grupos ($p = 0,001$). Los hijos de pacientes con trastorno bipolar ($\bar{x}=1,17$; $dt=2,30$) mostraron un nivel de reserva cognitiva inferior al de los controles comunitarios ($\bar{x}=1,69$; $dt=1,81$; $p = 0,010$). En hijos de pacientes se observa que niveles altos de reserva cognitiva se asocian a menores porcentajes de psicopatología a lo largo de la vida ($F = 4,021$, $p = 0,019$). Altos niveles de reserva cognitiva se asocian a un menor número de síntomas prodrómicos negativos (interacciones con $p < 0,022$), menor número de síntomas prodrómicos de desorganización (interacciones con $p < 0,020$), menor número de síntomas prodrómicos

totales (interacciones con $p < 0,008$), a un mejor funcionamiento psicosocial (interacciones con $p < 0,019$) y a un mejor rendimiento cognitivo en memoria de trabajo ($\beta = -0,11$, $p = 0,020$). De hecho, se observa que son los hijos de pacientes con esquizofrenia los que obtienen un mayor beneficio de poseer altos niveles de reserva cognitiva. Así, la utilidad de poseer un alto nivel de reserva cognitiva varía en función del grado de severidad clínico.

En el estudio 3 se halló que la escala de reserva cognitiva CoRe-A muestra adecuadas propiedades psicométricas, con una buena fiabilidad test – retest ($r = 0,979$, $p < 0,001$) y validez ($\alpha = 0.767$) y es capaz de clasificar correctamente al 85.9 % de los sujetos como pacientes o controles.

Conclusiones: La reserva cognitiva es un concepto clave que se asocia a los síntomas clínicos, el rendimiento cognitivo y el funcionamiento psicosocial de los niños y adolescentes con un primer episodio psicótico y de los hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia. Asimismo, resulta imprescindible tener en cuenta la reserva cognitiva a la hora de determinar el pronóstico de dichas poblaciones y también a la hora de realizar intervenciones preventivas personalizadas. La escala de reserva cognitiva para adolescentes CoRe-A facilitará la evaluación de la reserva cognitiva tanto a nivel clínico como de investigación a la vez que permitirá homogeneizar los resultados entre estudios, mejorando la comparación entre ellos.

II. Resum català

Títol: La reserva cognitiva en nens i adolescents amb primer episodi psicòtic i en fills de pacients amb esquizofrènia o amb trastorn bipolar

Introducció: S'entén per reserva cognitiva la capacitat individual del cervell per a fer front a patologia que permet minimitzar la simptomatologia. Tot i que aquest constructe es va originar en l'àmbit de l'envelliment i les demències, en els últims anys s'ha demostrat la seva aplicabilitat en el camp de la psiquiatria. Així, s'han dut a terme estudis en pacients amb primer episodi psicòtic, esquizofrènia i trastorn bipolar principalment encara que la majoria amb població adulta i amb mètodes heterogenis per a mesurar la reserva cognitiva. Per això, aquesta tesi plateja l'estudi de la reserva cognitiva en nens i adolescents amb patologia psiquiàtrica o risc de patir-la, així com la validació d'un instrument específic per a la seva avaluació.

Hipòtesi: A l'estudi 1 les hipòtesis van ser les següents: a) el grup de pacients amb un primer episodi psicòtic mostrarà nivells més baixos de reserva cognitiva que el grup control; i b) majors nivells de reserva cognitiva s'associaran a millors resultats quant a símptomes clínics, rendiment neuropsicològic i funcionament psicosocial als 5 anys.

A l'estudi 2 les hipòtesis van ser les següents: a) els fills de pacients amb esquizofrènia mostraran nivells més baixos de reserva cognitiva que el grup de fills de pacients amb trastorn bipolar i fills de controls comunitaris. Els fills de pacients amb trastorn bipolar presentaran un nivell intermedi de reserva cognitiva entre els fills de pacients amb esquizofrènia i els fills dels controls comunitaris; i b) majors nivells de reserva cognitiva s'associaran amb menors percentatges de psicopatologia i millor rendiment cognitiu en els tres grups (fills de pacients amb trastorn bipolar, fills de pacients amb esquizofrènia i fills de controls comunitaris).

A l'estudi 3 les hipòtesis van ser les següents: a) el qüestionari presentarà una bona validesa i fiabilitat, així com també una adequada consistència interna; i b) els pacients amb trastorn psicòtic presentaran nivells més baixos de reserva cognitiva valorats amb el qüestionari CoRe-A que els controls sans.

Objectius: A l'estudi 1 els objectius van ser: a) analitzar la reserva cognitiva en una mostra de pacients diagnosticats amb un primer episodi psicòtic durant la infància o adolescència i en un grup de controls comunitaris; i b) investigar el poder predictiu de la reserva cognitiva sobre els símptomes clínics, el funcionament psicosocial i variables neuropsicològiques als 5 anys de seguiment.

A l'estudi 2 els objectius van ser: a) analitzar les possibles diferències en reserva cognitiva entre els fills de pacients amb trastorn bipolar, fills de pacients amb esquizofrènia i els fills de controls comunitaris; i b) explorar la possible associació entre la reserva cognitiva i les variables clíniques, neuropsicològiques i de funcionament segons el grup (fills de pacients amb trastorn bipolar, fills de pacients amb esquizofrènia i fills de controls comunitaris).

A l'estudi 3 els objectius van ser; a) dissenyar i validar un nou instrument per a avaluar la reserva cognitiva en adolescents i analitzar les propietats psicomètriques del qüestionari; i b) investigar les diferències en les puntuacions del qüestionari CoRe-A entre pacients amb un trastorn psicòtic i controls sans.

Mètodes: L'estudi 1 compta amb una mostra de pacients amb primer episodi psicòtic d'inici en la infància o adolescència ($n = 57$; d'ells $n = 19$ diagnosticats amb esquizofrènia; $n = 17$ amb trastorn esquizoafectiu; i $n = 21$ amb trastorn bipolar amb símptomes psicòtics) i de controls comunitaris ($n = 37$) i un seguiment a 5 anys. L'estudi 2 compta amb una mostra de fills de pacients amb esquizofrènia ($n = 46$), fills de pacients amb trastorn bipolar ($n = 105$) i fills de controls comunitaris ($n = 102$). L'estudi 3 compta amb una mostra d'adolescents diagnosticats de trastorn psicòtic ($n = 48$; d'ells $n = 28$ diagnosticats amb trastorns de l'espectre de l'esquizofrènia; $n = 8$ amb trastorn bipolar amb símptomes psicòtics; $n = 5$ amb trastorn depressiu amb símptomes psicòtics; i $n = 7$ amb psicosi no especificada) i controls sans ($n = 37$).

Als estudis 1 i 2 s'ha mesurat la reserva cognitiva a partir de variables que bibliografia prèvia ha considerat que formen part del constructe com el quocient intel·lectual premòrbid, la sociabilitat, les fites del desenvolupament, el rendiment acadèmic, l'estatus socioeconòmic dels pares i les activitats de temps lliure (cognitives i que impliquin exercici físic). A l'estudi 3 la reserva cognitiva s'ha mesurat mitjançant

l'escala CoRe-A. Els instruments clínics utilitzats en els estudis són: l'entrevista semiestructurada *Kiddie Schedule for Affective Disorders or Schizophrenia*, l'escala *Positive and Negative Syndrome Scale* per a avaluar símptomes psicòtics, l'escala de Depressió d'Hamilton, l'escala Young per a avaluar símptomes maníacs i l'escala *Global Assessment of Functioning* per a mesurar el funcionament psicosocial. Els dominis cognitius avaluats al llarg dels estudis van ser: atenció, funcions executives, memòria de treball, memòria verbal, memòria visual i velocitat de processament.

Resultats: A l'estudi 1 es va trobar una diferència significativa en el nivell de reserva cognitiva entre els grups ($F = 66,08$, $p < 0,001$), el nivell de reserva cognitiva dels nens i adolescents amb primer episodi psicòtic ($\bar{x}=39,67$; $dt=7,08$) va ser inferior al del grup control ($\bar{x}=53,55$; $dt=6,90$). Així, nivells alts de reserva cognitiva s'associen a menor quantitat de símptomes clínics, entre ells els símptomes psicòtics negatius ($F = 4,777$, $p = 0,019$), símptomes psicòtics totals ($F = 6,249$, $p = 0,009$) i símptomes depressius ($F = 5,013$, $p = 0,042$), millor rendiment cognitiu en memòria ($F = 5,125$, $p = 0,026$) i en atenció ($F = 4,136$, $p = 0,044$) i a un millor funcionament psicosocial ($6,173$, $p = 0,001$) en nens i adolescents amb primer episodi psicòtic als cinc anys de seguiment.

A l'estudi 2, es va trobar una diferència significativa en el nivell de reserva cognitiva entre els tres grups ($F = 23,026$, $p \leq 0,001$). Els fills de pacients amb esquizofrènia ($\bar{x}=-0,39$; $dt=2,18$) van mostrar un nivell inferior al dels altres dos grups ($p = 0,001$). Els fills de pacients amb trastorn bipolar ($\bar{x}=1,17$; $dt=2,30$) van mostrar un nivell de reserva cognitiva inferior al dels controls comunitaris ($\bar{x}=1,69$; $dt=1,81$; $p = 0,010$). En fills de pacients s'observa que nivells alts de reserva cognitiva s'associen a menors percentatges de psicopatologia al llarg de la vida ($F = 4,021$, $p = 0,019$). Alts nivells de reserva cognitiva s'associen a un menor nombre de símptomes prodròmics negatius (interaccions amb $p < 0,022$), menor nombre de símptomes prodròmics de desorganització (interaccions amb $p < 0,020$), menor nombre de símptomes prodròmics totals (interaccions amb $p < 0,008$), a un millor funcionament psicosocial (interaccions amb $p < 0,019$) i a un millor rendiment cognitiu en memòria de treball ($\beta = -0,11$, $p = 0,020$). De fet, s'observa que són els fills de pacients amb esquizofrènia els que obtenen un major benefici de posseir alts nivells de reserva cognitiva. Així, la utilitat de posseir un alt nivell de reserva cognitiva varia en funció del grau de severitat clínic.

A l'estudi 3 es va trobar que l'escala de reserva cognitiva CoRe-A mostra adequades propietats psicomètriques, amb una bona fiabilitat test – retest ($r = 0,979$, $p < 0,001$) i validesa ($\alpha = 0.767$) i és capaç de classificar correctament al 85.9% dels subjectes com a pacients o controls.

Conclusions: La reserva cognitiva és un concepte clau que s'associa als símptomes clínics, el rendiment cognitiu i el funcionament psicosocial dels nens i adolescents amb un primer episodi psicòtic i dels fills de pacients amb trastorn bipolar o esquizofrènia. Així, resulta imprescindible tenir en compte la reserva cognitiva a l'hora de determinar el pronòstic d'aquestes poblacions i també a l'hora de realitzar intervencions preventives personalitzades. L'escala de reserva cognitiva per a adolescents CoRe-A facilitarà l'avaluació de la reserva cognitiva tant a nivell clínic com de recerca alhora que permetrà homogeneïtzar els resultats entre estudis, millorant la comparació entre ells.

III. Abstract in English

Title: Cognitive reserve in children and adolescents with first-episode psychosis and in offspring of patients with schizophrenia or with bipolar disorder

Introduction: Cognitive reserve is the individual capacity of the brain to deal with pathology that minimizes symptoms. Although this construct was originated in the field of aging and dementia, in recent years its applicability in the field of psychiatry has been demonstrated. Thus, studies have been mainly carried out in patients with a first psychotic episode, schizophrenia and bipolar disorder, although the majority of them with an adult population and with heterogeneous methods to measure cognitive reserve. For this reason, this thesis focuses on the study of cognitive reserve in children and adolescents with psychiatric pathology or at risk of suffering from it, as well as the validation of a specific instrument for its evaluation.

Hypothesis: In study 1 the hypotheses were the following: a) the group of patients with a first-episode psychosis will present lower levels of cognitive reserve than the control group; and b) higher levels of cognitive reserve will be associated with better outcomes in terms of clinical symptoms, neuropsychological performance, and psychosocial functioning at 5-year follow-up.

In study 2, the hypotheses were as follows: a) the schizophrenia offspring will present lower levels of cognitive reserve than the group of bipolar disorder offspring and the community controls offspring. The bipolar disorder offspring will present an intermediate level of cognitive reserve between the schizophrenia offspring and the community controls offspring; and b) higher levels of cognitive reserve will be associated with lower percentages of psychopathology and better cognitive performance in the three groups (schizophrenia offspring, bipolar disorder offspring and community control offspring).

In study 3, the hypotheses were as follows: a) the questionnaire will present good validity and reliability, as well as adequate internal consistency; and b) patients with

psychotic disorder will have lower levels of cognitive reserve assessed with the CoRe-A questionnaire than healthy controls.

Objectives: In study 1 the objectives were: a) to analyze cognitive reserve in a sample of patients diagnosed with a first-episode psychosis during childhood or adolescence and in a group of community controls; and b) to investigate the predictive power of cognitive reserve on clinical symptoms, psychosocial functioning and neuropsychological variables at 5-year follow-up.

In Study 2, the objectives were: a) to analyze the possible differences in cognitive reserve between bipolar disorder offspring, schizophrenia offspring, and community control offspring; and b) explore the possible association between cognitive reserve and clinical, neuropsychological and functioning variables according to the group (schizophrenia offspring, bipolar disorder offspring and community control offspring).

In study 3 the objectives were; a) to design and validate a new instrument to assess cognitive reserve in adolescents and analyze the psychometric properties of the questionnaire; and b) to investigate the differences in CoRe-A questionnaire scores between patients with a psychotic disorder and healthy controls.

Methods: Study 1 has a sample of patients with a first-episode psychosis beginning in childhood or adolescence (n = 57; of them n = 19 diagnosed with schizophrenia; n = 17 with schizoaffective disorder; and n = 21 with bipolar disorder with psychotic symptoms) and community controls (n = 37) and a 5-year follow-up. Study 2 has a sample of schizophrenia offspring (n = 46), bipolar disorder offspring (n = 105), and community controls offspring (n = 102). Study 3 has a sample of adolescents diagnosed with psychotic disorder (n = 48; of them n = 28 diagnosed with schizophrenia spectrum disorders; n = 8 with bipolar disorder with psychotic symptoms; n = 5 with depressive disorder with psychotic symptoms; and n = 7 with unspecified psychosis) and healthy controls (n = 37).

In studies 1 and 2, cognitive reserve was measured using variables that previous literature has considered to be part of the construct, such as premorbid intelligence quotient, sociability, developmental milestones, academic performance, parental

socioeconomic status, and leisure activities (cognitive and physical exercise). In study 3, cognitive reserve was measured using the CoRe-A scale. The clinical instruments used in the studies are: the semi-structured interview Kiddie Schedule for Affective Disorders or Schizophrenia, the Positive and Negative Syndrome Scale to assess psychotic symptoms, the Hamilton Depression Scale, the Young scale to assess manic symptoms and the Global scale Assessment of Functioning to measure psychosocial functioning. The cognitive domains evaluated throughout the studies were: attention, executive functions, working memory, verbal memory, visual memory and processing speed.

Results: In study 1, a significant difference was found in the level of cognitive reserve between the groups ($F = 66.08$, $p < 0.001$), the level of cognitive reserve of children and adolescents with a first-episode psychosis ($\bar{x}=39.67$; $sd=7.08$) was lower than that of the control group ($\bar{x}=53.55$; $sd=6.90$). Likewise, high levels of cognitive reserve are associated with fewer clinical symptoms, including negative psychotic symptoms ($F = 4.777$, $p = 0.019$), total psychotic symptoms ($F = 6.249$, $p = 0.009$) and depressive symptoms ($F = 5.013$, $p = 0.042$), better cognitive performance in memory ($F = 5.125$, $p = 0.026$) and attention ($F = 4.136$, $p = 0.044$) and better psychosocial functioning (6.173 , $p = 0.001$) in children and adolescents with first-episode psychosis at five-year follow-up.

In study 2, a significant difference was found in the level of cognitive reserve between the three groups ($F = 23.026$, $p \leq 0.001$). The schizophrenia offspring ($\bar{x}=-0.39$; $sd=2.18$) showed a lower level than the other two groups ($p = 0.001$). Bipolar disorder offspring ($\bar{x}=1.17$; $sd=2.30$) showed a lower level of cognitive reserve than community controls ($\bar{x}=1.69$; $sd=1.81$; $p=0.010$). In patients' offspring, it is observed that high levels of cognitive reserve are associated with lower percentages of lifetime psychopathology ($F = 4.021$, $p = 0.019$). High levels of cognitive reserve are associated with fewer negative prodromal symptoms (interactions with $p<0.022$), fewer prodromal symptoms of disorganization (interactions with $p<0.020$), fewer total prodromal symptoms (interactions with $p<0.008$), better psychosocial functioning (interactions with $p<0.019$) and better cognitive performance in working memory ($\beta = -0.11$, $p = 0.020$). In fact, it is observed that the schizophrenia offspring are the ones who obtain a

greater benefit from having high levels of cognitive reserve. Thus, the usefulness of having a high level of cognitive reserve varies depending on the degree of clinical severity.

In study 3, it was found that the CoRe-A cognitive reserve scale shows adequate psychometric properties, with good test-retest reliability ($r = 0.979$, $p < 0.001$) and validity ($\alpha = 0.767$) and is capable of correctly classifying the 85.9% of the subjects as patients or controls.

Conclusions: Cognitive reserve is a key concept that is associated with clinical symptoms, cognitive performance, and psychosocial functioning in children and adolescents with a first-episode psychosis and in offspring of patients with bipolar disorder or schizophrenia. Likewise, it is essential to take cognitive reserve into account when determining the prognosis of these populations and also when carrying out personalized preventive interventions. The CoRe-A cognitive reserve scale for adolescents will facilitate the evaluation of cognitive reserve both at a clinical and research fields, while allowing a homogenization of the results between studies, enabling comparison between them.

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción

La reserva cognitiva (RC), entendida como la adaptabilidad y flexibilidad de las redes cognitivas que permiten que el cerebro resista activamente los efectos producidos por los cambios relacionados con la edad o con las enfermedades (1), ha sido ampliamente estudiada en las últimas décadas. Originalmente fue investigada en adultos y en población con envejecimiento, demencias y enfermedad de Alzheimer (2–5), pero en la última década su papel en los trastornos psiquiátricos está cobrando importancia (6–11). Así, se ha demostrado que la RC puede actuar como un factor protector ante el daño cerebral sobrevenido ya sea en forma de daño neurológico o de trastorno psiquiátrico.

Analizar la influencia que puede tener la RC en los trastornos psiquiátricos o en niños con un mayor riesgo de padecer estos trastornos abre la puerta utilizarla como herramienta en el establecimiento del pronóstico de los pacientes y en el diseño de tratamientos personalizados.

1.1 Trastornos psicóticos

1.1.1 Concepto

Los trastornos psicóticos incluyen una serie de trastornos mentales graves en los que se observa, como característica inherente en todos ellos, una pérdida de contacto con la realidad que rodea a las personas que lo presentan (12). Los síntomas que acompañan las psicosis se catalogan como síntomas positivos (alucinaciones, delirios o conducta desorganizada) y síntomas negativos (abulia, anhedonia, expresión emotiva disminuida). Entre algunos de los diagnósticos incluidos en los trastornos psicóticos se encuentran la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, i algunos trastornos del estado de ánimo como el trastorno bipolar o la depresión mayor ya que en algunas ocasiones pueden cursar con síntomas psicóticos.

El primer episodio psicótico (PEP) se define por la presencia, por primera vez, de síntomas psicóticos. La aparición de los síntomas psicóticos puede darse de forma brusca o insidiosa y, generalmente, tiene su inicio en la adolescencia tardía o en la

adultez temprana. Concretamente, la edad de inicio en hombres oscila entre los 15 y 25 años y en mujeres oscila entre los 20 y 29 años (13).

Cuando el primer episodio psicótico tiene su debut antes de los 18 años hablamos de psicosis de inicio temprano o “early onset psychosis” (14). La aparición de los síntomas psicóticos en este periodo provoca una ruptura en el desarrollo evolutivo, cognitivo y social (15). Concretamente, padecer un primer episodio psicótico durante la etapa infanto-juvenil, en comparación con los primeros episodios psicóticos que aparecen en la edad adulta, se asocia a sintomatología más severa (16,17), peor ajuste premórbido (16), nivel educativo inferior (16), mayor duración de la enfermedad sin tratar (16), más déficits en habilidades sociales (18,19), alteraciones en el desarrollo (19,20) y presencia de otros trastornos comórbidos (19). De hecho, en los jóvenes la psicosis es el tercer trastorno más discapacitante (21). Realizar estudios con muestras de primeros episodios psicóticos de inicio en la infancia o adolescencia es de gran interés ya que una detección temprana contribuye a establecer intervenciones terapéuticas personalizadas que ayudan a mejorar el pronóstico del paciente.

1.1.2 Trastornos psicóticos más frecuentes en niños y adolescentes

Tal y como se ha mencionado anteriormente, dentro de la categoría de trastornos psicóticos existen diferentes diagnósticos. Por un lado, se encuentran los trastornos psicóticos no afectivos que son aquellos caracterizados por la presencia de síntomas psicóticos en ausencia de síntomas afectivos. Por otro lado, también existen los trastornos psicóticos afectivos que son aquellos trastornos caracterizados por la presencia de síntomas psicóticos acompañando a sintomatología clínica afectiva (síntomas relacionados con el estado de ánimo). A continuación, se proporciona una breve explicación de los principales trastornos psicóticos que se diagnostican en la infancia o la adolescencia.

Trastornos psicóticos no afectivos:

- **Esquizofrenia**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la esquizofrenia como un trastorno mental grave que “se caracteriza por una distorsión del pensamiento, de las percepciones, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta” (22). Concretamente el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) (23) establece que dos o más de los siguientes síntomas deben estar presentes la mayor parte del tiempo durante al menos un mes: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento muy desorganizado o catatónico y síntomas negativos. Además, se establece que el nivel de funcionamiento del individuo en uno o más contextos (como por ejemplo el trabajo, las relaciones sociales o el cuidado personal) se encuentra muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio del trastorno. Hay que tener en cuenta que los signos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses y que no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica.

- **Trastorno esquizofreniforme**

El trastorno esquizofreniforme se caracteriza por los mismos síntomas que la esquizofrenia (presencia de forma aislada o combinada de delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento muy desorganizado o catatónico y síntomas negativos). No obstante, se distingue de ésta por su duración, ya que la duración total del episodio debe ser de al menos un mes, pero inferior a seis meses (23). Así, según su temporalidad el trastorno esquizofreniforme se encuentra entre el trastorno psicótico breve y la esquizofrenia.

Trastornos psicóticos afectivos:

- **Trastorno esquizoafectivo**

El trastorno esquizoafectivo se caracteriza por la presencia de síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones, habla desorganizada o comportamiento desorganizado o catatónico) durante un episodio mayor del estado de ánimo (episodio maníaco o depresivo) a lo largo de un periodo de tiempo ininterrumpido (23). Además, los delirios

o las alucinaciones deben presentarse también durante dos o más semanas en un contexto de ausencia del episodio afectivo (que es el rasgo definitorio del trastorno esquizoafectivo frente al trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor y, por consiguiente, el rasgo que permite realizar el diagnóstico diferencial).

- **Trastorno bipolar**

El trastorno bipolar y los trastornos relacionados incluyen alteraciones de la emoción, la energía y el pensamiento caracterizadas por episodios del estado de ánimo de hipomanía o manía y depresión que son expresados como episodios recurrentes de cambios en los niveles de energía y del comportamiento (24). De entrada no se catalogan como trastornos psicóticos a no ser que cursen con síntomas psicóticos. A continuación, se detallan brevemente los criterios diagnósticos de los episodios maníacos, hipomaníacos y de depresión mayor según el DSM-5 (23).

El episodio maníaco se caracteriza por un periodo definido en el que se da un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, a la vez que se da un aumento anormal y persistente de la actividad o energía del individuo y que tienen una duración de como mínimo una semana (23). La presencia de los síntomas es lo suficientemente grave como para observar un notable deterioro del funcionamiento del individuo en el área social o laboral, para requerir una hospitalización o por cursar con síntomas psicóticos.

En el episodio hipomaníaco se observa un periodo de tiempo bien definido en el que predomina un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable junto con un aumento anormal y persistente de la actividad que tiene una duración mínima de una semana (23). A diferencia del episodio maníaco en este caso el episodio no es lo suficientemente grave como para causar una alteración relevante del funcionamiento social o laboral ni como para requerir hospitalización. Además, no se observan síntomas psicóticos ya que si no se cataloga como episodio maníaco.

El episodio de depresión mayor se caracteriza por la presencia de un estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, disminución importante del interés o el placer por

todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, pérdida del apetito o peso o aumento del apetito, insomnio o hipersomnias, retraso psicomotor, fatiga, sentimientos de inutilidad, disminución de la capacidad para concentrarse y pensamientos de muerte recurrentes (23). Asimismo, la presencia del malestar clínico provoca un cambio en el funcionamiento del individuo y un deterioro en las áreas social o laboral.

Para diagnosticar el trastorno bipolar tipo I es necesario que el paciente haya presentado al menos un episodio maníaco acompañado o no de episodios de depresión mayor. Para el diagnóstico del trastorno bipolar tipo II es necesario que se cumplan los criterios de un episodio hipomaníaco y de depresión mayor.

Un aspecto que resulta relevante tener en cuenta en el trastorno bipolar es que éste puede cursar con síntomas psicóticos (25). De hecho, en un estudio realizado con una amplia cohorte se ha determinado que el 73,8% de la muestra de pacientes con trastorno bipolar presentó en algún momento de su vida síntomas psicóticos incluyendo alucinaciones en el 68,9% y delirios en el 42,6% de los pacientes (26). A continuación, se describen los síntomas maníacos, hipomaníacos y depresivos tal y como vienen recogidos por el DSM-5.

- **Trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos**

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el trastorno depresivo mayor se caracteriza por la presencia durante al menos dos semanas de un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer por actividades u otras cosas que antes sí se disfrutaban. Los síntomas mencionados pueden ir acompañados de otros: pérdida de peso, insomnio, pérdida de energía, retraso psicomotor, disminución en la capacidad para concentrarse, sentimientos de inutilidad o culpabilidad y pensamientos recurrentes de muerte. Para poder llevar a cabo un diagnóstico de trastorno depresivo mayor otras patologías que se han mencionado deben ser descartadas como por ejemplo el trastorno esquizoafectivo o el trastorno bipolar.

Al igual que sucede con el trastorno bipolar, el trastorno depresivo mayor puede cursar acompañado de síntomas psicóticos (27). Se ha observado que cuando el trastorno depresivo mayor cursa con síntomas psicóticos el perfil clínico es más severo y se observan más comorbilidades con otros trastornos psiquiátricos (28).

1.1.3 Prevalencia

En la mayoría de las investigaciones realizadas en población general adulta se ha establecido que la prevalencia de los trastornos psicóticos es de aproximadamente 5 por cada 1000 personas (29). Los estudios de prevalencia de trastornos psicóticos con muestras de niños y adolescentes son escasos, pero se ha encontrado que ésta se sitúa alrededor del 1% (30).

1.1.4 Etiología

En relación con la etiopatogenia, existen numerosos factores que interactúan en el origen de los trastornos psicóticos. No se ha encontrado ningún factor aislado que sea el precipitante del inicio del trastorno si no que se cree que la interacción de ciertos factores tanto genéticos como ambientales son los que dan como resultado un inicio de los síntomas psicóticos (31). Por ello, a continuación, se comentarán las hipótesis más reconocidas sobre el origen de los trastornos psicóticos: los componentes genéticos, los componentes ambientales y la hipótesis del neurodesarrollo.

- **Componentes genéticos**

La evidencia científica ha demostrado ampliamente que existen algunos factores genéticos implicados en el desarrollo de los trastornos psicóticos (32). En los trastornos psicóticos, la heredabilidad, entendida como la cantidad de varianza de una enfermedad que se debe a factores genéticos, se sitúa alrededor del 70-80 (33). En el apartado 1.2.2 se presenta la información completa sobre la heredabilidad del trastorno bipolar y de la esquizofrenia.

Resulta relevante tener en cuenta que el riesgo a padecer el trastorno puede verse influido por algunas variables como el grado de proximidad familiar o la cantidad de familiares que presentan el trastorno (34,35). No obstante, es necesario tener en cuenta que ningún factor ambiental ni genético es suficiente para desencadenar el trastorno por sí mismo, si no que el riesgo se potencia por la acumulación de componentes genéticos

asociados al trastorno y por la exposición a eventos o factores ambientales adversos (32).

- **Componentes ambientales**

Los estudios epidemiológicos muestran asociaciones fuertes y consistentes entre ciertos componentes ambientales y los trastornos psicóticos (36–38). A continuación, se mencionan los principales componentes ambientales que contribuyen al riesgo de padecer un trastorno psicótico según la literatura previa: complicaciones durante el embarazo o el parto, la exposición a agentes infecciosos durante el embarazo, (39), la edad de los padres (39), haber nacido durante el invierno o en el inicio de la primavera (39), presenciar eventos altamente traumáticos (37,40) y el estatus socioeconómico (41). Además, múltiples estudios han puesto de manifiesto que las personas migrantes presentan un mayor riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia (42) y de otros trastornos psicóticos (43). El consumo de cannabis ha sido ampliamente estudiado en las últimas décadas y las investigaciones lo han considerado un desencadenante de la esquizofrenia y de los trastornos psicóticos en general (36,44). Concretamente, se ha observado que los consumidores de cannabis tienen un riesgo de desarrollar trastornos psicóticos casi cuatro veces mayor que los no consumidores, y en el caso de los consumidores medios el riesgo es dos veces mayor (36).

- **Hipótesis del neurodesarrollo**

La hipótesis del neurodesarrollo defiende que el origen del trastorno tiene su punto de partida en procesos patológicos en los que interactúan factores genéticos y ambientales y que tienen su comienzo en las primeras fases del desarrollo. Así, se cree que algunos procesos patológicos estarían relacionados con un incorrecto desarrollo madurativo del cerebro en fases tempranas de la vida (45). Algunos autores han sugerido que la alteración precoz en el desarrollo madurativo cerebral conduce a la activación de determinados circuitos neuronales patológicos durante la adolescencia o la vida adulta temprana que, a su vez, contribuyen a la aparición de los síntomas positivos, negativos u ambos (46–48).

Se ha observado que los niños y adolescentes con esquizofrenia de inicio temprano presentan retraso en el alcance de algunos hitos del desarrollo como pueden ser

alteraciones en el lenguaje, dificultades en habilidades motoras y peor funcionamiento psicosocial (50). En línea con estos resultados Nicolson et al., en su estudio llevado a cabo con una muestra de niños con esquizofrenia de inicio temprano (únicamente niños y no adolescentes) observó que el 50% de éstos mostraban alteraciones premórbidas en las áreas del lenguaje y del habla, de habilidades motrices y de habilidades sociales (51). Por último, en una revisión sistemática también se han descrito alteraciones en el desarrollo (como por ejemplo retraso en ponerse de pie y comenzar a caminar sin apoyo) asociadas al diagnóstico de esquizofrenia en la edad adulta (52).

1.1.5 Síntomas clínicos

Los síntomas principales que definen los trastornos psicóticos y que vienen recogidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5 (23) se dividen en síntomas positivos y síntomas negativos.

Los síntomas positivos que reflejan un exceso o una alteración de las funciones normales. Son los síntomas que llaman más la atención y, en consecuencia, son los que normalmente llevan a la familia a acudir a un especialista. Los síntomas positivos son:

- **Delirios.** Se trata de creencias fijas que no son susceptibles de cambio cuando se confrontan con pruebas en su contra. La temática de los delirios puede ser muy variable (delirios persecutorios, de grandeza, referenciales, somáticos, etc.).
- **Alucinaciones.** Son percepciones que se dan sin que exista un estímulo externo que las provoque. Las personas viven estas percepciones como si fueran normales y reales ya que no están sujetas a control voluntario. Las alucinaciones pueden darse a través de cualquiera de nuestros sentidos. De este modo, pueden existir alucinaciones visuales, auditivas, táctiles, olfatorias y gustativas, aunque las más frecuentes son las auditivas.
- **Pensamiento desorganizado.** El pensamiento desorganizado de forma general se evalúa a través del discurso del paciente, estando caracterizado éste por la presencia de cambios de tema, incoherencias, respuestas a preguntas que no están en absoluto relacionadas, etc.

- **Comportamiento motor desorganizado o anómalo.** Dicho comportamiento puede manifestarse de diferentes formas. Por ejemplo, el paciente puede presentar conductas infantiles, puede presentar agitación, presentar catatonía o dificultades para llevar a cabo cualquier conducta dirigida a un objetivo.

Los síntomas negativos que en muchas ocasiones pueden pasar más desapercibidos. Dichos síntomas se vinculan a una pérdida o disminución de las funciones normales y guardan relación con la capacidad de sentir y expresar emociones y con la motivación.

- **Expresión emotiva disminuida.** Se relaciona con una disminución de la expresión de las emociones evidenciable en el escaso contacto ocular, la expresión de la cara, la ausencia de gestos con las manos y la entonación y ritmo del habla.
- **Abulia.** Se manifiesta a través de una disminución de las actividades llevadas a cabo por el paciente, con iniciativa y motivación propias. De este modo, el paciente que presenta abulia suele mostrar nulo interés por participar en actividades sociales, laborales o familiares.
- **Anhedonia.** Incapacidad para experimentar satisfacción o placer en actividades que anteriormente sí resultaban placenteras. Así, se observa una pérdida del interés por actividades que antes se consideraban divertidas y agradables.

1.1.6 Instrumentos clínicos utilizados en pacientes con un primer episodio psicótico

Los instrumentos mayormente utilizados para evaluar los síntomas clínicos en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico son los siguientes.

Para evaluar la psicopatología a lo largo de la vida se utilizan entrevistas estructuradas como la “*Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime versión*” (K-SADS-PL) (53). Se trata de una entrevista estructurada que se realiza al niño y a los padres por separado. Cuando se tiene que evaluar la

psicopatología a lo largo de la vida en un individuo de más de 18 años generalmente se hace uso de la Entrevista Estructurada para los trastornos del DSM-IV (SCID-I) (54).

Para evaluar los síntomas psicóticos generalmente se hace uso de la “*Positive and Negative Syndrome Scale*” (PANSS) (55,56). La escala consta de 30 ítems divididos en tres subescalas (síntomas positivos, síntomas negativos y psicopatología general). Las puntuaciones más altas indican una mayor severidad de síntomas psicóticos.

Existen diferentes escalas para evaluar sintomatología depresiva. Una de las más utilizadas es la escala de valoración de la depresión de Hamilton (HDRS) (57) para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos durante la última semana. Se trata de una escala de 17 ítems que es administrada por el profesional teniendo en cuenta la información extraída de los pacientes. Las puntuaciones más altas indican síntomas más graves.

La “*Young Mania Rating Scale*” (YMRS) (58) se suele utilizar para evaluar los síntomas maníacos. Esta es una escala de 11 ítems que es calificada por el profesional en base a la información proporcionada por los pacientes. Las puntuaciones más altas indican la presencia de síntomas más graves.

Para evaluar el funcionamiento psicosocial se suele usar la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento (GAF) (59). El clínico evalúa en una escala numérica del 1 al 100 el funcionamiento social y ocupacional y la severidad de los síntomas psicológicos de cada individuo. Las puntuaciones más altas indican un mejor funcionamiento global.

1.2 Hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia

1.2.1 Concepto

Los estudios con familiares de primer grado de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia se iniciaron alrededor de 1920 y partieron de la hipótesis de que estos hijos de pacientes con trastornos psicóticos, particularmente con un diagnóstico de esquizofrenia, eran más vulnerables a desarrollar la patología de los padres. Los estudios con hijos de pacientes tenían y siguen teniendo como objetivo detectar marcadores de dicha vulnerabilidad con el fin de anticiparse los problemas que ya pudieran presentar y también al primer episodio psicótico si con posterioridad lo desarrollaban (60). En los estudios de familiares de primer grado (hijos y hermanos) de pacientes diagnosticados se lleva a cabo un seguimiento de los mismos, centrando la atención en la vulnerabilidad genética, dado que el riesgo de presentar otras patologías y también de desarrollo de un trastorno similar es mayor en los familiares de primer grado que en la población general.

1.2.2 Heredabilidad de esquizofrenia y trastorno bipolar

La esquizofrenia y el trastorno bipolar son patologías caracterizadas por una alta heredabilidad (61,62). Así, se estima que la heredabilidad de la esquizofrenia se sitúa en torno al 80% (63,64) y al 59% en el caso del trastorno bipolar (65). Además, el riesgo a padecer ambas patologías puede verse influido por el grado de proximidad familiar o la cantidad de familiares que presentan el trastorno (34,65,66). Por este motivo, los hijos de los pacientes son considerados población de alto riesgo para padecer las patologías de sus progenitores (la tasa de riesgo de 3,59) (66). De hecho, en estudios familiares se ha constatado que el riesgo de desarrollar esquizofrenia a lo largo de la vida en familiares de primer grado es 9% cuando el afecto es el hermano, 13% para niños con un único progenitor con esquizofrenia y 46% para niños con ambos padres con esquizofrenia (67). En los estudios familiares realizados en pacientes con trastorno bipolar se ha hallado que el riesgo de desarrollar dicho trastorno a lo largo de la vida es

6,38 veces mayor para los hijos del paciente y 7,26 veces mayor para los hermanos del paciente respecto a la población general (68,69). Es importante señalar que ambas patologías presentan una heredabilidad cruzada, es decir, los hijos de pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo mayor para el desarrollo de trastornos afectivos (como el trastorno bipolar; la tasa de riesgo es de 1,62) y los hijos de pacientes con trastorno bipolar tienen mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia (la tasa de riesgo es de 6,42) (66,70,71).

A pesar de que numerosas investigaciones han intentado encontrar variantes genéticas que se asocien directamente con el desarrollo del trastorno, los estudios llevados a cabo hasta la actualidad no muestran que ningún gen destaque por encima del resto, probablemente esto se deba a la baja especificidad que las variantes individuales tienen en una enfermedad poligénica como el trastorno bipolar (72).

1.2.3 Características clínicas de los niños y adolescentes hijos de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar

En cuanto a los hijos de pacientes, un amplio número de estudios ha observado que la descendencia de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia presentan tasas más altas de psicopatología a lo largo de la infancia y adolescencia en comparación con hijos de personas sin estas patologías psiquiátricas (35,73,74).

Así, a pesar de que los porcentajes varían entre estudios los diagnósticos más frecuentes en los hijos de los pacientes con esquizofrenia son: el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (5% – 46%), seguido de los trastornos de ansiedad (12,5% - 18%) y de los trastornos disruptivos (alrededor del 14%) (73–77).

En los hijos de pacientes con trastorno bipolar los diagnósticos más prevalentes que se han detectado son: los trastornos del estado de ánimo (8,4% - 48,3%), seguidos de los trastornos de ansiedad (11,3% - 42,5%) y del TDAH (7,9% - 30,7%) (73,76,78,79).

Además, se ha observado que uno de cada tres hijos de padres con esquizofrenia o trastorno bipolar desarrollará un trastorno depresivo mayor, un trastorno bipolar o esquizofrenia en la edad adulta (66).

1.2.4 Instrumentos clínicos utilizados en hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia

En muestras de hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia habitualmente se hace uso de entrevistas y escalas clásicas para medir síntomas clínicos. De este modo se suelen utilizar la HDRS para evaluar síntomas depresivos, la YMRS para valorar síntomas maníacos, la K-SADS-PL para valorar la presencia de psicopatología a lo largo de la vida y se utiliza el GAF para evaluar el funcionamiento psicosocial (todos ellos explicados previamente en el apartado 1.1.6).

Para evaluar los síntomas psicóticos prodrómicos, existe la Entrevista semiestructurada para síntomas prodrómicos (SIPS) puntuada en la Escala de síntomas prodrómicos (SOPS). La SOPS es una escala de 19 ítems diseñada para evaluar la gravedad de los síntomas prodrómicos a través de cuatro subescalas: síntomas positivos, negativos, desorganizados y generales (80). Los ítems se califican en una escala de cero (ausente) a 6 (intensidad extrema o psicótica) y aquellos que puntúan entre 3 y 5 se consideran prodrómicos.

1.3 Cognición

1.3.1 Cognición global

Las funciones cognitivas son “un término amplio que se refiere a los procesos mentales involucrados en la adquisición de conocimiento, manipulación de información y razonamiento” (81). Así, dichas funciones suelen incluir los dominios de inteligencia, atención, memoria y aprendizaje, capacidad visoespacial y funciones ejecutivas. Los dominios cognitivos pueden ser medidos mediante test estandarizados que permiten evaluar todos los subprocesos neuropsicológicos.

Las dificultades cognitivas son características compartidas entre muchos trastornos mentales. De hecho, se ha investigado sobre ello con el objetivo de hallar patrones de alteración cognitiva que permitan caracterizar los trastornos y observar diferentes trayectorias cognitivas y de funcionamiento. Un aspecto que resulta imprescindible tener en cuenta es que en cognición hay que diferenciar claramente el periodo que comprende la infancia y adolescencia respecto de la edad adulta. Dicha diferenciación es esencial ya que muchos procesos cognitivos se desarrollan y maduran durante la pubertad (82–84).

A continuación, se describirá y se detallarán los principales dominios cognitivos.

- **Inteligencia**

A pesar de que no existe una definición unitaria del concepto de inteligencia, ésta se entiende como el rendimiento cognitivo general de las personas. Una de las definiciones mayormente aceptadas por la comunidad científica es “la capacidad de aprender de la experiencia y de adaptarse, moldear y seleccionar entornos” (85).

Las escalas de inteligencia de Weschler han sido y siguen siendo las pruebas más utilizadas para evaluar dicho constructo (86). Dichas escalas permiten el cálculo de algunos índices de inteligencia como el Índice de Comprensión Verbal, Índice de Razonamiento Perceptivo, Índice de Memoria de Trabajo e Índice de Velocidad de Procesamiento, así como el cálculo de un índice de inteligencia general (87). Además, existen dos formatos diferentes para la administración de la escala a adultos (a partir de los 16 años) (88) y para niños (hasta los 16 años) (87).

- **Atención**

La atención es la función cognitiva que implica capacidad para seleccionar la información relevante en cada momento, mantener esa información, evitar distracciones e incluso procesar varios estímulos al mismo tiempo (89).

Algunos de los instrumentos más utilizados para evaluar la atención son el Trail Making Test (90) y el Stroop Test (91) para evaluar atención selectiva y el Continuous Performance Test (92) para medir atención sostenida.

- **Memoria y aprendizaje**

La memoria es la habilidad que presentan las personas para codificar, almacenar y recuperar la información (93).

La memoria puede clasificarse de distintas maneras en función del tipo de información almacenada o de la duración del recuerdo (inmediata, a corto o a largo plazo). Según el tipo de información almacenada se encuentra la memoria verbal y la memoria visual.

Los instrumentos estandarizados mayormente utilizados para evaluar la memoria verbal son el Test de Aprendizaje Verbal España Complutense con sus respectivas versiones para población adulta (94) e infantil (95). Para valorar la memoria lógica suelen ser de gran utilidad el subtest de historias del Test de Memoria y Aprendizaje (TOMAL) (96) o de la Wechsler Memory Scale (97). Con el fin de evaluar la memoria visual puede ser útil el subtest de dibujos de la Wechsler Memory Scale (97) o el test de la Figura Compleja de Rey (98).

- **Funciones ejecutivas**

Las funciones ejecutivas incluyen un amplio conjunto de funciones entre las que se encuentran la autorregulación del comportamiento que permite el control y la coordinación de respuestas emocionales y cognitivas. En la actualidad, existen muchas definiciones que intentan caracterizar el constructo. Lezak (99) fue quien propuso el término de funciones ejecutivas y las definió como las funciones reguladoras del comportamiento humano que son imprescindibles para establecer objetivos y planificar la manera de llegar a ellos de forma eficaz. En resumen, las funciones ejecutivas son los

procesos que se asocian a ideas, movimientos y acciones que ayudan a orientarnos en la resolución de situaciones complejas. Así, las funciones ejecutivas incluyen algunos procesos como las habilidades de planificación, la flexibilidad cognitiva, el control inhibitorio, la fluencia verbal y la memoria de trabajo entre otros.

Algunas de las pruebas más utilizadas para evaluar las funciones ejecutivas son la Torre de Londres (100) para valorar la capacidad de resolución de problemas no aritméticos y el mantenimiento de la conducta, el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (101) para valorar la capacidad de categorización y flexibilidad cognitiva y el Test de Stroop (91) para valorar el control inhibitorio entre otros.

Dentro de las funciones ejecutivas, se debe realizar una mención especial a un subproceso que forma parte de ellas que es la memoria de trabajo. La memoria de trabajo se considera un sistema neurocognitivo temporal de almacenaje y procesamiento de la información entrante (102).

Las pruebas más ampliamente utilizadas para valorar la memoria de trabajo audio-verbal son los sub-test Dígitos y Letras y Números de la Escala de Inteligencia de Wechsler (87,103).

En la tabla 2 se muestran los test estandarizados más frecuentemente utilizados para evaluar los principales dominios cognitivos en niños y adolescentes.

Dominio cognitivo	Test
Inteligencia	Escalas de inteligencia de Wechsler para adultos o infantil (WAIS/WISC)
Atención	<ul style="list-style-type: none">• Sostenida: Continuous Performance Test (CPT)• Selectiva: Trail Making Test parte A• Dividida: Trail Making Test parte B• Control inhibitorio: Test Stroop
Memoria y aprendizaje	<ul style="list-style-type: none">• Memoria verbal: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense adultos o infantil (TAVEC/TAVECI), Wechsler Memory Scale, Test de Memoria y Aprendizaje TOMAL• Memoria visual: Figura compleja de Rey, Wechsler Memory Scale
Funciones ejecutivas	<ul style="list-style-type: none">• Torre de Londres• Winsconsin Card Sorting Test

Tabla 9. Principales test estandarizados utilizados para evaluar el perfil cognitivo de niños y adolescentes.

1.3.2 Cognición en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico

La disfunción cognitiva es una de las principales características de los trastornos psicóticos (104,105). De hecho, mientras que los síntomas psicóticos suelen tener su aparición entre los 18 y los 25 años, se ha observado que las dificultades cognitivas se observan mucho antes en aquellos individuos que desarrollan un trastorno psicótico (104–106) y acusadamente en aquellos que desarrollan esquizofrenia (107,108).

- **Inteligencia**

En relación con la inteligencia, un hallazgo que se ha encontrado de forma sistemática en estudios con muestras de individuos con trastornos psicóticos es que éstos presentan niveles de inteligencia significativamente más bajos que los controles sanos (104,109,110). De hecho, una investigación longitudinal llevada a cabo con una cohorte de nacimiento con seguimiento hasta los 20 años ha hallado que los individuos con trastornos psicóticos presentan déficits significativos en el CI verbal y no verbal desde

los 18 meses hasta los 20 años con disminuciones generales de -1,09 desviaciones típicas en el CI general, de -0,69 en el CI verbal y de -0,94 en el CI no verbal (104).

Un aspecto relevante a tener en cuenta es que la existente literatura científica demuestra que estas dificultades están ya presentes antes del inicio de del trastorno e incluso en hijos de pacientes sin diagnóstico de trastorno psicótico (104,106).

Algunos estudios han evaluado cómo evoluciona la inteligencia a lo largo del tiempo en pacientes con un primer episodio psicótico o con esquizofrenia de inicio temprano y mayoritariamente han encontrado que ésta permanece estable a lo largo del tiempo (111–114).

- **Atención**

La mayoría de la bibliografía existente muestra un rendimiento inferior en tareas que implican el uso de la atención en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico en comparación con controles sanos (104,110,112). De hecho, en un estudio en el que se compara a niños y adolescentes con un primer episodio psicótico, niños y adolescentes con TDAH y controles sanos se ha observado que los niños con psicosis muestran niveles inferiores en los marcadores atencionales respecto a los otros dos grupos (115).

En cuanto a la evolución del dominio de la atención en los pacientes a lo largo del tiempo existen disparidad de resultados ya que mientras que en algún estudio se observa estabilidad (116) y un desarrollo similar al que se da en los controles sanos (112) en otro se observa un retraso significativo en este dominio cognitivo por parte de los pacientes con psicosis (104). Este fenómeno podría deberse a las diferencias temporales en los seguimientos ya que los estudios que muestran estabilidad tienen un seguimiento a corto plazo (1-2 años) mientras que el estudio que muestra un retraso significativo en el dominio tiene un seguimiento a largo plazo (12 años).

- **Memoria y aprendizaje**

Una revisión sistemática realizada con individuos con primer episodio psicótico afirma que la memoria es uno de los dominios cognitivos más deteriorados ya desde el inicio del trastorno (117). Este fenómeno también se observa en la psicosis de inicio en la

adolescencia donde el dominio de la memoria verbal y el aprendizaje es el más afectado (118). Así, en la literatura se han hallado de forma consistente déficits en el aprendizaje y la memoria verbal en pacientes con un primer episodio psicótico de inicio en la infancia o la adolescencia (110,112,116,119). De hecho, el inicio temprano de la psicosis se suele relacionar con un mayor deterioro de los dominios de memoria y aprendizaje y atención (120).

Los estudios de seguimiento a corto plazo (1-2 años de seguimiento) afirman que el rendimiento de los pacientes en memoria verbal, aunque deficitario, se mantiene estable a lo largo del tiempo (112,116). La estabilidad del rendimiento en memoria verbal se evidencia también en muestras de adultos jóvenes con un primer episodio psicótico y con un seguimiento a largo plazo (5-11 años) (121). No obstante, se halla un deterioro significativo de la habilidad de la memoria visual en adultos jóvenes con un primer episodio psicótico y un seguimiento a largo plazo (121).

- **Funciones ejecutivas**

En cuanto al dominio de las funciones ejecutivas, una de las pruebas más utilizadas para evaluarlas ha sido el Wisconsin Card Sorting Test (101). Numerosos estudios han utilizado el Wisconsin Card Sorting Test y han observado que los pacientes con psicosis de inicio temprano presentan un rendimiento significativamente inferior que los controles sanos (109,110,112,119).

La memoria de trabajo, tal y como se ha comentado anteriormente, también se ha considerado como parte de las funciones ejecutivas. La mayoría de las investigaciones que han evaluado la memoria de trabajo en pacientes con psicosis o con esquizofrenia de inicio temprano han observado que el rendimiento de los pacientes es significativamente inferior al de los controles sanos (104,110,115,122,123). Concretamente, en el estudio llevado a cabo por Brickman et al., (110) se ha hallado que el rendimiento en memoria de trabajo de los adolescentes con un primer episodio psicótico se encuentra 3 desviaciones estándar por debajo de los valores normativos. Un estudio longitudinal realizado con adolescentes con un primer episodio psicótico con un seguimiento de 2 años ha encontrado que el rendimiento de los pacientes en tareas que implican la memoria de trabajo se encuentra significativamente por debajo del

rendimiento de los controles y en ambos grupos no se observan cambios en a lo largo del tiempo (112). En otro estudio con un seguimiento a lo largo de la infancia y la adolescencia (seguimiento a largo plazo) se ha observado que los pacientes con un trastorno psicótico exhiben un rendimiento inferior al de los controles en tareas que implican la memoria de trabajo y que, aunque se observa un incremento a lo largo del tiempo en las puntuaciones, éste es más lento que en los controles (104).

1.3.3 Cognición en hijos de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar

De igual forma que se han observado diferencias en las tasas de psicopatología entre los hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia y los hijos de sujetos controles, en la cognición también se han hallado diferencias en el rendimiento de ambos grupos.

Existen algunas revisiones que demuestran la presencia de déficits cognitivos en los familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia (124,125) y de pacientes con trastorno bipolar (126,127). De hecho, aunque los hijos de pacientes con trastorno bipolar y los hijos de pacientes con esquizofrenia presentan algunas alteraciones comunes en determinadas funciones cognitivas (128–132), la evidencia científica ha hallado que los hijos de pacientes con esquizofrenia muestran un mayor número de dificultades cognitivas y una mayor severidad respecto a los hijos de pacientes con trastorno bipolar y, éstos últimos muestran un patrón cognitivo intermedio entre los hijos de pacientes con esquizofrenia y los controles (133,134). A continuación, se describen los déficits cognitivos que se han hallado en la descendencia de los pacientes diagnosticados con esquizofrenia y de los pacientes diagnosticados con trastorno bipolar.

- **Inteligencia**

Existen numerosos estudios que han encontrado una diferencia significativa entre el cociente intelectual global de los hijos de pacientes con esquizofrenia respecto al de los hijos de personas sin patologías psiquiátricas (129,134–136).

Los resultados en hijos de pacientes con trastorno bipolar son controvertidos ya que mientras algunos estudios han hallado que éstos presentan un cociente intelectual global

más bajo que los controles (129,137), otros estudios no han hallado dicha diferencia (130,131,134,138).

En cuanto a la evolución a lo largo del tiempo del cociente intelectual de los niños de alto riesgo genético de psicosis se ha observado que éste se mantiene estable hasta la adultez temprana (139). Respecto a la velocidad de procesamiento, se ha observado un desarrollo diferenciado entre los hijos de pacientes con trastorno bipolar y los hijos de pacientes con esquizofrenia. Así, mientras los hijos de pacientes con esquizofrenia muestran estabilidad en su rendimiento a los dos años de seguimiento, los hijos de pacientes con trastorno bipolar muestran una mejoría respecto a la evaluación en el momento inicial (134).

- **Atención**

Los resultados son heterogéneos en referencia al rendimiento en atención de los hijos de pacientes con esquizofrenia. La mayoría de los estudios, aunque no todos (130,140), observan puntuaciones inferiores en esta área cognitiva en los hijos de pacientes con esquizofrenia respecto a los controles (133,134,141,142) por lo que estas dificultades han llegado a ser consideradas una característica principal del perfil cognitivo de los niños de alto riesgo genético de esquizofrenia.

En familiares de primer grado (hijos) de pacientes con trastorno bipolar los resultados de investigaciones existentes también denotan ambigüedad. Aunque mayoritariamente la literatura existente no ha hallado diferencias entre el rendimiento de hijos de pacientes y controles en atención (130,131,134), existe un trabajo realizado por Maziade et al. (129) en el que se encontraron diferencias entre las puntuaciones en atención entre los hijos de pacientes con trastorno bipolar y los controles. Sin embargo, debido a que la mayor parte de estudios no reportan dificultades en el ámbito atencional, ésta no se consideraría una alteración característica definitoria de la muestra de hijos de pacientes con trastorno bipolar.

- **Memoria y aprendizaje**

La memoria verbal es uno de los dominios cognitivos más estudiado en muestras de alto riesgo de psicosis junto con la atención y la inteligencia. La memoria verbal ha sido

evaluada mayoritariamente mediante tareas que implican una curva de aprendizaje o que implican el uso de la memoria lógica. La mayoría de las investigaciones han puesto de manifiesto que niños y adolescentes con riesgo genético de esquizofrenia o trastorno bipolar obtienen puntuaciones significativamente inferiores en las pruebas de memoria respecto a los controles sanos (130,134,142–144). En este sentido, un estudio ha hallado que las dificultades en memoria podrían identificar hasta al 83% de los hijos de pacientes que desarrollarán el trastorno. Esto, junto a que las dificultades atencionales se observan antes del debut del trastorno, hacen que puedan considerarse un rasgo endofenotípico (145).

En hijos de pacientes con trastorno bipolar mayoritariamente no se han observado dificultades en memoria verbal ni un rendimiento significativamente diferente al de los hijos de controles sanos (131,134).

En cuanto a la evolución temporal del rendimiento cognitivo en tareas que implican el uso de la memoria lógica, un estudio ha determinado que, mientras que el rendimiento de los hijos de pacientes con esquizofrenia y los hijos de pacientes con trastorno bipolar se mantiene estable a los dos años de seguimiento, las puntuaciones de los hijos de controles sanos mejora (134).

En memoria visual, algunos estudios ponen de manifiesto que los hijos de pacientes con esquizofrenia obtienen puntuaciones más bajas en los test que implican memoria visual que los hijos de controles (75,128–130). En muestras de hijos pacientes con trastorno bipolar existen resultados bastante consistentes en este dominio cognitivo ya que la mayoría de las investigaciones reportan que estos niños y adolescentes presentan un rendimiento inferior en memoria visual que los hijos de los controles (129–131,137).

- **Funciones ejecutivas**

En los hijos de pacientes con esquizofrenia, algunos estudios ponen de manifiesto que éstos presentan puntuaciones significativamente por debajo en funciones ejecutivas respecto a los controles sanos (140,143).

En las investigaciones llevadas a cabo con hijos de pacientes con trastorno bipolar se observa disparidad de resultados. Mientras que algunos autores no han encontrado

diferencias en el rendimiento de los hijos de pacientes y los hijos de los controles (130,131,134) otros estudios sí han hallado diferencias significativas (146).

Existen pocos estudios que valoren el efecto del paso del tiempo en el rendimiento de los niños y adolescentes de alto riesgo genético en tareas que impliquen las funciones ejecutivas. Sin embargo, un estudio longitudinal con un seguimiento a los dos años ha determinado que en las variables errores y errores perseverativos del Winsconsin Card Sorting Test, las puntuaciones de los hijos de pacientes con esquizofrenia se mantienen estable mientras que el rendimiento de los hijos de pacientes con trastorno bipolar y los hijos de los controles mejora a lo largo del tiempo (134).

En memoria de trabajo, se ha observado que los hijos de pacientes con esquizofrenia presentan un rendimiento significativamente inferior al de los controles sanos (75,129,134). En hijos de pacientes con trastorno bipolar no se han observado puntuaciones significativamente diferentes a las de los hijos de controles sanos por lo que presentan un rendimiento similar (129,131,134,146,147).

En general, la literatura existente muestra resultados más consistentes respecto a la cognición en hijos de pacientes con esquizofrenia que en los hijos de pacientes con trastorno bipolar, en los que se encuentra una mayor disparidad de resultados. A continuación, se aporta una figura (Figura 3) que muestra los diferentes patrones de dificultad cognitiva en hijos de pacientes con trastorno bipolar e hijos de pacientes con esquizofrenia.

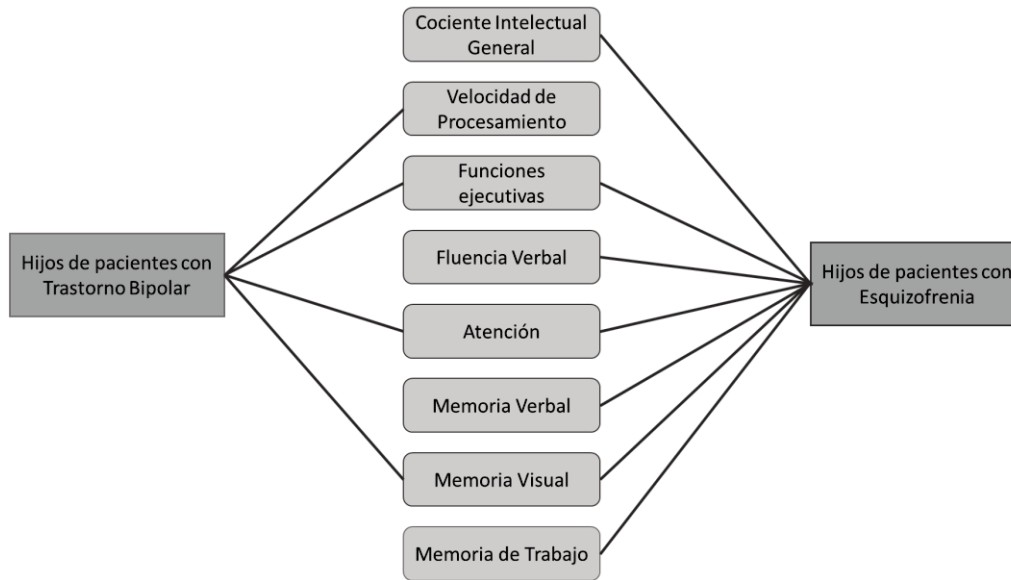


Figura 3. Principales alteraciones cognitivas en hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia.

1.4 Reserva cognitiva

1.4.1 Concepto y origen

El concepto de RC tuvo su aparición en el ámbito de la enfermedad de Alzheimer, las demencias y el envejecimiento donde se intentaba buscar una explicación tras observar de forma repetida una ausencia de relación entre el grado de daño cerebral y la presencia de manifestaciones clínicas, cognitivas y funcionales.

En 1955 Roth (148) encontró que la severidad de la demencia en algunos pacientes no se relacionaba con el número de placas seniles que presentaban (forma de medir el daño cerebral). Más tarde, en 1981 Mortimer (149) planteó el término de reserva neuronal para explicar esa ausencia de relación entre el nivel de disfunción cerebral y la manifestación de síntomas en algunos pacientes. En 1989 Katzman (150) observó que algunas mujeres que en vida no habían mostrado síntomas clínicos ni dificultades, presentaban signos de Alzheimer avanzado en la autopsia de sus cerebros. Este hecho, Katzman lo relacionó con que dichas mujeres poseían un cerebro de mayor tamaño que el promedio y sugirió el término de reserva cerebral. De nuevo, en estudios de cohortes los autores encontraron que un elevado porcentaje de los sujetos que en el análisis postmortem de sus cerebros cumplían criterios para la enfermedad de Alzheimer, durante su vida no habían manifestado síntomas clínicos de ningún tipo (151). Así, analizando la repetida observación de la disyunción entre el grado de daño cerebral y su manifestación clínica Stern propuso el modelo de reserva (152).

El modelo de reserva de Stern (152) inspirado en todas las investigaciones hasta ahora comentadas, defiende que existe una diferenciación clara entre procesos pasivos (reserva cerebral) y procesos activos (RC) para afrontar o compensar el daño neural.

Por un lado, el modelo pasivo defiende la capacidad de reserva cerebral (también llamado teoría del umbral). Dicho modelo hace referencia a la cantidad de daño que se puede sufrir antes de alcanzar un determinado umbral para la expresión clínica de sintomatología, es decir, se presupone que existe un umbral y que la manifestación de déficits (clínicos, cognitivos y funcionales) solo será evidente cuando se sobrepase

(152,153). De este modo, la capacidad de reserva cerebral viene dada por componentes relacionados con la fisiología y la morfología del cerebro como por ejemplo el tamaño del cerebro, el número de neuronas, la cantidad de sinapsis o la densidad sináptica.

El concepto de reserva cerebral juega un papel importante en las personas con daño neurológico, pero también en la explicación de diferencias individuales en el desempeño de personas sanas. En ambos casos la reserva cerebral se considera un factor protector ante la aparición de síntomas y déficits.

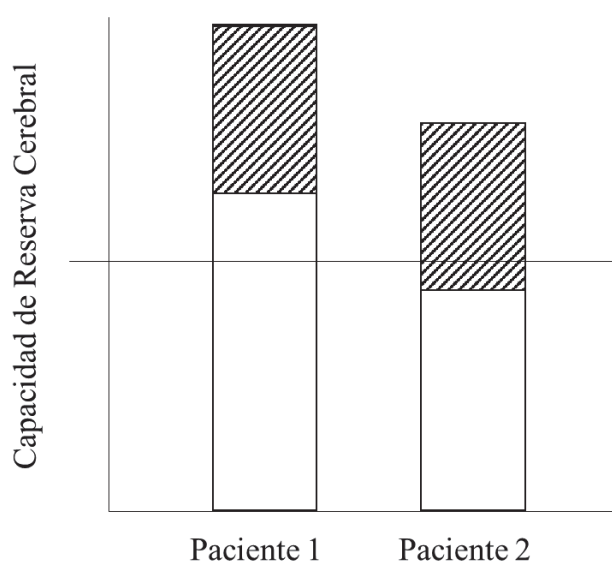


Figura 4. Modelo de reserva cerebral. En dos pacientes con diferentes cantidades de reserva cerebral una lesión de la misma magnitud provoca un déficit clínico en la persona con un menor nivel de reserva cerebral (paciente 2) porque la lesión sobrepasa el umbral. El paciente 1 que presenta una mayor capacidad de reserva cerebral se mantiene sin déficits. Adaptado de Stern (152).

Por otro lado, también se propuso el modelo activo, también conocido como RC, que sugiere que el cerebro puede actuar de forma activa en la compensación de daño neurológico (152). Así, se ha hipotetizado que la gente con altos niveles de RC puede hacer frente de forma más eficaz a las alteraciones cerebrales debido a un uso más flexible de las redes neuronales consiguiendo explotar estructuras o redes cerebrales que normalmente no se utilizan. Este modelo se caracteriza por la capacidad de utilizar

sistemas alternativos para abordar un problema cuando los habituales no están operativos (152). Dicho de otro modo, la RC se refiere a las diferencias interindividuales en la forma de realizar ciertas tareas, que podrían permitir que algunas personas sean más resilientes ante los cambios cerebrales (5).

Se ha demostrado que algunos aspectos como la inteligencia, el nivel educativo o el nivel educacional contribuyen de forma notable a la hora de hacer frente a las patologías cerebrales (154). No obstante, otros aspectos como el ocio y el tiempo libre también se han considerado parte de la RC (155,156). Por ello se concluye que la RC es parcialmente modificable a través de determinadas experiencias y estilos de vida.

Numerosos estudios han demostrado la relación existente entre altos niveles de RC y la presencia de un menor deterioro cognitivo o de síntomas clínicos (4,155,157,158).

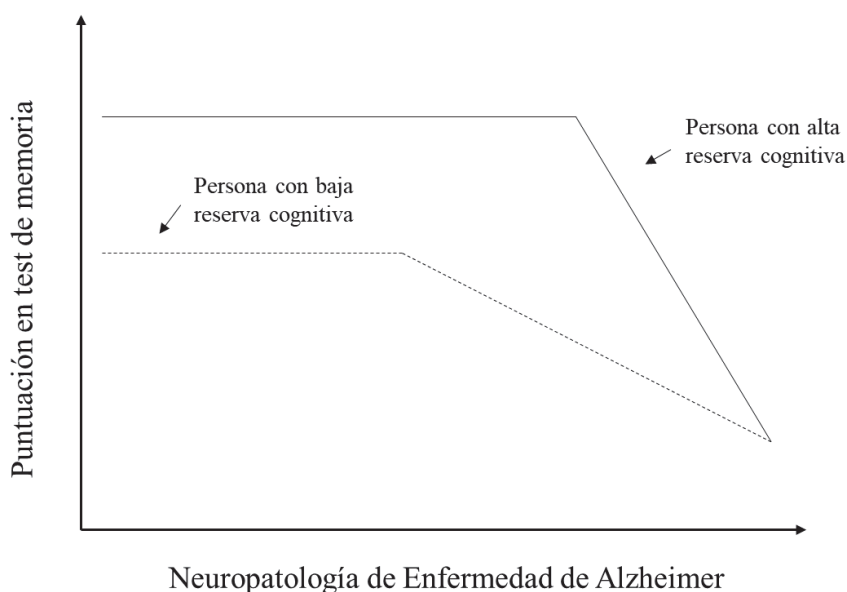


Figura 5. Ilustración teórica de cómo la reserva cognitiva actúa mediando entre la patología de la enfermedad de Alzheimer y su expresión clínica. Adaptado de Stern (153).

Un aspecto imprescindible a tener en cuenta es la naturaleza de los componentes de cada modelo (activo y pasivo). Mientras que los componentes que forman la reserva cerebral son de carácter innato ya que dependen de los genes y de su interacción con el

ambiente (entorno cognitivamente estimulante), los componentes que forman la RC son de carácter modificable ya que dependen de una triple interacción entre los genes, el ambiente y las experiencias de los sujetos.

Los modelos de la reserva cerebral y la RC no son mutuamente excluyentes si no que se cree que ambos se encuentran interrelacionados (153) y existen algunos estudios de neuroimagen que respaldan dicha relación (159–163).

1.4.2 Factores que componen la reserva cognitiva

Aunque existe cierto consenso entre los investigadores sobre algunos componentes de la RC, éstos no han sido oficialmente definidos ni establecidos. Este hecho representa una gran limitación en la investigación sobre la RC, ya que se trata de un constructo difícil de operativizar y la comparación entre estudios es compleja. Así los factores que se han propuesto que forman parte de la RC son:

- **Inteligencia**

Uno de los principales componentes de la RC que ha sido ampliamente utilizado es el cociente intelectual (CI) premórbido de las personas (153). El CI premórbido generalmente suele evaluarse mediante el sub-test de Vocabulario de la Batería de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS-IV) (88) que se ha determinado como uno de los indicadores más precisos de RC (164) debido a que algunos estudios sugieren que las habilidades verbales permanecen relativamente intactas ante un determinado daño cerebral (165). Así, se ha demostrado que las habilidades lingüísticas de las personas son una de las funciones cognitivas que se mantienen más preservadas ante enfermedades como el Alzheimer u otras que implican daños neuronales (165).

El cociente intelectual premórbido ha sido utilizado en numerosas investigaciones sobre la RC y se ha mostrado como un factor protector de alteraciones cognitivas y síntomas clínicos en numerosas enfermedades orgánicas como la esclerosis múltiple (166), la enfermedad de Alzheimer (167) y en personas con el virus de la inmunodeficiencia humana (168). En controles sanos el CI utilizado como medida de RC también se ha demostrado que actúa como un factor protector frente a la expresión del deterioro

cognitivo asociado a la edad (169). En la mayoría de las investigaciones sobre el papel de la RC en individuos con trastornos mentales el CI premórbido ha sido utilizado como componente de la RC ya sea de forma aislada (170) o en combinación con otras variables (6,7,11,171–177).

- **Educación**

Además del rendimiento cognitivo premórbido, que es un componente innato, en la RC también influyen aspectos relacionados con el entorno. Dichos aspectos, que dependen del ambiente en el que crecen las personas son de carácter modificable. Uno de los componentes modificables de la RC es la educación. El nivel educativo ha sido una de las variables más utilizadas para medir la RC (5,152,178–180). Así, la educación de los individuos ha sido utilizada como factor de RC ya sea como único componente de dicho constructo (152,181–183) o en combinación con otras variables como el CI premórbido, el nivel ocupacional o las actividades de tiempo libre (6,7,10,11,171). De hecho, se ha observado que el nivel educativo actúa como factor protector ante el riesgo de demencia o ante la manifestación de alteraciones cognitivas y por ello se incluye como componente de la RC (181,183,184). Cuando se busca medir el nivel educativo en población adulta, generalmente se tienen en cuenta el número de años de educación que ha recibido la persona o el nivel académico que ha conseguido alcanzar.

En población infanto-juvenil, aunque los estudios que han valorado la RC en esta muestra son más bien escasos, generalmente se ha considerado el curso académico en el que se encuentra el niño o niña y su rendimiento académico (173). Asimismo, en individuos que se encuentran en la infancia o adolescencia también se suele incorporar como parte de la RC el nivel educativo de los padres (173,185,186).

En un estudio llevado a cabo con una muestra de adolescentes con esquizofrenia de inicio temprano también se consideraron el logro de algunos hitos del desarrollo como la adquisición del lenguaje, el desarrollo de la lecto-escritura y la psicomotricidad y funciones motoras (173).

- **Ocupación**

El nivel ocupacional de las personas también ha sido contemplado como un componente de la RC (184,187–189). De este modo, las investigaciones tienen en cuenta el tipo de empleo que tienen las personas, por ejemplo, si es cualificado o si es de tipo manual. La mayoría de los estudios utilizan el nivel ocupacional de los individuos en combinación con otras variables para obtener un proxy con una puntuación de RC. En muestras de individuos con trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, el primer episodio psicótico o el trastorno bipolar el nivel ocupacional de los sujetos también ha sido utilizado como medida de RC (6,7,10,11,171). De este modo se ha observado que poseer un nivel ocupacional más alto es un factor protector ante la degeneración cerebral producida por la edad o por alguna patología neurológica potenciando así la RC (2,184).

Generalmente, en adultos el nivel ocupacional se determina mediante escalas específicas como la Hollingshead-Redlich (190) que mide el estatus socioeconómico pero que tiene en consideración la ocupación del individuo. En cambio, en muestras de niños y adolescentes, como éstos no trabajan habitualmente se considera el nivel ocupacional de los progenitores (173,191).

- **Actividades de tiempo libre**

Aunque los factores modificables más ampliamente descritos y utilizados de la RC son la educación y la ocupación, las actividades de ocio y el tiempo libre también se han señalado como determinantes.

Por un lado, se han valorado las actividades de tiempo libre de tipo físico, como el deporte o la actividad física. En investigaciones realizadas al respecto, se ha encontrado que llevar a cabo ejercicio regularmente potencia la RC y sus derivados beneficios (3,155,192–194).

Por otro lado, se han tenido en cuenta también las actividades de tiempo libre de tipo intelectual, es decir, aquellas que potencian el desarrollo de las funciones cognitivas. Así, se ha comprobado que las personas que incluyen actividades de este tipo en su día a día presentan una menor probabilidad de desarrollar demencia o deterioro cognitivo en la edad adulta (155,156,195).

En estudios realizados con muestras de individuos con esquizofrenia, primer episodio, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor las actividades de tiempo libre de tipo intelectual (como leer, escribir y actividades cognitivamente estimulantes) y las actividades que implican ejercicio físico han sido empleadas de forma conjunta como componentes de la RC (10,173,196–198).

- **Actividad i relación social**

La sociabilidad entendida como el número de amistades que tienen las personas, la cantidad de actividades sociales en las que se implican y el hecho de tener disponer una red social con la que poder contar y poder apoyarse, han sido factores incluidos dentro de la RC. Así, numerosos estudios han determinado que mantener un estilo de vida socialmente activo puede contribuir a tener niveles más altos de RC y, consecuentemente, beneficiar las funciones cognitivas (3,199–201) y síntomas depresivos (202).

1.4.3 Instrumentos disponibles para valorar la reserva cognitiva

A partir de los factores pertenecientes a la RC mencionados, la mayoría de los autores ejecutan “proxies” para sus investigaciones que consideran representativos y en los que se incluyen algunos de estos componentes. No obstante, también existen algunos instrumentos para evaluar la RC en adultos. Los más representativos son:

- The Lifetime of Experiences Questionnaires (LEQ) (203). Este cuestionario está formado por 42 preguntas con respuesta de tipo Likert y respuestas sobre la frecuencia y duración de la participación en una actividad concreta. El LEQ está dividido en tres etapas de la vida: edad adulta-oven (13-30 años), edad adulta madura (30-65 años) y edad adulta tardía (desde los 65 años en adelante). La puntuación total se obtiene sumando las puntuaciones obtenidas en las tres etapas de la vida.
- Cuestionario de Reserva Cognitiva (Cognitive Reserve Questionnaire, CRQ) (204). Este instrumento consta de 8 ítems en los que se valora a actividad intelectual de los sujetos (escolaridad, realización de cursos de formación, nivel

educativo parental, ocupación laboral, formación musical, conocimiento de idiomas y tiempo libre dedicado a actividades cognitivas estimulantes).

- Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIq) (205). Cuestionario de 20 ítems en los que se valora: nivel educativo, nivel ocupacional y actividades de tiempo libre.
- Cognitive Reserve Scale (CRS) (206). Dicha herramienta consta de 25 ítems en los que se evalúan los siguientes aspectos: formación (cursos o idiomas), actividades de la vida diaria, ocio y sociabilidad.
- Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH) (207). Se trata del único instrumento para medir la RC en población con trastorno mental severo, aunque está diseñada para población adulta. Es una escala de rápida aplicación (10 minutos) y valora aspectos como la educación, la ocupación, y actividades de tiempo libre de tipo intelectual y físico.

A pesar de que existen numerosos cuestionarios para evaluar y medir la RC, éstos están diseñados para ser aplicados en la edad adulta o en la vejez. De este modo, aunque algunos tienen en cuenta la etapa de la adolescencia, ésta únicamente se utiliza como medida adicional de esa etapa de la vida y no puede ser utilizada de forma independiente. En la actualidad no existe ningún cuestionario dirigido a evaluar la RC en población infanto-juvenil. De hecho, en el campo de la psiquiatría, la mayoría de los estudios han utilizado “proxies” representativos para medir la RC que han incluido el CI premórbido, la educación y la ocupación, la sociabilidad y las actividades de tiempo libre (173,191).

Hay que tener en cuenta que en caso de crearse un cuestionario dirigido para muestras de niños y adolescentes éste debería valorar aspectos diferenciados a los que se evalúan en la edad adulta como, por ejemplo, el nivel educativo y ocupacional de los progenitores, aspectos ligados a los primeros años del desarrollo, actividades de tiempo libre que se den en estas edades y el rendimiento académico.

1.4.4 Reserva cognitiva en adultos con trastornos psiquiátricos

Desde que surgió la hipótesis de la RC, se han publicado muchas investigaciones que la relacionan con el daño cerebral adquirido y las enfermedades neurodegenerativas. No obstante, en los últimos años el papel de la RC en el campo de la psiquiatría también ha sido estudiado (208). Así, en población adulta se ha observado una asociación entre la RC y los síntomas psiquiátricos, rendimiento cognitivo y funcionamiento.

- **Relación entre reserva cognitiva y sintomatología clínica**

La RC ha sido estudiada principalmente en individuos con un primer episodio psicótico, con esquizofrenia o con trastornos afectivos (trastorno bipolar y depresión mayor).

En cuanto a los trastornos afectivos, se ha observado que aquellos sujetos con niveles más altos de RC muestran menos síntomas depresivos que aquellos individuos con niveles inferiores de RC (183,209).

Un estudio longitudinal llevado a cabo en Dunedin, Nueva Zelanda, tuvo como participantes una cohorte de nacimiento de 1037 hombres y mujeres a los que se realizó un seguimiento hasta los 32 años (210). En dicha investigación se evaluó el cociente intelectual a los 7, 9 y 11 años y se llevaron a cabo entrevistas diagnósticas para la detección de trastornos mentales a los 18, 21, 26 y 32 años. Entre otros aspectos, los autores concluyeron que un nivel de RC más bajo, reflejada mediante el CI en la infancia, es un antecedente del desarrollo de algunos trastornos psiquiátricos en la edad adulta como la esquizofrenia, la depresión o la ansiedad (210). Además, niveles inferiores del CI también se asociaron a una mayor comorbilidad y a una mayor persistencia de la depresión (210). De hecho, en controles sanos también se ha observado que las personas con niveles más altos de RC muestran niveles significativamente inferiores de apatía que aquellos individuos con bajos niveles de RC (211).

En investigaciones llevadas a cabo específicamente en el campo de la psicosis, se ha constatado que en individuos adultos con un primer episodio psicótico una alta RC se relaciona con una menor presencia de síntomas psicóticos negativos (6–8). Estos resultados se encuentran en línea con otros hallados en los que los pacientes con un CI

más bajo después del primer episodio psicótico manifestaron mayor cantidad de síntomas negativos y desorganizados (212). Por otro lado, en la revisión llevada a cabo por Herrero et al., (213) sobre el papel de la RC en la esquizofrenia se concluye que las personas con un nivel más alto de RC pueden tener un menor riesgo de desarrollar esquizofrenia o en caso de tenerla, la aparición sería más tardía.

- **Reserva cognitiva y cognición**

El número de estudios que investigan la relación entre el rendimiento cognitivo y la RC en individuos con trastornos psiquiátricos es mayor que los que la relacionan con síntomas clínicos. Este hecho, puede deberse a que originalmente la RC es un concepto que guardó una estrecha relación con la cognición en enfermedades degenerativas y el envejecimiento (5,162,167) y no tanto con síntomas clínicos psiquiátricos.

En pacientes que han sufrido un primer episodio psicótico se ha hallado que la RC es capaz de explicar una moderada varianza en funciones ejecutivas, memoria de trabajo, atención, memoria verbal a los dos años de seguimiento (6). Además, en otra investigación en la que se valoró por separado a los pacientes con psicosis afectivas de los pacientes con psicosis no afectivas se encontró que en los primeros la RC se asociaba a un mejor rendimiento en memoria verbal y, en los segundos, a un mejor rendimiento en la mayoría de los dominios cognitivos evaluados (7). En línea con estos resultados, un estudio longitudinal llevado a cabo en pacientes con primer episodio psicótico encontró que un CI bajo (medida de RC) después del debut del trastorno se relaciona con un mayor declive en los dominios cognitivos de memoria y funciones ejecutivas (212).

En muestras de pacientes con trastorno bipolar (durante un episodio depresivo) y de pacientes con trastorno depresivo mayor se han observado efectos protectores de la RC sobre variables cognitivas. Concretamente, se ha encontrado que niveles más altos de RC se asocian a un mejor rendimiento en memoria de trabajo, control inhibitorio, flexibilidad cognitiva y atención (9). En otro estudio llevado a cabo con pacientes con trastorno bipolar se demostró que aquellos pacientes que tenían una alta RC mostraron un mejor rendimiento en atención, fluencia verbal y memoria verbal (11). Una investigación realizada con individuos con trastorno bipolar halló que mayores niveles de

RC tenían una influencia positiva en todos los subdominios de las funciones ejecutivas (inhibición, flexibilidad, memoria de trabajo y fluencia verbal) (214). De hecho, otros estudios en los que además se controlaron los resultados por edad y cronicidad también hallaron relaciones estadísticamente significativas entre la RC y el funcionamiento cognitivo en todos los dominios cognitivos evaluados, observando un peor rendimiento en aquellos individuos con bajos niveles de RC (171). Estos resultados se han repetido en diferentes estudios con muestras de pacientes con trastorno bipolar, en los que el mejor rendimiento cognitivo se asocia mayores niveles de RC (10,215–219).

En pacientes con trastorno depresivo se ha demostrado que los estudios académicos (componente de la RC) son un factor protector ante el deterioro de la memoria en el envejecimiento (183). En otros estudios también realizados con sujetos con trastorno depresivo mayor se ha hallado que la RC se asocia al rendimiento cognitivo, mostrando un rendimiento significativamente mejor aquellos individuos que cuentan con niveles altos de RC frente a aquellos que cuentan con niveles bajos de ésta (175,177,220,221).

- **Funcionamiento psicosocial**

En relación con el funcionamiento las investigaciones llevadas a cabo con pacientes que han sufrido un primer episodio psicótico demuestran que aquellos que presentan niveles altos de RC manifiestan un mejor funcionamiento que aquellos que presentan un nivel bajo de RC (6,7).

En pacientes eutímicos con trastorno bipolar se ha observado una relación positiva entre el nivel de RC y el nivel de funcionamiento psicosocial (10,171). En otro estudio llevado a cabo con individuos con trastorno bipolar tipo I y tipo II se observó que las dos variables pertenecientes a la RC, el CI premórbido y el nivel educativo, se correlacionaron con la puntuación en la escala de funcionamiento psicosocial (217). Así, a mayor nivel de RC mejores puntuaciones en funcionamiento psicosocial.

1.4.5 Reserva cognitiva en la infancia y adolescencia

La RC ha sido mayormente estudiada en la edad adulta, las demencias y en el envejecimiento. No obstante, en los últimos años y en menor medida han empezado a

aparecer algunos estudios durante el periodo infantil y juvenil. En el campo de la psiquiatría únicamente existe un estudio llevado a cabo por nuestro grupo, que analiza la asociación entre la RC y el rendimiento neuropsicológico mediante un seguimiento de dos años en una muestra de adolescentes con trastornos del espectro de la esquizofrenia de inicio temprano (esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos) (173). En dicha investigación se incluyeron 35 pacientes y 98 controles sanos y se observó que la RC es capaz de predecir el rendimiento de los sujetos a los dos años de seguimiento en dos dominios cognitivos: memoria de trabajo y atención (173). Los individuos con una RC más alta obtuvieron un mejor desempeño en ambos dominios (173). Además, los pacientes con esquizofrenia de inicio temprano manifestaron niveles de RC significativamente más bajos que los controles sanos (173). Por otro lado, la puntuación de RC fue capaz de clasificar correctamente al 79,8% de la muestra como sujetos control o pacientes (173).

Existen también otras investigaciones que han analizado el papel de la RC en muestras de niños y adolescentes, pero con patologías no psiquiátricas, como la esclerosis múltiple y el daño cerebral adquirido (166,185). En una investigación realizada por Pastò y cols. (166) se incluyeron 48 pacientes con esclerosis múltiple de inicio pediátrico y se ha halló que la RC era capaz de predecir el rendimiento neuropsicológico (memoria verbal, memoria visoespacial, atención y velocidad de procesamiento de la información, lenguaje expresivo y lenguaje comprensivo) de los pacientes a los 5 años de seguimiento.

Un estudio llevado a cabo con 60 niños y adolescentes que habían padecido un daño cerebral adquirido halló que la RC moderó el efecto del daño cerebral adquirido sobre el CI total, el índice de comprensión verbal y el índice de razonamiento perceptivo (222).

La investigación del efecto de la RC en los trastornos psiquiátricos en muestras de niños y adolescentes es notablemente escasa y ello pone de manifiesto que son necesarias más estudios que exploren el papel de la RC en esa población. De este modo, mediante estas investigaciones sobre RC en niños y adolescentes se pretende reunir más información

acerca de los inicios de dichos trastornos y, sobre todo, de cómo potenciar su prevención o la minimización de sus síntomas y efectos.

2. HIPÓTESIS

2. Hipótesis

En base a la contextualización sobre la RC expuesta en el apartado de la introducción, las hipótesis de la presente tesis son las siguientes:

Estudio 1: Reserva Cognitiva en pacientes con primer episodio psicótico como predictor de resultados a los 5 años de seguimiento (“*Cognitive reserve in patients with first-episode psychosis as outcome predictor at 5-year follow-up*”).

- El grupo de pacientes con un primer episodio psicótico mostrará niveles más bajos de RC que el grupo control.
- Mayores niveles de RC se asociarán a mejores resultados en cuanto a síntomas clínicos, rendimiento neuropsicológico y funcionamiento psicosocial a los 5 años.

Estudio 2: Reserva cognitiva y sus correlatos en niños y adolescentes hijos de pacientes diagnosticados con esquizofrenia o con trastorno bipolar (“*Cognitive reserve and its correlates in child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder*”).

- Los hijos de pacientes con esquizofrenia mostrarán niveles más bajos de RC que el grupo de hijos de pacientes con trastorno bipolar e hijos de controles comunitarios. Los hijos de pacientes con trastorno bipolar presentarán un nivel intermedio de RC entre los hijos de pacientes con esquizofrenia y los hijos de los controles comunitarios.
- Mayores niveles de RC se asociarán con menores porcentajes de psicopatología y mejor rendimiento cognitivo en los tres grupos (hijos de pacientes con trastorno bipolar, hijos de pacientes con esquizofrenia e hijos de controles comunitarios).

Estudio 3: Propiedades psicométricas del Cuestionario de Reserva Cognitiva para Adolescentes (“*Psychometric Properties of the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A)*”).

- El cuestionario presentará una buena validez y fiabilidad, así como también una adecuada consistencia interna.
- Los pacientes con un trastorno psicótico presentarán niveles más bajos de RC valorados con el cuestionario CoRe-A que los controles sanos.

3. OBJETIVOS

3. Objetivos

Una vez establecidas las hipótesis, se especificaron los siguientes objetivos de los que derivaron los 4 estudios que componen la tesis doctoral:

Estudio 1: Reserva Cognitiva en pacientes con primer episodio psicótico como predictor de resultados a los 5 años de seguimiento (“*Cognitive reserve in patients with first-episode psychosis as outcome predictor at 5-year follow-up*”).

- Analizar la RC en una muestra de pacientes diagnosticados con un primer episodio psicótico durante la infancia o adolescencia y en un grupo de controles comunitarios.
- Investigar el poder predictivo de la RC sobre los síntomas clínicos, el funcionamiento psicosocial y variables neuropsicológicas a los 5 años de seguimiento.

Estudio 2: Reserva cognitiva y sus correlatos en niños y adolescentes hijos de pacientes diagnosticados con esquizofrenia o con trastorno bipolar (“*Cognitive reserve and its correlates in child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder*”).

Analizar las posibles diferencias en RC entre los hijos de pacientes con trastorno bipolar, hijos de pacientes con esquizofrenia y los hijos de controles comunitarios.

- Explorar la posible asociación entre la RC y las variables clínicas, neuropsicológicas y de funcionamiento según el grupo (hijos de pacientes con trastorno bipolar, hijos de pacientes con esquizofrenia e hijos de controles comunitarios).

Estudio 3: Propiedades psicométricas del Cuestionario de Reserva Cognitiva para Adolescentes (“*Psychometric Properties of the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A)*”).

- Diseñar y validar un nuevo instrumento para evaluar la RC en adolescentes y analizar las propiedades psicométricas del cuestionario.

- Investigar las diferencias en las puntuaciones del cuestionario CoRe-A entre pacientes con un trastorno psicótico y controles sanos.

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

4. Material, métodos y resultados

4.1 Estudio 1: Reserva Cognitiva en pacientes con primer episodio psicótico como predictor de resultados a los 5 años de seguimiento (*“Cognitive reserve in patients with first-episode psychosis as outcome predictor at 5-year follow-up”*).

- Analizar la RC en una muestra de pacientes diagnosticados con un primer episodio psicótico durante la infancia o adolescencia y en un grupo de controles sanos.
- Investigar el poder predictivo de la RC sobre los síntomas clínicos, el funcionamiento psicosocial y variables neuropsicológicas a los 5 años de seguimiento.

Resumen

La reserva cognitiva (RC) es la capacidad cerebral premórbida para hacer frente al daño neuronal. Las personas con una alta RC pueden tolerar niveles más altos de lesiones cerebrales patológicas antes de mostrar síntomas clínicos que otras. Este estudio tuvo como objetivo analizar la RC en una muestra de pacientes diagnosticados de primer episodio psicótico (PEP) durante la infancia o la adolescencia, comparándolos con un grupo de controles comunitarios (CC) y evaluando el valor predictivo de la RC en cuanto a variables neuropsicológicas, de funcionamiento psicosocial y de sintomatología clínica a los 5 años de seguimiento. 57 pacientes diagnosticados con un PEP durante la infancia o la adolescencia y 37 controles completaron las evaluaciones clínicas, neuropsicológicas y de funcionamiento psicosocial al inicio y a los 5 años de seguimiento. La RC se evaluó en ambos grupos al inicio del estudio. El grupo PEP mostró puntuaciones de RC más bajas que el grupo CC. Una mayor RC en el grupo PEP se asoció con menos síntomas psicóticos negativos, síntomas psicóticos totales y síntomas depresivos, mayor funcionamiento psicosocial y menos deterioro de la memoria y la atención a los 5 años de seguimiento. La RC se asocia con resultados de funcionamiento clínico, neuropsicológico y psicosocial a largo plazo en pacientes diagnosticados con PEP durante la infancia o la adolescencia.



Cognitive reserve in patients with first-episode psychosis as outcome predictor at 5-year follow-up

Patricia Camprodon-Boadas^{1,2} · Elena de la Serna^{1,3} · Inmaculada Baeza^{1,3,4,5} · Olga Puig^{1,3} · Daniel Ilzarbe^{1,4} · Gisela Sugranyes^{1,3,4} · Roger Borrás⁴ · Josefina Castro-Fornieles^{1,3,4,5}

Received: 14 February 2020 / Accepted: 18 October 2020 / Published online: 28 October 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Cognitive reserve (CR) is the premorbid brain capacity to cope with neural damage. People with good CR can tolerate higher levels of pathological brain injuries before displaying clinical symptoms than others. This study aimed to analyze CR in a sample of patients diagnosed with first-episode psychosis (FEP) during childhood or adolescence, comparing them to a community control group (CC) and assessing the predictive value of CR regarding psychosocial functioning, clinical symptoms and neuropsychological variables at the 5-year follow-up. 57 patients diagnosed with FEP during childhood or adolescence and 37 controls completed clinical, neuropsychological, and psychosocial functioning assessments at baseline and 5-year follow-up. CR was assessed in both groups at baseline. The FEP group showed lower CR scores than the CC group. Higher CR in the FEP group was associated with fewer psychotic negative symptoms, total psychotic symptoms and depressive symptoms, higher psychosocial functioning, and less impaired memory and attention at the 5-year follow-up. CR is associated with long-term clinical, neuropsychological and psychosocial functioning outcomes in patients diagnosed with FEP during childhood or adolescence.

Keywords Cognitive reserve · Neuropsychology · Psychotic disorders · Follow-up studies

Introduction

Cognitive reserve (CR) is the premorbid individual brain capacity to cope with neural damage and is one of the factors that enable people to deal with brain damage or degeneration

[1]. Some studies have shown that determined people with good CR are able to tolerate higher levels of pathological brain injuries before displaying clinical symptoms than others [2]. It has been hypothesized that this occurs due to more efficient and flexible utilization of brain networks in subjects with higher CR [1, 3–5]. In aging, dementia and Alzheimer's disease, it has been reported that patients with high levels of CR can tolerate more brain damage and still maintain better functioning than those with low levels of CR [6, 7]. Although the concept of CR was originally investigated in the field of dementia and acute brain injury [3, 8, 9], it may be applicable to a wider range of neurobiological and psychiatric conditions [3, 8].

Intracranial volume, educational level, occupational attainment and intelligence quotient (IQ) are some of the variables that have been used as a proxy for CR [8]. Staff et al. [10] studied intracranial volume and found that it was not as representative of CR as educational level and occupational attainment. Indeed, education, which is considered an important component of CR, has been found to be a protective factor against the deteriorating effects of depressive mood on memory in elderly women [2]. Moreover, some

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00787-020-01668-4>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Josefina Castro-Fornieles
jcastro@clinic.cat

- ¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic Universitari, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain
- ² Fundació Clínic Per a La Recerca Biomèdica, Barcelona, Spain
- ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain
- ⁴ Institut D'Investigació Biomèdica August Pi I Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, Spain
- ⁵ Department of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

studies suggest that verbal abilities remain relatively intact despite brain damage [11]. The Information and Vocabulary subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) are one of the most accurate indicators of CR [12] and have been used as a measure of premorbid intellectual functioning in several studies on CR [9, 13]. Leisure and social activities have also been found to be an important component of CR [14–17]. Previous studies have observed that mentally stimulating leisure activities can decrease the risk of dementia and cognitive impairment in later life and have also been associated with better memory, processing speed and language abilities [18]. These studies have shown that three components are necessary to globally assess CR: IQ, occupational and educational level, and leisure activities [8, 19].

There have only been a few studies assessing CR in psychotic and bipolar disorder patient samples in the past 5 years and most have been conducted in adult samples. In terms of clinical symptoms and functioning, Amoretti et al. [19, 20], investigating adult patients diagnosed with first-episode psychosis (FEP), showed that those with higher CR at baseline presented better functional and clinical outcomes regarding negative psychotic symptoms at the 2-year follow-up. This association has also been found between CR and psychosocial functioning in adult euthymic bipolar patients [13, 21].

Regarding the relationship between CR and neuropsychological performance in FEP samples, Amoretti et al. [20] found that CR explained a moderate variance in executive functions, working memory, attention and verbal memory at the 2-year follow-up. Moreover, in a different study also conducted by Amoretti et al. [19], the authors found that FEP patients with higher CR performed better in many neuropsychological variables at baseline and the 2-year follow-up. This suggests that CR can be used to determine some aspects of prognosis in this population. Similar results were obtained by Grande et al. [22] in another study with 102 adults diagnosed with bipolar disorder. They reported that patients with higher CR showed better neurocognitive performances in attention, verbal fluency and verbal memory [22]. Finally, Forcada et al. [21] also demonstrated an association between CR and cognitive and psychosocial functioning in euthymic bipolar patients (78.8% of them had a lifetime history of psychotic symptoms).

To our knowledge, only two CR studies have included children and adolescents and only one has been conducted with a psychiatric population. Pastò et al. [23] examined 48 patients with pediatric-onset multiple sclerosis. They performed clinical and neuropsychological assessments at baseline and at the 5-year follow-up, observing that only CR predicted neuropsychological outcome. In the other study, by our group [8], we analyzed the relationship between CR and neuropsychological performance using a 2-year follow-up in a sample of adolescents with early-onset schizophrenia

spectrum disorders (schizophrenia or schizoaffective disorders). We included a sample of 35 patients and 98 healthy controls and observed that CR predicted the performances in working memory and attention at the 2-year follow-up, as patients with higher CR performed better in both cognitive functions. No studies have analyzed the relationship between CR and clinical and psychosocial variables in children and adolescents diagnosed with a psychotic disorder.

The aim of this study was to analyze CR in a sample of patients diagnosed with FEP during childhood or adolescence, comparing them to a community control group (CC) and assessing the predictive value of CR regarding psychosocial functioning, clinical symptoms and neuropsychological variables at the 5-year follow-up. We hypothesized that the FEP group will show lower CR levels than the CC group and that higher CR in the FEP group will be associated with better clinical, neuropsychological and psychosocial functioning outcomes at the 5-year follow-up.

Material and methods

CR was assessed in patients and controls at baseline. All subjects completed clinical, neuropsychological, and psychosocial functioning assessments at baseline and the 5-year follow-up. Patients and controls were evaluated by mental health professionals (psychiatrists and psychologists) who had experience of assessing children and adolescents with semi-structured interviews, clinical scales and neuropsychological tests. The study was approved by the Ethical Review Board of the Hospital Clínic of Barcelona.

Subjects

The sample included 57 patients diagnosed with FEP during childhood or adolescence (19 were diagnosed with schizophrenia, 17 with schizoaffective disorders and 21 with bipolar disorder with psychotic symptoms), who were assessed at baseline and at the 5-year follow-up. Diagnosis was performed again at the 5-year follow-up to guarantee the stability of the diagnosis. Further details of the recruitment of the FEP and CC can be found in supplementary material Sect. 5. All patients were recruited from the Child and Adolescent Psychiatry Department at the Hospital Clínic in Barcelona. A group of 37 CC participants was also recruited and assessed both at baseline and at the 5-year follow-up. At follow-up, 10% ($N=4$) of the control sample had the following DSM-IV psychiatric diagnoses: attention deficit hyperactivity disorder ($N=1$); eating disorder ($N=1$) and substance use disorder ($N=2$).

The inclusion criteria for the patients were the following: (a) onset of positive psychosis symptoms less than 6 months prior to baseline assessment and (b) aged

Psychosocial functioning assessment

between 7 and 17 years. The exclusion criteria were the following: (a) presence of another concomitant axis I disorder at the time of assessment that could account for the psychotic symptoms, including substance-induced psychotic disorder, post-traumatic stress disorder, or acute stress disorder; (b) an IQ below 70 with impaired functioning; (c) pervasive developmental disorders; (d) neurological disorders, including a history of head trauma with loss of consciousness; and (e) pregnancy. Occasional and regular substance use was not an exclusion criterion if positive symptoms persisted for more than two weeks after a negative urine toxicology test and a substance-induced psychotic disorder had not been diagnosed. The inclusion criteria for the CC group were the following: (a) residency in the same geographical areas as the patients and (b) no family history of psychotic disorders in first- or second-degree relatives. The exclusion criteria were as follows: (a) an IQ below 70 with impaired functioning; (b) pervasive developmental disorders; (c) neurological disorders, including a history of head trauma with loss of consciousness; and (d) pregnancy.

Clinical assessment

Diagnosis was made according to the DSM-IV criteria [24], using the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version (K-SADS-PL) [25] at both baseline and 5-year follow-up. The K-SADS-PL was administered individually to parents and children in separate interviews by experienced child psychiatrists with specific training in using semi-structured interviews. At the 5-year follow-up, those aged above 18 years were assessed using the Structured Interview for DSM-IV disorders (SCID-I) [26]. Socioeconomic status (SES) was determined with the Hollingshead–Redlich scale [27], which was administered by the clinician to the parents.

To assess psychotic symptoms, the validated Spanish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [28] was used [29]. It comprises 30 items and 3 subscales (positive symptoms, negative symptoms, and general psychopathology), with higher scores indicating more severe symptoms.

To evaluate the severity of depressive symptoms, the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [30] was applied. This 17-item scale was administered by the clinician to the patients, with higher scores indicating more severe symptoms.

To evaluate manic symptoms, the Young Mania Rating Scale (YMRS) [31] was used. This 11-item scale was also scored by the clinician based on the information provided by the patients. Higher scores indicated more severe symptoms.

Psychosocial functioning assessment

To assess psychosocial functioning, we used the Global Assessment of Functioning Scale (GAF) [32], which measures the severity of symptoms and the level of functioning on a scale from 1 to 100, as evaluated by the clinician. Higher scores indicated better functioning.

Cognitive reserve assessment

Baseline CR was calculated based on CR proxies used in previous studies [8, 19–21] and CR scales [33, 34]. This proxy included the following: a measure of sociability, peer relationships and development, an estimate of premorbid IQ, school performance before the onset of the disorder, parents' educational level, an assessment of the cultural interests and social leisure activities of the family, and an evaluation of lifetime physical activity.

- Sociability and the quantity and quality of peer relationships were assessed using the items “sociability & withdrawal” and “peer relationships” from the Premorbid Adjustment Scale [35], which was administered to the parents.
- Development was explored by asking questions about the child's development in terms of language, reading, writing and motor functions, which were scored on a Likert scale from 0 to 3, with 0 corresponding to the lowest CR level and 3 to the highest CR level.
- Estimated premorbid IQ was assessed when patients had reached clinical stability, between 4 and 8 weeks after admission. We used the Vocabulary sub-test of the Wechsler Intelligence Scale for Children IV (WISC-IV) [36] or the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) [37], depending on the age. Direct scores of the sub-tests were translated into standard scores, which have a mean of 10 and a standard deviation of 3.
- School performance before the onset of the disorder was assessed using a Likert scale from 0 to 6, with 0 corresponding to the lowest level of CR and 6 corresponding to the highest CR level, which was rated by the parents.
- Parents' educational level was assessed by taking into account the number of years the parents had spent in education and was scored from 1 to 5, with 1 corresponding to the lowest CR level and 5 to the highest CR level.
- Intellectual activities were assessed by asking the parents about their children's lifetime intellectual hobbies (i.e., chess, music, language courses etc.). Direct scores ranged between 0 (no intellectual activities) and 16 (four or more intellectual activities more than once a week), using a Likert scale.
- Cultural interests of the family were assessed with the intellectual-cultural orientation subscale of the Spanish

version of the Family Environment Scale [38]. Direct scores ranged between 0 (low level of cultural interest) and 9 (high level of cultural interest).

- Social leisure activities were assessed with the active-recreational orientation subscale of the Spanish version of the Family Environment Scale [38]. Direct scores ranged between 0 (low cultural interests) and 9 (high cultural interests).
- Physical activity was assessed by asking the parents about their children’s lifetime physical activities, such as practicing football, basketball, etc. Direct scores ranged between 0 (no physical activities) and 12 (three or more different types of physical activity twice a week), using a Likert scale.

A combined CR score covering sociability and peer relationships, premorbid IQ, school performance, parents’ educational level, cultural interests of the family, lifetime social leisure activities, lifetime intellectual activities, and lifetime physical activity was obtained for each participant using factorial analysis (FA). Further details on FA are provided in the “Supplementary Material”.

Neuropsychological assessment

Cognitive assessment was performed at baseline and at the five-year follow-up. All raw scores were converted into z-scores, which have a mean of 0 and a standard deviation of 1 based on the performance of the control group. To minimize the effect of age and schooling, means and standard deviation of the controls were calculated dividing the control group into two groups of similar age: baseline age between 13 and 15 years and baseline age between 16 and 18 years. Then the corresponding z-scores were calculated for the patient group taking into account the patients’ age. The cognitive domains assessed were attention, memory, working memory and executive functioning, which have been considered separable cognitive factors in previous studies [39]. The global cognitive score was calculated as the arithmetic mean of the four domains. Higher scores corresponded to better performance in all the cognitive domains. Table 1 shows the variables included in each cognitive domain.

- The attention domain was assessed using the Continuous Performance Test (CPT) [40]. In this test, the participant was required to press the space bar every time any letter other than X appeared on the computer screen. When X appeared, the subject had to inhibit his/her response. Detectability, commissions and reaction time were used in the statistical analysis.
- For the memory domain, total learning and long-term free recall were assessed with the TAVEC (Verbal Learning Test-Complutense Spain) [41], the Test of

Table 1 Variables included in each neuropsychological domain

Cognitive domain	Neuropsychological variables
Executive function	WCST number of errors
	WCST number of perseverative responses
	WCST number of perseverative errors
	Stroop interference
Memory	TAVEC total learning
	TAVEC long-term free recall
Attention	CPT commissions
	CPT detectability
	CPT reaction time
Working memory	WAIS-IV/WISC-IV digits tests
	WAIS-IV/WISC-IV number-letter sequencing

WCST wisconsin card sorting test, TAVEC spanish version of the california verbal learning test, CPT continuous performance test, WAIS-IV Wechsler adult intelligence scale, 4th edition, WISC-IV wechsler intelligence scale for children, 4th edition

Memory and Learning (TOMAL; [42] or the Spanish version of the Wechsler Memory Scale III (WMS-III) [43]. All three tests provided a learning curve with immediate and delayed memory scores. A detailed description of the method used to assess verbal learning can be found in the “Supplementary Material” section.

- Digits and letter-number sequencing tasks of the WISC-IV [36] or WAIS-IV [37] were used to assess working memory. The first task was the digits forward test, in which the subject had to repeat a series of numbers in the same order given by the examiner. The second task was the digits backward test, in which the participant had to say the digits in reverse order. In the letter-number sequencing task, the examiner read a list of letters and numbers and asked the subject to say first the numbers, from lowest to highest, and then the letters in alphabetical order.
- For the executive functioning domain, the number of mistakes, perseverative errors and perseverations in the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [44] were assessed. The WCST measures executive functions that require planning strategies and cognitive flexibility to change the use of learned strategies. This domain was also assessed with the Stroop Color and Word Test [45], which consisted of three tasks where the subject had to read as fast as possible. In the first task, the subject had to read out the names of colors printed in black ink. In the second task, the subject had to say the color of the ink of some stimuli (consisting of groups of “x”). In the third task, the written color name differs from the color ink it is printed in, and the subject must say the ink color. Score of interference was included in the statistical analysis.

- A global cognition score was derived by averaging the scores of the four cognitive domains. Higher scores corresponded to better performances.

Statistical analysis

To test the normality of the sample distribution, the Kolmogorov–Smirnov test was used, together with Levene’s test to assess the equality of variances. Categorical sociodemographic variables were analyzed using the chi-square test, whereas continuous variables were compared between the groups using the t-test.

To include a single measure of CR, factorial analysis was conducted. The end result consisted of four factors: (1) sociability and development, (2) intelligence and intellectual activities, (3) sociocultural activities and (4) physical exercise. This analysis was able to account for 70.41% of the variance. Taking into account previous studies [8, 20], the four factors were added to obtain a single CR score for each subject. A detailed description of the FA can be found in the “Supplementary Material”.

To determine if there were significant differences in CR between the groups at baseline and also in clinical variables, psychosocial functioning and cognitive domains at baseline and at the 5-year follow-up, ANCOVAs were performed, with age, SES and sex as covariates.

To test the discriminative capacity of CR for the diagnostic group (patient or control), a logistic regression analysis was performed using the forward stepwise selection strategy.

Finally, to assess the predictive value of CR on clinical variables, psychosocial functioning and cognitive domains at the 5-year follow-up, a linear regression analysis was conducted with CR as a potential predictor in the FEP group. As there were significant differences between the groups for SES, this variable was included in all the regression analyses. Moreover, age, sex and the total PANSS score at baseline were also included in all the regression analyses and remained in the model if $p < 0.05$.

All analyses were performed using SPSS version 23, with significance set at $p < 0.05$.

Results

Sociodemographic characteristics of the sample

Table 2 shows the sociodemographic variables for the FEP and CC groups. No significant differences were found for sex and age. However, significant differences were observed for parental SES, which was lower in the FEP group than in the CC group.

Table 2 Sociodemographic variables and differences between the patient (first-episode psychosis; FEP) and control (community controls; CC) groups at five-year follow-up

	CC N=37	FEP N=57	t/χ ²	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD		
Sex: Female (%)	20 (54.05%)	29 (50.87%)	0.091	0.763
Age	20.51 ± 1.36	20.84 ± 1.42	1.233	0.270
Socioeconomic status (%)			22.199	0.001
I	1 (2.70)	10 (17.54)		
II	5 (13.51)	22 (38.59)		
III	14 (37.83)	10 (17.54)		
IV	5 (13.51)	5 (8.77)		
V	12 (32.43)	10 (17.54)		

Differences in CR between the CC and FEP groups at baseline

Significant differences were found between the groups for the composite CR score at baseline ($F = 66.08$, $p < 0.001$), after controlling for age, sex and SES. The CC group (mean = 53.55 ± 6.90) obtained higher scores than the FEP group (mean = 39.67 ± 7.08). A logistic regression analysis was performed to assess the predictive value of CR for the clinical groups (patients or controls). CR was able to explain between 48.4% (Cox and Snell R-squared) and 65.6% (Nagelkerke’s R-squared) of the variance and correctly classified 84.0% of the sample as being in the FEP or CC group ($B = -0.312$; $p < 0.001$).

Clinical, psychosocial functioning and neuropsychological differences between the CC and FEP groups at baseline and at the 5-year follow-up

An ANCOVA was performed to explore differences in clinical variables, psychosocial functioning and cognitive domains at baseline and at the 5-year follow-up between the FEP and CC groups, controlling for age, SES and sex. The results of these analyses are shown in Table 3. The FEP group obtained higher scores in all the clinical variables compared to the CC group, except for mania symptoms (YMRS) at the 5-year follow-up. The FEP group also performed significantly worse than the CC group in all the cognitive variables, except for attention at baseline. Regarding psychosocial functioning, the FEP group scored lower than the CC group both at baseline and at the 5-year follow-up. A complete analysis of change over time in psychosocial and cognitive variables in FEP and CC can be found in supplementary material Sect. 4.

Table 3 Differences in the clinical, neuropsychological and psychosocial functioning variables between the patient (first-episode psychosis; FEP) and control (community controls; CC) groups at baseline and at the five-year follow-up

	Baseline				Five-year follow-up			
	CC N=37 Mean ± SD	FEP N=57 Mean ± SD	F	p-value	CC N=37 Mean ± SD	FEP N=57 Mean ± SD	F	p-value
<i>Clinical variables</i>								
PANSS positive	NA	21.30 ± 6.38	NA		NA	8.90 ± 2.63	NA	
PANSS negative		14.44 ± 6.19				14.76 ± 7.36		
PANSS general		33.20 ± 8.83				20.56 ± 5.21		
PANSS total		69.18 ± 13.32				44.23 ± 12.04		
YMRS	0.41 ± 1.22	12.07 ± 9.71	48.816	<0.001	0.19 ± 0.62	1.34 ± 2.61	3.185	0.078
HDRS	0.75 ± 2.01	11.80 ± 6.28	82.905	<0.001	0.91 ± 1.38	3.24 ± 3.77	11.712	0.001
<i>Global psychosocial functioning</i>								
GAF	90.94 ± 7.75	23.92 ± 16.38	418.997	<0.001	90.58 ± 8.25	67.30 ± 15.87	65.457	<0.001
<i>Neuropsychological variables</i>								
Executive function	-0.13 ± 0.88	-1.09 ± 1.46	6.752	0.015	0.05 ± 0.57	-1.64 ± 2.51	13.829	<0.001
Memory	0.04 ± 0.38	-3.86 ± 2.77	34.613	<0.001	-0.04 ± 0.80	-1.82 ± 1.80	27.589	<0.001
Attention	-0.15 ± 0.24	-0.42 ± 0.35	3.488	0.072	-0.06 ± 0.16	-0.27 ± 0.31	10.797	0.002
Working memory	0.22 ± 0.72	-1.17 ± 0.70	33.433	<0.001	0.19 ± 0.88	-0.88 ± 0.67	25.274	<0.001
Global cognitive score	-0.00 ± 0.31	-1.63 ± 1.07	36.978	<0.001	0.03 ± 0.31	-1.15 ± 0.94	43.842	<0.001

PANSS positive and negative syndrome scale, YMRS young mania rating scale, HDRS Hamilton depression rating scale, GAF global assessment of functioning

Predictive value of CR on clinical, neuropsychological and psychosocial functioning variables at the 5-year follow-up in the FEP group

To test the predictive capacity of CR on clinical and psychosocial functioning variables at the 5-year follow-up in the FEP group, linear regression analyses were performed.

Age, gender and SES were included in the regression analysis. Moreover, the PANSS total score at baseline was also included in the analysis to control for the severity of symptoms. Only variables with a p value < 0.05 remained in the final model. A detailed description of the linear regressions can be found in Table 4. The CR proxy was able to predict 16.3% of the variance of the PANSS negative score, 20.7%

Table 4 Predictive capacity of baseline cognitive reserve (CR) in adolescents with first-episode psychosis on clinical, psychosocial functioning and neuropsychological variables at the 5-year follow-up

	R	R ²	Corrected R ²	F	B	S.E	β	t	p
<i>Clinical variables</i>									
PANSS positive	0.110	0.012	-0.008	0.611	-0.040	0.051	-0.110	-0.781	0.438
PANSS negative	0.404	0.163	0.129	4.777	-0.340	0.140	-0.332	-2.434	0.019
PANSS general	0.208	0.043	0.024	2.214	-0.150	0.101	-0.208	-1.488	0.143
PANSS total	0.455	0.207	0.174	6.249	-0.604	0.223	-0.364	-2.706	0.009
YMRS	0.039	0.002	-0.018	0.080	-0.015	0.051	-0.039	-0.283	0.778
HDRS	0.405	0.164	0.132	5.013	-0.136	0.065	-0.267	-2.084	0.042
<i>Psychosocial functioning</i>									
GAF	0.536	0.287	0.241	6.173	1.005	0.284	0.464	3.533	0.001
<i>Neuropsychological variables</i>									
Executive function	0.296	0.087	0.046	2.108	0.094	0.061	0.250	1.548	0.129
Memory	0.485	0.235	0.189	5.125	0.073	0.032	0.312	2.302	0.026
Attention	0.496	0.246	0.187	4.136	0.014	0.007	0.311	2.086	0.044
Working memory	0.321	0.103	0.039	1.607	-0.003	0.014	-0.036	-0.232	0.818
Global cognitive score	0.448	0.201	0.151	4.027	0.064	0.024	0.475	2.598	0.014

PANSS positive and negative syndrome scale, YMRS: young mania rating scale, HDRS Hamilton depression rating scale, GAF global assessment of functioning

of the variance of the PANSS total score, 16.4% of the variance of the HDRS score and 28.7% of the variance of the GAF score at the 5-year follow-up. Higher levels of CR were associated with fewer psychotic and depressive symptoms and higher psychosocial functioning at follow-up.

Linear regression models were applied to assess the predictive value of CR on the four cognitive domains and the global cognitive score. Age, gender, SES and the PANSS total score at baseline were included in the regression analysis. CR was able to predict 23.5% of the variance of the memory domain, 24.6% of the variance of the attention domain and 20.1% of the variance of the global cognitive score at the 5-year follow-up. In both cognitive domains and in the global composite score, higher levels of CR were associated with better performance at follow-up. These results are shown in Table 4.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to assess the relationship between CR and clinical symptoms, neuropsychological performance and psychosocial functioning in patients diagnosed with FEP during their childhood or adolescence with a long-term follow-up. The main findings from this study were that the FEP group had a lower CR score than the CC group and that higher CR in the FEP group was associated with fewer psychotic negative symptoms, total psychotic symptoms and depressive symptoms, higher psychosocial functioning and less impaired memory and attention at the 5-year follow-up.

Only one previous study by our group has investigated CR in a sample of patients diagnosed with schizophrenia spectrum disorders during their childhood or adolescence [8]. The follow-up was shorter than that of the present study, but the results were in line with those of this study, since healthy controls had a significantly higher level of CR than patients [8]. Other studies in adult samples diagnosed with FEP and bipolar disorder have also shown similar results. Amoretti et al. [20], in FEP patients, and Forcada et al. [21] and Grande et al. [22], in patients diagnosed with bipolar disorder, also reported lower CR scores in patients compared to controls.

Regarding differences between the FEP and CC groups in clinical, psychosocial functioning and cognitive variables at both baseline and 5-year follow-up, we observed that the FEP group obtained significantly higher scores for depressive symptoms and significantly lower scores for psychosocial functioning and neurocognitive variables than the CC group. There is strong evidence supporting all these results (see complete reviews in [46–48]). Moreover, a high prevalence of depressive symptoms has been observed during the prodromal (50%) and acute phases (23.2%) of FEP [49], the

severity of these symptoms being associated with a high suicide risk [50]. Finally, several studies have stated that FEP samples show more neuropsychological difficulties in all cognitive areas than controls [51–55].

The most interesting finding of this study was that our CR proxy was able to predict some clinical and neuropsychological variables as well as psychosocial functioning at the 5-year follow-up. Regarding clinical variables, CR predicted the severity of negative psychotic symptoms, total psychotic symptoms and depressive symptoms in the FEP group (even after controlling for total psychotic symptoms in the case of depressive symptoms). To our knowledge, there is no previous study investigating the relationship between CR and clinical outcome in child and adolescent FEP patients. Amoretti et al. [19, 20] reported similar results in adult samples using a very similar CR proxy. They found that adult FEP patients who had higher levels of CR presented a better clinical outcome for negative symptoms and psychosocial functioning at the 2-year follow-up.

We found that CR was associated with memory, attention and global cognition, which is partially in line with our previous observations [8] in a sample of children and adolescents diagnosed with a first episode of a schizophrenia spectrum disorder. Previously, we observed that CR was able to predict working memory and attention at the 2-year follow-up, but we did not find an association between CR and verbal memory. This discrepancy between our results from the previous study and the findings from this study might be due to different methodological approaches, such as a shorter follow-up (2 years vs 5 years). However, other studies conducted in young adult samples diagnosed with FEP did observe a significant relationship between verbal memory, attention, executive functioning and global cognition at the 2-year follow-up [19, 20].

Finally, we observed a positive association between CR and psychosocial functioning at the 5-year follow-up, even after controlling for total psychotic symptoms. This supports previous findings from adult FEP samples [19, 20] and euthymic bipolar patients [13, 21].

The present study had certain limitations that must be taken into consideration. First, the small sample size did not allow us to divide FEP into diagnostic groups or to study the predictive value of CR separately in BD and SZ patients. Although we sought to control for this shortcoming by including the severity of symptoms at baseline in all the statistical analyses and conducting an exploratory analysis including the diagnostic group as a predictive variable (see supplementary material Sect. 6 for a complete description of these analyses), specific research should be conducted in larger samples of SZ and BD. Significant differences were observed in SES between patients and controls. Although we tried to match both samples, patients had a lower SES than controls. However, we included this variable in all our

statistical analyses to control for its influence on our results. One of the strengths of this study was the inclusion of a CC group instead of a healthy control group that we considered to be more representative of the general population. Moreover, we used a proxy for CR that included all the variables that previous studies have considered to be part of CR.

In conclusion, CR is associated with long-term clinical, neuropsychological and psychosocial outcomes in patients diagnosed with FEP during their childhood or adolescence. Thus, CR could be a useful tool to predict some outcomes in patients and may help to design tailored therapeutic interventions to target modifiable life styles that could have a strong impact on long-term outcomes in this population. Further research is needed to replicate our results, compare CR between different FEP diagnostic groups and investigate longer follow-up times. Moreover, the development of specific tools to assess CR in children and adolescents should also be a future objective in clinical research.

Availability of data and material

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Acknowledgements The authors of this report would like to thank the following organizations for their kind support: the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III, the Catalonia Government (2017SGR881; SLT006/17/00346), the ERDF Funds from the European Commission, “A way of making Europe” and CIBERSAM. The authors would also like to thank the families who participated in this study, Ms Mireia Rosa and Marina Redondo for their help with data collection.

Author contributions Authors ES, OP, JC and IB designed the study and wrote the protocol. GS contributed to the final design of the study. PC and DI collected data. PC managed the literature searches. ES, PC and RB undertook statistical analysis. PC wrote the first draft of the manuscript. JC and ES contributed to earlier versions of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final version of the manuscript.

Funding This study was supported by the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III, the Catalonia Government (2017SGR881; SLT006/17/00346), the ERDF Funds from the European Commission, “A way of making Europe” and CIBERSAM.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest DI has received funding from the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities, Instituto de Salud Carlos III, ‘Rio Hortega’ contract CM17/00019, with the support of European Social Fund), and a grant from the Alicia Koplowitz Foundation, as well as honoraria and travel support from Otsuka-Lundbeck and Janssen. IB has received honoraria and travel support from Otsuka-Lundbeck and Janssen, research support from Fundación Alicia Koplowitz and

grants from Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III. The other authors do not report conflicts of interest.

Ethical standards The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant institutional committee on human experimentation and with Helsinki Declaration of 1964 and its later amendments.

References

1. Stern Y (2003) The concept of cognitive reserve: a catalyst for research. *J Clin Exp Neuropsychol* 25:589–593
2. Lee J, Park H, Chey J (2018) Education as a protective factor moderating the effect of depression on memory impairment in elderly women. *Psychiatry Investig* 15:70–77
3. Barnett JH, Salmund CH, Jones PB, Sahakian BJ (2006) Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med* 36:1053–1064
4. Cheng S-T (2016) Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Curr Psychiatry Rep* 18:85
5. Stern Y (2009) Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47 (10)
6. Stern Y (2012) Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease. *Lancet Neurol* 11:1006–1012
7. Sumowski JF (2018) “Brain reserve” and “cognitive reserve” should always be taken into account when studying neurodegeneration – YES. *Mult Scler J* 24:574–575
8. de la Serna E, Andrés-Perpiñá S, Puig O et al (2013) Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 143:125–131
9. Hinrichs KH, Easter RE, Angers K et al (2017) Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in bipolar disorder: Findings from a 5-year longitudinal study. *Bipolar Disord* 19:50–59
10. Staff RT, Murray AD, Deary IJ, Whalley LJ (2004) What provides cerebral reserve? *Brain* 127:1191–1199
11. Vanderploeg RD, Schinka JA, Axelrod BN (1996) Estimation of WAIS—R premorbid intelligence: Current ability and demographic data used in a best-performance fashion. *Psychol Assess* 8:404–411
12. Vanderploeg RD, Schinka JA, Baum KM et al (1998) WISC-III premorbid prediction strategies: Demographic and best performance approaches. *Psychol Assess* 10:277–284
13. Anaya C, Torrent C, Caballero FF et al (2016) Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand* 133:386–398
14. Clare L, Wu Y-T, Teale JC, et al (2017) Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Med* 14:
15. Evans IEM, Llewellyn DJ, Matthews FE, et al (2018) Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people. *PLoS One* 13:
16. Fancourt D, Steptoe A, Cadar D (2018) Cultural engagement and cognitive reserve: museum attendance and dementia incidence over a 10-year period. *Br J Psychiatry* 213:661–663
17. McHugh Power J, Tang J, Lawlor B et al (2018) Mediators of the relationship between social activities and cognitive function among older Irish adults: results from the Irish longitudinal study on ageing. *Aging Ment Health* 22:129–134
18. Yates LA, Ziser S, Spector A, Orrell M (2016) Cognitive leisure activities and future risk of cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatrics* 28:1791–1806

19. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C et al (2018) Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 138:441–455
20. Amoretti S, Bernardo M, Bonnin CM et al (2016) The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol* 26:1638–1648
21. Forcada I, Mur M, Mora E et al (2015) The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:214–222
22. Grande I, Sanchez-Moreno J, Sole B et al (2017) High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord* 208:621–627
23. Pastò L, Portaccio E, Goretti B et al (2016) The cognitive reserve theory in the setting of pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler* 22:1741–1749
24. American Psychiatric Association. (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington, SC
25. Kaufman J, Birmaher B, Brent D et al (1997) Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:980–988
26. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J (1997) User's guide for the Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version
27. Hollingshead AB, Redlich FC (2007) Social class and mental illness: A community study. *Am J Public Health* 97:1756–1757
28. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276
29. Peralta V, Cuesta MJ (1994) Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 53:31–40
30. Hamilton M (1967) Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6:278–296
31. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978) A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429–435
32. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J (1976) The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 33:766–771
33. Valenzuela MJ, Sachdev P (2007) Assessment of complex mental activity across the lifespan: Development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med* 37:1015–1025
34. Nucci M, Mapelli D, Mondini S (2012) Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res* 24:218–226
35. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ (1982) Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 8:470–484
36. Wechsler D (2005) Wechsler Intelligence Scale for Children. WISC-IV, TEA, Madrid
37. Wechsler D (2012) Wechsler Adult Intelligence Scale: WAIS-IV. Original E, NCS Pearson, Madrid
38. Moos R, Moos RS (1986) Family Environment Scale Manual, 2nd edn. Consulting Psychologists Press, Palo Alto
39. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM et al (2004) Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72:29–39
40. Conners K (2000) Conners' Continuous Performance Test. CPT-II, MHS
41. Benedet MJ, Aleandre MA (1998) Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC). TEA Ediciones, Madrid
42. Reynolds CR, Bigler ED, Goikoetxea E (2001) TOMAL. Test de memoria y aprendizaje, TEA Ediciones, Madrid
43. Wechsler D (2004) Wechsler Memory Scale-Third Edition. TEA ediciones, Madrid
44. Heaton E, Chelune G, Talley J et al (1997) Winsconsin Card Sorting Test. TEA ediciones, Madrid
45. Golden CJ (1978) Stroop Color and Word Test. Stoelting Co, Wood Dale, IL
46. Coentre R, Blanco P, Fontes S, Power P (2011) Initial diagnosis and treatment in first-episode psychosis: can an operationalized diagnostic classification system enhance treating clinicians' diagnosis and the treatment chosen? *Early Interv Psychiatry* 5:132–139
47. McGinty J, Sayeed Haque M, Uptegrove R (2018) Depression during first episode psychosis and subsequent suicide risk: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res* 195:58–66
48. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A et al (2016) Clinical characteristics and predictors of outcome of schizophrenia-spectrum psychosis in children and adolescents: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 26:410–427
49. Sanchez-Gistau V, Baeza I, Arango C et al (2015) The affective dimension of early-onset psychosis and its relationship with suicide. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 56:747–755
50. Sanchez-Gistau V, Baeza I, Arango C et al (2013) Predictors of suicide attempt in early-onset, first-episode psychoses: A longitudinal 24-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 74:59–66
51. Bombin I, Mayoral M, Castro-Fornieles J et al (2013) Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses. *Psychol Med* 43:757–768
52. Bora E, Pantelis C (2015) Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull* 41:1095–1104
53. Cuesta MJ, Sánchez-Torres AM, Cabrera B et al (2015) Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study *Schizophr Res* 164:65–73
54. Frangou S, Hadjulis M, Vourdas A (2008) The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophr Bull* 34:52–59
55. Nieto RG, Castellanos FX (2011) A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 40:266–280

Supplementary material

1. Memory assessment at baseline

Verbal memory in our FEP samples was assessed at baseline with two different learning curves, one from the TOMAL Test of Memory and Learning (Reynolds and Bigler et al., 2001) and the other from the TAVEC (Verbal Learning Test-Complutense Spain) (Benedet and Alexandre, 1998). Although the two curves are very similar, we conducted a specific study in order to ensure the comparability of the tests and to convert two raw scores into a single measure. Thus, we recruited 29 new subjects with the same socio-demographic characteristics as those included in the CR study. All 29 subjects were assessed with the TOMAL and the TAVEC. The socio-demographic characteristics of this sample are shown in table s1. A linear regression was conducted using the TOMAL scores as independent variables and the TAVEC scores as dependent variables. The sociodemographic variables age, sex and socioeconomic status were included in the model. The TOMAL total learning recall score was able to predict 33.1% of the variance of the TAVEC total learning recall score ($R^2=0.331$; $F=2.349$; $p=0.008$). The TOMAL long-term free recall score was able to predict 22.4% of the variance of the TAVEC long-term free recall score ($R^2=0.224$; $F=1.374$; $p=0.367$).

Formula for total learning recall score at baseline:

$$30.080 - 0.104*Age - 0.198*Socioeconomic\ status + 0.372*TOMAL\ total\ learning\ score + 1.154*Sex$$

Formula for long-term free recall at baseline:

$$8.703 - 0.060*Age + 0.336*Socioeconomic\ status + 0.540*TOMAL\ long-term\ free\ recall\ score - 0.838*Sex$$

Table s1. Socio-demographic variables of the samples included to convert TOMAL scores into TAVEC scores.

	N=29
	Mean \pm SD
Sex: Female (%)	18 (62.06%)
Age	15.86 \pm 1.57
Socio-economic status (%)	
High	12 (41.37%)
Medium-High	4 (13.79%)
Medium	4 (13.79%)
Medium-Low	3 (10.34%)
Low	1 (3.44%)

2. Memory assessment at five-year follow-up.

At five-year follow-up, verbal memory was assessed with the learning curve from the Wechsler Memory Scale III (WMS-III) (Wechsler, 2004) or the learning curve of the TAVEC (Verbal Learning Test-Complutense Spain) (Benedet and Alejandre, 1998). In order to convert the two raw scores into a single measure, 13 new subjects (with the same socio-demographic characteristics as those included in the CR study) were recruited. The socio-demographic characteristics of the sample are shown in table s2. All subjects were assessed using the WMS-III and the TAVEC. A linear regression was conducted using the WMS-III scores as independent variables and the TAVEC score as dependent variable. The socio-demographic variables age, sex and socioeconomic status were included in the model. The WMS-III total learning recall score was able to predict 69.0% of the variance of the TAVEC total learning recall score ($R^2=0.690$; $F=4.462$; $p=0.018$). The WMS-III long-term free recall score was able to predict 65.6% of the variance of the TAVEC long-term free recall score ($R^2=0.656$; $F=3.812$; $p=0.94$). So the following formula was applied in those cases where only WMS-III was available in order to obtain a measure equivalent to the cases assessed with TAVEC.

Formula for total learning recall score at five-year follow-up:

$$-20.228 + 1.916 * \text{Age} + 0.052 * \text{Socioeconomic status} + 1.006 * \text{WMS-III total learning score} + 0.751 * \text{Sex}$$

Formula for long-term free recall at five-year follow-up:

$$8.244 + 0.779 * \text{Age} - 1.465 * \text{Socioeconomic status} - 0.019 * \text{WMS-III long-term free recall score} - 1.504 * \text{Sex}$$

Table s2. Socio-demographic variables of the samples included to convert WMS scores into TAVEC scores.

	N=13
	Mean ± SD
Sex: Female (%)	4 (30.76%)
Age	18.23±1.69
Socio-economic status (%)	
High	5 (61.53%)
Medium-High	4 (30.76)
Medium	1 (7.69%)

3. Factor analysis of CR.

The assessment of CR at baseline included: a measure of sociability, peer relationships and development, an estimate of premorbid IQ, school performance before the beginning of the disorder, parents' educational level, an assessment of cultural interests and social leisure activities of the family, and an evaluation of lifetime physical exercise. Thus, ten variables were grouped into four factors: 1) sociability and development, 2) intelligence and intellectual activities, 3) socio-cultural activities and 4) physical exercise, which explained 70.41% of the variance. The Kaiser-Meyer Olkin value was 0.63, exceeding the recommended value of 0.6 (Kaiser, 1970) and Barlett's Test of Sphericity (Barlett, 1954) reached statistical significance ($p < 0.001$), thus supporting the factorability of the correlation matrix. Table s3 shows the results of the CR factor analysis.

Table s3. Standardized parameters. Factor loading of CR variables on CR model.

Variable	Sociability and development (F1)	Intelligence and intellectual activities (F2)	Socio-cultural activities (F3)	Physical exercise (F4)
Sociability	0.819			
Peer relationships	0.796			
Questions about the development of language, motor functions and writing and reading	0.762			
Vocabulary WAIS-IV or WISC-IV		0.746		
School performance before the beginning of the disorder		0.754		
Parents' educational level		0.669		
Intellectual activities		0.574		
Cultural interests			0.844	
Social leisure activities			0.792	
Physical exercise				0.951

Principal components analysis was able to account for 70.41% of the variance. Specifically, the analysis revealed the presence of four components with eigenvalues exceeding 1, explaining 30.74%, 17.02%, 12.55%, 10.08% of the variance respectively. In the light of the previous literature (de la Serna et al., 2013 Amoretti et al., 2016), the four factors were added together to obtain a single CR score for each subject.

4. Changes in psychosocial functioning and cognitive variables in FEP and CC over time

In order to compare differences between groups over time, a repeated measures analysis was conducted with SES as covariate and applying Bonferroni correction for multiple comparisons.

Regarding psychosocial functioning, the results improved over time in the FEP group, but no changes were detected in the CC group. These results are probably due to the fact that most of the FEP patients started psychiatric and psychological treatment. Moreover, it should be borne in mind that the first assessment was conducted within the first six months of the onset of psychotic symptoms, the time when clinical, cognitive symptoms and psychosocial functioning reach their maximum severity.

In terms of cognitive variables, a different evolution over time was also observed between the FEP and CC groups in the executive function, memory and working memory domains. While the CC group obtained similar scores at baseline and at five-year follow up, the FEP group showed a decrease in the executive function and an improvement in memory and working memory. Nevertheless, in spite of the improvement in the FEP group, these patients did not reach the level of their CC peers in any cognitive domain at five-year follow-up. These results are in line with the previous literature in adult (Szöke et al 2008) and adolescent (Bombin et al. 2013; Mayoral et al., 2008) samples which also presented an improvement in some cognitive domains such as memory and working memory over time. Regarding executive functions, the results in FEP samples are inconsistent: some studies have reported a deterioration, others an improvement and still others a stabilization (Hill et al., 2004;

Hoff et al., 2005; Liu et al., 2011; Sirtirling et al., 2003; Szoke et al., 2008). Methodological issues may arise due to the use of different tests or different ages of the samples. Age at onset is an important factor, since executive functions improve during adolescence (223–225) and are associated with frontal and pre-frontal areas, which are the last brain areas to mature (226).

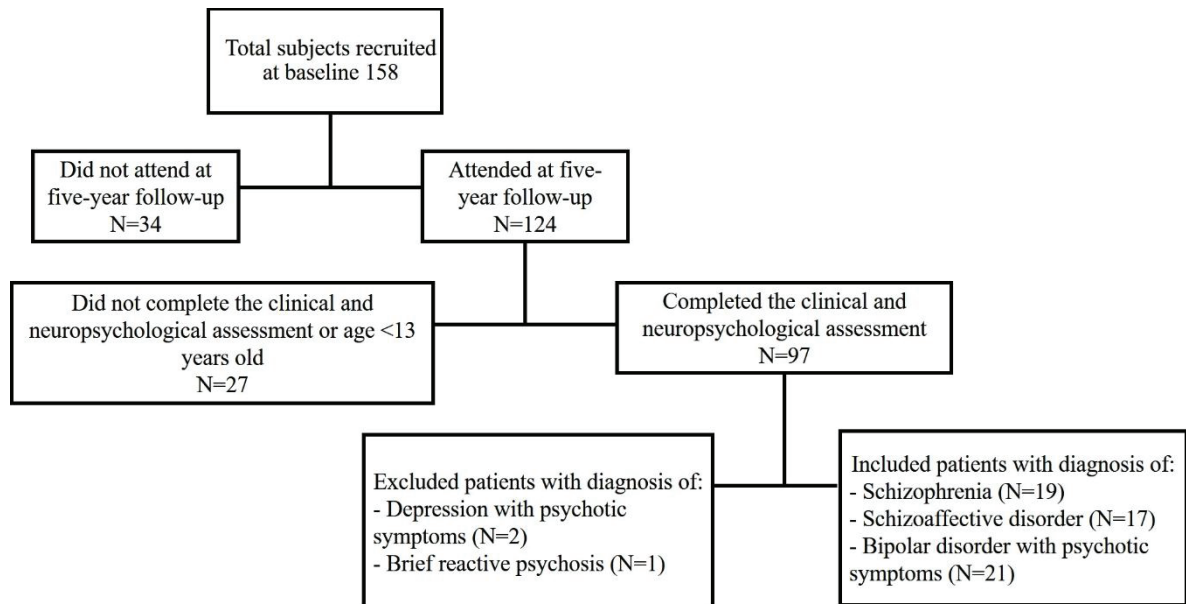
Table s4. Changes over time in psychosocial functioning and cognitive variables in patient (first-episode psychosis; FEP) and control (community controls; CC) groups.

	Baseline		F	p	5 years follow-up		F	p	Time x group	
	FEP	CC			FEP	CC			F	p
	(Mean±SD)	(Mean±SD)			(Mean±SD)	(Mean±SD)			F	p
GAF	23.92±16.38	90.94±7.75	418.997	<0.001	67.30±15.87	90.58±8.25	65.457	<0.001	155.626	<0.001
Executive function	-1.09±1.46	-0.13±0.88	6.752	0.015	-1.64±2.51	0.05±0.57	13.829	<0.001	8.433	0.005
Memory	-3.86±2.77	0.04±0.38	34.613	<0.001	-1.82±1.80	-0.04±0.80	27.589	<0.001	31.338	<0.001
Attention	-0.42±0.35	-0.15±0.24	3.488	0.072	-0.27±0.31	-0.06±0.16	10.797	0.002	1.920	0.173
Working memory	-1.17±0.70	0.22±0.72	33.433	<0.001	-0.88±0.67	0.19±0.88	25.274	<0.001	11.488	0.001
Global cognitive score	-1.63±1.07	-0.00±0.31	36.978	<0.001	-1.15±0.94	0.03±0.31	43.842	<0.001	2.529	0.124

Thus, executive functioning improves from adolescence and reaches adult levels at 20 years old (225); having a FEP during adolescence might interrupt or at least delay the normal development of both cognitive functions, resulting in a deterioration in this particular function.

5. Recruitment and individuals excluded

Figure s1 displays the total number of participants and the individuals excluded.



6. Predictive value of CR on clinical, neuropsychological and psychosocial variables at five-year follow-up including the diagnostic group as predictor.

Our first methodological approach was to divide the FEP group into those diagnosed with a schizophrenia spectrum disorder (schizophrenia and schizoaffective disorder) and those diagnosed with a bipolar disorder with psychotic symptoms (since our study includes patients diagnosed with a FEP, subjects with bipolar disorder without psychotic symptoms were not included). Comparing the two samples, schizophrenia (SZ) and bipolar disorder (BD) in terms of clinical variables and CR proxy, we found no significant differences between the groups in any variable. The Table s5. shows the results for these analyses.

Table s5. Differences in the clinical, cognitive reserve and psychosocial functioning variables between the patients diagnosed with schizophrenia spectrum disorder (SZ), patients diagnosed with bipolar disorder with psychotic symptoms (BD) and controls (CC) groups at baseline.

	CC N = 37 Mean ± SD	SZ N = 36 Mean ± SD	BD N = 21 Mean ± SD	F	p-value	Post-hoc**
Clinical variables						
PANSS positive		21.00±6.74	21.71±6.00	0.199	0.657	
PANSS negative		15.42±5.48	13.14±6.95	1.666	0.203	
PANSS general	N.A	32.64±7.73	33.95±10.27	0.241	0.626	N.A
PANSS total		69.46±11.91	68.80±15.30	0.025	0.875	
YMRS	0.41±1.22	11.62±8.48	12.75±11.59	25.110	<0.001	BD=SZ>CC
HDRS	0.75±2.01	10.70±5.79	13.43±6.81	44.678	<0.001	BD=SZ>CC
Psychosocial functioning						
GAF	90.94±7.75	22.50±17.19	26.06±15.38	214.351	<0.001	BD=SZ>CC
Cognitive reserve						
CR	53.89±6.82	39.51±5.46	42.46±4.47	51.571	<0.001	CC>BD=SZ

Moreover, dividing the FEP group into patients diagnosed with BD or SZ might have reduced the statistical power of the analyses due to a decrease in the sample size (SZ = 36 and BD =21). Thus, given that the two groups seemed clinically comparable, and in view of the risk of a lack of statistical power, we analyzed the SZ and BD patients jointly as a FEP group. Nevertheless, socio-demographic variables and severity of symptoms at baseline might have an influence over the predictive value of CR in clinical, psychosocial and cognitive variables at five-year follow-up and so these variables were included in all regression analysis.

Moreover, we have repeated the regression analysis of all significant results including the diagnostic group as a predictor in order to check the stability of our results across diagnostic groups. The following table shows the results for these analyses:

Table s6. Predictive value of CR including the diagnostic group as a predictor.

	R	R ²	Corrected R ²	F	B	S.E	β	t	p
Clinical variables									
PANSS negative	0.624	0.389	0.290	3.934	-0.246	0.130	-0.296	-1.889	0.067
PANSS total	0.653	0.427	0.331	4.464	-0.588	0.230	-0.394	-2.556	0.015
HDRS	0.616	0.379	0.284	3.970	-0.184	0.077	-0.368	-2.382	0.022
Psychosocial functioning									
GAF	0.637	0.406	0.307	4.094	0.898	0.304	0.461	2.957	0.005
Neuropsychological variables									
Memory	0.517	0.267	0.157	2.426	0.067	0.034	0.313	1.943	0.059
Attention	0.431	0.185	0.040	1.275	0.014	0.008	0.371	1.863	0.073
Global cognitive score	0.516	0.266	0.113	1.267	0.063	0.027	0.535	2.389	0.025

As can be observed, all significant results remain stable except for PANSS negative subscale, memory and attention. In these three cases there is a clear statistical trend

toward significance (p values <0.073); a possible explanation for the failure to reach statistical significance is that the inclusion of another variable in the analysis might result in a lack of statistical power.

4.2 Estudio 2: Reserva cognitiva y sus correlatos en niños y adolescentes hijos de pacientes diagnosticados con esquizofrenia o con trastorno bipolar (*“Cognitive reserve and its correlates in child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder”*).

- Analizar las posibles diferencias en RC entre los hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia y los hijos de controles comunitarios.
- Explorar la posible asociación entre la RC y las variables clínicas, neuropsicológicas y de funcionamiento según el grupo (hijos de pacientes con trastorno bipolar, hijos de pacientes con esquizofrenia e hijos de controles comunitarios).

Resumen

Objetivo: Analizar la reserva cognitiva (RC) en niños y adolescentes hijos de pacientes diagnosticados de esquizofrenia (ES-hijos) o trastorno bipolar (TB-hijos) y compararlos con un grupo de controles comunitarios (CC-hijos). También nos propusimos investigar si existía una asociación entre RC y variables clínicas y neuropsicológicas según el grupo.

Métodos: El estudio incluyó 46 ES-hijos, 105 TB-hijos y 102 CC-hijos. Todos los participantes completaron evaluaciones sobre la RC y el funcionamiento clínico, neuropsicológico y psicosocial. La RC se midió con un proxy basado en la inteligencia premórbida, el nivel ocupacional de los padres, el nivel educativo, los hitos del desarrollo y la sociabilidad. La evaluación clínica incluyó la Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime, la Semi-structured Interview for Prodromal Syndromes y la Global Assessment Functioning scale. La evaluación neuropsicológica incluyó medidas de funcionamiento ejecutivo, atención, memoria verbal, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento.

Resultados: El grupo de ES-hijos mostró un nivel más bajo de RC en comparación con los TB-hijos y los CC-hijos, mientras que el grupo de TB-hijos mostró un nivel intermedio de RC entre los ES-hijos y los CC-hijos. Además, en todos los grupos se observó una asociación entre una mayor RC y menos psicopatología a lo largo de la

vida, menos síntomas psicóticos prodrómicos, mejor funcionamiento psicosocial y una puntuación de memoria de trabajo más alta, pero dicha asociación fue más fuerte en el grupo de ES-hijos.

Conclusiones: la RC parece estar asociada con la psicopatología, los síntomas clínicos, el funcionamiento psicosocial y algunas funciones cognitivas. El grupo de ES-hijos pareció beneficiarse más de una mayor RC, por lo que podría considerarse un factor protector frente al desarrollo de sintomatología clínica y deterioro cognitivo.



Cognitive reserve and its correlates in child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder

Patricia Camprodon-Boadas^{1,2,5} · Mireia Rosa-Justicia⁴ · Gisela Sugranyes^{1,3,4} · Dolores Moreno^{3,6,9} · Inmaculada Baeza^{1,3,4,5} · Daniel Ilzarbe^{1,4,5} · Covadonga Martínez Díaz-Caneja⁶ · Mirian Ayora⁶ · Jessica Merchan⁶ · Nuria Martín⁶ · Roger Borrás² · Clemente García-Rizo^{2,3,8} · Carla Torrent^{3,4,5,7} · Josefina Castro-Fornieles^{1,3,4,5} · Elena de la Serna^{1,3}

Received: 18 May 2021 / Accepted: 6 February 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Abstract

Aim To analyze cognitive reserve (CR) in child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia (SZ-off) or bipolar disorder (BD-off) and compare them with a group of community controls (CC-off). We also aimed to investigate whether there was an association between CR and clinical and neuropsychological variables according to group.

Methods The study included 46 SZ-off, 105 BD-off and 102 CC-off. All participants completed assessments regarding CR and clinical, neuropsychological and psychosocial functioning. CR was measured with a proxy based on premorbid intelligence, parental occupational level, educational attainment, developmental milestones and sociability. The clinical assessment included the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime, the Semi-structured Interview for Prodromal Syndromes, and the Global Assessment Functioning scale. The neuropsychological assessment included measures of executive functioning, attention, verbal memory, working memory and processing speed.

Results SZ-off showed a lower level of CR compared to BD-off and CC-off, while BD-off showed an intermediate level of CR between SZ-off and CC-off. Moreover, an association between higher CR and less lifetime psychopathology, fewer prodromal psychotic symptoms, higher psychosocial functioning, and a higher working memory score was observed in all groups, but it was stronger in SZ-off.

Conclusions CR seemed to be associated with psychopathology, clinical symptoms, psychosocial functioning, and some cognitive functions. SZ-off appeared to benefit more from a higher CR, therefore it could be considered a protective factor against the development of clinical symptomatology and cognitive impairment.

Keywords Cognitive reserve · Psychopathology · Cognition · Prodromal symptoms · Schizophrenia · Bipolar disorder

Josefina Castro-Fornieles and Elena de la Serna contributed equally to this work.

✉ Elena de la Serna
eserna@clinic.cat

¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, 2017SGR881, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic Universitari, Villarroel, 170., 08036 Barcelona, Spain

² Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Barcelona, Spain

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain

⁴ Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, Spain

⁵ Department of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁶ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital General Universitario Gregorio Marañón School of Medicine, Universidad Complutense, IiSGM, CIBERSAM, Madrid, Spain

⁷ Barcelona Bipolar and Depressive Unit, Institute of Neurosciences, Barcelona, Spain

⁸ Barcelona Clínic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

⁹ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital Universitario Sureste, Madrid, Spain

Introduction

Schizophrenia (SZ) and bipolar disorder (BD) are characterized by high heritability [1, 2]; offspring of patients diagnosed with SZ or BD are considered at risk populations for each disorder [3]. Moreover, some studies have reported an increased risk of developing mood disorders in offspring of patients with SZ and an increased risk of developing SZ in offspring of parents with BD [4–6]. Studying offspring of patients diagnosed with SZ (SZ-off) or BD (BD-off) jointly, and prior to the peak age of onset of the disease, could elucidate shared and individual protective and vulnerability factors for both conditions.

Several studies have found that, compared to controls, both SZ-off and BD-off have higher rates of lifetime Axis I Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) during childhood and adolescence. Converging evidence across different samples has documented that in SZ-off, the most prevalent diagnosis is attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), followed by anxiety and disruptive disorders [7–11] while in BD-off the most prevalent diagnoses are mood disorders, followed by anxiety disorders and ADHD [11–16].

In terms of neuropsychological domains, the existing literature has found that although SZ-off and BD-off may share impairments in some specific domains [10, 17–23], SZ-off appear to have difficulties in more cognitive areas than BD-off. For instance, SZ-off have been found to perform worse than controls in global intelligence quotient (IQ), verbal fluency, verbal memory and working memory [8, 10, 18–21, 23], while BD-off have been shown to experience greater difficulties than controls in processing speed [17, 18].

CR is a hypothetical construct whose components have not been officially determined. Nevertheless, the existing literature has identified some factors that seem to be part of the CR which have been consistently replicated through studies. The components most frequently included in CR are premorbid intelligence [24, 25], educational level [26–31], occupational attainment [26, 27, 32, 33], and social and leisure activities [34–37]. Due to the specific characteristics of child and adolescent samples, other variables also need to be considered when assessing CR. Thus, in two previous studies conducted by our group in a sample of children and adolescents diagnosed with schizophrenia spectrum disorder [38] and with patients diagnosed with first episode psychosis [39] parental socioeconomic status, information about academic life (including school performance and number of school years completed), and the achievement of developmental milestones were also included as part of the CR proxy.

The concept of cognitive reserve (CR) refers to the differences in the ability of the brain to cope with brain pathology

between individuals [31, 40]. Different studies have shown that CR acts as a moderator between the degree of brain pathology and the manifestation of clinical symptoms, and that people with a high CR are able to tolerate higher levels of brain damage, offsetting the effects of the disease [29, 31, 41, 42]. It seems that individual differences in the way that the brain copes with neuropathology are related to the ability to use alternative brain pathways to compensate for pathology, and with the more efficient use of already existing cognitive networks [31, 43, 44].

The concept of CR emerged in the field of dementia, aging, acute brain injury and Alzheimer's disease [44–46]. However, in recent years some studies have demonstrated that it may be applicable to some psychiatric disorders such as depression [29], first episode psychosis (FEP) [26, 27, 38, 39], BD [47, 48] and SZ [43, 49]. CR has only been studied in a few child and adolescent samples [38, 39]. In these studies, conducted in patients diagnosed with FEP, a higher level of CR was associated with fewer psychotic negative symptoms, total psychotic symptoms and depressive symptoms and higher psychosocial functioning. In addition, greater CR was also associated with better performance in tasks assessing working memory, memory, and attention, at follow-up. To date, the variables used most commonly as a proxy for CR in psychiatry include premorbid IQ, occupational attainment, educational level, sociability, developmental difficulties, and leisure activities [26, 27, 38, 39].

To our knowledge, to date, no studies have analyzed global CR in SZ-off or BD-off samples. Nevertheless, previous reports in SZ-off and BD-off have documented lower school performance [50–52], poorer peer relationships [51, 53], lower verbal IQ [54, 55], and some childhood developmental difficulties [8], all of which are variables considered to contribute to CR. Although studies comparing SZ-off and BD-off in each of these variables are also scarce, some studies have pointed to the fact that SZ-off may experience more difficulties than BD-off in some of these domains [8, 52].

Thus, the present study aimed to analyze CR in a sample of SZ-off, BD-off and offspring of parents without these disorders (community controls; CC-off) to investigate (a) whether SZ-off and BD-off have a different level of CR than CC-off and (b) whether there is a relationship between CR and clinical and neuropsychological variables according to group. We hypothesized that SZ-off would have lower levels of CR than CC-off, while BD-off would have an intermediate degree of CR between CC-off and SZ-off. Finally, we speculated that there would be a stronger association between higher CR and lower percentages of psychopathology and better neuropsychological performance in SZ-off compared to BD-off and CC-off.

Methods

The present study is part of the Bipolar And Schizophrenia Young offspring Study (BASYS), which was set up to longitudinally assess clinical and neuropsychological measures in child and adolescent offspring of patients with SZ or BD and community controls [7]. The study was conducted in two different child and adolescent psychiatry departments in Spain (Hospital Clínic in Barcelona and Hospital Gregorio Marañón in Madrid). Participants completed clinical and neuropsychological assessments at baseline and after 4 years. Mental health professionals (psychiatrists and psychologists) with experience assessing children and adolescents with semi-structured interviews, clinical scales, and neuropsychological tests, evaluated all participants. The study was approved by the Ethical Review Board of each hospital.

Participants

The recruitment of the sample was conducted by adult psychiatrists at each hospital, who were asked to identify patients with SZ or BD who had child or adolescent offspring aged between 6 and 17 years. They then asked the patients whether they agreed to be contacted by researchers of the study. At baseline, the sample included 46 SZ-off and 105 BD-off and 102 community control offspring (CC-off).

Inclusion criteria for SZ-off and BD-off were (a) age between 6 and 17 years and (b) mother or father diagnosed with either SZ or BD. Exclusion criteria for SZ-off and BD-off were (a) intellectual disability and (b) significant head injury or current severe medical or neurological condition. For the CC-off group the only inclusion criterion was age between 6 and 17 years. The exclusion criteria were the same as for the BD-off and SZ-off groups in addition to having a first or second-degree family history of psychotic disorders.

At baseline, lifetime psychopathology was present in 54.3% of the SZ-off group, 39.1% of the BD-off group and 17.6% of the CC-off group. The most prevalent diagnosis in SZ-off was ADHD (39.1%), followed by anxiety disorders (17.3%). In the BD-off group, ADHD, anxiety disorders and mood disorders were observed in 17.1%, 15.2%, and 14.2% of the sample, respectively. Finally, in the CC-off group the most frequent diagnoses were mood disorders (5.8%), ADHD (4.9%) and anxiety disorders (4.9%). After 4 years, 76.28% of the baseline sample was re-assessed; 29 SZ-off, 82 BD-off and 82 CC-off. A detailed description of the analyses comparing participants according to whether they attended both assessments can be found in Sect. 1 and Tables S1 and S2 of the Supplementary Material.

Clinical assessment

To assess lifetime psychopathology in child and adolescent offspring, the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version (K-SADS-PL) [56] was used. The Structured Interview for DSM-IV disorders (SCID-I) [57] was used instead of K-SADS-PL in participants aged 18 years and above.

To assess prodromal psychotic symptoms, the Semi-structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) scored on the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS) was administered [58].

The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [59] was used to evaluate the severity of depressive symptoms and the Young Mania Rating Scale (YMRS) [60] was used to evaluate manic symptoms.

To assess psychosocial functioning, the Global Assessment of Functioning Scale (GAF) [61] was used. Further details on the clinical assessment are provided in the Supplementary Material (Sect. 2).

Neuropsychological assessment

A neuropsychological battery was designed to assess the following cognitive domains: executive function, attention, working memory, processing speed, and verbal memory. To assess executive function the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [62] was used. To assess attention, the Continuous Performance Test (CPT) [63] was administered. For working memory, digit span and letter-number sequencing subtests of the Spanish version of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV) [64] or the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) [65] were used. Processing speed was assessed using coding and symbol search subtests of the Spanish version of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV) or the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV). To assess the memory domain, selective recall of words and story recall subtests of the Test of Memory and Learning (TOMAL) [66] were used.

In all domains higher scores indicate better performance, except for the attention domain, where a lower score corresponds to better performance. Further details of the neuropsychological assessment are provided in the Supplementary Material (Sect. 3).

Cognitive reserve assessment

CR was calculated following an approach based on previous studies [26, 27, 38, 39, 47]. The proxy included vocabulary sub-test of the Wechsler Intelligence Scale for Children IV (WISC-IV) [64] or the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) [65], depending on age; sociability and

peer relationships on the Premorbid Adjustment Scale [67]; school performance on the Premorbid Adjustment Scale [67]; development was explored by asking parents questions about the child's achievement of developmental milestones; parental socioeconomic status was assessed with the Hollingshead–Redlich scale [68]; level of studies was evaluated by asking whether the child or adolescent was studying at the appropriate level according to age.

A combined CR score was obtained for each participant using factor analysis (FA). Further details on CR assessment and FA are provided in the Supplementary Material (Sects. 4 and 5).

Statistical analysis

To test the normality of the sample distribution, the Kolmogorov–Smirnov test was used, together with Levene's test to assess the equality of variances.

To include a single measure of CR an FA was conducted at baseline. The analysis extracted three factors: (1) sociability, (2) school performance and development, and (3) intelligence and parental socioeconomic status. The FA explained 68.93% of the variance. As in previous studies [26, 38, 39], the factorial scores of the three factors were added to obtain a single measure of CR for each participant. After 4 years, the z scores of the CR variables were multiplied by the coefficients of the component matrix of the FA conducted at baseline, to obtain three factors with the same weight in the same variables as at baseline. Factorial scores were added to obtain a single measure of CR. A detailed description of the FA can be found in the Supplementary Material (Sect. 5).

To analyze between-group differences in sociodemographic variables at baseline, multilevel mixed-effect logistic regression models (categorical variables) or multilevel mixed-effect linear regression models (continuous variables) were conducted, with group as the fixed factor and having a sibling in the study (identified by the family number) as the random variable.

To study CR in the three groups and the association of CR with clinical and neuropsychological variables, both assessments (baseline and 4-year) were considered jointly to use all available measures. This methodological approach allowed us to maximize the statistical power and to check the association between CR and clinical and cognitive areas. Thus, to investigate between group differences in CR, the same factors were included, in addition to the subject code as a random variable. To test the association between CR and clinical and neuropsychological variables depending on group, new multilevel mixed-effect linear regression models were conducted, including group, CR and group \times CR interaction as fixed factors, and both random variables, the family number and the subject code. A backward stepwise method was used in all the analyses to select whether gender

or age needed to be included in the model. Sex and age only remained in the final model if $p < 0.05$.

All analyses were performed using SPSS version 23, with significance set at $p < 0.05$.

Results

Sociodemographic characteristics of SZ-off, BD-off and CC-off at baseline

Significant differences were observed in age (SZ-off: 10.5 ± 3.6 ; BP-off: 12.1 ± 3.1 ; CC-off: 11.3 ± 3.1 ; $F = 3.968$; $p = 0.022$), whereby the SZ-off group was younger than the BD-off group; no significant differences were observed between SZ-off and CC-off or between BD-off and CC-off. Therefore, taking into account this result, age was included in the statistical analysis as a covariate. No significant sex differences were observed between groups (SZ-off: 34.8% female; BD-off: 46.7% female; CC-off: 54.3% female; $F = 2.892$; $p = 0.057$).

Differences in CR between groups

Significant differences were observed in CR between the three groups ($F = 23.026$; $p \leq 0.001$). SZ-off ($M = -0.39$; $SD = 2.18$) had a significantly lower level of CR than the other two groups ($p = 0.001$). In addition, BD-off ($M = 1.17$; $SD = 2.30$) had a lower CR score than CC-off ($M = 1.69$; $SD = 1.81$; $p = 0.010$).

Association of CR with clinical variables

Regarding psychopathology, the group \times CR interaction was statistically significant in any lifetime psychopathology in the three groups, as shown in Table 1. Furthermore, in SZ-off, the magnitude of the association between lifetime psychopathology and CR was higher than in BD-off and CC-off. No significant group \times CR interactions were observed in any specific diagnoses.

Table 2 shows the interactions between CR and groups for clinical symptomatology and psychosocial functioning. An association between CR and prodromal symptoms was observed in: SOPS negative, SOPS disorganized and SOPS total. In all variables, higher CR was associated with fewer prodromal symptoms, and this association was stronger in the SZ-off group compared to the BD-off and CC-off groups. These interactions are graphically represented in Fig. 1.

There was also a significant association between CR and psychosocial functioning. The higher the score for CR, the better the psychosocial functioning, and this association was stronger in SZ-off compared to BD-off and CC-off. This interaction is graphically represented in Fig. 1.

Table 1 Association between cognitive reserve and psychopathology

	Offspring of parents with schizophrenia		Offspring of parents with bipolar disorder		Offspring of controls		Group		CR		Group × CR		OR	CI 95%
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	F ^a	p	F ^a	p	F ^a	p	F ^a	p		
Any lifetime Axis I disorder	48 (64.0)	91 (49.2)	50 (27.3)	9.258	<0.001	0.974	0.324	4.021	0.019	SZ-off: 0.8 BD-off: 0.9 CC-off: 1.1	SZ-off: 0.6–1.0 BD-off: 0.7–1.0 CC-off: 0.9–1.4			
Psychotic disorders	2 (2.7)	0	0	0.811	0.445	0.074	0.786	0.135	0.874					
Mood disorders ¹	8 (10.7)	34 (18.4)	14 (7.7)	2.612	0.075	0.053	0.819	2.914	0.055					
Anxiety disorders	15 (20.0)	38 (20.7)	22 (12.0)	2.652	0.072	2.070	0.151	1.210	0.299					
ADHD	34 (45.3)	35 (18.9)	9 (4.9)	11.565	<0.001	12.165	0.001	0.652	0.521					
Disruptive behavior disorders	13 (17.3)	10 (5.4)	3 (1.6)	4.504	0.012	2.049	0.153	0.079	0.924					
Substance abuse disorder	3 (4.0)	2 (1.1)	0	0.139	0.870	0.034	0.854	0.087	0.916					
Others	6 (8.0)	11 (5.2)	13 (7.1)	0.518	0.596	0.181	0.670	0.204	0.815					
Axis I comorbidity ^a	25 (33.3)	50 (27.0)	22 (12.0)	4.500	0.012	0.320	0.572	1.474	0.230					

CR cognitive reserve, OR odds ratio, CI confidence interval, ADHD attention deficit hyperactivity disorder

¹Multilevel mixed-effect logistic regression models

^aVariables in the model: group, cognitive reserve, group × cognitive reserve, and age

Association of CR with neuropsychological domains

Table 3 lists the group × CR interactions for all cognitive domains. A significant association was observed between CR and working memory. Higher CR was associated with better performance in working memory domain, and this association was stronger in SZ-off compared to BD-off. The association between group and CR in working memory is represented in Fig. 1.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to analyze CR in a sample of SZ-off, BD-off and CC-off. The main findings from this study were that SZ-off had a lower level of CR compared to the BD-off and CC-off groups, while BD-off had an intermediate level of CR between SZ-off and CC-off. Moreover, the association between higher CR and lower lifetime psychopathology, fewer prodromal psychotic symptoms, higher psychosocial functioning, and higher working memory was stronger in SZ-off than in the other groups.

In our study, we observed that SZ-off had a lower level of CR compared to the BD-off and CC-off groups. As far as we know there is no previous literature that has studied CR in these samples, nevertheless some studies have been conducted in adult patients with FEP [26] and BD [47], and observed lower levels of CR in both samples compared to controls. In addition, the same pattern was observed in these samples, in which non-affective psychotic patients exhibited lower levels of CR compared to affective psychotic patients [27]. Although CR has not been directly studied in SZ-off and BD-off, some studies have analyzed the factors included in CR. For instance, it has been observed that SZ-off and BD-off present lower verbal IQ [54, 55], lower school performance [50–52], poorer peer relationships [51, 53] and some developmental difficulties [8] than control samples. Moreover, in accordance with our results, some of these variables (lower school performance and developmental difficulties) showed that SZ-off have the most severe difficulties, and that BD-off have an intermediate level of functioning between the SZ-off and the control groups [8, 52].

Regarding the association between psychopathology and CR, we observed that higher levels of CR were associated with lower percentages of psychopathology. Moreover, we also found a gradation, since the magnitude of the association was higher in the SZ-off group than in the other two groups. In line with these results, it has been observed that some components of CR, like having a higher IQ [69], lower parental socioeconomic status [70, 71], lower school performance [72], developmental difficulties [73, 74] or poorer peer relationships [75], are related to higher percentages of psychopathology.

Table 2 Association between cognitive reserve and clinical symptoms and psychosocial functioning

	SOPS positive**			SOPS negative**			SOPS disorganized**			SOPS general**			SOPS total**			YMRS**			HDRS**			GAF**			
	β	CI	p	B	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	
Intercept	0.56	0.11, 1.01	0.014	-1.53	-2.67, -0.39		0.21	-0.37, 0.478		0.73	0.38, 1.08	<0.001	-0.52	-3.22, 2.17		0.669	0.97	0.57, 1.38	<0.001	0.29	-0.71, 1.31	0.565	82.87	80.30, 85.44	<0.001
CC-off							0.84	0.37, 1.32	0.001	0.50	-0.5, 1.06		4.05	2.16, 5.93	<0.001	0.94	0.29, 1.59	0.004	0.26	-0.60, 1.13	0.548	-6.00	-9.13, 2.87	<0.001	
SZ-off							0.51	0.11, 0.91	0.012	0.64	0.17, 1.11	0.007	2.54	0.95, 4.13	0.002	0.41	-0.11, 0.93		0.74	0.03, 1.45	0.039	-3.07	-5.71, -0.43	0.022	
BD-off							-0.12	-0.24, -0.00		-0.07	-0.21, 0.06		-0.34	-0.82, 0.13		-0.15	-0.32, 0.00		-0.11	-0.33, 0.11	0.326	1.26	0.49, 2.02	0.001	
CR																									
CR x Group																									
SZ-off x CC-off							-0.36	-0.57, -0.14		-0.25	-0.50, -0.00	0.044	-1.64	-2.49, -0.79		-0.04	-0.31, 0.23		-0.06	-0.45, 0.31	0.757	1.85	0.57, 3.14	0.005	
BD-off x CC-off							-0.12	-0.27, 0.03		-0.11	-0.29, 0.06		-0.55	-1.17, 0.06		-0.05	-0.26, 0.15		-0.15	-0.43, 0.12	0.617	0.42	-0.55, 1.40	0.397	
BD-off x SZ-off							0.24	0.03, 0.44	0.020	0.14	-0.09, 0.38		1.08	0.28, 1.88		-0.00	-0.26, 0.24		-0.08	-0.44, 0.26	0.940	-1.43	-2.62, -0.23	0.019	
Age							0.04	0.00, 0.08	0.028	0.14	0.08, 0.21	<0.001	0.24	0.09, 0.40		0.04	0.00, 0.14	0.028	0.07	0.00, 0.14	0.028				

SZ-off schizophrenia offspring, BD-off bipolar disorder offspring, CC-off community control offspring, SOPS Scale Of Prodromal Symptoms, YMRS Young Mania Rating Scale, HDRS Hamilton Depression Rating Scale, GAF Global Assessment of Functioning

*The reference group in this model was changed to SZ-off

**Multilevel mixed-effect linear regression models

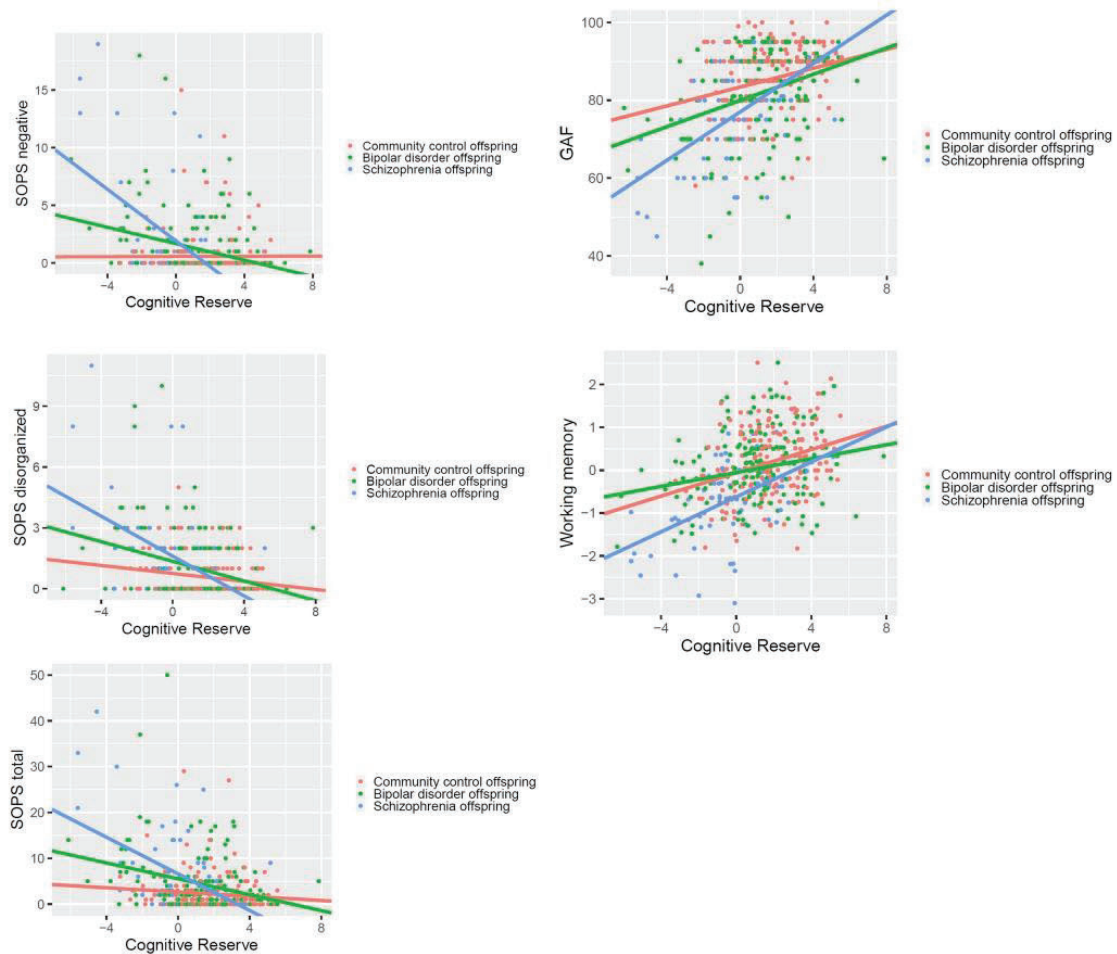


Fig. 1 Associations between cognitive reserve and clinical symptoms, psychosocial functioning and working memory domain

There was also an association between CR and other clinical variables, such as psychotic prodromal symptoms and psychosocial functioning. Thus, higher CR was related to fewer prodromal psychotic symptoms (negative, disorganized, and total) and higher psychosocial functioning. This association was stronger in the SZ-off group, which seemed to obtain the maximum benefit from having a high CR. Other studies conducted in patients with FEP and BD found a similar association between CR and psychotic negative symptoms, total psychotic symptoms, and psychosocial functioning [26, 27, 39], where patients with lower CR had higher scores in the psychotic symptoms' scales. Thus, CR may help provide more knowledge about individual differences in the course of psychiatric disorders [43]. More research about CR in large child and adolescent samples is

needed to help understand the construct and its relation with psychopathology.

Regarding neuropsychological variables, higher CR was associated with better performance in working memory. This association was more advantageous to the SZ-off group compared to the BD-off and CC-off groups. Other studies analyzing the relationship between CR and neuropsychological domains have obtained similar results, observing an association between higher CR and better performance in working memory tasks in non-affective psychotic patients, but not in non-affective psychotic patients [27]. Interestingly, working memory is one of the cognitive domains that has been most commonly reported to be impaired in previous studies comparing SZ-off to BD-off and CC-off [18, 76, 77]. Furthermore, considering that our sample comprised children

Table 3 Association between cognitive reserve and neuropsychological domains

	Executive functions**			Attention**			Working memory**			Processing speed**			Memory**		
	B	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	B	CI	p	β	CI	p
Intercept CC-off	-0.01	-0.38, 0.35	0.928	0.14	-0.14, 0.44	0.325	0.53	0.24, 0.82	<0.001	0.73	0.39, 1.08	<0.001	-0.10	-0.28, 0.07	0.251
SZ-off	-0.15	-0.45, 0.15	0.337	0.27	0.04, 0.50	0.021	-0.57	-0.81, -0.33	<0.001	-0.63	-0.90, -0.37	<0.001	-0.26	-0.47, -0.04	0.020
BD-off	0.01	-0.23, 0.27	0.879	0.02	-0.17, 0.21	0.831	0.13	-0.06, 0.33	0.200	-0.46	-0.68, -0.24	<0.001	-0.01	-0.19, 0.17	0.897
CR	0.00	-0.07, 0.08	0.872	-0.01	-0.07, 0.04	0.588	0.16	0.10, 0.22	<0.001	0.07	0.00, 0.13	0.032	0.06	0.01, 0.12	0.016
CR × Group															
SZ-off × CC-off	0.03	-0.09, 0.16	0.581	-0.00	-0.09, 0.09	0.998	0.03	-0.06, 0.14	0.486	0.07	-0.04, 0.18	0.209	0.03	-0.05, 0.12	0.466
BD-off × CC-off	0.03	-0.05, 0.13	0.437	0.01	-0.05, 0.08	0.703	-0.07	-0.15, 0.00	0.057	0.01	-0.06, 0.09	0.729	-0.00	-0.07, 0.06	0.921
BD-off × SZ-off*	0.00	-0.11, 0.12	0.962	0.01	-0.07, 0.10	0.757	-0.11	-0.20, -0.01	0.020	-0.05	-0.16, 0.04	0.281	-0.03	-0.12, 0.04	0.383
Age				-0.03	-0.04, -0.01	0.001	-0.04	-0.06, -0.02	<0.001	-0.02	-0.04, -0.00	0.009			

SZ-off schizophrenia offspring, BD-off bipolar disorder offspring, CC-off community control offspring

*The reference group in this model was changed to SZ-off

**Multilevel mixed-effect linear regression models

and adolescents, it is also important to keep in mind that this neuropsychological domain and other cognitive processes mature through puberty and early adulthood [78].

One of the most interesting findings of the present study is that, although the association between higher CR and lower psychopathology, higher working memory and higher functioning was observed in all groups, those who benefitted the most from this association were the SZ-off. According to the cognitive and brain reserve hypothesis [79] SZ and BD patients are considered to have some degree of brain dysfunction as occurs in the field of dementia and aging [31, 44]. SZ-off present the highest percentages of psychopathology, the most clinical symptoms, and the worst performance in some neuropsychological domains [7, 8, 10, 18, 20, 51] is probably why they benefit most from a higher CR. In this way, CR may act as a protective factor against the development of clinical symptomatology and the impairment of cognitive domains [43]. These results also suggest that interventions aimed at enriching CR in SZ-off and BD-off might help minimize the risk of developing psychopathology and neuropsychological and psychosocial functioning difficulties, as already demonstrated in other diagnoses and ages [80–82].

One of the main strengths of this study is that this is the first to investigate CR in samples of SZ-off and BD-off compared to CC-off. Moreover, the study included the three groups, allowing us to compare each offspring group not only with CC-off but also with each other. Another strength is the inclusion of CC-off instead of healthy controls, which are considered to be more representative of the general population. Nevertheless, the present study has certain limitations that need to be considered. Firstly, the relatively small sample size, above all in the SZ-off group, which may have prevented some tests from achieving statistical significance, and from obtaining more generalizable results. Nevertheless, it must be considered that there are low reproductive rates of patients diagnosed with SZ and this makes recruitment more difficult [83]. Our methodological approach, which considered the baseline and the 4-year follow-up data jointly, allowed us to maximize the statistical power and to check the association between CR and clinical and cognitive variables, which was the principal aim of the research. Nonetheless, a limitation of this methodology is the loss of information on the contribution of CR to psychopathology and cognition over time. Future research is needed to assess the influence of CR on clinical and cognitive variables over time.

In conclusion, CR was significantly associated with psychopathology, clinical symptoms, psychosocial functioning and working memory in SZ-off, BD-off and CC-off. In addition, SZ-off obtained the most benefit from a higher CR, which we consider may act as a protective factor against the development of clinical symptoms and a worse cognitive performance. Reinforcing CR components may lead to

a higher level of CR, which may result in a reduction in the risk of developing psychopathology and better social and neuropsychological functioning.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00787-022-01957-0>.

Acknowledgements The authors of this report would like to thank the following organizations for their kind support: the Instituto de Salud Carlos III (INT19/0021), the Catalonia Government, the ERDF Funds from the European Commission, “A way of making Europe” and CIBERSAM. The authors would also like to thank the families who participated in this study.

Author contributions ES, JC, IB, GS and DM designed the study and wrote the protocol. PC, DI, MR, DM, CM, MA, JM and NM collected data. CT and CG identified patients with SZ or BD in adult psychiatry units who had child or adolescent offspring. PC managed the literature searches. ES, PC and RB undertook statistical analysis. PC wrote the first draft of the manuscript. JC and ES contributed to earlier versions of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final version of the manuscript.

Funding This study was supported by the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III (INT19/0021; PI070066; PI1100683; PI151500467; PI17/00741; PI18/00696), Fundació Marató TV3 (091630), the Catalonia Government (2017SGR881), PERIS (SLT006/17/00346), co-financed by ERDF Funds from the European Commission, “A way of making Europe”, CIBERSAM. GS has received funding from the Instituto de Salud Carlos III—Fondos FEDER “una manera de hacer Europa” (PI1800976), the Fundació Clínic Recerca Biomèdica (Ajut a la Recerca Pons Bartran 2018) and the Alicia Koplowitz Foundation (AKOPLWITZ20_004). CT is funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, ISCIII, through a ‘Miguel Servet’ postdoctoral contract (CPI14/00175) and a Miguel Servet II (CPI19/00018). These institutions had no further role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Availability of data and material The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Declarations

Conflict of interest Dr. Baeza has received honoraria or travel support to attend conferences from Angelini, Janssen and Otsuka-Lundbeck. Dr. Sugranyes has received funding from the Fundació Clínic Recerca Biomèdica (Ajut a la Recerca Pons Bartran), the Brain and Behaviour Research Foundation (NARSAD Young Investigator Award NARSAD17_YIG_02B), the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III «Health Research Fund» fondos FEDER “Otra manera de hacer Europa” (PI18/00976), and the Alicia Koplowitz Foundation (AKOPLWITZ20_004). The other authors do not report conflicts of interest.

Ethics approval The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant institutional committee on human experimentation and with Helsinki Declaration of 1964 and its later amendments.

Consent to participate Informed consent to participate in the study was obtained from all participants (or their parent or legal guardian in the case of children under 12).

Consent for publication Not applicable.

References

1. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B et al (1999) Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley Twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 56:162–168. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.2.162>
2. McGuffin P, Tandon K, Corsico A (2003) Linkage and association studies of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 5:121–127
3. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C et al (2009) Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373:234–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
4. Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R (2014) Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 40:28–38. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt114>
5. Ruderfer DM, Fanous AH, Ripke S et al (2014) Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 19:1017–1024. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.138>
6. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K (2020) An extended Swedish national adoption study of bipolar disorder illness and cross-generational familial association with schizophrenia and major depression. *JAMA Psychiat* 77:814–822. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0223>
7. Sanchez-Gistau V, Romero S, Moreno D et al (2015) Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: a controlled study. *Schizophr Res* 168:197–203. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.034>
8. Sugranyes G, de La Serna E, Borrás R et al (2017) Clinical, cognitive, and neuroimaging evidence of a neurodevelopmental continuum in offspring of probands with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 43:1208–1219. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx002>
9. Keshavan M, Montrose DM, Rajarethinam R et al (2008) Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: Relationship to premorbid impairments. *Schizophr Res* 103:114–120. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.006>
10. de La Serna E, Baeza I, Andrés S et al (2011) Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: clinical and neuropsychological characteristics. *Schizophr Res* 131:35–42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.015>
11. de la Serna E, Ilzarbe D, Sugranyes G et al (2021) Lifetime psychopathology in child and adolescent offspring of parents diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a 2-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 30:117–129. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01500-z>
12. Singh MK, DelBello MP, Stanford KE et al (2007) Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord* 102:131–136. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.01.004>
13. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M et al (2012) Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord* 14:641–653. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01048.x>
14. Birmaher B, Axelson D, Monk K et al (2009) Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar

- disorder the Pittsburgh bipolar offspring study. *Arch Gen Psychiatry* 66:287–296. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.546>
15. Petresco S, Gutt EK, Krelling R et al (2009) The prevalence of psychopathology in offspring of bipolar women from a Brazilian tertiary center. *Rev Bras Psiquiatr* 31:240–246. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462009000300009>
 16. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T et al (2015) Diagnostic precursors to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 172:638–646. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010035>
 17. de la Serna E, Vila M, Sanchez-Gistau V et al (2016) Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 65:54–59. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.08.014>
 18. de la Serna E, Sugranyes G, Sanchez-Gistau V et al (2017) Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Schizophr Res* 183:110–115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.007>
 19. Maziade M, Rouleau N, Mérette C et al (2010) Verbal and visual memory impairments among young offspring and healthy adult relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder: Selective generational patterns indicate different developmental trajectories. *Schizophr Bull* 37:1218–1228. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq026>
 20. Maziade M, Rouleau N, Gingras N et al (2008) Shared neurocognitive dysfunctions in young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in eastern Quebec multigenerational families. *Schizophr Bull* 35:919–930. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn058>
 21. Ozan E, Deveci E, Oral M et al (2010) Neurocognitive functioning in a group of offspring genetically at high-risk for schizophrenia in Eastern Turkey. *Brain Res Bull* 82:218–223. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.04.013>
 22. Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs EA, Martinez PE (2006) Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders. *Biol Psychiat* 60:957–965. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.031>
 23. Diwadkar VA, Goradia D, Hosanagar A et al (2011) Working memory and attention deficits in adolescent offspring of schizophrenia or bipolar patients: comparing vulnerability markers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:1349–1354. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.04.009>
 24. Anaya C, Torrent C, Caballero FF et al (2016) Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand* 133:386–398
 25. Hinrichs KH, Easter RE, Angers K et al (2017) Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in bipolar disorder: findings from a 5-year longitudinal study. *Bipolar Disord* 19:50–59
 26. Amoretti S, Bernardo M, Bonnin CM et al (2016) The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 26:1638–1648
 27. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C et al (2018) Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 138:441–455
 28. Darwish H, Farran N, Assaad S, Chaaya M (2018) Cognitive reserve factors in a developing country: education and occupational attainment lower the risk of dementia in a sample of Lebanese older adults. *Front Aging Neurosci*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00277>
 29. Lee J, Park H, Chey J (2018) Education as a protective factor moderating the effect of depression on memory impairment in elderly women. *Psychiatry Invest* 15:70–77
 30. Staekenborg SS, Kelly N, Schuur J et al (2020) Education as proxy for cognitive reserve in a large elderly memory clinic: ‘window of benefit.’ *J Alzheimer’s Dis* 76:671–679. <https://doi.org/10.3233/JAD-191332>
 31. Stern Y (2002) What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 8:448–460
 32. Baldivia B, Andrade VM, Bueno OFA (2008) Contribution of education, occupation and cognitively stimulating activities to the formation of cognitive reserve. *Dementia Neuropsychol* 2:173–182. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN20300003>
 33. Almeida-Meza P, Steptoe A, Cadar D (2021) Markers of cognitive reserve and dementia incidence in the English Longitudinal Study of Ageing. *Br J Psychiatry* 218:243–251. <https://doi.org/10.1192/BJP.2020.54>
 34. Clare L, Wu Y-T, Teale JC, et al (2017) Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Med* 14(3): e1002259
 35. Evans IEM, Llewellyn DJ, Matthews FE, et al (2018) Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people. *PLoS ONE* 13(8):e0201008
 36. Fancourt D, Steptoe A, Cadar D (2018) Cultural engagement and cognitive reserve: museum attendance and dementia incidence over a 10-year period. *Br J Psychiatry* 213:661–663
 37. McHugh Power J, Tang J, Lawlor B et al (2018) Mediators of the relationship between social activities and cognitive function among older Irish adults: results from the Irish longitudinal study on ageing. *Aging Ment Health* 22:129–134
 38. de la Serna E, Andrés-Perpiñá S, Puig O et al (2013) Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 143:125–131
 39. Camprodon-Boadas P, de la Serna E, Baeza I et al (2020) Cognitive reserve in patients with first-episode psychosis as outcome predictor at 5-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01668-4>
 40. Scarmeas N, Stern Y (2003) Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol* 25:625–633. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.625.14576>
 41. Stern Y (2012) Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease. *The Lancet Neurology* 11:1006–1012
 42. Stern Y (2013) Cognitive reserve: implications for assessment and intervention NIH public access. *Folia Phoniatri Logop* 65:49–54. <https://doi.org/10.1159/000353443>
 43. Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, Sahakian BJ (2006) Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med* 36:1053–1064
 44. Cheng S-T (2016) Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Curr Psychiatry Rep* 18:85
 45. Umarova RM (2017) Adapting the concepts of brain and cognitive reserve to post-stroke cognitive deficits: Implications for understanding neglect. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 97:327–338. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.12.006>
 46. Fuentes A, McKay C, Hay C (2010) Cognitive reserve in paediatric traumatic brain injury: relationship with neuropsychological outcome. *Brain Inj* 24:995–1002
 47. Forcada I, Mur M, Mora E et al (2015) The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 25:214–222
 48. Grande I, Sanchez-Moreno J, Sole B et al (2017) High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord* 208:621–627
 49. Herrero P, Contador I, Stern Y et al (2020) Influence of cognitive reserve in schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 108:149–159

50. Jundong J, Kuja-Halkola R, Hultman C et al (2012) Poor school performance in offspring of patients with schizophrenia: what are the mechanisms? *Psychol Med* 42:111–123. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001127>
51. Noguera A, Castro-Fornieles J, Romero S et al (2018) Attenuated psychotic symptoms in children and adolescent offspring of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 193:354–358. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.050>
52. Ranning A, Laursen T, Agerbo E et al (2018) School performance from primary education in the adolescent offspring of parents with schizophrenia and bipolar disorder—a national, register-based study. *Psychol Med* 48:1993–2000. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003518>
53. Morón-Nozalea MG, Díaz-Caneja CM, Rodríguez-Toscano E et al (2017) A developmental approach to dimensional expression of psychopathology in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26:1165–1175. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0965-3>
54. Schreiber H, Stolz-Born G, Heinrich H et al (1992) Attention, cognition, and motor perseveration in adolescents at genetic risk for schizophrenia and control subjects. *Psychiatry Res* 44:125–140. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(92\)90047-7](https://doi.org/10.1016/0165-1781(92)90047-7)
55. Sharma A, Camilleri N, Grunze H et al (2017) Neuropsychological study of IQ scores in offspring of parents with bipolar I disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 22:17–27. <https://doi.org/10.1080/13546805.2016.1259103>
56. Kaufman J, Birmaher B, Brent D et al (1997) Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:980–988
57. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J (1997) User's guide for the Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version
58. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL et al (2002) Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 159:863–865. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.863>
59. Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6:278–296
60. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429–435
61. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J (1976) The global assessment scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 33:766–771
62. Heaton EP, Chelune GJ, Talley JL et al (1997) Wiscconsin card sorting test. TEA ediciones, Madrid
63. Conners K (2000) Conners' continuous performance test, CPT-II. MHS
64. Wechsler D (2005) Wechsler intelligence scale for children. WISC-IV. TEA, Madrid
65. Wechsler D (2012) Wechsler Adult Intelligence Scale: WAIS-IV, Original E. NCS Pearson, Madrid
66. Reynolds CR, Bigler ED, Edurne G (2001) TOMAL. Test de memoria y aprendizaje. TEA Ediciones, Madrid
67. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ (1982) Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 8:470–484
68. Hollingshead AB, Redlich FC (2007) Social class and mental illness: a community study. *Am J Public Health* 97:1756–1757
69. Rommelse N, Antshel K, Smeets S et al (2017) High intelligence and the risk of ADHD and other psychopathology. *Br J Psychiatry* 211:359–364. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.184382>
70. Oliver-Parra A, Dalmau-Bueno A, Ruiz-Muñoz D, García-Altés A (2020) Relationship between parents' mental disorders and socioeconomic status and offspring's psychopathology: a cross-sectional study. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240681>
71. Amone-P'Olak K, Burger H, Huisman M et al (2011) Parental psychopathology and socioeconomic position predict adolescent offspring's mental health independently and do not interact: the TRAILS study. *J Epidemiol Community Health* 65:57–63. <https://doi.org/10.1136/jech.2009.092569>
72. Sijtsma JJ, Verboom CE, Penninx BWJH et al (2014) Psychopathology and academic performance, social well-being, and social preference at school: The TRAILS study. *Child Psychiatry Hum Dev* 45:273–284. <https://doi.org/10.1007/s10578-013-0399-1>
73. Poletti M, Gebhardt E, Kvande MN et al (2019) Motor impairment and developmental psychotic risk: connecting the dots and narrowing the pathophysiological gap. *Schizophr Bull* 45:503–508. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby100>
74. Toppelberg CO, Medrano L, Morgens LP, Nieto-Castañón A (2002) Bilingual children referred for psychiatric services: associations of language disorders, language skills, and psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:712–722. <https://doi.org/10.1097/00004583-200206000-00011>
75. Bukowski WM, Adams R (2005) Peer relationships and psychopathology: markers, moderators, mediators, mechanisms, and meanings. *J Clin Child Adolesc Psychol* 34:3–10. https://doi.org/10.1207/s15374424jccp3401_1
76. de la Serna E, Camprodon-Boadas P, Ilzarbe D et al (2020) Neuropsychological development in the child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a two-year follow-up comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109972>
77. Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW et al (2006) Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and hillside adolescent high risk studies. *Schizophr Bull* 32:507–524. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj078>
78. Andre J, Picchioni M, Zhang R, Toulopoulou T (2015) Working memory circuit as a function of increasing age in healthy adolescence: a systematic review and meta-analyses. *NeuroImage Clin* 12:940–948. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.12.002>
79. Stern Y (2009) Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47(10): 2015–28
80. de la Serna E, Montejo L, Solé B et al (2021) Effectiveness of enhancing cognitive reserve in children, adolescents and young adults at genetic risk for psychosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2021.02.003>
81. Bott NT, Hall A, Madero EN, et al (2019) Face-to-face and digital multidomain lifestyle interventions to enhance cognitive reserve and reduce risk of Alzheimer's disease and related dementias: a review of completed and prospective studies. *Nutrients* 11(9):2258
82. Moga DC, Beech BF, Abner EL et al (2019) Intervention for cognitive reserve enhancement in delaying the onset of Alzheimer's Symptomatic Expression (INCREASE), a randomized controlled trial: rationale, study design, and protocol. *Trials*. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3993-0>
83. Bundy H, Stahl D, MacCabe JH (2011) A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatr Scand* 123:98–106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01623.x>

Supplementary material

1. Comparison between attenders and non-attenders

With the aim of comparing baseline characteristics between participants who attended and those who did not attend the 4-year follow-up, mixed models were conducted to compare sociodemographic, clinical and neuropsychological variables at baseline in the three groups (SZ-off, BD-off and CC-off). Multilevel mixed-effect logistic regression models (categorical variables) or multilevel mixed-effect linear regression models (continuous variables) were used with group as the fixed factor, and having a sibling in the same study (identified by the family number) as the random variable.

There were no significant differences between those who attended after 4 years and those who did not in any of the sociodemographic or clinical variables, except for socioeconomic status in the CC-off group ($F = 16.976$; $p = <0.001$), in which non-attenders reported a lower socioeconomic status than attenders, and general prodromal symptoms in the BD-off ($F = 4.789$; $p = 0.032$) and CC-off ($F = 6.029$; $p = 0.016$) groups, in which non-attenders obtained higher scores than attenders.

Means, standard deviations and significant differences between attenders and non-attenders can be found in Table S1.

Regarding neuropsychological variables, significant differences between attenders and non-attenders were only found in working memory in the CC-off group, with non-attenders performing worse than attenders. Means, standard deviations and significant differences between attenders and non-attenders can be found in Table S2.

Table S1. Means, standard deviations and significant differences between attenders and non-attenders in sociodemographic and clinical variables.

	Schizophrenia offspring				Bipolar offspring				Community controls			
	Attenders (N = 29)	Non-attenders (N = 17)	F	P	Attenders (N = 82)	Non-attenders (N = 23)	F	p	Attenders (N = 82)	Non-attenders (N = 20)	F	p
Age (mean ± SD)	10.655±0.682	10.412±0.890	0.047	0.829	11.915±0.345	13.043±0.651	2.345	0.129	11.840±0.437	11.846±0.744	<0.001	0.994
Socioeconomic status (Mean ± SD)	41.254±3.161	33.095±4.639	3.415	0.072	51.587±1.919	46.985±3.279	1.924	0.169	52.890±1.267	41.100±2.566	16.976	< 0.001
Gender (female)	12 (41.4)	4 (23.5)	1.470	0.232	40 (48.8)	9 (39.1)	0.668	0.416	44 (53.6)	11 (55.0)	0.013	0.908
Lifetime psychopathology (%)	16 (55.2)	9 (52.9)	0.021	0.884	32 (39.0)	9 (39.1)	0.247	0.620	13 (15.8)	5 (25.0)	0.950	0.332
Comorbidity (%)	6 (20.7)	5 (29.4)	0.448	0.507	14 (17.1)	5 (21.7)	0.716	0.399	3 (3.6)	1 (5.0)	0.076	0.783
Psychotic disorders (%)	0 (0)	0 (0)			0 (0)	0 (0)			0 (0)	0 (0)		
Mood disorders (%)	0 (0)	2 (11.8)	1.648	0.206	11 (13.4)	4 (17.4)	0.428	0.514	3 (3.6)	3 (15.0)	3.715	0.057
Anxiety disorders (%)	3 (10.3)	5 (29.4)	2.944	0.093	12 (14.6)	4 (17.4)	0.714	0.400	5 (6.0)	0 (0)	0.658	0.419
ADHD (%)	13 (44.8)	5 (29.4)	1.055	0.310	14 (17.1)	4 (17.4)	0.001	0.971	3 (3.6)	2 (10.0)	1.279	0.261
Disruptive disorders (%)	4 (13.8)	2 (11.8)	0.039	0.845	3 (3.7)	1 (4.3)	0.019	0.891	1 (1.2)	1 (5.0)	0.652	0.421
Other disorders (%)	2 (6.9)	1 (5.9)	0.039	0.844	2 (2.4)	0 (0)	0.211	0.647	4 (4.8)	1 (5.0)	0.001	0.982
SOPS-positive (mean ± SD)	2.141±0.638	2.907±0.870	0.832	0.368	0.710±0.229	0.579±0.414	0.076	0.783	0.714±0.160	0.467±0.237	1.164	0.284
SOPS-negative (mean ± SD)	1.143±0.918	3.659±1.179	3.445	0.073	1.081±0.326	1.158±0.589	0.013	0.909	0.732±0.171	0.415±0.255	1.635	0.204
SOPS-general (mean ± SD)	1.756±0.589	2.036±0.801	0.128	0.723	0.758±0.240	1.842±0.433	4.789	0.032	0.397±0.152	1.200±0.290	6.029	0.016
SOPS-disorganized (mean ± SD)	1.963±0.535	2.621±0.723	0.838	0.367	1.115±0.280	1.293±0.458	0.164	0.687	0.689±0.164	0.851±0.251	0.424	0.517
SOPS-total (mean ± SD)	7.580±2.214	12.136±3.025	2.468	0.126	3.452±0.862	4.579±1.557	0.401	0.528	2.693±0.486	3.111±0.721	0.358	0.551
YMRS (mean ± SD)	3.507±0.751	3.639±1.034	0.018	0.895	0.988±0.223	1.045±0.428	0.014	0.905	0.780±0.216	1.350±0.437	1.363	0.246
HDRS (mean ± SD)	1.618±0.417	1.686±0.558	0.015	0.902	1.506±0.324	2.500±0.621	2.012	0.159	0.866±0.207	1.100±0.419	0.251	0.618
GAF (mean ± SD)	77.074±2.474	74.125±3.213	0.529	0.471	80.303±1.886	76.290±2.981	2.290	0.133	83.823±1.329	84.773±2.064	0.222	0.638

SOPS: Scale Of Prodromal Symptoms; YMRS: Young Mania Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; GAF: Global Assessment of Functioning; ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

Table S2. Means, standard deviations and significant differences in neuropsychological variables between attenders and non-attenders.

Domain	Schizophrenia offspring						Bipolar offspring						Community controls					
	Attenders (N = 29)		Non-attenders (N = 17)		F	p	Attenders (N = 82)		Non-attenders (N = 23)		F	P	Attenders (N = 82)		Non-attenders (N = 20)		F	p
	Mean	SD	Mean	SD			Mean	SD	Mean	SD			Mean	SD	Mean	SD		
Executive functions	0.413	0.260	1.096	0.384	3.540	0.068	0.165	0.146	0.074	0.233	0.157	0.693	-0.017	0.097	-0.114	0.206	0.182	0.670
Attention	0.136	0.156	-0.195	0.220	2.444	0.127	-0.289	0.117	-0.254	0.189	0.045	0.833	-0.409	0.127	-0.091	0.204	2.706	0.103
Working memory	-0.670	0.161	-0.679	0.224	0.001	0.976	0.225	0.088	-0.133	0.164	3.695	0.057	0.247	0.095	-0.332	0.182	8.421	0.005
Processing speed	-0.288	0.190	-0.507	0.244	0.501	0.483	0.304	0.149	-0.065	0.235	3.257	0.074	0.347	0.109	0.227	0.186	0.388	0.535
Memory	-0.438	0.097	-0.382	0.127	0.125	0.725	-0.029	0.087	0.170	0.162	1.186	0.279	0.057	0.101	-0.185	0.157	2.484	0.118

2. Clinical assessment

Children's lifetime psychopathology was explored using the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version (K-SADS-PL) (Kaufman et al., 1997). This was administered both at baseline and after 4 years individually to parents and children in separate interviews. The Structured Interview for DSM-IV disorders (SCID-I) (First et al., 1997) was used with those participants aged above 18 years.

To assess prodromal psychotic symptoms, the Semi-structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) scored on the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS) was administered. The SOPS is a 19-item scale designed to assess the severity of prodromal symptoms via four subscales: positive, negative, disorganized, and general symptoms (Miller et al., 2002). Items are rated on a scale of zero (no present) to 6 (extreme or psychotic intensity) and those scoring between 3 and 5 are considered prodromal.

The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1967) was used to evaluate the severity of depressive symptoms over the past week. This is a 17-item scale that was administered by the professional to the patients. Higher scores indicated more severe symptoms.

The Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young, 1978) was used to evaluate manic symptoms. This is an 11-item scale that was scored by the clinician based on the information provided by the patients. Higher scores indicated the presence of more severe symptoms.

To assess psychosocial functioning, the Global Assessment of Functioning Scale (GAF) (Endicott, 1976) was used. The clinician evaluated on a numeric scale from 1 to 100 the social and occupational functioning and the severity of psychological symptoms of each individual. Higher scores indicated better global functioning.

3. Neuropsychological assessment

A neuropsychological battery was designed to assess the following cognitive domains: executive functions, attention, working memory, processing speed, and memory.

- Executive functions. In order to assess executive functioning, the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, 1997) was used. The WCST measures the ability to develop and maintain problem-solving strategies, which is directly related to cognitive flexibility. The number of mistakes, perseverations and perseverative errors were used in the statistical analysis.
- Attention. The Continuous Performance Test (CPT) (Conners, 2000) was used to assess this domain. CPT is designed to collect information about sustained attention. The variables included in the model were omissions, perseverations, reaction time and variability.
- Working memory. Digit span and letter-number sequencing subtests of the Spanish version of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV) (Wechsler, 2005) or the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) (Wechsler, 2012), depending on age, were used to assess working memory.
- Processing speed. In order to assess this domain coding and symbol search subtests of the Spanish version of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV) (Wechsler, 2005) or the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) (Wechsler, 2012) were used depending on age.
- Memory. Verbal memory and total learning were assessed with the Test of Memory and Learning (TOMAL) (Reynolds, 2001). Two subtests of this battery were used: selective recall of words and story recall. Both subtests have an immediate recall and a delayed recall score.

In all domains higher scores indicate better performance except for the attention domain, where a low score corresponds to better performance.

4. Cognitive reserve assessment

Cognitive reserve (CR) was calculated using an approach based on previous literature. Specifically, an adaptation from the proxy proposed by previous studies (6,7,10,173,191) was used. This proxy included:

- Vocabulary sub-test of the Wechsler Intelligence Scale for Children IV (WISC-IV) (Wechsler, 2005) or the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) (Wechsler, 2012), depending on age, to assess estimated premorbid IQ. Direct scores were translated into standard scores, with a mean of 10 and a standard deviation of 3.
- Sociability and peer relationships in terms of quantity and quality were assessed using the items “sociability & withdrawal” and “peer relationships” from the Premorbid Adjustment Scale (Cannon-Spoor, 1982). Intervals of all ages were assessed and added until the current age.
- School performance was evaluated through the item “scholastic performance” from the Premorbid Adjustment Scale (Cannon-Spoor, 1982). Intervals of all ages were assessed and added until the current age.
- Development was explored by asking parents questions about the child’s achievement of developmental milestones in terms of language, reading, writing and motor skills. The items were scored on a Likert scale from 0 to 3, with 0 corresponding to the lowest CR level and 3 to the highest CR level.
- Parental socioeconomic status was assessed using the Hollingshead-Redlich scale (Hollingshead, 2007).
- Level of studies was evaluated by asking whether the child or adolescent was studying at the appropriate level according to age, whether the participant was one grade behind or whether the participant was two or three grades behind. This was scored on a Likert scale from 0 to 2 where 0 corresponded to the lowest level of CR and 2 the highest level of CR.

5. Factor analysis of CR

The assessment of CR was made at baseline and after 4 years and included: an estimation of premorbid IQ, sociability, peer relationships, school performance, developmental skills, parental socioeconomic status and situation of studies. The factor analysis was conducted at baseline and the seven variables were grouped into three factors: 1) sociability, 2) school performance and developmental skills, and 3) intelligence and parental socioeconomic status, which explained 68.93% of the variance. The Kaiser-Meyer Olkin value was 0.677, exceeding the recommended value of 0.6 (Kaiser, 1970) and Barlett's Test of Sphericity reached statistical significance ($p < 0.001$), thus supporting the factorability of the correlation matrix. The analysis revealed the presence of three components explaining 37.32%, 17.45%, and 14.15% of the variance respectively. In the light of previous literature (6,173), the three factorial scores were added together to obtain a single CR score for each subject. Table S3 shows the results of the CR factor analysis. After 4 years, the CR score was calculated by multiplying the z-score of the variables of CR by the coefficients of the component score coefficient matrix of the FA conducted at baseline. CR after 4 years was calculated in this way in order to give the same weight to the same variables as at baseline.

Table S3. Standardized parameters. Factor loading of CR variables on CR model.

Variable	Sociability (F1)	School performance and development (F2)	Intelligence and parental socioeconomic status (F3)
Sociability	0.888		
Peer relationships	0.860		
Level of studies		0.759	
Questions about the development of language, motor skills and writing and reading		0.632	
School performance		0.677	
Vocabulary (WISC-IV or WAIS-IV)			0.782
Parents' socioeconomic status			0.832

WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale.

6. Associations between Verbal Comprehension Index (VCI) and cognitive reserve

It might seem logical that those SZ-off with higher levels of verbal cognitive ability will present determined characteristics that will contribute to be predictive of higher scores in the rest of neuropsychological domains. For this reason, all mixed-models analysis have been repeated considering Verbal Comprehension Index (VCI) of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV) or the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) depending on age instead of the score in cognitive reserve. To test the association between VCI clinical and neuropsychological variables depending on group, multilevel mixed-effect linear regression models were conducted (continuous variables), including group, VCI and group x VCI interaction as fixed factors, and both random variables, the family number and the subject code. For categorical variables a multilevel mixed-effect logistic regression models was conducted. A backward stepwise method was used in all the analyses to select whether gender or age needed to be included in the model. Age only remained in the final model if $p < .05$.

Regarding psychopathology, Table s1 shows the mixed-models analyses conducted. No significant group x VCI interactions were observed in any specific diagnoses neither in lifetime psychopathology. The group x cognitive reserve interaction was not statistically significant in any lifetime psychopathology in the three groups. Thus, higher cognitive reserve is associated to less lifetime psychopathology but this association has not been found when we use VCI instead of cognitive reserve

Table s2 shows the interactions between VCI and groups for clinical symptomatology and psychosocial functioning. An association between VCI and prodromal symptoms was observed only in SOPS negative. We did not find a significant association either in the SOPS total or in the SOPS disorganized, as we had found when we conducted the analyses with cognitive reserve instead of VCI. Thus, higher CR was associated with fewer prodromal symptoms (Negative, Disorganized and Total) while higher VCI was only associated with fewer prodromal negative symptoms.

Both cognitive reserve and VCI were significantly associated with psychosocial functioning: the higher the score for CR and VCI, the better the psychosocial functioning.

Table s3 lists the group x VCI interactions for all cognitive domains. No significant group x VCI interactions were observed in any cognitive domain, while a significant association was observed between CR and working memory. Higher CR was associated with better performance in working memory domain. Based on these results we hypothesized that cognitive reserve is a wider construct than VCI (which only includes verbal ability) and for this reason is associated with clinical and cognitive variables while VCI is not.

Table S4. Association between Verbal Comprehension Index (VCI) and psychopathology.

	Group		VCI		Group x VCI	
	F*	p	F*	p	F*	p
Any lifetime Axis I disorder	0.674	0.070	4.068	0.044	2.183	0.114
Psychotic disorders	0.203	0.817	0.084	0.773	0.158	0.854
Mood disorders ¹	0.997	0.370	0.736	0.391	1.066	0.345
Anxiety disorders	0.443	0.642	0.141	0.708	0.626	0.535
ADHD	4.003	0.019	3.629	0.057	2.750	0.065
Disruptive behavior disorders	0.571	0.566	1.093	0.296	0.159	0.853
Substance abuse disorder	0.716	0.489	0.000	1.000	0.555	0.575
Others ¹	2.172	0.115	0.408	0.523	2.001	0.136
Axis I comorbidity ¹	0.835	0.434	3.771	0.053	1.214	0.298

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder. *Multilevel mixed-effect logistic regression models.¹Variables in the model: group, verbal comprehension index, group x verbal comprehension index, and age.

Tables S5. Association between Verbal Comprehension Index (VCI) and clinical symptoms and psychosocial functioning.

	SOPS Positive**			SOPS Negative**			SOPS Disorganized**			SOPS General**			SOPS Total**			YMRS**			HDRS**			GAF**			
	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	
Intercept																									
CC-off	1.18	0.83,3 .21	0.249	0.86	2.60,4 .33	0.624	2.27	0.40,4 .14	0.017	1.05	1.11,3 .22	0.339	4.55	3.31,1 2.43	0.256	-0.15	2.64,2 .32	0.900	3.26	0.06,6.5 9	0.055	71.68	59.65, 83.71	0.000	
SZ-off	0.34	2.64,3 .32	0.821	6.94	2.08,1 1.81	0.005	1.59	1.16,4 .35	0.256	2.51	0.67,5 .71	0.122	11.03	0.004, 22.07	0.050	2.97	0.69,6 .65	0.112	0.23	4.76,5.2 4	0.925	26.91	44.51, -9.31	0.003	
BD-off	-1.44	4.31,1 .41	0.321	-0.29	4.96,4 .38	0.903	-1.16	3.82,1 .48	0.386	0.053	2.53,3 .60	0.732	-2.27	12.87, 8.33	0.674	-0.57	4.00,2 .84	0.740	-0.92	5.52,3.6 6	0.691	-3.15	19.71, 13.40	0.708	
VCI	-	0.02,0 .01	0.555	0.11	0.04,0 .01	0.235	-0.01	0.03,0 .001	0.077	-	0.02,0 .01	0.672	-0.04	0.11,0 .02	0.214	0.008	0.01,0 .03	0.485	-0.01	0.05,0.0 1	0.207	0.12	0.01,0 .23	0.028	
VCI x Group																									
SZ-off x CC-off	0.007	0.02,0 .03	0.595	-0.05	-0.10, -0.008	0.020	-	0.03,0 .02	0.635	-0.01	0.04,0 .01	0.238	-0.06	0.17,0 .03	0.219	-0.01	0.05,0 .01	0.376	-	0.00 05	0.04,0.0 4	0.982	0.19	0.02,0 .03	0.027
BD-off x CC-off	0.01	0.01,0 .04	0.233	0.007	0.03,0 .05	0.722	0.001	0.009, 0.03	0.244	5.56	0.02,0 .02	0.997	0.03	0.05,0 .13	0.433	0.008	0.02,0 .04	0.581	0.01	0.02,0.0 5	0.506	-	0.005	0.15,0 .14	0.948
BD-off x SZ-off*	0.007	0.02,0 .03	0.629	0.06	0.01,0 .11	0.008	0.02	0.005, 0.04	0.124	0.01	0.01,0 .04	0.237	0.10	0.001, 0.21	0.053	0.02	0.01,0 .06	0.164	0.01	0.03,0.0 6	0.547	-0.19	0.36,- 0.03	0.020	
Age				0.11	0.04,0 .18	0.002							0.177	0.01,0 .33	0.031										

SZ-off: Schizophrenia Offspring; BD-off: Bipolar Disorder Offspring; CC-off: Community Control Offspring; SOPS: Scale Of Prodromal Symptoms; YMRS: Young Mania Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; GAF: Global Assessment of Functioning. *The reference group in this model was changed to SZ-off.**Multilevel mixed-effect linear regression models.

Table S6. Association between Verbal Comprehension Index (VCI) and neuropsychological domains.

	Executive Functions**			Attention**			Working Memory**			Processing Speed**			Memory**		
	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p	β	CI	p
Intercept	-0.21	-	0.717	0.15	-	0.729	-1.64	-	0.001	-0.31	-	0.539	-1.03	-	0.014
CC-off		1.35,0.9 3			0.72,1.0 3			-2.62,- 0.65			1.31,0.6 8			-1.86,- 0.20	
SZ-off	-0.54	-	0.512	0.25	-	0.679	-0.88	-	0.194	-1.22	-	0.092	-0.62	-	0.302
		2.16,1.0 8			0.96,1.4 8			2.21,0.4 4			2.64,0.1 9			1.80,0.5 6	
BD-off	-1.14	-	0.157	0.55	-	0.350	1.09	-	0.097	-0.63	-	0.361	-0.65	-	0.247
		2.73,0.4 4			0.61,1.7 2			0.19,2.3 8			2.01,0.7 3			1.76,0.4 5	
VCI	0.002	-	0.660	-0.0008	-	0.835	0.02	-	<0.001	0.007	-	0.119	0.009	-	0.012
		0.008,0. 01			0.008,0. 006			0.01,0.0 2			0.001,0. 01			0.002,0. 01	
VCI x Group															
SZ-off x CC-off	0.004	-	0.590	0.0008	-	0.885	0.002	-	0.670	0.005	-	0.442	0.002	-	0.629
		0.01,0.0 2			0.01,0.0 1			0.01,0.0 1			0.008,0. 01			0.008,0. 01	
BD-off x CC-off	0.001	-	0.135	-0.004	-	0.392	-0.01	-	0.083	0.001	-	0.844	0.005	-	0.283
		0.003,0. 02			0.01,0.0 06			0.02,0.0 01			0.01,0.0 1			0.004,0. 01	
BD-off x SZ-off*	0.006	-	0.388	-0.005	-	0.349	-0.01	-	0.040	-0.004	-	0.544	0.002	-	0.613
		0.008,0. 02			0.01,0.0 06			-0.02,- 0.0006			0.01,0.0 09			0.008,0. 01	
Age				-0.02	-	0.003	-0.02	-	0.007						
					-0.4,- 0.009			-0.04,- 0.007							

*The reference group in this model was changed to SZ-off.**Multilevel mixed-effect linear regression models. SZ-off: Schizophrenia Offspring; BD-off: Bipolar Disorder Offspring; CC-off: Community Control Offspring.

4.3 Estudio 3: Propiedades psicométricas del Cuestionario de Reserva Cognitiva para Adolescentes (*“Psychometric Properties of the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A)”*).

- Diseñar y validar un nuevo instrumento para evaluar la RC en adolescentes y analizar las propiedades psicométricas del cuestionario.
- Investigar las diferencias en las puntuaciones del cuestionario entre pacientes con un trastorno mental severo y controles sanos.

Resumen

Introducción: El objetivo es diseñar y analizar las propiedades psicométricas de un nuevo instrumento, el Cuestionario de Reserva Cognitiva para Adolescentes (CoRe-A), para evaluar la reserva cognitiva en los adolescentes.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática para identificar los componentes de la reserva cognitiva, antes de debatir los ítems que le conciernen en términos de su idoneidad, relevancia y claridad. La CoRe-A final de 12 ítems fue posteriormente validada en 48 adolescentes diagnosticados con trastornos mentales graves y 37 controles sanos emparejados por edad y sexo.

Resultados: La escala CoRe-A mostró una estructura de cuatro factores (educación/ocupación, sociabilidad, rendimiento/desarrollo escolar y actividades de ocio) que explicó el 65,30% de la varianza. Tenía una consistencia interna adecuada (coeficiente alfa de Cronbach=0,767) y una fiabilidad test-retest ($r=0,979$; $p<0,001$). Los pacientes con trastornos mentales graves obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas que los controles sanos tanto en la puntuación total del CoRe-A como en las puntuaciones de los cuatro factores. Además, el CoRe-A clasificó correctamente al 85,9% de la muestra como paciente con trastornos mentales graves o control sano. La puntuación total del CoRe-A mostró una gran correlación positiva con el subtest de vocabulario de Wechsler, demostrando una buena validez convergente ($r=0,514$; $p<0,001$). Sin embargo, cuando se compararon el subtest de vocabulario y la puntuación total del CoRe-A, el CoRe-A alcanzó una mejor capacidad discriminativa.

Conclusiones: El CoRe-A es un instrumento válido y fiable para evaluar la reserva cognitiva en adolescentes, y puede ayudar a caracterizar a los adolescentes diagnosticados de un trastorno mental grave.



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL ARTICLE

Psychometric properties of the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A)

Patricia Camprodon-Boadas^{a,b,e}, Elena de la Serna^{a,c,*}, Immaculada Baeza^{a,c,d,e},
Daniel Ilzarbe^{a,d}, Olga Puig^{a,c,f}, Susana Andrés-Perpiñá^{a,d,f}, Gisela Sugranyes^{a,c,d},
Josefina Castro-Fornieles^{a,c,d,e,*}

^a Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, 2017SGR881, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, Spain

^b Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Barcelona, Spain

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Spain

^d Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, Spain

^e Department of Medicine, University of Barcelona, Spain

^f Department of Psychology, University of Barcelona, Spain

Received 13 May 2021; accepted 21 February 2022

KEYWORDS

Cognitive reserve;
Adolescents;
Psychotic disorders;
Scale validation;
Psychometrics

Abstract

Introduction: The objective is to design and analyze the psychometric properties of a new instrument, The Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A), for assessing cognitive reserve in adolescents.

Methods: A systematic review was conducted to identify cognitive reserve components, before items concerning them were discussed in terms of their suitability, relevance, and clarity. The final 12-item CoRe-A was subsequently validated among 48 adolescents diagnosed with severe mental disorders and 37 healthy controls matched by age and sex.

Results: The CoRe-A scale showed a four-factor structure (i.e., education/occupation, sociability, school performance/development, and leisure activities) that explained 65.30% of the variance. It had adequate internal consistency (Cronbach's alpha coefficient = 0.767) and test-retest reliability ($r = 0.979$; $p < 0.001$). The patients with severe mental disorders obtained significantly lower scores than the healthy controls in both the total CoRe-A score and in the four factor scores. Moreover, the CoRe-A correctly classified 85.9% of the sample as patient with severe mental disorders or healthy control. The CoRe-A total score showed a large positive correlation with the Wechsler vocabulary subtest, demonstrating good convergent validity ($r = 0.514$; $p < 0.001$). Nevertheless, when vocabulary subtest and CoRe-A total score were compared, the CoRe-A reached a better discriminative capacity.

* Corresponding authors.

E-mail addresses: eserna@clinic.cat (E. de la Serna), jcastro@clinic.cat (J. Castro-Fornieles).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2022.02.003>

1888-9891 / © 2022 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article as: P. Camprodon-Boadas, E. de la Serna, I. Baeza et al., Psychometric properties of the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A), Revista de psiquiatría y salud mental (Barcelona), <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2022.02.003>

PALABRAS CLAVE

Reserva cognitiva;
Adolescentes;
Trastornos psicóticos;
Validación de escalas;
Psicometría

Conclusions: The CoRe-A is a valid and reliable tool for assessing cognitive reserve in adolescents, and it may help to characterize adolescents diagnosed with a severe mental disorder.
© 2022 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Propiedades psicométricas del Cuestionario de Reserva Cognitiva para Adolescentes (CoRe-A)

Resumen

Introducción: El objetivo es diseñar y analizar las propiedades psicométricas de un nuevo instrumento, el Cuestionario de Reserva Cognitiva para Adolescentes (CoRe-A), para evaluar la reserva cognitiva en los adolescentes.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática para identificar los componentes de la reserva cognitiva, antes de debatir los ítems que le conciernen en términos de su idoneidad, relevancia y claridad. La CoRe-A final de 12 ítems fue posteriormente validada en 48 adolescentes diagnosticados con trastornos mentales graves y 37 controles sanos emparejados por edad y sexo.

Resultados: La escala CoRe-A mostró una estructura de cuatro factores (educación/ocupación, sociabilidad, rendimiento/desarrollo escolar y actividades de ocio) que explicó el 65,30% de la varianza. Tenía una consistencia interna adecuada (coeficiente alfa de Cronbach = 0,767) y una fiabilidad test-retest ($r = 0,979$; $p < 0,001$). Los pacientes con trastornos mentales graves obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas que los controles sanos tanto en la puntuación total del CoRe-A como en las puntuaciones de los cuatro factores. Además, el CoRe-A clasificó correctamente al 85,9% de la muestra como paciente con trastornos mentales graves o control sano. La puntuación total del CoRe-A mostró una gran correlación positiva con el subtest de vocabulario de Wechsler, demostrando una buena validez convergente ($r = 0,514$; $p < 0,001$). Sin embargo, cuando se compararon el subtest de vocabulario y la puntuación total del CoRe-A, el CoRe-A alcanzó una mejor capacidad discriminativa.

Conclusiones: El CoRe-A es un instrumento válido y fiable para evaluar la reserva cognitiva en adolescentes, y puede ayudar a caracterizar a los adolescentes diagnosticados de un trastorno mental grave.

© 2022 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Cognitive reserve (CR) has been defined as the ability of the brain to cope with physiological or pathological brain damage. The concept emerged from the repeated observation that, across individuals, there is no direct relationship between the severity of brain damage and the degree of disruption in clinical and cognitive performance.¹⁻³ CR is considered a factor that allows people to tolerate higher levels of neural damage before displaying clinical symptoms,⁴ and it has been hypothesized that people with higher CR have more flexible brain network utilization.

In the field of psychiatry, there are very few studies about CR, and most of these have been conducted with adult samples. It has been shown that higher CR in adults with a first episode of psychosis (FEP) is associated with lower levels of psychotic symptoms, higher psychosocial functioning, and higher neurocognitive performance, suggesting that CR may be a protective factor.⁵⁻⁹ In addition, longitudinal studies in patients with FEP have shown the predictive capacity of CR over some clinical, psychosocial, and cognitive outcomes over time,^{5,10} indicating that CR may help to determine

prognosis. To our knowledge, there is only one study conducted with children and adolescents with first episode of schizophrenia spectrum disorder. This study, conducted by our group, de la Serna et al.,¹¹ showed the predictive capacity of CR on working memory and attention in adolescents diagnosed with a first episode of schizophrenia spectrum disorder at two-year follow-up.

CR has been assessed differently in different studies. In non-psychiatric samples, Staff et al.¹² used intracranial volume to measure CR and found it was not as representative as occupational and educational level. Other authors have estimated CR by using intelligence,¹³⁻¹⁵ educational and occupational level,^{4,16} or leisure activities,¹⁷ either separately or in combination.^{7,18,19} Several tools have been developed for the assessment of CR in adult healthy populations and patients with dementia, including "Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ)",²⁰ "Cognitive Reserve Questionnaire (CRQ)",²¹ "Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRI-q)",²² and "Cognitive Reserve Scale (CRS)".²³

Among patients diagnosed with psychiatric disorders, the most common proxies for assessing CR are the premorbid

intellectual quotient (IQ), occupational attainment, educational level, and leisure activities.^{5,6,8,9,11} Previous studies conducted with a psychiatric sample of children and adolescents considered parental educational and occupational level, school performance and developmental difficulties as components of CR.^{11,24} We could only identify one questionnaire that was developed to assess CR in psychiatric samples, but the "Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH)" created by Amoretti et al.,²⁵ was designed to be used with adults with severe mental illness.

Although the CRASH is undoubtedly of use, there are relevant differences between adults and adolescents to be considered when assessing CR. For adolescents, we must not only consider the length of education but also the education and occupation of their parents. Another aspect that should be considered is that childhood must be considered (e.g., developmental skills in terms of language, motor functions, and reading and writing ability). Leisure activities and hobbies also differ dramatically between adolescents and adults, while information must also be collected about academic performance during childhood and adolescence. Thus, there is a need for a specific instrument to quantify CR in adolescents.

In this study, we designed and validated a new instrument to assess CR in adolescents, entitled the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A). We analyzed its psychometric properties and the differences between healthy controls (HC) and patients with severe mental disorders (SMD) during childhood or adolescence.

Methods

Subjects

The sample included 48 patients diagnosed with SMD during childhood and adolescence. Of these, 28 were diagnosed with a schizophrenia spectrum disorder (21 with schizophrenia, 6 with schizoaffective disorder, and 1 with schizophreniform disorder), 8 with a bipolar disorder with psychotic symptoms, 5 with depression with psychotic symptoms, and 7 with psychosis not otherwise specified. The mean duration of the SMD was 18.25 ± 17.55 months. All the SMD group had had only one episode of psychosis in the moment of the evaluation except for 12 patients with a mean number of episodes of 3.00 ± 1.47 . We also recruited and assessed a group of 37 HCs through advertisements posted in primary health care centers and other community locations within the same geographical area as patients matched by age and sex.

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice, and the Hospital Clinic Ethics and Research Board. The Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona approved the research project. Written informed consent was obtained from all legal guardians and from participants older than 12 years before inclusion in the study.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria for patients were being aged 12–18 years and having a diagnosis of SMD (e.g., schizophrenia,

schizoaffective disorders, bipolar I or II, depression with psychotic symptoms, or psychosis not otherwise specified) according to DSM-IV-TR²⁶ criteria. The exclusion criteria were as follows: (a) presence of concomitant axis I disorder at assessment that could account for the psychotic symptoms, including substance-induced psychotic disorder; (b) intelligence quotient (IQ) below 70 with impaired functioning; (c) autism spectrum disorder; and (d) neurological disorders, including history of head trauma with loss of consciousness. Occasional and regular substance use was not an exclusion criterion if positive symptoms persisted for more than 2 weeks after a negative urine toxicology test and if a substance-induced psychotic disorder was not diagnosed.

The inclusion criteria for the HC were as follows: (a) similar age and sex to patients; (b) from the same geographical areas as patients; (c) no psychiatric disorder, as measured by the K-SADS-PL²⁷; (d) and no neurological disorders, head trauma, pregnancy, or mental retardation (per DSM-IV-TR²⁶ criteria). The exclusion criteria included: (a) IQ below 70 with impaired functioning; (b) autism spectrum disorder, and (c) neurological disorders, including a history of head trauma with loss of consciousness.

Clinical and sociodemographic assessment

Sociodemographic data were systematically obtained for all participants. Socioeconomic status was estimated using the Hollingshead Redlich scale,²⁸ which was administered to parents by a clinician. This scale created a score that was the sum of multiplying the education score by 3 and the occupation score by 5. The education score ranges from 1 (less than seventh grade) to 7 (graduate professional training). The occupation score ranges from 1 (farm laborers or menial service workers) to 9 (higher executives or proprietors of large businesses). The final score resulted is classified in a five-level scale that indicates socioeconomic status (high, medium-high, medium, medium low, low).

Diagnosis was made according to the DSM-IV-TR criteria²⁶ using the K-SADS-PL,²⁷ which was administered to parents and children in separate interviews. Those older than 18 years were assessed using the Structured Interview for DSM-IV-TR²⁶ disorders (SCID-I).²⁹ To assess psychotic symptoms, the validated Spanish version of the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)³⁰ was used.³¹

Intelligence assessment

An estimation of the IQ was made by assessing the vocabulary subtest of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)³² or Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV).³³ Direct scores were translated into standard scores with a mean of 10 and a standard deviation of 3.

Cognitive Reserve Questionnaire

CR was assessed by the CoRe-A, as developed by the Child and Adolescent Psychiatry and Psychology Service at Hospital Clinic in Barcelona. We conducted an in-depth review of the existing literature about CR and the way it has been measured to date (ES, SA, and OP). This review showed that IQ,

Table 1 Sociodemographic and clinical variables of the samples.

	HC N = 37 Mean ± SD	SMD N = 48 Mean ± SD	t / χ^2	p-Value
Sex: Female (%)	17 (45.94%)	19 (39.58%)	0.346	0.556
Age (years)	15.32 ± 1.93	14.98 ± 1.73	0.751	0.389
Socioeconomic status (%)			11.167	0.048
High	18 (48.64%)	11 (22.91%)		
Medium-High	7 (18.91%)	6 (12.50%)		
Medium	5 (13.51%)	13 (27.08%)		
Medium-Low	6 (16.21%)	11 (22.91%)		
Low	1 (2.70%)	7 (14.58%)		
Clinical assessment				
PANSS positive		20.33 ± 6.87		
PANSS negative	NA	19.04 ± 6.46		
PANSS general		38.21 ± 9.84		
PANSS total		77.42 ± 17.50		

Data are shown as mean ± standard deviation, unless otherwise stated.

Abbreviations: CoRe-A, Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents; HC, Healthy Controls; NA, Not Applicable; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SMD, Severe Mental Disorder.

leisure activities, social activities, educational attainment, and occupational attainment were the most representative concepts for assessing CR in adult samples. Each specialist then created questions to devise potential items for each concept that took into account the age (adolescence) of the reference population. All generated items were discussed in terms of their suitability and relevance, and minor modifications were included when necessary.

The final version of the CoRe-A is a 12-item questionnaire covering both childhood and adolescence. It consistently takes fewer than 10 min to complete and gives a total score (maximum, 62) by adding the scores for each item, with higher score indicating greater CR.

Statistical analysis

All analyses were performed using IBM SPSS Version 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) except for the factor analysis, which was calculated using R. Statistical significance was set at the $p < 0.05$ level. We tested the normality of the sample distribution using the Kolmogorov-Smirnov test, with the Levene test used to assess the equality of variances. Categorical sociodemographic variables were analyzed using the chi-square test, whereas continuous variables were compared between groups using an ANOVA test.

A confirmatory factorial analysis (CFA) was conducted to test if the CoRe-A questionnaire followed the hypothesized four-factor structure. The following indices were used to assess goodness-of-fit of the model tested: χ^2 , df, the comparative fit index (CFI), the Tucker-Lewis index (TLI), the goodness-of-fit index (GFI), the root mean square error of approximation (RMSEA) and the RMSEA confidence interval. The internal consistency and reliability of the CoRe-A were assessed using Cronbach's alpha. Convergent validity for the CoRe-A (correlations between the CoRe-A and vocabulary subtest of the WISC-IV or WAIS-IV), and the test-retest reliability (CoRe-A administered 15 days from

the first assessment in sub-samples of the SMD ($N = 34$) and HC ($N = 29$).

To determine if there were significant differences between groups in CR, an ANOVA test was conducted to compare the CoRe-A total score and factor scores between the SMD and HC groups. We then studied the discriminative capacity of the CoRe-A (to distinguish subjects with SMD from HC) by receiver operating characteristic (ROC) curve and logistic regression analysis. Additional ROC curve analysis was executed with the vocabulary subtest score to compare which variable (CoRe-A total score or CR assessed with vocabulary) better discriminated between the SMD and HC groups. The DeLong test was also conducted for this objective.

Results

Sociodemographic characteristic of the sample

No significant differences were found between the SMD and HC groups in sex and age, but parental socioeconomic status was significantly lower in the SMD group than in HC group. [Table 1](#) summarizes the sociodemographic and clinical variables for each group.

Factor analysis

CFA was carried out with the entire sample. We hypothesized the existence of a four-factor structure for the CoRe-A that included education and occupation (factor 1), sociability (factor 2), school performance and development (factor 3) and leisure activities (factor 4). [Tables 2 and 3](#) summarizes the CFA results. All the indices indicated a good fit between the model and the data. Therefore, the CFA confirmed a four-factor structure of the CoRe-A.

Table 2 Factor loading of CoRe-A items.

Variable	Factor I Education and occupation	Factor II Sociability	Factor III School performance and development	Factor IV Leisure activities
4. Adolescent non-regulated studies	0.474**			
5. Parental educational level	0.839			
6. Parental occupational level	0.867			
9. Leisure activities with family		0.546**		
10. Sociability, shyness level		0.649*		
11. Number of friends		0.691*		
12. Social leisure activities		0.575**		
1. Actual situation of studies			0.731*	
2. School performance			0.411*	
3. Development skills			0.791**	
7. Intellectual hobbies				0.165**
8. Physical exercise				1.000

Abbreviations: CoRe-A, Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents.

* Significance level $p < 0.05$.

** Significance level $p < 0.001$.

Table 3 Confirmatory factor analysis model fit summary for CoRe-A.

	χ^2	df	CFI	TLI	GFI	RMSEA (CI 95%)
CoRe-A	50.38	48.00	0.99	0.99	0.96	0.02 (0.00–0.07)

Abbreviations: CoRe-A=Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents; CFI=comparative fit index; TLI=Tucker–Lewis index; GFI=goodness of fit index; RMSEA=root mean square error of approximation; RMSEA CI=root mean square error of approximation confidence interval.

The education and occupation factor included items measuring parental education and occupation as well as the subject's non-regulated studies. Sociability was measured by the quantity and quality of social relationships, the quantity and frequency of family social leisure activities, and the quantity and frequency of other social leisure activities. School performance and development included items concerning the current study situation, their school performance, and developmental skills. Leisure activities were measured with items regarding the quantity and frequency of each subject's intellectual hobbies and physical exercise.

Internal consistency and convergent validity

Cronbach's alpha of the full CoRe-A scale demonstrated adequate internal consistency ($\alpha = 0.767$). As for the convergent validity, the CoRe-A was significantly correlated with vocabulary subtest in the whole sample ($r = 0.514$, $p < 0.001$). Test-retest reliability was studied in a sub-sample of 29 HC and 34 SMD patients. The analysis revealed high reliable scores on total CoRe-A ($r = 0.979$, $p < 0.001$).

Differences in CR between the HC and SMD groups

Significant differences in the total CoRe-A score existed between groups ($F = 94.578$, $p < 0.001$), being significantly higher in the HC group than in SMD group.

Moreover, significant differences were observed in each factor between the SMD and HC groups, as follows: education and occupation ($F = 40.086$; $p < 0.001$), sociability ($F = 38.761$; $p < 0.001$), school performance and development ($F = 105.565$; $p < 0.001$), and leisure activities ($F = 10.816$; $p = 0.001$). These differences are shown in Table 4.

Discriminative capacity

Logistic regression was performed to assess the discriminative capacity of the CoRe-A total score for clinical groups (SMD or HC). The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test result was 8.364 with a significance level of 0.302, which supports the model. This showed that the CoRe-A explained between 52.3% (Cox and Snell R square) and 70.1% (Nagelkerke square) of the variance in the dependent variable and correctly classified 85.9% of the sample as SMD or HC ($B = -0.327$; $p < 0.001$).

ROC curve analysis was conducted to analyze the accuracy of the CoRe-A for discriminating SMD from HC. The area under the curve (AUC) was 0.937 for a CoRe-A cutoff value of 39.5, which showed high sensitivity (81.1%) and specificity (89.6%). ROC curves analyses for each factor separately were also conducted. The area under the curve (AUC) for the factor 1 (Education and occupation) was 0.834 for a cutoff value of 0.006, which showed high sensitivity (78.4%) and

Table 4 Comparison of CoRe-A results between SMD and HC groups.

CoRe-A	HC N= 37 (Mean ± SD)	SMD N= 48 (Mean ± SD)	F	p
Education and occupation	0.18 ± 0.03	-0.14 ± 0.03	40.086	<0.001
Sociability	0.40 ± 0.08	-0.30 ± 0.07	38.761	<0.001
School performance and development	0.87 ± 0.11	-0.67 ± 0.09	105.565	<0.001
Leisure activities	0.11 ± 0.04	-0.08 ± 0.04	10.816	0.001
Total score	45.94 ± 1.14	31.13 ± 1.00	94.578	<0.001

Abbreviations: CoRe-A, Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents; HC, Healthy Controls; SMD, Severe Mental Disorder.

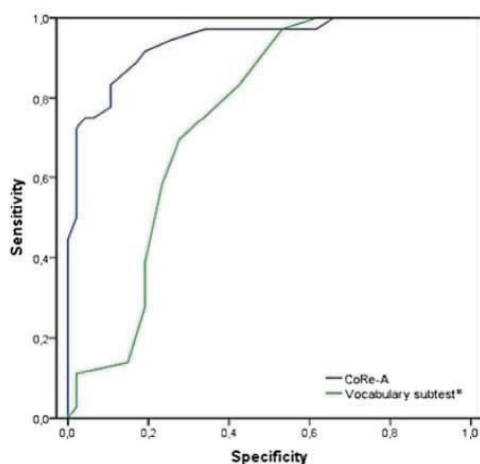


Figure 1 ROC curves of the CoRe-A and vocabulary subtest* for discriminating between the SMD and HC groups. * The vocabulary subtest of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) or Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV). Abbreviations: CoRe-A, Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents; HC, Healthy Controls; ROC, receiver operating characteristic; SMD, Severe Mental Disorder.

specificity (75.0%). The AUC for the factor 2 (Sociability) was 0.822 for a cutoff value of -0.049, which showed high sensitivity (91.9%) and specificity (66.7%). The AUC for the factor 3 (School performance and development) was 0.942 for a cutoff value of 0.014, which showed high sensitivity (97.3%) and specificity (85.4%). The AUC for the factor 4 (Leisure activities) was 0.596 for a cutoff value of -0.083, which showed high sensitivity (89.2%) and specificity (58.3%).

An additional ROC curve analysis was performed using the premorbid IQ (assessed with the vocabulary subtest of the WISC-IV or WAIS-IV, depending on age). The AUC was 0.750, and the vocabulary subtest showed a higher sensitivity (97.2%) but a lower specificity (46.8%) at a cutoff value of 7.5. The DeLong test, performed to compare both ROC curves (Fig. 1), revealed that the CoRe-A score discriminated the SMD group significantly better than the vocabulary subtest ($p < 0.001$).

Discussion

We developed a specific instrument to assess CR in adolescents a range of SMDs, confirming the reliability and validity of the scale. To the best of our knowledge, no other instruments have been developed to evaluate CR in this population.

The CoRe-A combines various proxies of the CR in a single measure with a four-factor structure (i.e., education/occupation, sociability, school performance/development, and leisure activities). Factor analysis revealed that this explained 65.30% of the variance.

No existing questionnaire has sought to assess CR specifically during childhood and adolescence using items adapted to age, such as the assessment of developmental skills or parental socioeconomic status. Only two questionnaires considered the assessment of parental educational level as part of CR. Those factors were probably not considered in these earlier questionnaires because most of existing studies about CR have focused on adult populations where the importance of these variables is not considered as relevant. In adolescent samples, there is strong evidence that parental socioeconomic status can affect CR elements, such as physical and mental health, cognitive function, psychosocial well-being,^{34,35} academic achievement and education, physical abilities, and even brain development.³⁵ Regarding language, writing/reading, and motor milestones, we know that intellectual hobbies such as reading/writing and physical activity affect CR directly.³⁶⁻³⁸ In addition, due to the fact that schooling is regulated throughout childhood and adolescence and considering adolescents have not completed their educational stage yet, the school performance variable becomes very important because is directly related to some CR components as physical activity^{39,40} and intelligence.⁴¹

Given that the target population of this questionnaire are adolescents, it could be of critical importance to include variables that may interfere in the development of these activities.

Assessment of the psychometric properties of the CoRe-A revealed good internal consistency and convergent validity when comparing the total CoRe-A and IQ scores between the SMD and HC groups. Research has already related the concept of CR with IQ. In patients with psychiatric disorders, IQ has been used as a proxy with other components, such as educational level, occupational attainment, or leisure activities.^{5,6,8,9,11} Nonetheless, whereas CR is based on the acquisition of many abilities throughout life, IQ focuses

only on intellectual performance.²² Consistent with this, although the correlation of the CoRe-A score and the IQ was statistically significant, confirming that a relationship exists between the two concepts, the association was not high enough to indicate that they can be considered interchangeable. Moreover, test–retest reliability was high ($r=0.979$), suggesting that the CoRe-A score is stable over time.

The CR level was different between patients and controls, with the HC group having a higher CoRe-A score than the SMD group. This is consistent with the only study that has compared CR in adolescents with psychiatric disorders¹¹ and with other studies conducted in adults with SMD.^{5,25} Moreover, the CoRe-A classified 85.9% of the sample correctly as either SMD or HC, doing so with high sensitivity (81.1%) and specificity (80.30%). AUC analysis also showed that IQ was inferior to the CoRe-A, while the DeLong test suggested that CoRe-A was better able to discriminate patients. Thus, although IQ is closely related to CR, it cannot be used in isolation because adding other factors, as in the CoRe-A, improves the predictive power. Comparable results were previously observed by our group in a sample of adolescents diagnosed with a schizophrenia spectrum disorder.¹¹ When we compared the predictive value of IQ and CR on neuropsychological functioning, CR was better able to predict cognitive functions than IQ.

The possible association between psychopathology and CR warrants highlighting. Previous research into CR in adolescent samples has been scarce, but we have previously found CR to be lower in adolescents diagnosed with a FEP than in HCs.²⁴ Moreover, the CR proxy, which has basically the same components as the CoRe-A, was able to predict psychotic symptoms, depressive symptoms, and psychosocial functioning at 5-year follow-up. Specifically, a high CR level was associated with fewer psychotic and depressive symptoms and higher psychosocial functioning.²⁴ Similar results were found in other studies conducted with adult patients diagnosed with FEP.^{5,6} Further research is needed to study the relationship between CR and pathology in adolescents.

The main limitation of this study is the relatively small sample size that meant we could not divide the sample by diagnostic group. Dividing the group of patients into affective or non-affective psychosis, as done by Amoretti et al.,²⁵ may have revealed information about how the clinical characteristics inherent to each diagnosis influence the CR. Had we split the sample into diagnostic groups, the size of our sample means that we would have lost statistical power. In addition, although the classical test theory was suitable because of the modest sample size in this study, its use makes the statistics of our research more dependent on the nature of the sample. Nevertheless, our research also has significant strengths. The CoRe-A is the first instrument to be validated for assessing CR in adolescents and might help not only with the assessment of CR in young samples but also with predicting the clinical and cognitive outcomes in adolescents with SMD. The CoRe-A could also be a useful tool to select and design tailored therapeutic interventions and to predict treatment response.

In conclusion, we have developed the CoRe-A, a new instrument to assess CR in adolescents that has good internal consistency, good construct and convergent validity, and excellent reliability. It is expected that using the CoRe-A will contribute to a more consistent and homogeneous

assessment of CR in adolescents with different disorders, and as a result, help to generate more replicable data. Longer studies should be conducted in psychiatric adolescent samples with the CoRe-A in order to confirm the structure of CR in these cohorts and to assess their association with psychopathology.

Funding

This study was supported by the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III (PI070066; PI1100683; PI1500467; PI17/00741; PI1800696; PI18/00976), Ajut a la Recerca Pons Bartran (Fundació Clínic recerca Biomèdica), Fundació Marato TV3 (091630), and the Catalonia Government (2017SGR881), PERIS (SLT006/17/00346). It was co-financed by ERDF Funds from the European Commission, "A way of making Europe" and from CIBERSAM. These institutions had no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the paper for publication.

Conflicts of interest

Dr. Ilzarbe has received funding from the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities, Instituto de Salud Carlos III, 'Rio Hortega' contract CM17/00019, with the support of European Social Fund. Dr. Sugranyes received research support from a NARSAD Young Investigator Award 2017 (Brain and Behavior Research Foundation, US). The other authors do not report any conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors of this report would like to thank the following organizations for their kind support: the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III (PI070066; PI1100683; PI1500467; PI17/00741; PI1800696; PI18/00976), Ajut a la Recerca Pons Bartran (Fundació Clínic recerca Biomèdica), Fundació Marato TV3 (091630), the Catalonia Government (2017SGR881), PERIS (SLT006/17/00346), co-financed by ERDF Funds from the European Commission, "A way of making Europe" and CIBERSAM. The authors would also like to thank the families who participated in this study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2022.02.003>.

References

1. Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, Sahakian BJ. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med.* 2006;36:1053–64.
2. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012;11:1006–12.
3. Stern Y. The concept of cognitive reserve: a catalyst for research. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25:589–93.

4. Lee J, Park H, Chey J. Education as a protective factor moderating the effect of depression on memory impairment in elderly women. *Psychiatry Investig.* 2018;15:70–7.
5. Amoretti S, Bernardo M, Bonnin CM, Bioque M, Cabrera B, Mezquida G, et al. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26:1638–48.
6. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, et al. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138:441–55.
7. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnin CDM, Ayuso-Mateos JL. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133:386–98.
8. Forcada I, 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;25:214–22.
9. Grande I, Sánchez-Moreno J, Sole B, Jimenez E, Torrent C, Bonnin CM, et al. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord.* 2017;208:621–7.
10. Leeson VC, Sharma P, Harrison M, Ron MA, Barnes TRE, Joyce EM. IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: a 3-year longitudinal study. *Schizophr Bull.* 2011;37:768–77.
11. de la Serna E, Andrés-Perpiñá S, Puig O, Baeza I, Bombin I, Bartrés-Faz D, et al. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;143:125–31.
12. Staff RT, Murray AD, Deary IJ, Whalley LJ. What provides cerebral reserve? *Brain.* 2004;127:1191–9.
13. Fuentes A, McKay C, Hay C. Cognitive reserve in paediatric traumatic brain injury: relationship with neuropsychological outcome. *Brain Inj.* 2010;24:995–1002.
14. Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL, Martin LT, Kubzansky L, Harrington H, et al. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2009;166:50–7.
15. Pastò L, Portaccio E, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Hakiki B, et al. The cognitive reserve theory in the setting of pediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, Engl).* 2016;22:1741–9.
16. Clare L, Wu Y-T, Teale JC, Macleod C, Matthews F, Brayne C, et al. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: a cross-sectional study. *PLoS Med.* 2017;14.
17. McHugh Power J, Tang J, Lawlor B, Kenny RA, Kee F. Mediators of the relationship between social activities and cognitive function among older Irish adults: results from the Irish longitudinal study on ageing. *Aging Mental Health.* 2018;22:129–34.
18. Evans IEM, Llewellyn DJ, Matthews FE, Woods RT, Brayne C, Clare L. Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people. *PLOS ONE.* 2018;13.
19. Hinrichs KH, Easter RE, Angers K, Pester B, Lai Z, Marshall DF, et al. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in bipolar disorder: findings from a 5-year longitudinal study. *Bipolar Disord.* 2017;19:50–9.
20. Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: Development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med.* 2007;37:1015–25.
21. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellvi M, et al. Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Revista Neurol.* 2011;52:195–201.
22. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res.* 2012;24:218–26.
23. León I, García-García J, Roldán-Tapia L. Estimating cognitive reserve in healthy adults using the cognitive reserve scale. *PLOS ONE.* 2014;9.
24. Camprodón-Boadas P, de la Serna E, Baeza I, Puig O, Ilzarbe D, Sugranyes G, et al. Cognitive reserve in patients with first-episode psychosis as outcome predictor at 5-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020.
25. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Bonnin C, Mezquida G, Garriga M, et al. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): its validity and reliability. *J Clin Med.* 2019;8:586.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders text revised: DSM-IV-TR.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
27. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:980–8.
28. Hollingshead AB. *Four Factor Index of Social Status.* New Haven, CN: Yale University Department of Psychology; 1975.
29. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. *User's guide for the Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version;* 1997.
30. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261–76.
31. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1994;53:31–40.
32. Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV).* Madrid: TEA; 2005.
33. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale: WAIS-IV.* Original E. Madrid: NCS Pearson; 2012.
34. Zilanawala A, Sacker A, Kelly Y. Longitudinal latent cognitive profiles and psychosocial well-being in early adolescence. *J Adolesc Health.* 2017;61:493–500.
35. Vukojević M, Zovko A, Talić I, Tanović M, Rešić B, Vrdoljak I, et al. Parental socioeconomic status as a predictor of physical and mental health outcomes in children – literature review. *Acta Clin Croat.* 2017;56:742–8.
36. Wikee G, Martella D. Physical activity and cognitive reserve as protective factors for attentional functioning in older people. *Rev Med Chil.* 2018;146:570–7.
37. Cheng S-T. Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18:85.
38. Sumowski JF, Wylie GR, Gonnella A, Chiaravalloti N, Deluca J. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75:1428–31.
39. McPherson A, Mackay L, Kunkel J, Duncan S. Physical activity, cognition and academic performance: an analysis of mediating and confounding relationships in primary school children. *BMC Public Health.* 2018;18.
40. Gil-Espinoso FJ, Chillón P, Fernández-García JC, Cadenas-Sánchez C. Association of physical fitness with intelligence and academic achievement in adolescents. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:1–14.
41. Morales-Vives F, Camps E, Dueñas J. Predicting academic achievement in adolescents: the role of maturity, intelligence and personality. *Psicothema.* 2020;32:84–91.

Supplementary material

1. Brief explanation of items on the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents

The following is a brief description of the content of each item of the Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A).

1. Actual situation of studies

The academic courses passed by the participant as well as if the participant is on-line correspondence course according to age is assessed.

2. School performance

Scholastic performance in childhood (elementary-primary studies) and adolescence (secondary school).

3. Developmental difficulties

Possible developmental difficulties during early childhood, focusing on motor, language, and reading/writing skills.

4. Adolescent non-regulated studies

Studies completed by the adolescent outside of school.

5. Parental educational level

The educational levels of both parents.

6. Parental occupational attainment

Parental occupational attainment and the type of current job.

7. Intellectual hobbies

Amount of time the adolescent spends that in intellectual leisure activities (e.g., reading, chess, puzzles, crosswords, or sudoku) during childhood (age 6–11 years) and adolescence (age 12–18 years).

8. Physical exercise

The frequency of physical activity, assessed in both childhood (age 6–11 years) and adolescence (age 12–18 years).

9. Leisure activities with family

The activities or hobbies that the family do together, including frequency, assessed in both childhood (age 6–11 years) and adolescence (age 12–18 years).

10. Sociability

Participant shyness and interest in social relationships during childhood (age 6–11 years) and adolescence (age 12–18 years).

11. Number of friends

The number of friends and type of social relationships during childhood (age 6–11 years) and adolescence (age 12–18 years).

12. Social leisure activities

The frequency with which the participant engaged in sociable activities in their free time during childhood (age 6–11 years) and adolescence (age 12–18 years).

2. Description of the type of response for each item

All items required Likert or Likert-type responses. The options ranged from 0 to 4 for items 1, 5, and 6, with the latter two items regarding parental education and occupation receiving response for both the mother and father. Items 2, 3, 4, 10, and 11 were scored from 0 to 3, with items 2, 10, and 11 giving responses for both infancy and adolescence. Finally, items 7, 8, and 9 were scored 0 to 2 for both infancy and adolescence.

3. Cronbach's alphas for the CoRe-A factors

The final 12-item CoRe-A had a higher internal consistency than each component factor evaluated separately in the SMD and HC groups.

In the SMD group, the internal consistencies (α) for each factor were 0.652 for Factor 1

(education and occupation), 0.676 for Factor 2 (sociability), 0.384 for Factor 3 (school performance and development), and 0.416 for Factor 4 (leisure activities). In the HC group, the internal consistencies for each factor were 0.714 for Factor 1 (education and occupation), 0.567 for Factor 2 (sociability), 0.479 for Factor 3 (school performance and development), and -0.117 for Factor 4 (leisure activities).

5. DISCUSIÓN

5. Discusión

En la presente tesis doctoral se ha realizado un estudio sobre el papel que ejerce la RC en los niños y adolescentes con un primer episodio psicótico y en los hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia. Concretamente se ha investigado si la RC influye en la sintomatología clínica, en el rendimiento cognitivo y en el funcionamiento psicosocial en los niños y adolescentes con un primer episodio psicótico y en los hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia. Además, dado que hasta el momento no había ningún instrumento diseñado para medir la RC específicamente en muestras de niños y adolescentes se ha diseñado y validado uno.

Los principales hallazgos muestran que cuando se estudia la RC en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico éstos presentan niveles más bajos de RC que los controles. Además, un mayor nivel de RC se asocia a menor cantidad de síntomas psicóticos, de síntomas depresivos, un mejor funcionamiento psicosocial y mejores puntuaciones en memoria y atención en el seguimiento a cinco años. Por otro lado, en muestras de niños y adolescentes alto riesgo genético para esquizofrenia y trastorno bipolar, se observa que los hijos de los pacientes con esquizofrenia presentan un nivel más bajo de RC en comparación con los hijos de pacientes con trastorno bipolar y con los controles sanos. Los hijos de pacientes con trastorno bipolar presentan un nivel de RC intermedio entre los controles y los hijos de pacientes con esquizofrenia. Además, se halla una asociación entre un nivel más alto de RC y menores tasas de psicopatología a lo largo de la vida, menor cantidad de síntomas psicóticos prodrómicos, un mejor funcionamiento psicosocial y mejores puntuaciones en memoria de trabajo, siendo dicha asociación más fuerte en los hijos de pacientes con esquizofrenia.

Que nosotros sepamos, sólo hay un estudio realizado en niños y adolescentes con esquizofrenia de inicio temprano y sus resultados estarían en consonancia con los nuestros ya que los controles sanos mostraron un nivel significativamente más alto de RC que el grupo de pacientes (173). Otros estudios llevados a cabo con muestras de adultos diagnosticados con un primer episodio psicótico o con trastorno bipolar también han mostrado resultados similares (6,10,11). No existen estudios previos que hayan valorado el papel de la RC en muestras de hijos de pacientes con esquizofrenia o

trastorno bipolar, sin embargo, sí que hay algunos que han valorado determinados componentes de la RC observando que dichos componentes son menores en hijos de pacientes con esquizofrenia que en hijos de pacientes con trastorno bipolar. Específicamente se habría observado que los hijos de pacientes con esquizofrenia tienen un peor rendimiento académico y mayores dificultades de desarrollo que los hijos de pacientes con trastorno bipolar, manifestando estos últimos un patrón de funcionamiento intermedio entre los hijos de pacientes con esquizofrenia y los controles (130,227).

Cuando se estudia la relación entre sintomatología clínica y RC en individuos con primer episodio psicótico se observa que mayores niveles de RC se asocian a menor severidad de los síntomas psicóticos (negativos y totales) y de los síntomas depresivos a los cinco años de seguimiento. Al analizar la relación entre psicopatología y RC en niños y adolescentes de alto riesgo genético para la psicosis se halla que niveles altos de RC se asocian a menores tasas de psicopatología a lo largo de la vida. Resulta muy interesante el hecho de que además observamos una asociación entre la RC y los síntomas psicóticos prodrómicos (negativos, de desorganización y totales) muy similar a la observada en muestras con un primer episodio psicótico. Dichas asociaciones son mucho más robustas en el caso de los hijos de pacientes con esquizofrenia que en los hijos de pacientes con un trastorno bipolar. Aunque no existe bibliografía que estudie la asociación de RC en adolescentes con un primer episodio psicótico o en niños y adolescentes hijos de pacientes, estos resultados se verían respaldados por otros estudios realizados en individuos adultos con primer episodio psicótico y en hijos de pacientes que asocian componentes de la RC con las variables clínicas. Respecto a los primeros estudios realizados en muestras de pacientes adultos con un trastorno psicótico, Amoretti et al. (6) hallaron que la RC era capaz de predecir los síntomas psicóticos negativos a los dos años de seguimiento. De nuevo en otro estudio llevado a cabo por Amoretti et al. (7) se observó que en individuos con psicosis no afectiva la RC era capaz de predecir los síntomas psicóticos negativos a los dos años de seguimiento. Asimismo, en otros estudios se observa que los pacientes con un CI (componente de la RC) más bajo manifestaron mayor cantidad de síntomas negativos y desorganizados después del primer episodio psicótico (212). En cuanto a la asociación entre RC y los síntomas depresivos ésta podría guardar relación con la alta prevalencia de los síntomas

depresivos durante las fases prodrómica (50%) y fases agudas (23,2%) del primer episodio psicótico (228).

Respecto a la relación entre RC y clínica en hijos de pacientes, se ha observado que éstos muestran niveles bajos en componentes que pertenecen a la RC como el cociente intelectual (229,230), el rendimiento académico (231,232), las relaciones con compañeros (232,233) y adquisición de hitos del desarrollo (77) en comparación con controles. Además, dicha asociación es más evidente en el caso de los hijos de pacientes con esquizofrenia (77,227). Creemos que esto podría estar relacionado con el hecho de que los hijos de pacientes con esquizofrenia mostraron niveles más bajos de RC en comparación a los otros dos grupos. Por otro lado, existen algunos estudios en la literatura previa que han asociado componentes pertenecientes a la RC como un mayor cociente intelectual (234), niveles más bajos de estatus socioeconómico por parte de los padres (235,236), un bajo rendimiento académico (237), dificultades en el desarrollo (238,239) o peores relaciones sociales (240) con mayores tasas de psicopatología. De este modo se interpreta que, al presentar los hijos de pacientes con esquizofrenia mayor severidad en psicopatología y un nivel más bajo de funcionamiento, pueden beneficiarse más de poseer un nivel más alto de RC.

En cuanto al funcionamiento psicosocial, un hallazgo consistente en las dos muestras de nuestros estudios es que éste se asocia con la RC. Así, altos niveles de RC se relacionan con un mejor funcionamiento psicosocial tanto en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico como en niños y adolescentes de alto riesgo genético de psicosis. De nuevo entre los hijos de pacientes, los descendientes de los pacientes con esquizofrenia son los que más sacan provecho de dicha asociación probablemente porque su nivel de RC es inferior al de los otros dos grupos. Aunque no existen estudios que analicen la relación entre la RC y el funcionamiento psicosocial en muestras infanto-juveniles dicha asociación sí que se ha observado en muestras de pacientes adultos con primer episodio psicótico donde Amoretti et al. (6,7) evidenciaron que la RC era capaz de predecir el nivel de funcionamiento psicosocial a los dos años de seguimiento. La asociación entre RC y funcionamiento psicosocial también ha sido observada en otras muestras, concretamente en pacientes adultos con trastorno bipolar (10,171,217). Aunque no existen investigaciones realizadas al respecto en muestras de hijos de pacientes, sí que

se ha observado que los hijos de pacientes con esquizofrenia o con trastorno bipolar presentan niveles de funcionamiento psicosocial significativamente inferiores que los controles sanos (241–243), quedaría pendiente saber si estos resultados podrían estar influenciados por los niveles de RC.

Al investigar la relación entre la RC y la cognición en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico se halla que ésta es capaz de predecir el rendimiento en los dominios de memoria, atención y en la puntuación de cognición global a los cinco años de seguimiento. En niños y adolescentes de alto riesgo genético para el desarrollo de esquizofrenia o trastorno bipolar se ha hallado que la RC se asocia a las puntuaciones de memoria de trabajo, siendo dicha asociación más robusta en los hijos de pacientes con esquizofrenia que para los hijos de pacientes con trastorno bipolar. De este modo, niveles altos de RC se asocian a un mejor rendimiento cognitivo en los dominios mencionados y dicha asociación se observa tanto en los niños y adolescentes con un primer episodio psicótico como en aquellos de alto riesgo genético de esquizofrenia y trastorno bipolar. Así, aunque los dominios cognitivos a los que se asocia la RC son distintos en ambas muestras, en general se observa una relación entre la RC y el rendimiento neuropsicológico que parece estar mediada por el grado de severidad clínica de la muestra. En este sentido, los niños y adolescentes que han sufrido un primer episodio psicótico y que, por lo tanto, ya han debutado en la enfermedad son los que más provecho obtienen de poseer una alta RC ya que les beneficia en el rendimiento de un mayor número de dominios cognitivos. Similarmente, en hijos de pacientes son los descendientes de pacientes con esquizofrenia los que más afectados se encuentran, tal y como ya se ha comentado con anterioridad, y son éstos los que más beneficios obtienen de poseer una alta RC en relación con su desempeño cognitivo. Por último, en los descendientes de pacientes con trastorno bipolar también se halla una asociación entre la RC y memoria de trabajo, aunque dicha asociación es menor que en los hijos de pacientes con esquizofrenia. Se cree que este hecho podría deberse a que los hijos de pacientes con trastorno bipolar muestran un patrón clínico y neuropsicológico intermedio entre los hijos de pacientes con esquizofrenia y los hijos de controles sanos. Así, al ser menor el grado de severidad en los hijos de pacientes con trastorno bipolar el beneficio de poseer una alta RC es menor que en las otras muestras estudiadas.

Únicamente existe un estudio previo a los de la presente tesis doctoral que ha estudiado la RC en una muestra de pacientes diagnosticados con trastornos del espectro de la esquizofrenia con inicio en la infancia o adolescencia. Aunque el seguimiento de dicho estudio fue más corto, los resultados hallados se encuentran parcialmente en consonancia con los nuestros (173). Así, en dicha investigación se encontró que la RC era capaz de predecir el rendimiento de los pacientes en pruebas de memoria de trabajo y de atención a los dos años de seguimiento, pero no en memoria verbal como hallamos en nuestra investigación (173). Esta discrepancia puede deberse a las diferencias temporales de los seguimientos, dado que el estudio comentado tiene dos años de seguimiento y el de esta tesis cinco. No obstante, en estudios realizados con muestras de pacientes adultos con diagnóstico de primer episodio psicótico sí se encuentra una asociación entre el nivel de RC y el rendimiento en memoria verbal (7). La evidencia anteriormente expuesta sobre la asociación hallada entre RC y memoria de trabajo en niños y adolescentes con trastornos del espectro de la esquizofrenia es similar a los resultados hallados en nuestra investigación con hijos de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar lo que sugiere un continuum en la asociación RC – rendimiento neuropsicológico que varía en función del grado de severidad de la muestra. Además, otro aspecto que resulta necesario destacar es que numerosos estudios han identificado la memoria de trabajo como el dominio cognitivo en el que los hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia muestran resultados significativamente inferiores a los de los controles (130,134,143).

Un aspecto a tener en cuenta es la ausencia de instrumentos diseñados específicamente para medir la RC en niños y adolescentes. En nuestros estudios se utilizan ciertas variables como componentes de la RC debido a que la literatura existente ha subrayado que forman parte de dicho constructo. Así, se investigó la RC en adolescentes con un primer episodio psicótico y en hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia mediante un “*proxy*” que incluía variables que otros estudios también utilizaron como factores de la RC (6,7,10,11,173). Sin embargo, dada la heterogeneidad de resultados hallados en función de los autores, posteriormente se decide diseñar y validar una escala para evaluar la RC en adolescentes que permita homogeneizar la evaluación de dicho constructo. La “*Cognitive Reserve Questionnaire for Adolescents (CoRe-A)*”, combina varios factores de la RC en una sola medida (educación/ocupación, sociabilidad,

rendimiento/desarrollo escolar y actividades de tiempo libre) mostrando adecuadas propiedades psicométricas. Además, la CoRe-A fue capaz de discriminar a los adolescentes con trastorno mental severo de los controles sanos con una precisión del 85,9%. La estructura y las propiedades psicométricas de la CoRe-A fueron similares a las de la única escala existente hasta el momento validada con población adulta con trastorno mental grave, la “*Cognitive Reserve Assessment Scale in Health*” (207). Sin embargo, dicha escala fue diseñada para ser utilizada en adultos y, por ese motivo, hay algunos aspectos que se diferencian respecto a la CoRe-A. Algunos de ellos son el estatus socioeconómico de los padres, la evaluación de hitos del desarrollo o el rendimiento académico, variables que se tienen en cuenta porque está destinada para la población infanto-juvenil. Se espera que el uso del CoRe-A contribuya a una evaluación más consistente y homogénea de la RC en adolescentes con diferentes trastornos y, como resultado, ayude a generar datos más replicables.

Se debe tener en cuenta que los artículos que componen la presente tesis doctoral poseen algunas limitaciones. En primer lugar, en los artículos 1 y 3 el tamaño de la muestra no permitió dividir el grupo de pacientes con un primer episodio psicótico en función de su tipo específico de diagnóstico. Haber dividido la muestra de pacientes en diferentes grupos según si desarrollaron un trastorno del espectro de la esquizofrenia, una psicosis afectiva u otro tipo de trastorno psicótico hubiera permitido revelar información importante sobre la influencia de la RC en las características clínicas y en el perfil cognitivo inherentes a cada diagnóstico. Sin embargo, si se hubiera realizado dicha división se hubiera perdido poder estadístico por lo que se decidió realizar el análisis con toda la muestra. Se debe tener en cuenta que esta limitación se intentó controlar en el artículo 1 incluyendo la gravedad de los síntomas en el momento basal en todos los análisis estadísticos y realizando un análisis exploratorio que incluyera el grupo de diagnóstico como una variable predictiva. El tamaño muestral pudo también haber influido en los resultados del artículo 2 realizado con una muestra de hijos de pacientes, lo que pudo haber impedido que algunas pruebas alcanzaran significación estadística y que se obtuvieran resultados más generalizables.

En segundo lugar, otra limitación a tener en cuenta en el artículo 1 fue que se observaron diferencias estadísticamente significativas en el estatus socioeconómico

entre el grupo de pacientes y el de controles, siendo inferior el de los primeros. No obstante, en ambos artículos se incluyó el estatus socioeconómico como covariable en todos los análisis estadísticos con el fin de controlar su influencia en los resultados.

En tercer lugar, una limitación exclusiva del artículo 2 recayó en la aproximación metodológica de la investigación. El enfoque metodológico empleado consideró los datos basales y de seguimiento a cuatro años de forma conjunta, lo que permitió maximizar el poder estadístico y comprobar la asociación entre RC y variables clínicas y cognitivas, que fue el objetivo principal de la investigación. Si bien es cierto que esta metodología implicó la pérdida de información sobre la contribución de la RC a la psicopatología y la cognición a lo largo del tiempo.

A pesar de las limitaciones comentadas, los presentes estudios revelan resultados significativos y demuestran la influencia que tiene la RC sobre las variables clínicas, neuropsicológicas y de funcionamiento tanto en pacientes con un primer episodio psicótico como en niños y adolescentes de alto riesgo genético para la psicosis y otra psicopatología. Además, las investigaciones incluidas en la presente tesis doctoral también atesoran algunas fortalezas. Uno de los puntos fuertes de las investigaciones aquí presentadas es que el estudio de la RC en niños y adolescentes en el campo de la salud mental, tema novedoso e innovador. Por un lado, en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico únicamente existía un estudio previo llevado a cabo por nuestro grupo investigador con un seguimiento mucho menor al del estudio 1. Por otro lado, en niños y adolescentes de alto riesgo genético de psicosis ésta ha sido la primera investigación hasta el momento que ha tenido en cuenta el papel de la RC. En el artículo 3 se presenta la CoRe-A, el primer instrumento validado para evaluar la RC en adolescentes. Utilizar dicho instrumento para medir la RC podría ayudar en la predicción de los resultados clínicos y cognitivos en adolescentes con trastorno mental severo, así como también en la homogeneización de resultados lo que facilitará su posterior comparación y replicabilidad. Asimismo, la CoRe-A también podría ser una herramienta útil para seleccionar y diseñar intervenciones terapéuticas personalizadas y para predecir la respuesta al tratamiento.

Una segunda fortaleza de los artículos 1 y 2 fue la inclusión de controles comunitarios como grupo de comparación en lugar de controles sanos. Este hecho ha permitido tener un grupo de comparación mucho más representativo de la población general.

Un punto fuerte del estudio 1 fue que no es un estudio transversal sino longitudinal con un seguimiento a 5 años. Se trata de una fortaleza ya que dicho seguimiento permite observar la evolución en el tiempo de los resultados obtenidos. Además, los estudios longitudinales permiten la obtención de información consistente a lo largo del tiempo lo que posibilita la identificación de patrones de resultados.

Por último, una fortaleza de los estudios 1 y 2 que es necesario tener en cuenta es que en ausencia de instrumentos validados existentes que permitan evaluar la RC en niños y adolescentes, se ha hecho uso de un proxy que incluye todas las variables que estudios previos han determinado forman parte de la RC.

En cuanto a la aplicabilidad de los resultados obtenidos en la práctica clínica resulta necesario mencionar que la RC podría utilizarse como elemento predictor de resultados a largo plazo. Es decir, que mediante el nivel de RC en un momento dado podrían predecirse los síntomas clínicos, el rendimiento cognitivo y el nivel de funcionamiento a largo plazo. En este sentido, la RC podría permitir el desarrollo de tratamientos personalizados e individualizados, así como predecir la respuesta a dicho tratamiento. Por último, es necesario destacar que la RC podría utilizarse como elemento de prevención en el desarrollo de psicopatología y del deterioro cognitivo. Así, una vez que ha quedado demostrada la relación entre la RC y los síntomas clínicos y el rendimiento cognitivo, se plantea que una intervención potenciadora de la RC que tenga por objetivo aumentar el nivel de RC podría prevenir la aparición de síntomas clínicos y el mantenimiento de un adecuado rendimiento neuropsicológico. De hecho, en relación con la aplicabilidad de los resultados de la presente tesis doctoral resulta necesario mencionar que los hallazgos obtenidos han dado lugar a más investigaciones sobre la RC en los primeros episodios psicóticos y en hijos de pacientes como elemento de prevención. Así, se han puesto en marcha varios ensayos aleatorizados en los que se estudia una intervención potenciadora de la RC tanto en hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia (244) como en adolescentes con un primer episodio psicótico. Si bien la RC tiene un componente innato, parte de ella es modificable y tal y cómo se

ha podido constatar a lo largo de esta tesis, la RC se asocia tanto con la evolución clínica como con la cognitiva. Así, una vez finalizados los estudios de esta tesis, el paso lógico era crear una intervención psicológica que permitiera potenciar la RC con el objetivo de intentar mejorar el pronóstico en los casos que ya han desarrollado un primer episodio psicótico, y prevenir la aparición del mismo en los casos en los que hay un riesgo aumentado.

Futuros estudios deberían incluir muestras de mayor tamaño que permitan confirmar los resultados de los presentes artículos o incluso valorar si hay nuevas variables vinculadas a la RC. Además, también debería considerarse la opción de realizar estudios que tengan seguimientos más largos con el objetivo de ver cómo es la evolución en el tiempo de la RC y si es capaz de predecir resultados a un mayor largo plazo. Finalmente, sería muy útil analizar el papel de la RC en otras muestras de niños y adolescentes con otros trastornos psiquiátricos con el propósito de analizar si tener niveles altos de RC resulta igual de útil en un trastorno que en otro y si ésta se asocia a variables clínicas y cognitivas.

6. CONCLUSIONES

6. Conclusiones

1. La RC es inferior en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico en comparación con controles comunitarios.
2. La RC se asocia a largo plazo con los síntomas psicóticos negativos, los síntomas depresivos y el funcionamiento psicosocial, y con el rendimiento cognitivo en memoria y atención, en una muestra de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico.
3. La RC es inferior en hijos de pacientes con esquizofrenia en comparación con los hijos de pacientes con trastorno bipolar y con los hijos de controles comunitarios. Los hijos de pacientes con trastorno bipolar muestran un nivel de RC intermedio entre los hijos de pacientes con esquizofrenia y los hijos de controles comunitarios.
4. Niveles más altos de RC se asocian a menores tasas de psicopatología, menor cantidad de síntomas prodrómicos, a un mejor funcionamiento psicosocial y a un mejor rendimiento en memoria de trabajo, siendo dicha asociación más fuerte en el caso de los hijos de pacientes con esquizofrenia.
5. La escala CoRe-A es el primer instrumento desarrollado y que es válido y fiable para medir el nivel de RC en adolescentes con primer episodio psicótico.
6. La escala CoRe-A puede contribuir a la medición homogénea de la RC en adolescentes lo que puede favorecer la replicabilidad de resultados, el diseño de tratamientos personalizados y la predicción de la respuesta al tratamiento.

7. Bibliografía

1. Stern Y, Barnes C, Grady C, Jones R, Raz N. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol Aging*. 2019;83:124–9.
2. Tucker AM, Stern Y. Cognitive Reserve in Aging. *Current Alzheimer Research*. 2011;8(4):354–60.
3. Clare L, Wu YT, Teale JC, Macleod C, Matthews F, Brayne C, et al. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Med*. 2017;14.
4. Pettigrew C, Soldan A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019; 19.
5. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease. *The Lancet Neurology*. 2012;11(11):1006–12.
6. Amoretti S, Bernardo M, Bonnin CM, Bioque M, Cabrera B, Mezquida G, et al. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(10):1638–48.
7. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, et al. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138:441–55.
8. Amoretti S, Rosa AR, Mezquida G, Cabrera B, Ribeiro M, Molina M, et al. The impact of cognitive reserve, cognition and clinical symptoms on psychosocial functioning in first-episode psychoses. *Psychol Med*. 2022;52(3):526-537.
9. Ponsoni A, Damiani Branco L, Cotrena C, Milman Shansis F, Fonseca RP. The effects of cognitive reserve and depressive symptoms on cognitive performance in major depression and bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2020;274:813–8.
10. Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(2):214–22.
11. Grande I, Sanchez-Moreno J, Sole B, Jimenez E, Torrent C, Bonnin CM, et al. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord*. 2017;208:621–7.

12. Abidi S. Psychosis in children and youth: focus on early-onset schizophrenia. *Pediatr Rev.* 2013;34(7):296–306.
13. Hafner H, Maurer K, Loffler W, Riecher-Rossler A. The influence of age and sex on the onset of early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1993;162:80–6.
14. McKenna K, Gordon C, Rapoport J. Childhood-onset schizophrenia: timely neurobiological research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1994;33(6):771–81.
15. Vyas N, Patel N, Puri B. Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Interv Psychiatry.* 2011;5(1):3–14.
16. Coulon N, Godin O, Bulzacka E, Dubertret C, Mallet J, Fond G, et al. Early and very early-onset schizophrenia compared with adult-onset schizophrenia: French FACE-SZ database. *Brain Behav.* 2020;10(2).
17. Puig O, Baeza I, de la Serna E, Cabrera B, Mezquida G, Bioque M, et al. Persistent Negative Symptoms in First-Episode Psychosis: Early Cognitive and Social Functioning Correlates and Differences Between Early and Adult Onset. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(9):1414–22.
18. Harvey P, Isner E. Cognition, Social Cognition, and Functional Capacity in Early-Onset Schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2020;29(1):171–82.
19. Driver D, Thomas S, Gogtay N, Rapoport J. Childhood-Onset Schizophrenia and Early-onset Schizophrenia Spectrum Disorders: An Update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2020;29(1):71–90.
20. Vourdas A, Pipe R, Corrigall R, Frangou S. Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;62(1–2):13–22.
21. Bertolote J, McGorry P. Early intervention and recovery for young people with early psychosis: consensus statement. *Br J Psychiatry Suppl.* 2005 Aug;48(SUPPL. 48).
22. Organización Mundial de la Salud. Esquizofrenia. Available from: <https://www.who.int/topics/schizophrenia/es/>
23. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). 5ª. Panamericana EM, editor. Madrid; 2014.
24. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018;4.

25. Dunayevich E, Keck PE. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr Psychiatry Rep.* 2000;2(4):286–90.
26. Bergen AH van, Verkooijen S, Vreeker A, Abramovic L, Hillegers MH, Spijker AT, et al. The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychol Med.* 2019;49(12):2036–48.
27. Dubovsky SL, Ghosh BM, Serotte JC, Cranwell V. Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment. *Psychother Psychosom.* 2021;90(3):160–77.
28. Benard V, Pignon B, Geoffroy PA, Benradia I, Roelandt JL, Rolland B, et al. Depression with and without a history of psychotic symptoms in the general population: sociodemographic and clinical characteristics. *J Affect Disord.* 2020;273:247–51.
29. Moreno-Kü Stner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* 2018; 13(4):e0195687.
30. Evans J, Acton W. A psychiatric service for the disturbed adolescent. *Br J Psychiatry.* 1972;120(557):429–32.
31. Stilo S, Murray R. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(10).
32. Zwicker A, Denovan-Wright E, Uher R. Gene-environment interplay in the etiology of psychosis. *Psychol Med.* 2018;48(12):1925–36.
33. Rijdsdijk F v., Gottesman II, McGuffin P, Cardno AG. Heritability estimates for psychotic symptom dimensions in twins with psychotic disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011;156B(1):89–98.
34. Fusar-Poli P, Tantardini M, de Simone S, Ramella-Cravaro V, Oliver D, Kingdon J, et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry.* 2017;40:65-75.
35. Sandstrom A, Sahiti Q, Pavlova B, Uher R. Offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and depression: A review of familial high-risk and molecular genetics studies. *Psychiatr Genet.* 2019 Oct;29(5):160-169.
36. Marconi A, di Forti M, Lewis C, Murray R, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull.* 2016;42(5):1262–9.

37. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* 2012;38(4):661–71.
38. Bentall RP, Wickham S, Shevlin M, Varese F. Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007 the Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull.* 2012;38(4):734–40.
39. Davies C, Segre G, Estradé A, Radua J, de Micheli A, Provenzani U, et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(5):399–410.
40. Stanton KJ, Denietolis B, Goodwin BJ, Dvir Y. Childhood Trauma and Psychosis: An Updated Review. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2020;29(1):115–29.
41. Wicks S, Hjern A, Gunnell D, Lewis G, Dalman C. Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: a national cohort study. *Am J Psychiatry.* 2005;162(9):1652–7.
42. Cantor-Graae E, Selten J. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):12–24.
43. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med.* 2011;41(5):897–910.
44. Ortiz-Medina M, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, et al. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry.* 2018;64(7):690–704.
45. Mala E. Schizophrenia in childhood and adolescence. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(6):831–6.
46. Brown A, Begg M, Gravenstein S, Schaefer C, Wyatt R, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(8):774–80.
47. van den Heuvel M, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* 2014;24(1):32–48.
48. Zhao C, Zhu J, Liu X, Pu C, Lai Y, Chen L, et al. Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia: A cross-sectional study at different stages of the disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;83:27–32.

49. Alaghband-Rad J, McKenna K, Gordon C, Albus K, Hamburger S, Rumsey J, et al. Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(10):1273–83.
50. Hollis C. Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia. A case control study of premorbid developmental impairments. *Br J Psychiatry*. 1995;166(4):489–95.
51. Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, Malaspina D, Giedd J, Hamburger S, et al. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):794–800.
52. Filatova S, Koivumaa-Honkanen H, Khandaker G, Lowry E, Nordström T, Hurtig T, et al. Early Motor Developmental Milestones and Schizotypy in the Northern Finland Birth Cohort Study 1966. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):1151–8.
53. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7):980–8.
54. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. User's guide for the Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version. 1997.
55. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
56. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994;53(1):31–40.
57. Hamilton M. Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6(4):278–96.
58. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133(11):429–35.
59. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(6):766–71.
60. Ruíz-Vargas JM. Vulnerabilidad, alto riesgo y prevención de la esquizofrenia. *Studies in Psychology*. 1988;36:131–44.

61. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: The Maudsley Twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(2):162–8.
62. McGuffin P, Tandon K, Corsico A. Linkage and association studies of schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*. *Curr Psychiatry Rep*. 2003;5(2):121-7.
63. Sullivan PF. The genetics of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(7):0614–8.
64. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-45
65. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*. 2009;373(9659):234–9.
66. Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: A meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):28–38.
67. Faraone S v., Taylor L, Tsuang MT. The molecular genetics of schizophrenia: an emerging consensus. *Expert Rev Mol Med*. 2002;4(14):1–13.
68. Chen MH, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, Lin WC, et al. Risk and coaggregation of major psychiatric disorders among first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a nationwide population-based study. *Psychol Med*. 2019;49(14):2397–404.
69. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C(1):48–58.
70. Ruderfer DM, Fanous AH, Ripke S, McQuillin A, Amdur RL, Gejman P v., et al. Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2014 Sep 11;19(9):1017–24.
71. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. An extended swedish national adoption study of bipolar disorder illness and cross-generational familial association with schizophrenia and major depression. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(8):814–22.
72. Prata D, Costa-Neves B, Cosme G, Vassos E. Unravelling the genetic basis of schizophrenia and bipolar disorder with GWAS: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2019;114:178–207.

73. de la Serna E, Ilzarbe D, Sugranyes G, Baeza I, Moreno D, Rodríguez-Toscano E, et al. Lifetime psychopathology in child and adolescent offspring of parents diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a 2-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(1):117–29.
74. Haren NEM van, Setiaman N, Koevoets MGJC, Baalbergen H, Kahn RS, Hillegers MHJ. Brain structure, IQ, and psychopathology in young offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2020;63(1).
75. de La Serna E, Baeza I, Andrés S, Puig O, Sánchez-Guistau V, Romero S, et al. Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics. *Schizophr Res*. 2011;131(1–3):35–42.
76. Sanchez-Gistau V, Romero S, Moreno D, de la Serna E, Baeza I, Sugranyes G, et al. Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: A controlled study. *Schizophr Res*. 2015;168(1–2):197–203.
77. Sugranyes G, de La Serna E, Borrás R, Sanchez-Gistau V, Pariente JC, Romero S, et al. Clinical, Cognitive, and Neuroimaging Evidence of a Neurodevelopmental Continuum in Offspring of Proband with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull*. 2017;43(6):1208–19.
78. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M, Castelao E, Vidal S, Favre S, et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord*. 2012;14(6):641–53.
79. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T, Monk K, Yu H, Hickey MB et al. Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(7):638–46.
80. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal syndromes: Preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry*. 2002;159(5):863–5.
81. Kiely KM. Cognitive Function. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. 2014;974–8.
82. Steinberg L. Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*. *Trends Cogn Sci*; 2005: 69–74.
83. Caballero A, Granberg R, Tseng KY. Mechanisms contributing to prefrontal cortex maturation during adolescence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;70:4–12.

84. Larsen B, Luna B. Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;94:179-195.
85. Sternberg RJ. Intelligence. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2012;14(1):19.
86. Kaufman AS. Test Review: Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV). *J. Psychoeduc. Assess.* 2006;24(3):278–95.
87. Wechsler D. WISC-V. Escala de inteligencia de Wechsler para niños-V. Madrid: Pearson Assessment; 2015.
88. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale: WAIS-IV. Original E. Madrid: NCS Pearson; 2012.
89. Gavilán B. Neuropsicología infantil. Barcelona: Universitat Oberta de Catalunya (UOC); 2019.
90. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. Tucson; 1985.
91. Golden CJ. Stroop Color and Word Test. Wood Dale, IL: Stoelting Co; 1978.
92. Conners K. Conners' Continuous Performance Test, CPT-II. MHS; 2000.
93. Atkinson R, Shiffrin R. The psychology of learning and motivation. New York: Academic Press; 1968.
94. Benedet MJ, Alejandro M Angeles. Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC). Madrid: TEA Ediciones; 1998.
95. Benedet MJ, Alejandro MA. TAVECI. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil. Madrid: TEA ediciones; 2017.
96. Reynolds CR, Bigler ED, Goikoetxea Edurne. TOMAL. Test de memoria y aprendizaje. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
97. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Third Edition. Madrid: TEA ediciones; 2004.
98. Rey A. Rey: Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas. Madrid: TEA Ediciones; 1997.
99. Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol.* 1982; 17:281-297.
100. Culberston W, Zillmer E. Tower of London- Drexel University TOLDX. Canada: Multi health systems; 2005.

101. Heaton EP, Chelune GJ, Talley JL, Kay G, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test*. Madrid: TEA ediciones; 1997.
102. Baddeley AD. Working memory: Looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:829–39.
103. Antonio DWS, Pearson TN. *Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS–IV)*. 2008.
104. Mollon J, David AS, Zammit S, Lewis G, Reichenberg A. Course of Cognitive Development From Infancy to Early Adulthood in the Psychosis Spectrum. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(3):270–9.
105. McCleery A, Nuechterlein KH. Cognitive impairment in psychotic illness: prevalence, profile of impairment, developmental course, and treatment considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3):239–48.
106. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(4):509–33.
107. Parellada M, Gomez-Vallejo S, Burdeus M, Arango C. Developmental Differences Between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull*. 2017;43(6):1176–89.
108. Lewandowski KE, Cohen BM, Öngür D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011;41(2):225–41.
109. Fagerlund B, Pagsberg AK, Hemmingsen RP. Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2006;85(1–3):30–9.
110. Brickman AM, Buchsbaum MS, Bloom R, Bokhoven P, Paul-Oudouard R, Haznedar MM, et al. Neuropsychological functioning in first-break, never-medicated adolescents with psychosis. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(9):615–22.
111. Cervellione KL, Burdick KE, Cottone JG, Rhinewine JP, Kumra S. Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: Longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):867–78.
112. Mayoral M, Zabala A, Robles O, Bombín I, Andrés P, Parellada M, et al. Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: A two-year follow-up study. *Eur Psychiatry*. 2008;23(5):375–83.

113. Jepsen M, Richardt J, Katrine A, Marie AR. Course of intelligence deficits in early onset, first episode schizophrenia: a controlled, 5-year longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;19(4):341–51.
114. Frangou S, Hadjulis M, Vourdas A. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophr Bull*. 2008;34(1):52–9.
115. Karatekin C, White T, Bingham C. Divided Attention in Youth-Onset Psychosis and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Abnorm Psychol*. 2008;117(4):881–95.
116. Wozniak JR, Block EE, White T, Jensen JB, Charles Schulz S. Clinical and neurocognitive course in early-onset psychosis: a longitudinal study of adolescents with schizophrenia-spectrum disorders* HHS Public Access. *Early Interv Psychiatry*. 2008;2(3):169–77.
117. Aas M, Dazzan P, Mondelli V, Melle I, Murray RM, Pariante CM. A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front Psychiatry*. 2014;4:182.
118. Zabala A, Rapado M, Arango C, Robles O, de La Serna E, González C, et al. Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260(3):225–33.
119. McClellan J, Prezbindowski A, Breiger D, McCurry C. Neuropsychological functioning in early onset psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2004;68(1):21–6.
120. der Werf van M, Os van J, van der Werf M, Kçhler S, Verkaaik M, Verhey F, et al. Cognitive functioning and age at onset in non-affective psychotic disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(4):274–81.
121. Wannan CMJ, Bartholomeusz CF, Cropley VL, van Rheenen TE, Panayiotou A, Brewer WJ, et al. Deterioration of visuospatial associative memory following a first psychotic episode: a long-term follow-up study. *Psychol Med*. 2018;48(1):132–41.
122. Kravariti E, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM, Frangou S. The Maudsley Early-Onset Schizophrenia Study: cognitive function in adolescent-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;65(2–3):95–103.
123. Ueland T, Øie M, Landrø NI, Rund BR. Cognitive functioning in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2004;126(3):229–39.

124. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lönnqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: Evidence from high-risk studies. *Schizophr Res.* 2003;60(2-3):239-58.
125. Cunningham Owens DG, Johnstone EC. Precursors and prodromata of schizophrenia: Findings from the Edinburgh high risk study and their literature context. *Psychol Med.* 2006;36(11):1501-14.
126. Frías A, Palma C, Farriols N, Salvador A. Characterizing offspring of bipolar parents: a review of the literature. *Actas Esp Psiquiatr.* 2015;43(6):221–34.
127. Jones SH, Bentall RP. A review of potential cognitive and environmental risk markers in children of bipolar parents. *Clin Psychol Rev.* 2008 Oct;28(7):1083-95.
128. Maziade M, Rouleau N, Mérette C, Cellard C, Battaglia M, Marino C, et al. Verbal and visual memory impairments among young offspring and healthy adult relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder: Selective generational patterns indicate different developmental trajectories. *Schizophr Bull.* 2010;37(6):1218–28.
129. Maziade M, Rouleau N, Gingras N, Boutin P, Paradis ME, Jomphe V, et al. Shared neurocognitive dysfunctions in young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in eastern quebec multigenerational families. *Schizophr Bull.* 2008 Sep;35(5):919–30.
130. de la Serna E, Sugranyes G, Sanchez-Gistau V, Rodriguez-Toscano E, Baeza I, Vila M, et al. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2017;183:110–5.
131. de la Serna E, Vila M, Sanchez-Gistau V, Moreno D, Romero S, Sugranyes G, et al. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;65:54–9.
132. MacKenzie LE, Howes Vallis E, Rempel S, Zwicker A, Drobinin V, Pavlova B, et al. Cognition in offspring of parents with psychotic and non-psychotic severe mental illness. *J Psychiatr Res.* 2020;130:306–12.
133. Hemager N, Plessen KJ, Thorup A, Christiani C, Ellersgaard D, Spang KS, et al. Assessment of Neurocognitive Functions in 7-Year-Old Children at Familial High Risk for Schizophrenia or Bipolar Disorder: The Danish High Risk and Resilience Study VIA 7. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(8):844–52.

134. de la Serna E, Camprodon-Boadas P, Ilzarbe D, Sugranyes G, Baeza I, Moreno D, et al. Neuropsychological development in the child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: A two-year follow-up comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;103.
135. Sugranyes G, de La Serna E, Borrás R, Sanchez-Gistau V, Pariente JC, Romero S, et al. Clinical, Cognitive, and Neuroimaging Evidence of a Neurodevelopmental Continuum in Offspring of Proband with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull*. 2017;43(6):1208–19.
136. de Zwarte SMC, Brouwer RM, Agartz I, Alda M, Alonso-Lana S, Bearden CE, et al. Intelligence, educational attainment, and brain structure in those at familial high-risk for schizophrenia or bipolar disorder. *Hum Brain Mapp*. 2022;43(1):414-430.
137. Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs EA, Martinez PE. Neuropsychological Functioning in Adolescent Children of Mothers with a History of Bipolar or Major Depressive Disorders. *Biol Psychiatry*. 2006 ;60(9):957–65.
138. McDonough-Ryan P, DelBello M, Shear PK, Ris MD, Soutullo C, Strakowski SM. Academic and cognitive abilities in children of parents with bipolar disorder: a test of the nonverbal learning disability model. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2002;24(3):280–5.
139. Maziade M, Rouleau N, Cellard C, Battaglia M, Paccalet T, Moreau I, et al. Young offspring at genetic risk of adult psychoses: the form of the trajectory of IQ or memory may orient to the right dysfunction at the right time. *PLoS One*. 2011;6(4).
140. Ozan E, Deveci E, Oral M, Karahan U, Oral E, Aydin N, et al. Neurocognitive functioning in a group of offspring genetically at high-risk for schizophrenia in Eastern Turkey. *Brain Res Bull*. 2010;82(3–4):218–23.
141. Schubert EW, McNeil TF. Neurobehavioral deficits in young adult offspring with heightened risk for psychosis who developed schizophrenia-spectrum disorder. *Schizophr Res*. 2007;94(1–3):107–13.
142. Schubert EW, McNeil TF. Neuropsychological impairment and its neurological correlates in adult offspring with heightened risk for schizophrenia and affective psychosis. *Ame J Psychiatry* [Internet]. 2005;162(4):758–66.
143. Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW, Stone WS, Glatt SJ, Meyer E, et al. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: Results from the harvard and hillside adolescent high risk studies. *Schizophr Bull*. 2006;32(3):507–24.

144. Erlenmeyer-Kimling L. Early neurobehavioral deficits as phenotypic indicators of the schizophrenia genotype and predictors of later psychosis. *Am J Med Genet.* 2001 Jan 8;105(1):23-4.
145. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry.* 2000;157(9):1416–22.
146. Can G, Bora E, Ildız A, Ulas G, Ongun CH, Sprooten E, et al. Neurocognition in young offspring of individuals with bipolar disorder: The role of co-existing familial and clinical high-risk for bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2019;281:112565.
147. Diwadkar VA, Goradia D, Hosanagar A, Mermon D, Montrose DM, Birmaher B, et al. Working memory and attention deficits in adolescent offspring of schizophrenia or bipolar patients: Comparing vulnerability markers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(5):1349–54.
148. Roth M. The natural history of mental disorder in old age. *J Ment Sci.* 1955;101(423):281–301.
149. Mortimer JA, Schuman L. *The epidemiology of dementia: Monographs in epidemiology and biostatistics.* New York: Oxford University Press; 1981.
150. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol.* 1989;25(4):317–24.
151. Ince PG. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet.* 2001;357(9251):169–75.
152. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:448–60.
153. Stern Y. Cognitive Reserve. *Neuropsychologia.* 2009;47(10):2015-28.
154. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25(5):625–33.
155. Cheng ST. Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(9):85.

156. Fancourt D, Steptoe A, Cadar D. Cultural engagement and cognitive reserve: museum attendance and dementia incidence over a 10-year period. *Br J Psychiatry*. 2018;213(5):661–3.
157. Fraser EE, Downing MG, Biernacki K, McKenzie DP, Ponsford JL. Cognitive reserve and age predict cognitive recovery after mild to severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* [Internet]. 2019;36(19):2753–61.
158. Rocca MA, Riccitelli GC, Meani A, Pagani E, del Sette P, Martinelli V, et al. Cognitive reserve, cognition, and regional brain damage in MS: A 2 -year longitudinal study. *Mult Scler*. 2019;25(3):372–81.
159. Bartrés-Faz D, Solé-Padullés C, Junqué C, Rami L, Bosch B, Bargalló N, et al. 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.
160. Ferreira D, Bartrés-Faz D, Nygren L, Rundkvist LJ, Molina Y, Machado A, et al. Different reserve proxies confer overlapping and unique endurance to cortical thinning in healthy middle-aged adults. *Behav Brain Res*. 2016;311:375–83.
161. Arenaza-Urquijo EM, Bosch B, Sala-Llonch R, Solé-Padullés C, Junqué C, Fernández-Espejo D, et al. 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.
162. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, et al. 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.
163. Stern Y, Barnes CA, Grady C, Jones RN, Raz N. Brain Reserve, Cognitive Reserve, Compensation, and Maintenance: Operationalization, Validity, and Mechanisms of Cognitive Resilience. *Neurobiol Aging*. 2019;83:124-129.
164. Vanderploeg RD, Schinka JA, Baum KM, Tremont G, Mittenberg W. WISC-III premorbid prediction strategies: Demographic and best performance approaches. *Psychol Assess*. 1998;10(3):277–84.
165. Vanderploeg RD, Schinka JA, Axelrod BN. Estimation of WAIS—R premorbid intelligence: Current ability and demographic data used in a best-performance fashion. *Psychol Assess*. 1996;8(4):404–11.
166. Pastò L, Portaccio E, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Hakiki B, et al. The cognitive reserve theory in the setting of pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(13):1741–9.

167. Ko K, Yi D, Byun MS, Lee JH, Jeon SY, Kim WJ, et al. Cognitive reserve proxies, Alzheimer pathologies, and cognition. *Neurobiol Aging*. 2021;110:88–95.
168. Alvarez-Tostado P, Inozemtseva O, Aguiñiga MA, López E, Matute E. The relationship between cognitive reserve and the clinical stage of HIV infection. *AIDS Care*. 2016;28(5):633–8.
169. Corral M, Rodriguez M, Amenedo E, Sanchez JL, Diaz F. Cognitive Reserve, Age, and Neuropsychological Performance in Healthy Participants. *Dev Neuropsychol*. 2006;29(3):479–91.
170. Martino DJ, Valerio MP, Szmulewicz AG, Strejilevich SA. The effect of premorbid intelligence on neurocognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2017;210:226–9.
171. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnin CDM, Ayuso-Mateos JL. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(5):386–98.
172. Forcada I, 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.
173. de la Serna E, Andrés-Perpiñá S, Puig O, Baeza I, Bombin I, Bartrés-Faz D, et al. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;143(1):125–31.
174. Hinrichs KH, Easter RE, Angers K, Pester B, Lai Z, Marshall DF, et al. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in bipolar disorder: Findings from a 5-year longitudinal study. *Bipolar Disord*. 2017;19(1):50–9.
175. Ponsoni A, Branco LD, Cotrena C, Shansis FM, Fonseca RP. A longitudinal study of cognition, functional outcome and quality of life in bipolar disorder and major depression. *Appl Neuropsychol Adult*. 2021;1-7.
176. Ponsoni A, Branco LD, Cotrena C, Shansis FM, Fonseca RP. A longitudinal study of cognition, functional outcome and quality of life in bipolar disorder and major depression. *Appl Neuropsychol Adult*. 2021;1-7.
177. Ponsoni A, Damiani Branco L, Cotrena C, Milman Shansis F, Fonseca RP. The effects of cognitive reserve and depressive symptoms on cognitive performance in major depression and bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2020;274:813–8.

178. Jia F, Li Y, Li M, Cao F. Subjective Cognitive Decline, Cognitive Reserve Indicators, and the Incidence of Dementia. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(7):1449-1455.
179. Shin M, Sohn MK, Lee J, Kim DY, Lee SG, Shin Y il, et al. Effect of Cognitive Reserve on Risk of Cognitive Impairment and Recovery After Stroke: The KOSCO Study. *Stroke.* 2020;51(1):99–107.
180. Wilson RS, Yu L, Lamar M, Schneider JA, Boyle PA, Bennett DA. Education and cognitive reserve in old age. *Neurology.* 2019;92(10):1041–50.
181. Staekenborg SS, Kelly N, Schuur J, Koster P, Scherder E, Tielkes CEM, et al. Education as Proxy for Cognitive Reserve in a Large Elderly Memory Clinic: ‘Window of Benefit.’ *J of Alzheimers Dis.* 2020;76(2):671–9.
182. Bhalla RK, Butters MA, Zmuda MD, Seligman K, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Does education moderate neuropsychological impairment in late-life depression? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20(5):413–7.
183. Lee J, Park H, Chey J. Education as a Protective Factor Moderating the Effect of Depression on Memory Impairment in Elderly Women. *Psychiatry Investig.* 2018;15(1):70–7.
184. Darwish H, Farran N, Assaad S, Chaaya M. Cognitive reserve factors in a developing country: Education and occupational attainment lower the risk of dementia in a sample of lebanese older adults. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:277.
185. Donders J, Kim E. Effect of Cognitive Reserve on Children With Traumatic Brain Injury. *J Int Neuropsychol Soc.* 2019;25(4):355–61.
186. Kesler SR, Tanaka H, Koovakkattu D. Cognitive reserve and brain volumes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Brain Imaging Behav.* 2010;4(3–4):256–69.
187. Baldivia B, Andrade VM, Bueno OFA. Contribution of education, occupation and cognitively stimulating activities to the formation of cognitive reserve. *Dement Neuropsychol.* 2008;2(3):173–82.
188. Baune BT, Malhi GS. A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17 Suppl 2:41–55.
189. Woo YS, Rosenblat JD, Kakar R, Bahk WM, McIntyre RS. Cognitive Deficits as a Mediator of Poor Occupational Function in Remitted Major Depressive Disorder Patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016;14(1):1.

190. Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: A community study. *Am J Public Health*. 2007;97(10):1756–7.
191. Camprodon-Boadas P, de la Serna E, Baeza I, Puig O, Ilzarbe D, Sugranyes G, et al. Cognitive reserve in patients with first-episode psychosis as outcome predictor at 5-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(12):1959-1967.
192. Wikee G, Martella D. Physical activity and cognitive reserve as protective factors for attentional functioning in older people. *Rev Med Chil*. 2018;146(5):570–7.
193. Reas ET, Laughlin GA, Bergstrom J, Kritz-Silverstein D, Richard EL, Barrett-Connor E, et al. Lifetime physical activity and late-life cognitive function: The Rancho Bernardo study. *Age and Ageing*. 2019;48(2):241–6.
194. Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plast*. 2017:3589271.
195. Yates LA, Ziser S, Spector A, Orrell M. Cognitive leisure activities and future risk of cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2016;28(11):1791–806.
196. Cotrena C, Damiani Branco L, Milman Shansis F, Paz Fonseca R. “Influence of modifiable and non-modifiable variables on functioning in bipolar disorder: a path analytical study.” *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2020;398–406.
197. Cotrena C, Damiani Branco L, Ponsoni A, Milman Shansis F, Kochhann R, Paz Fonseca R. The predictive role of daily cognitive stimulation on executive functions in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2017;252:256–61.
198. Ponsoni A, Damiani Branco L, Cotrena C, Milman Shansis F, Fonseca RP. The effects of cognitive reserve and depressive symptoms on cognitive performance in major depression and bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2020;274:813–8.
199. Evans IEM, Llewellyn DJ, Matthews FE, Woods RT, Brayne C, Clare L. Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people. *PLoS ONE*. 2018;13.
200. McHugh Power J, Tang J, Lawlor B, Kenny RA, Kee F. Mediators of the relationship between social activities and cognitive function among older Irish adults: results from the Irish longitudinal study on ageing. *Aging Mental Health*. 2018;22(1):129–34.
201. Dodich A, Carli G, Cerami C, Iannaccone S, Magnani G, Perani D. Social and cognitive control skills in long-life occupation activities modulate the brain

- reserve in the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Cortex*. 2018;99:311–8.
202. Cancino M, Rehbein Felmer L, Ortiz MS. Cognitive reserve, depression and social support. Analysis of 206 older adults. *Rev Med Chil*. 2018;146(3):315–22.
203. 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.
204. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellvi M, et al. Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Rev Neurol*. 2011 16;52(4):195–201.
205. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIQ): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24(3):218–26.
206. León I, García-García J, Roldán-Tapia L. Estimating cognitive reserve in healthy adults using the cognitive reserve scale. *PLoS ONE*. 2014;9(7).
207. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Bonnín C, Mezquida G, Garriga M, et al. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): Its Validity and Reliability. *J Clin Med*. 2019;8(5):586.
208. Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, Sahakian BJ. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med*. 2006;36(8):1053–64.
209. Lin C, Huang CM, Fan YT, Liu HL, Chen YL, Aizenstein HJ, et al. Cognitive Reserve Moderates Effects of White Matter Hyperintensity on Depressive Symptoms and Cognitive Function in Late-Life Depression. *Front Psychiatry*. 2020;11.
210. Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL, Martin LT, Kubzansky L, Harrington H, et al. Childhood IQ and adult mental disorders: A test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2009;166(1):50–7.
211. Altieri M, Trojano L, Gallo A, Santangelo G. The Relationships Between Cognitive Reserve and Psychological Symptoms: A Cross-Sectional Study in Healthy Individuals. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(4):404–9.
212. Leeson VC, Sharma P, Harrison M, Ron MA, Barnes TRE, 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.

213. Herrero P, Contador I, Stern Y, Fernández-Calvo B, Sánchez A, Ramos F. Influence of cognitive reserve in schizophrenia: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020. 149–59.
214. Cotrena C, Branco LD, Ponsoni A, Shansis FM, Fonseca RP. Cognitive reserve may outperform age, mood and psychiatric comorbidities as a predictor of executive functioning in bipolar disorder and healthy adults. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2021;43(6):611–22.
215. Cotrena C, Damiani Branco L, Ponsoni A, Milman Shansis F, Kochhann R, Paz Fonseca R. The predictive role of daily cognitive stimulation on executive functions in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2017;252:256–61.
216. Tsapekos D, Strawbridge R, Mantingh T, Cella M, Wykes T, Young AH. Role of cognitive reserve in cognitive variability in euthymic individuals with bipolar disorder: Cross-sectional cluster analysis. *BJPsych Open.* 2020;6(6).
217. Lin X, Lu D, Zhu Y, Luo X, Huang Z, Chen W. The effects of cognitive reserve on predicting and moderating the cognitive and psychosocial functioning of patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2020;260:222–31.
218. Martino DJ, Valerio MP, Szmulewicz AG, Strejilevich SA. The effect of premorbid intelligence on neurocognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017;210:226–9.
219. García-Laredo E, Maestú F, Castellanos MA, Molina JD, Pérez-Moreno E. The relationship between educational years and phonemic verbal fluency (PVF) and semantic verbal fluency (SVF) tasks in Spanish patients diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, and psychotic bipolar disorder. *Medicine (United States).* 2015;94(39):1596.
220. Venezia RG, Gorlyn M, Burke AK, Oquendo MA, Mann JJ, Keilp JG. The impact of cognitive reserve on neurocognitive performance in Major Depressive Disorder. *Psychiatry Res.* 2018;270:211–8.
221. Bhalla RK, Butters MA. Cognitive functioning in late-life depression: A growing body of literature suggests a link between depression and cognitive decline. *B.C.Med. J* 2011;53(7):357–60.
222. Donders J, Kim E. Effect of Cognitive Reserve on Children With Traumatic Brain Injury. *J Int Neuropsychol Soc.* 2019;25(4):355–61.
223. Mulder H, Pitchford NJ, Hagger MS, Marlow N. Development of executive function and attention in preterm children: A systematic review. *Dev Neuropsychol.* 2009;34(4):393–421.

224. Conners KK, Epstein JN, Angold A, Klaric J. Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *J Abnorm Child Psychol.* 2003;31(5):555–62.
225. Romine CB, Reynolds CR. A model of the development of frontal lobe functioning: Findings from a meta-analysis. *Appl Neuropsychol.* 2005;190–201.
226. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(21):8174–9.
227. Ranning A, Laursen T, Agerbo E, Thorup A, Hjorthoj C, Jepsen JRM, et al. School performance from primary education in the adolescent offspring of parents with schizophrenia and bipolar disorder- A national, register-based study. *Psychol Med.* 2018;48(12):1993–2000.
228. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Correll CU, Jeppesen P. Clinical characteristics and predictors of outcome of schizophrenia-spectrum psychosis in children and adolescents: A systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Mary Ann Liebert Inc.; 2016;26(5)410–27.
229. Schreiber H, Stolz-Born G, Heinrich H, Kornhuber HH, Born J. Attention, cognition, and motor perseveration in adolescents at genetic risk for schizophrenia and control subjects. *Psychiatry Res.* 1992 ;44(2):125–40.
230. Sharma A, Camilleri N, Grunze H, Barron E, le Couteur J, Close A, et al. Neuropsychological study of IQ scores in offspring of parents with bipolar I disorder. *Cogn Neuropsychiatry.* 2017;22(1):17–27.
231. Jundong J, Kuja-Halkola R, Hultman C, Långström N, D’Onofrio BM, Lichtenstein P. Poor school performance in offspring of patients with schizophrenia: What are the mechanisms? *Psychol Med.* 2012;42(1):111–23.
232. Noguera A, Castro-Fornieles J, Romero S, de la Serna E, Sugranyes G, Sánchez-Gistau V, et al. Attenuated psychotic symptoms in children and adolescent offspring of patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;193:354–8.
233. Morón-Nozaleda MG, Díaz-Caneja CM, Rodríguez-Toscano E, Arango C, Castro-Fornieles J, de la Serna E, et al. A developmental approach to dimensional expression of psychopathology in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(10):1165–75.
234. Rommelse N, Antshel K, Smeets S, Greven C, Hoogeveen L, Faraone S v., et al. High intelligence and the risk of ADHD and other psychopathology. *Br J Psychiatry.* 2017;211(6):359–64.

235. Oliver-Parra A, Dalmau-Bueno A, Ruiz-Muñoz D, García-Altés A. Relationship between parents' mental disorders and socioeconomic status and offspring's psychopathology: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2020;15.
236. Amone-P'Olak K, Burger H, Huisman M, Oldehinkel AJ, Ormel J. Parental psychopathology and socioeconomic position predict adolescent offspring's mental health independently and do not interact: The TRAILS study. *J Epidemiol and Community Health*. 2011;65(1):57–63.
237. Sijtsema JJ, Verboom CE, Penninx BWJH, Verhulst FC, Ormel J. Psychopathology and academic performance, social well-being, and social preference at school: The TRAILS study. *Child Psychiatry and Hum Dev*. 2014;45(3):273–84.
238. Poletti M, Gebhardt E, Kvande MN, Ford J, Raballo A. Motor impairment and developmental psychotic risk: Connecting the dots and narrowing the pathophysiological gap. *Schizophr Bull*. 2019;45(3):503–8.
239. Toppelberg CO, Medrano L, Morgens LP, Nieto-Castañón A. Bilingual Children Referred for Psychiatric Services: Associations of Language Disorders, Language Skills, and Psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(6):712–22.
240. Bukowski WM, Adams R. Peer relationships and psychopathology: Markers, moderators, mediators, mechanisms, and meanings. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2005;34(1):3–10.
241. Hussain S. The Impacts of Parental Schizophrenia on the Psychosocial Well-Being of Offspring: A Systematic Review. In: *Quality of Life - Biopsychosocial Perspectives*. London: IntechOpen; 2020.
242. Tikkanen V, Siira V, Wahlberg KE, Hakko H, Läksy K, Roisko R, et al. Adolescent social functioning in offspring at high risk for schizophrenia spectrum disorders in the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Schizophr Res*. 2020;215:293–9.
243. Bella T, Goldstein T, Axelson D, Obreja M, Monk K, Hickey MB, et al. Psychosocial functioning in offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011;133(1–2):204–11.
244. de la Serna E, Montejo L, Solé B, Castro-Fornieles J, Camprodón-Boadas P, Sugranyes G, et al. Effectiveness of enhancing cognitive reserve in children, adolescents and young adults at genetic risk for psychosis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Rev psiquiatr salud ment*. 2022.

