

**Reserva cognitiva en el trastorno bipolar eutímico: relación con
rendimiento neurocognitivo, funcionamiento y calidad de vida**

*[Cognitive reserve in euthymic bipolar disorder: relation with neurocognitive
performance, functioning and quality of life]*

Autora: Celia Anaya Suárez

Universidad Autónoma de Madrid

Directores:

Jose Luis Ayuso Mateos,

Carla Torrent Font

Francisco Félix Caballero Díaz

Doctorado en Psiquiatría

Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría

Madrid, 2015

Tesis presentada para la obtención del título de doctora con Mención Europea por la
Universidad Autónoma de Madrid

"I compare myself with my former self, not with others. Not only that, I tend to compare my current self with the best I have been (...)"

Kay Redfield Jamison, *An Unquiet Mind:
A Memoir of Moods and Madness*

ÍNDICE

PREFACIO.....	9
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 EL TRASTORNO BIPOLAR	13
1.1.1 Funciones cognitivas en el trastorno bipolar	16
1.1.2 Funcionamiento en el trastorno bipolar	22
1.1.3 Calidad de vida en el trastorno bipolar	24
1.2 LA RESERVA COGNITIVA	25
1.2.1 Definición y modelos	25
1.2.2 Medidas de la reserva cognitiva.....	34
1.2.3 La validez del concepto de reserva cognitiva.....	36
1.2.4 La reserva cognitiva en los trastornos mentales.....	38
1.3 CONCLUSIONES	39
2. OBJETIVOS e HIPÓTESIS.....	41
2.1 OBJETIVOS	41
2.2 HIPÓTESIS	42
3.MÉTODO.....	43
3.1 MUESTRA.....	43
3.2 PROCEDIMIENTO.....	44
3.2.1 Datos sociodemográficos y clínicos.....	45
3.2.2 Evaluación de la Reserva Cognitiva	45
3.2.3 Evaluación neuropsicológica	47
3.2.4 Evaluación del funcionamiento	52
3.2.5 Evaluación de la calidad de vida.....	53
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	55
3.3.1 Validez de constructo de reserva cognitiva	57
3.3.2 Reserva cognitiva y su relación con el rendimiento cognitivo, el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida	63
3.3.3 Comparación entre BP-I y BP-II	66

4. RESULTADOS	67
4.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA	67
4.2 VALIDEZ DE CONSTRUCTO DE RESERVA COGNITIVA	71
4.3 RESERVA COGNITIVA Y FUNCIONES COGNITIVAS	75
4.4 RESERVA COGNITIVA Y FUNCIONAMIENTO	80
4.5 RESERVA COGNITIVA Y CALIDAD DE VIDA.....	85
4.6 COMPARACIÓN DE PUNTUACIONES ENTRE TRASTORNO BIPOLAR I Y TRASTORNO BIPOLAR II.....	88
5. DISCUSIÓN.....	91
5.1 LIMITACIONES	91
5.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	94
5.2.1 Resultados sobre validez de constructo de reserva cognitiva	94
5.2.2 Resultados de la relación de reserva con dominios cognitivos.....	96
5.2.3 Resultados de la relación de reserva con funcionamiento	98
5.2.4 Resultados de la relación de reserva cognitiva con calidad de vida	101
5.2.5 Resultados de la comparación de paciente BP-I y BP-II	103
5.3 LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	105
5.4 CONSIDERACIONES FINALES.....	107
6. CONCLUSIONES	108
6.1 CONCLUSIONS	109
7. REFERENCIAS.....	110
8. ANEXOS	133
ANEXO 1: Criterios de trastorno bipolar según el DSM-IV-TR.....	133
ANEXO 2: Batería neuropsicológica.	139
ANEXO 3: Prueba de Vocabulario del WAIS-III para estimar CI premórbido.	140
ANEXO 4: Escala PRESCA-2 de Prestigio Profesional.....	142
ANEXO 5: Escala Breve del Funcionamiento.	154
ANEXO 6: Cuestionario de Salud SF-36..	155

Índice de siglas

BRC: Capacidad de reserva cerebral

BP-I : trastorno bipolar tipo I

BP-II: trastorno bipolar tipo II

CVCLT: Test de Aprendizaje Verbal de California

DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición revisada.

DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición.

FAST: Escala Breve del Funcionamiento

HAM-D: Escala para la Evaluación de la Depresión de Hamilton

OMS: Organización Mundial de la Salud

SCWT: Test de Colores y Palabras de Stroop

YMRS: Escala para la Evaluación de la Manía de Young

WCST: Test de Tarjetas de Wisconsin

Índice de Tablas

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de la muestra.

Tabla 2. Datos normativos de la muestra en las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas empleadas para generar las puntuaciones globales en los dominios cognitivos incluidos en el estudio.

Tabla 3: Datos normativos en las variables de reserva cognitiva, CI premórbido, años de educación, dominios cognitivos, funcionamiento psicosocial y calidad de vida percibida.

Tabla 4. Coeficientes estandarizados del análisis factorial confirmatorio de tres factores de las variables memoria verbal, atención y función ejecutiva.

Tabla 5. Estadísticos de bondad de ajuste para modelos de ecuaciones estructurales de evaluación de la validez de constructo de reserva cognitiva. Coeficientes estandarizados de las variables proxy en el constructo de reserva cognitiva.

Tabla 6. Coeficientes estandarizados de las componentes de reserva cognitiva en los diferentes constructos.

Tabla 7. Coeficientes de correlación (IC 95%) entre reserva cognitiva y los seis dominios cognitivos.

Tabla 8. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de atención.

Tabla 9. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de memoria de trabajo.

Tabla 10. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de velocidad de procesamiento.

Tabla 11. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de memoria verbal.

Tabla 12. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de memoria visual.

Tabla 13. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de función ejecutiva.

Tabla 14. Tamaño del efecto (Coeficiente Beta) asociado a la relación entre las variables proxy de reserva cognitiva y los diferentes dominios cognitivos.

Tabla 15. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de autonomía de la FAST.

Tabla 16. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de funcionamiento laboral de la FAST.

Tabla 17. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de funcionamiento cognitivo de la FAST.

Tabla 18. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de finanzas de la FAST.

Tabla 19. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de relaciones interpersonales de la FAST.

Tabla 20. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de ocio de la FAST.

Tabla 21. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con la puntuación global de funcionamiento en la FAST.

Tabla 22. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el Componente Sumario Físico del SF-36.

Tabla 23. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva el Componente Sumario Mental del SF-36.

Tabla 24. Tamaño del efecto (coeficiente beta) asociado a la relación entre las variables proxy de reserva cognitiva y los componentes físico y mental del SF-36.

Tabla 25. Comparación de puntuaciones en variables sociodemográficas, clínicas y de reserva cognitiva entre trastorno bipolar I y trastorno bipolar II.

Tabla 26. Comparación de puntuaciones en dominios cognitivos entre trastorno bipolar I y trastorno bipolar II.

Tabla 27. Comparación de puntuaciones en puntuaciones de funcionamiento entre trastorno bipolar I y trastorno bipolar II.

Tabla 28. Comparación de puntuaciones en calidad de vida entre trastorno bipolar I y trastorno bipolar II.

Índice de Figuras

Figura 1. Representación gráfica del trastorno bipolar tipo I, caracterizado por al menos un episodio maníaco que puede alternarse, o no, con episodios de tipo depresivo.

Figura 2. Representación gráfica del trastorno bipolar tipo II, caracterizado por episodios de tipo hipomaníaco que se alternan con episodios depresivos.

Figura 3. Los tres modelos de reserva cognitiva propuestos por Barnett, Salmond, Jones y Sahakian. (a) Modelo de daño cerebral grave: la reserva cognitiva es mediadora entre el daño y los síntomas clínicos, independientemente de la gravedad de la patología. (b) Alzheimer: factores ambientales y vitales como la educación pueden mediar entre el riesgo de enfermedad y el nivel de reserva cognitiva. (c) Esquizofrenia: a la vez que influir en la expresión de síntomas, la reserva cognitiva puede estar limitada por el neurodesarrollo de la patología (extraído y adaptado de Barnett et. al. 2006).

Figura 4. Modelo unifactorial de reserva, que incluye reserva cerebral y reserva cognitiva dentro de un solo factor (extraído y adaptado de Satz et al. 2010).

Figura 5. Modelo de dos factores, separando los constructos de reserva cognitiva y reserva cerebral (extraído y adaptado de Satz et al. 2011).

Figura 6. Modelo de cuatro factores, formado por factores secundarios extraídos del constructo de reserva cognitiva (extraído y adaptado de Satz et al. 2011).

Figura 7. Modelo B de cuatro factores para obtención de evidencias respecto a la validez discriminante del constructo de reserva cognitiva. Las flechas dobles indican las correlaciones entre los constructos. Las variables indicadoras de cada constructo están representadas por los rectángulos. Las flechas simples indican las variables con cargas factoriales en cada uno de los factores. Las variables representadas por e_i , $i = 1, \dots, 15$, corresponden a la varianza del error asociado a cada variable.

Figura 8. Modelo C para la validez convergente y discriminante de reserva cognitiva. Las flechas simples indican las cargas permitidas en este modelo. Las variables indicadoras están representadas por los rectángulos. Las variables representadas por e_i , $i = 1, \dots, 15$, corresponden a la varianza del error asociado a cada variable.

Figura 9. Diagramas de dispersión correspondientes a las relaciones entre reserva cognitiva y cada dominio cognitivo.

PREFACIO

El trastorno bipolar es un trastorno mental sobre el que se ha investigado ampliamente en los últimos años, pero que, a pesar de ello, sigue generando dudas, debates y diferencias de opinión entre los expertos. Tanto es así que incluso en los últimos años se ha replanteado su clasificación en la salud mental y en la recientemente publicada última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) se han incluido cambios para su diagnóstico en sus diferentes presentaciones, y en la próxima Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11) se incluirá el trastorno bipolar II, que hasta ahora no se reconocía en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Existe mucha literatura sobre cómo afecta el trastorno bipolar a las personas que lo padecen, pero sobre todo centrada en lo 'llamativo' del trastorno bipolar, como son los episodios maníacos, hipomaníacos o depresivos, que lo caracterizan. Sin embargo, queda camino por recorrer en el campo del paciente eutímico, el que no se encuentra en un episodio agudo, pero sigue padeciendo el trastorno bipolar y sus consecuencias. Hace algunos años se daba por supuesto que las personas con trastorno bipolar se recuperaban completamente en los periodos que permanecían en eutimia. Hoy, gracias a la investigación, es sabido que no es así, y que los pacientes no-agudos siguen padeciendo déficits en facetas básicas de su día a día, principalmente en su funcionamiento tanto cognitivo como psicosocial, y en su calidad de vida general. Pero, ¿afecta por igual el trastorno bipolar a todo el que lo padece?. La respuesta es clara para cualquier profesional de la salud mental que haya estado en contacto con pacientes que sufren trastorno bipolar. Aparte de que la gravedad del propio trastorno no sea la misma en cada persona, la realidad es que las diferencias individuales son muy amplias en los pacientes que se mantienen en remisión. A qué pueden deberse estas diferencias es una pregunta que ha llamado la atención de muchos investigadores del trastorno bipolar en los últimos tiempos. El trabajo de esta tesis se enmarca dentro de este ámbito de estudio, intentando llamar la atención sobre un constructo, la reserva cognitiva, que se ha mostrado importante como factor protector en otros trastornos mentales que cursan con deterioros cognitivos y funcionales, pero

al que hasta ahora no se había tenido especialmente en cuenta en el contexto del trastorno bipolar. Este trabajo pretende ser un primer acercamiento al posible papel de la reserva cognitiva en un trastorno mental grave y complejo como es el trastorno bipolar, sabiendo que se trata sólo del inicio de un campo de investigación a desarrollar pero esperando generar, si no respuestas absolutas, sí nuevas preguntas que permitan un avance del conocimiento sobre un trastorno que afecta tan profundamente la vida de las personas que lo padecen.

RESUMEN

La reserva cognitiva es un concepto que surge tras observarse que no parece existir una relación directa entre el grado de daño cerebral de una persona y sus manifestaciones clínicas, y se hipotetizó como un factor protector para algunos síntomas. Este trabajo tiene como objetivo explorar la asociación entre la reserva cognitiva y las principales áreas de afectación del trastorno bipolar: el rendimiento cognitivo, el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida percibida.

Una muestra de 224 pacientes bipolares fue evaluada con una batería neuropsicológica que incluyó pruebas de atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria verbal y visual y función ejecutiva. El funcionamiento se evaluó con la Escala Breve del Funcionamiento (FAST) y la calidad de vida con el Cuestionario de Salud SF-36. La reserva cognitiva se midió a través de las variables proxy más utilizadas en la investigación previa: cociente intelectual premórbido, nivel educativo y logro ocupacional. El constructo de reserva cognitiva se exploró utilizando modelos de ecuaciones estructurales. Se utilizaron análisis de regresión múltiple para estudiar las relaciones entre reserva cognitiva, rendimiento cognitivo, funcionamiento psicosocial y calidad de vida. Se realizaron también comparaciones entre las principales variables del estudio entre trastorno bipolar tipo I y tipo II, para lo que se utilizaron pruebas T.

La reserva cognitiva parece representar un constructo que se puede operativizar a través de las variables proxy utilizadas en este estudio. Una reserva cognitiva más alta estuvo relacionada con mejor rendimiento cognitivo ($p < 0.001$ en todos los dominios excepto atención, con $p < 0.05$), autonomía, funcionamiento laboral, ocio y funcionamiento global. En el caso de la calidad de vida, la reserva estuvo asociada de forma positiva con el componente físico del SF-36 y negativamente con el componente mental. No se encontraron diferencias significativas entre BP-I y BP-II en ninguna de las principales variables de estudio.

El concepto de reserva cognitiva puede tener un papel importante en el curso y el pronóstico de los pacientes bipolares, y debería ser considerado tanto en el ámbito clínico como en el de la investigación relacionada con el trastorno bipolar, incluso a nivel de tratamiento con intervenciones para la mejora de la reserva cognitiva. Es necesario realizar estudios para establecer una medida consensuada y válida para la reserva cognitiva, así como para clarificar la relación entre la reserva y las áreas de afectación principales en el trastorno bipolar para sacar todo el provecho de este concepto en el ámbito del trastorno.

ABSTRACT

Cognitive reserve is a concept that emerged from the repeated observation that there does not appear to be a direct relationship between the degree of brain damage and its clinical manifestation, and was postulated as a protective factor for some clinical symptoms. The present study aims to explore the association between cognitive reserve and the main outcomes in euthymic bipolar disorder: cognitive functions, psychosocial functioning and perceived quality of life.

A sample of 224 euthymic bipolar patients was assessed with a neuropsychological battery including attention, processing speed, working memory, verbal and visual memory and executive function tests. Functioning was assessed with the Functioning Assessment Short Test (FAST) and perceived quality of life with the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Cognitive reserve was calculated through the three main proxies used in previous research: estimated premorbid Intelligent Quotient (IQ), educational level and occupational attainment. Construct validity of cognitive reserve was explored through structural equation modelling. Relationships between cognitive reserve and cognitive functions, functioning and quality of life were assessed by means of multiple linear regression models. Comparison between bipolar I (BP-I) and bipolar II (BP-II) patients was performed using T tests.

Cognitive reserve appears to be a latent construct which might be operationalized as the combined measure used in this study. Higher cognitive reserve is associated with better cognitive performance ($p < 0.001$ in all cognitive domains but attention, with a $p < 0.05$), functioning areas of autonomy ($p < 0.001$), occupational functioning, leisure (both with $p < 0.05$) and global psychosocial functioning ($p < 0.01$). For quality of life, cognitive reserve is positively associated with the Physical Component of the SF-36 ($p < 0.05$) but negatively associated with the Mental Component ($p < 0.01$). IQ seems to be the cognitive reserve proxy variable more related to cognitive performance. No differences between BP-I and BP-II in the main variables of the study were found.

The concept of cognitive reserve may play an important role in the course and prognosis of bipolar patients and it should be considered in both clinical and research settings related to bipolar disorder, even considering interventions that might include improvements of cognitive reserve. Further studies are needed to establish a valid and consensual measure for cognitive reserve and to clarify relationship between cognitive reserve and bipolar disorder outcomes in order to take the highest advantage of the concept in this mental condition.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EL TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar es una patología psiquiátrica de tipo afectivo que se caracteriza generalmente por la alternancia de episodios de estado de ánimo exageradamente alto y expansivo (episodios maníacos/hipomaníacos) con episodios de estado de ánimo muy bajo (episodios depresivos). Los episodios maníacos se definen como cuadros de exaltación del estado de ánimo que pueden acompañarse de síntomas tales como irritabilidad, disminución de la necesidad de sueño, aumento de energía, fuga de ideas, presión del habla, ideas de grandiosidad o implicación en actividades potencialmente peligrosas para el sujeto. Los episodios depresivos, por el contrario, se caracterizan por un estado de ánimo muy bajo, acompañado de tristeza, desesperanza, sensación de vacío, pérdida de interés, anhedonia o incapacidad para sentir placer, cambios en los patrones de sueño, retardo o agitación psicomotora. Los episodios hipomaníacos, por su parte, se consideran como episodios en los que existen síntomas de tipo maníaco pero menos acentuados, que no causan tanta disrupción en la vida del paciente.

Según la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSM-5 (1), se pueden diagnosticar diferentes tipos de trastorno bipolar según sus características. Así, el trastorno bipolar tipo I (BP-I) se caracteriza por la presencia de al menos un episodio maníaco, con o sin presencia de episodios depresivos (Figura 1), mientras que el trastorno bipolar tipo II (BP-II) cursaría con episodios de tipo hipomaníaco y episodios depresivos mayores (Figura 2).

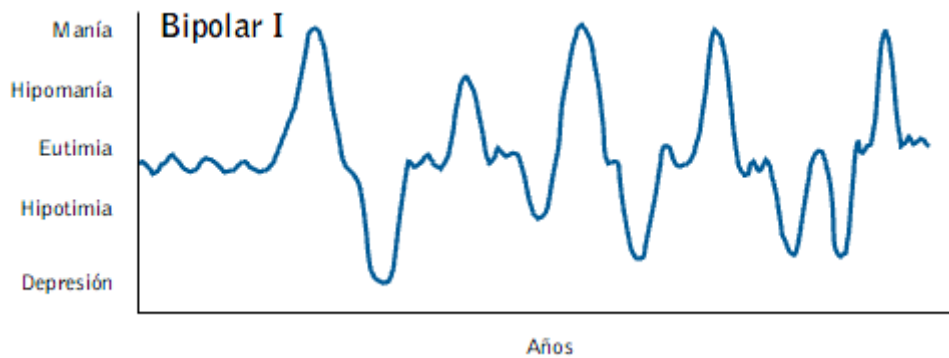


Figura 1: Representación gráfica del trastorno bipolar tipo I, caracterizado por al menos un episodio maníaco que puede alternarse, o no, con episodios de tipo depresivo.

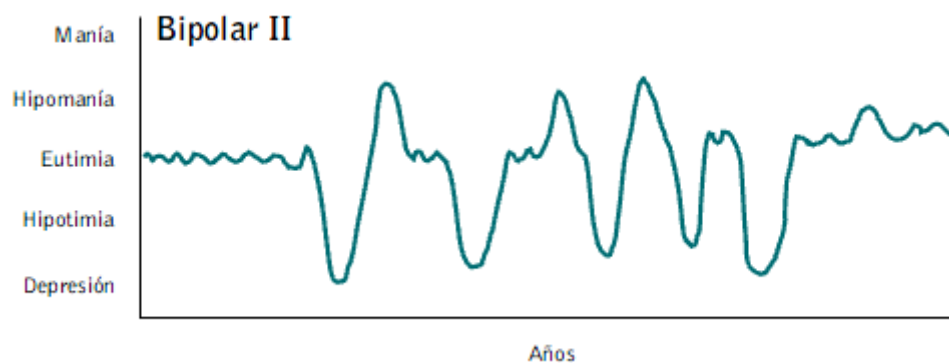


Figura 2: Representación gráfica del trastorno bipolar tipo II, caracterizado por episodios de tipo hipomaníaco que se alternan con episodios depresivos.

En el DSM-5 se han introducido algunos cambios con respecto al diagnóstico del trastorno bipolar. Los más relevantes son que, por un lado, se han sacado los trastornos bipolares de la antigua categoría general del DSM-IV-TR, la 4ª versión revisada del manual diagnóstico (2), 'Trastornos afectivos' para clasificarlos en un apartado específico para trastornos bipolares. Por otro lado, se han eliminado los episodios mixtos -caracterizados por contener síntomas tanto de manía como de

depresión- como un tipo de episodios con entidad propia como se venían conceptualizando en las anteriores versiones de la clasificación, para pasar a incluir las 'características mixtas' como un posible especificador de episodios maníacos, hipomaníacos o depresivos. También se ha puesto más énfasis en los cambios de actividad y energía que ocurren en los episodios maníacos e hipomaníacos, que se han añadido al criterio de elevación del estado del ánimo para tratar de mejorar la especificidad al elevarse así el umbral de diagnóstico, y de facilitar la detección temprana en contextos clínicos (3-6).

La edad de inicio del trastorno bipolar suele situarse en los primeros años de la edad adulta, con una media de 25 años, siendo más temprana en la aparición de BP-I que de BP-II (7, 8). Numerosos autores han sugerido la posibilidad de la existencia de tres subgrupos diferenciados por la edad de inicio del trastorno, de modo que cada uno tendría unas características específicas de evolución y pronóstico. Así, han establecido un trastorno de inicio temprano, intermedio y tardío alrededor de los 17-18, 25-27 y 40-44 años de edad respectivamente (9-13).

Según un estudio a nivel mundial llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Encuesta Mundial de la Salud Mental, las prevalencias a lo largo de la vida del trastorno se sitúan en torno a un 0.6 % para BP-I, un 0.4 % para BP-II, un 1.4 % para síntomas subclínicos de tipo bipolar y un 2.4 % para trastornos incluidos en el espectro bipolar, con una prevalencia por año de 0.4% para BP-I, 0.3 % para BP-II, 0.8 % para síntomas bipolares subclínicos y un 1.5% para trastornos del espectro bipolar (14). Una revisión de la literatura sobre la epidemiología del trastorno bipolar en Europa, en cambio, arrojó valores algo más altos, con hasta un 1.1%, de prevalencia anual del trastorno bipolar, una prevalencia a lo largo de la vida de 1.5-2%, y hasta un 6% cuando se contemplaba todo el espectro bipolar y no únicamente las formas clínicas (15).

1.1.1 Funciones cognitivas en el trastorno bipolar

Clásicamente se asumía que las funciones cognitivas de los pacientes bipolares se veían únicamente alteradas durante los episodios agudos del trastorno, principalmente en atención, memoria, función ejecutiva y velocidad psicomotora (16-18), pero en las dos últimas décadas se ha encontrado una amplia evidencia de que también en los periodos de eutimia existen disfunciones neurocognitivas en los pacientes afectados por trastorno bipolar (19-23). Es tal la importancia de los déficits cognitivos en el trastorno bipolar que actualmente la investigación se está centrando en la posibilidad de que estén presentes en los individuos antes de desarrollar el trastorno, e incluso que puedan considerarse marcadores de rasgo de o endofenotipos cognitivos de la bipolaridad (24-28), esto es, marcadores directamente asociados a una vulnerabilidad genética subyacente al trastorno (29).

1.1.1.1 Atención

La atención es un proceso cognitivo básico y necesario para que funcionen correctamente el resto de funciones cognitivas. Existen evidencias claras de que la atención está afectada en las fases agudas del trastorno bipolar. Utilizando tareas atencionales como el Continuous Performance Test de Conners, CPT-II (30), se ha encontrado que los pacientes en fase de manía cometen más errores y presentan déficits de vigilancia (31, 32), e incluso se ha planteado el déficit en atención sostenida como posiblemente el mejor indicador de un perfil cognitivo en fase aguda de manía (33). También hay evidencias a favor de la existencia de un déficit atencional en fases depresivas (34, 35), aunque podría ser de menor gravedad que en episodios de manía (36). Además de la atención sostenida, también se han observado déficits en atención selectiva en pacientes bipolares (37). Un estudio longitudinal reciente (38) realizado con una muestra de 189 pacientes bipolares seguidos durante dos años, encontró que la atención dividida variaba sustancialmente en cada paciente a lo largo del tiempo. Sus resultados mostraron que los síntomas hipomaníacos subclínicos tenían un efecto

positivo en la atención dividida frente a los síntomas maníacos moderados o graves, que presentaban un efecto claramente negativo, mientras que no encontraron asociaciones entre síntomas depresivos y atención dividida.

En el caso del trastorno bipolar eutímico, la atención se considera uno de los deterioros cognitivos más contrastados. Existe una amplia muestra de literatura a favor de un déficit atencional que se mantiene durante las épocas de remisión del trastorno (18, 39-42), pero cuyas características podrían tener una variabilidad intraindividual de acuerdo a la sintomatología afectiva predominante en el sujeto (43). Otros estudios han hallado que los déficits atencionales eran independientes de los síntomas maníacos o depresivos, concluyendo que podrían considerarse un rasgo endofenotípico del trastorno bipolar (16, 44). En menor medida, también existen algunos estudios que encuentran diferencias poco o nada significativas en medidas de atención entre pacientes bipolares en remisión y controles sanos (20, 45, 46). Con el fin de explorar el déficit de atención como posible rasgo endofenotípico del trastorno bipolar, se han llevado a cabo estudios en familiares, que han obtenido resultados contradictorios. Mientras que existe investigación que apoya la existencia de afectación atencional en familiares sanos de primer grado de pacientes bipolares (25, 47-49), otros estudios hallaron déficits atencionales en los pacientes, pero no en familiares de primer grado (39, 50), lo que no apoyaría la hipótesis de la atención como marcador endofenotípico del trastorno bipolar.

1.1.1.2 Memoria de trabajo

La memoria de trabajo es un proceso cognitivo que almacena información de forma limitada y temporal, y se encarga de su procesamiento y manipulación. Esa información almacenada y procesada por la memoria de trabajo es la requerida después para llevar a cabo tareas cognitivas complejas como aprendizaje, razonamiento o comprensión, lo que la convierte en una función esencial.

Los déficits en memoria de trabajo en trastorno bipolar son uno de los problemas cognitivos encontrados más frecuentemente en este trastorno, no sólo en

fases agudas de la enfermedad (51, 52), sino también en periodos de eutimia (53-55). En una revisión sistemática reciente, se ha establecido el déficit en memoria de trabajo como la afectación más consistentemente encontrada en pacientes en remisión tras un primer episodio de tipo maníaco (56). Los estudios en familiares han aportado resultados menos claros. Así, mientras hay estudios que encuentran que la memoria de trabajo está afectada en familiares sanos de primer grado (57, 58), otros estudios no hallan evidencias de esa relación (49, 59, 60).

Estudios de neuroimagen han encontrado datos a favor de la existencia de diferencias en la activación cerebral en pacientes bipolares con respecto a controles sanos en tareas que requieren memoria de trabajo, aunque con resultados contradictorios. Así, mientras hay investigación que ha encontrado que en pacientes bipolares existe una activación atenuada en los circuitos cerebrales implicados en la memoria de trabajo, en regiones como las prefrontales (61-63), otros estudios han hallado patrones de hiperactivación cerebral (64, 65), incluso en familiares de pacientes bipolares con respecto a un grupo control (66) o patrones complejos de hiperactivación/hipoactivación anormales en pacientes bipolares y familiares (67). Frangou *et al.* (68), por el contrario, no encontraron diferencias significativas en la activación cerebral entre bipolares y controles al enfrentarse a un tarea de memoria de trabajo.

La amplia evidencia a favor de un déficit de memoria de trabajo en los pacientes bipolares independientemente de la sintomatología afectiva predominante o permanecer en remisión, ha hecho que la afectación de este proceso cognitivo se postule como un marcador de rasgo o endofenotipo para el trastorno bipolar

1.1.1.3 Velocidad de procesamiento

La velocidad de procesamiento es un proceso cognitivo que implica la habilidad de procesar la información de forma automática y ser capaz de utilizar los recursos cognitivos para responder de forma eficiente y rápida a los requerimientos de una tarea sin utilizar un pensamiento intencional.

La velocidad de procesamiento es otro de los dominios cognitivos en lo que se ha encontrado afectación significativa en el trastorno bipolar eutímico (20, 21). Existen múltiples evidencias en la investigación a favor de la existencia de este deterioro. Así, en un metaanálisis reciente (54), se ha objetivado que la velocidad de procesamiento está entre las funciones cognitivas más deterioradas en el trastorno bipolar. En un estudio de Mur *et al.* (69), siguieron a una muestra de 33 pacientes bipolares durante dos años, encontrando que la velocidad de procesamiento era uno de los déficits que más se mantenía en el tiempo y además parecía estar asociado a una peor adaptación al puesto de trabajo. También hay estudios que aportan evidencias de que se trata de un área deficitaria no limitada al ámbito occidental, encontrándose por ejemplo datos a favor de su afectación significativa en una muestra de población malasia (70) y de población mexicana (58).

Con respecto a la posibilidad de que la afectación de la velocidad de procesamiento se pueda incluir en un perfil endofenotípico del trastorno, los datos no son concluyentes. Un metaanálisis de Bora *et al.* (25) encontró evidencias de que existía un déficit de este área cognitiva en los pacientes bipolares, pero no así en sus familiares de primer grado. Sin embargo, un estudio realizado con una muestra de 709 pacientes bipolares y familiares, encontró una clara afectación de la velocidad de procesamiento tanto en unos como en otros (58), un resultado en línea con lo encontrado en otros estudios (71).

1.1.1.4 Memoria verbal

La memoria verbal es la capacidad de retener información que se presenta de forma verbal. En una revisión de Quarishi y Frangou (18) sobre los déficits neuropsicológicos del trastorno bipolar, se establece la memoria verbal como uno de los dominios cognitivos que sufre un mayor deterioro, incluso en fases eutímicas del trastorno. Así, existen múltiples estudios que han encontrado diferencias entre pacientes bipolares con respecto a muestras de personas sanas, tanto en períodos activos del trastorno como en remisión (35, 41, 72). Diferentes metaanálisis apoyan también estos datos. El realizado por Robinson *et al.* (20) halló que, en el trastorno

bipolar eutímico, el déficit en memoria verbal era el que contaba con un tamaño del efecto mayor dentro del perfil de afectación cognitiva bipolar. Un resultado similar se encontró en otro metaanálisis de Kurt y Gerraty (73), que incluyó un total de 42 estudios y 1197 pacientes, así como en un metaanálisis reciente con muestra de 2876 pacientes bipolares, en el que se concluyó que las tareas de recuerdo verbal de listas de palabras eran una medida robusta de afectación cognitiva en bipolares, incluso después de controlar por edad, género y CI (74). Bearden *et al.* (75), por su parte, encuentran también un deterioro en recuerdo inmediato y demorado en sujetos bipolares, pero lo identifican como problemas de codificación verbal y no con déficit de almacenamiento de información, ya que los pacientes de su muestra no experimentaban un olvido rápido de las palabras una vez aprendidas.

En una revisión sistemática sobre los posibles endofenotipos para el trastorno bipolar, se concluyó que la memoria verbal era el dominio cognitivo con más posibilidades de ser un marcador de rasgo del trastorno (24). Esta conclusión encuentra apoyo en los datos obtenidos por los estudios realizados con familiares sanos de pacientes bipolares. Así, existen dos metaanálisis que han encontrado que la memoria verbal parece estar afectada tanto en pacientes como en familiares sanos de primer grado (25, 76).

1.1.1.5 Memoria visual

La memoria visual es la capacidad de retener información que llega a través del sentido de la vista. Los datos sobre la afectación de este dominio cognitivo son más heterogéneos que los encontrados para otras áreas. En su revisión sobre los problemas neuropsicológicos asociados al trastorno bipolar, Quarishi y Frangou (18) señalan que algunos pacientes bipolares en remisión sí presentan afectación, pero principalmente dependiendo de las tareas empleadas para evaluarla. Así, mientras que hay autores que sí encuentran déficits en memoria visual de los pacientes bipolares con respecto a un grupo control (77-79), en otros estudios no se han hallado diferencias significativas (52, 72, 80). Deckersbah *et al.* (81), por su parte, estudian la memoria visual en una muestra de pacientes bipolares tipo I en eutimia con la Figura de Rey, y concluyen que

los problemas en esta prueba se deben más a un uso pobre de estrategias de organización, pero que no parecen reflejar déficits en la retención de información. Sin embargo, el metaanálisis de Kurt y Gerraty (73) indicó un tamaño del efecto grande para la memoria visual en la afectación cognitiva del trastorno bipolar.

En cuanto a la posible naturaleza endofenotípica de la memoria visual en el trastorno bipolar, los datos también son contradictorios. Mientras que los metaanálisis de Bora *et al.* (25) y Arts *et al.* (76) encuentra afectación en los pacientes, pero no así en sus familiares de primer grado, otros estudios sí hallan un déficit de memoria visual en los familiares (82).

1.1.1.6 Función ejecutiva

La función ejecutiva es un dominio cognitivo complejo que engloba diferentes habilidades cognitivas que permiten la anticipación y establecimiento de metas, la toma de decisiones, la formación de planes, el inicio de las actividades, la autorregulación de las tareas y la capacidad de llevarlas a cabo de forma eficiente.

Junto con la memoria de trabajo y la atención, la afectación de la función ejecutiva es una de las que más soporte encuentra en la literatura sobre los déficits cognitivos en el trastorno bipolar (19-21). Controlando por posibles variables confusoras, un metaanálisis reciente (83) encontró déficits importantes específicamente en flexibilidad cognitiva en pacientes bipolares tras un primer episodio. Un estudio de Mur *et al.* (84) encontró déficits en función ejecutiva que eran independientes de la severidad del trastorno o los efectos de la medicación.

En la revisión de Quarishi y Frangou (18), por otra parte, se considera que no todos los pacientes bipolares eutímicos sufren de afectación de la función ejecutiva. Estos resultados están en la línea de un estudio de Atshuler *et al.* (72), en el que compararon pacientes bipolares eutímicos con esquizofrénicos y personas sanas, encontrando que los bipolares se diferenciaban de los sanos en función ejecutiva, pero que, dentro de la muestra, había un grupo con la función ejecutiva relativamente conservada y otro subgrupo con un deterioro manifiesto.

La función ejecutiva es el área cognitiva cuyo déficit cuenta con mayor apoyo empírico para ser considerado un rasgo endofenotípico del trastorno bipolar. Así, diferentes estudios (45, 85) y varios metaanálisis (25, 76) han encontrado que existe afectación de la función ejecutiva no sólo en pacientes bipolares sino también en familiares sanos de primer grado.

1.1.1.7. Consideraciones sobre el perfil neurocognitivo del trastorno bipolar

En resumen, la evidencia a favor de la existencia de un perfil neurocognitivo afectado independiente de los síntomas agudos de la enfermedad parece estar cada vez más clara, y apoyada por diversos metaanálisis realizados en los últimos años intentando aunar la investigación realizada sobre las funciones cognitivas en el trastorno bipolar. Aún no está claro el patrón concreto de déficits y su magnitud en el paciente bipolar eutímico, pero sí podemos asumir que sufre una afectación más o menos generalizada de diferentes funciones cognitivas.

Además, el hecho de que se haya demostrado que las intervenciones de tipo cognitivo mejoran el funcionamiento general de los pacientes con trastornos del espectro bipolar (86, 87) pone de manifiesto la importancia de los déficits neuropsicológicos en la evolución, el pronóstico y el manejo clínico de este tipo de trastornos mentales.

1.1.2 Funcionamiento en el trastorno bipolar

A pesar de considerarse un trastorno mental grave, clásicamente se ha asumido que los déficits funcionales que provoca el trastorno bipolar son mucho menores de los que provocan otros trastornos como la esquizofrenia (88), y que éstos desaparecían una vez pasado el episodio agudo. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto en la investigación posterior que la recuperación funcional no ocurre de forma paralela a la

recuperación sintomática. Un estudio de Tohen et al. (89) en el que se siguió a pacientes durante dos o cuatro años tras sufrir un primer episodio maníaco o mixto, puso de manifiesto que después de ese tiempo años, prácticamente un 100% se habían recuperado a nivel sindrómico, pero sólo el 43% de ellos cumplía criterios de recuperación funcional. Así, muchos estudios han revelado que una mayoría de personas con trastorno bipolar sufren déficits a nivel funcional incluso en periodos de remisión, principalmente en el área ocupacional, la capacidad de vivir de forma independiente, las relaciones interpersonales y familiares y la vida social (90-94). Ya en 1990 la Organización Mundial de la Salud incluyó los trastornos bipolares como la sexta causa de discapacidad en el mundo (95), lo que subraya la importancia del deterioro funcional que lleva asociado este tipo de trastornos afectivos.

Se han encontrado diferentes variables asociadas al funcionamiento psicosocial de los pacientes con trastorno bipolar, como la edad, la duración del trastorno, el diagnóstico, o el número de hospitalizaciones (96). Una de las variables relacionadas con el funcionamiento que cuenta con evidencia más firme y consistente es la sintomatología depresiva subclínica, que parece afectar negativamente a la capacidad de los sujetos de lograr una recuperación funcional (96-102). Según un estudio de Atsuler et al. (103), los pacientes bipolares con síntomas depresivos subsindrómicos presentan un deterioro de 3 a 6 veces mayor en áreas como el trabajo, las tareas domésticas y las relaciones interpersonales con respecto a los que no sufren este tipo de sintomatología subclínica.

La literatura refleja también la existencia de una asociación del rendimiento cognitivo y el funcionamiento psicosocial, por la que los sujetos bipolares con un deterioro mayor a nivel cognitivo presentarían mayores problemas funcionales (54, 104-107). En estudios recientes se ha puesto en evidencia que es la memoria verbal el dominio cognitivo que guarda mayor relación con el funcionamiento (98, 100, 101, 105, 108).

1.1.3 Calidad de vida en el trastorno bipolar

La OMS define la calidad de vida como "la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto que está influido por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con su entorno" (109). En el ámbito de la salud general y mental, a partir de ésta y otras definiciones de calidad de vida, se creó el término específico de 'calidad de vida relacionada con la salud', que sería el aspecto de la calidad de vida que se refiere específicamente a la salud de la persona y que se utiliza para designar los resultados concretos de la evaluación clínica y la toma de decisiones terapéuticas (110). Se suele tratar, además, de una medida subjetiva especialmente útil para que el paciente pueda expresar qué funciona mejor o peor en su día a día, así como las áreas que pueden estar ejerciendo un impacto negativo en su calidad de vida (111).

La calidad de vida relacionada con la salud es una variable sobre la que se ha estudiado ampliamente en relación al trastorno bipolar. La literatura evidencia que existe un marcado deterioro de la calidad de vida en los pacientes bipolares, incluso en estado eutímico (112-116). Una de las variables que cuenta con más evidencia sobre su efecto en la calidad de vida en pacientes bipolares son los síntomas depresivos y subdepresivos (117-119).

En un artículo de 2012, Murray y Michalak (120) reflexionan sobre la importancia del concepto de calidad de vida en el trastorno bipolar, indicando que sería necesario establecer un constructo propio basado en las características específicas del trastorno. Así, señalan la importancia de la medida adecuada de calidad de vida como un objetivo clínico que podría ser de gran utilidad en el tratamiento del trastorno bipolar, en la línea de otros autores que han propuesto las medidas de calidad de vida como un marcador importante de recuperación que debería incluirse en los tratamientos del trastorno (121, 122).

1.2 LA RESERVA COGNITIVA

1.2.1 Definición y modelos

El concepto de reserva cognitiva surge como constructo para dar respuesta a la observación recurrente de que el grado de daño cerebral que soporta una persona no siempre se corresponde con la manifestación clínica o los déficits funcionales que demuestra (123). Es ante estas observaciones de falta de correlación entre patología y su manifestación que se postula la existencia de un factor mediador entre ambas que es identificado con el concepto de 'reserva'.

La teoría de la reserva ha dado lugar a la propuesta de dos tipos de modelos. En un primer momento surgieron hipótesis de umbral, o modelos pasivos, basados en el concepto de 'capacidad de reserva cerebral' (BRC, brain reserve capacity), propuesto por Satz (124). Estos modelos asumen que existe un umbral o punto crítico de reserva cerebral, que una vez sobrepasado da lugar a los déficits clínicos o funcionales específicos. Contemplan la existencia de diferencias individuales en la 'cantidad' de reserva cerebral. Así, ante una lesión de igual envergadura, una persona con menor BRC podría presentar síntomas clínicos y funcionales, mientras que alguien con una BRC mayor podría quedar sin ninguna afectación si su umbral no ha sido sobrepasado. Los daños cerebrales se consideran sumatorios, con lo que en el caso de que alguien tenga un daño cerebral preexistente que no haya sobrepasado su BRC, este dejará disponible una cantidad reducida de la misma y una nueva lesión podría sobrepasar más fácilmente el umbral de BRC y dar lugar a déficits clínicos. De esta manera, una mayor BRC se consideraría factor protector frente al daño cerebral, mientras que una menor BRC podría verse como factor de vulnerabilidad. Este modelo de umbral se sustenta principalmente en una idea anatómica y cuantitativa, identificando las posibles medidas de la BRC con elementos estructurales del cerebro, tales como la cantidad de neuronas, el número de sinapsis entre ellas o el tamaño cerebral. Satz también contempla en su planteamiento del constructo de BRC medidas como la educación o el cociente intelectual (CI), pero considerándolas mucho más indirectas. De ellas propone que el CI sería la más válida como medida indirecta de la BRC.

Stern considera 'pasivos' a este tipo de modelos porque asumen la existencia de un punto fijo a partir del cual el daño cerebral tendrá el mismo efecto en todos los sujetos, sin tener en cuenta diferencias individuales en la forma en que el cerebro responderá y procesará las tareas cognitivas y funcionales una vez recibido el daño (123). Además, tampoco tienen en cuenta las potenciales diferencias entre diferentes tipos de afectaciones cerebrales. Sin embargo, Satz considera que su modelo no puede llamarse 'pasivo', ya que los indicadores de BRC serían capaces de adaptarse a los cambios a través de la experiencia, la edad o el daño cerebral con mecanismos tales como la neurogénesis, la sinaptogénesis reactiva o el rebrote colateral, que permitirían el mantenimiento o la recuperación de las funciones neuronales (125). Existe una amplia variedad de estudios a favor de la existencia de una relación entre medidas de BRC y manifestación de déficits asociados a una patología, principalmente en el campo de los trastornos por demencia y enfermedad de Alzheimer. Así, la investigación ha puesto en relieve que el tamaño cerebral y la circunferencia craneal correlacionan negativamente con incidencia y severidad del Alzheimer (126-129). También se ha establecido relación entre el metabolismo cerebral y la manifestación de la demencia (130, 131).

Frente a este planteamiento inicial de la capacidad de reserva cerebral, Stern propone un modelo 'activo', el modelo de la reserva cognitiva, basado en el supuesto de que el cerebro intenta compensar de forma activa el daño que recibe (123). Según el primer modelo planteado por el autor, existirían dos tipos de reserva: la *reserva cognitiva* y la *compensación*. La *reserva cognitiva* es conceptualizada como la utilización de redes cerebrales o paradigmas cognitivos menos susceptibles de sufrir daños, incidiendo en la idea de que se trataría de un tipo de reserva utilizada tanto por sujetos con daño cerebral como por individuos sanos al enfrentarse a tareas como un proceso normal. Consistiría en la habilidad del proceso cognitivo que subyace a una tarea de soportar daño y aún así seguir funcionando de forma efectiva, o, dado el caso, la habilidad de usar procesos alternativos para afrontar una tarea cuando la forma de afrontamiento estándar no es ya operativa. La reserva cognitiva se apoyaría en la variabilidad y flexibilidad de las redes neuronales, en lugar de en la cantidad de sustrato neuronal disponible como planteaban los modelos de capacidad de reserva

cerebral. Un sujeto con mayor reserva cognitiva será capaz, según Stern, de utilizar una red neuronal de forma más eficiente o de poner en marcha redes neuronales o estrategias cognitivas alternativas ante aumentos en la demanda de las tareas a las que se enfrenta. El autor reserva el término *compensación* para una respuesta específica ante la afectación cerebral, diferenciándolo de la respuesta normal ante un aumento de dificultad de las tareas. Así, la compensación implicaría un intento de maximizar el desempeño frente al daño cerebral utilizando estructuras o redes cerebrales que normalmente no se ven implicadas en la actividad. Stern propone esta separación del término compensación como un recurso puramente teórico para evaluar los resultados de los estudios que comparan poblaciones sanas con poblaciones con daño cerebral. En una nueva revisión del concepto, Stern desarrolla este planteamiento inicial, proponiendo que la reserva cognitiva estaría formada por dos componentes: la *reserva neural* y la *compensación neural*. La *reserva neural* es definida como la variabilidad existente entre los sujetos, en forma de flexibilidad, capacidad o eficiencia, en las redes cerebrales que subyacen al desempeño en las tareas en el cerebro sano. De esta manera, un individuo con redes más eficientes, con mayor capacidad o mayor flexibilidad, sería más capaz de afrontar los trastornos producidos por una patología cerebral. La *compensación neural* sería la variabilidad inter-sujetos en la habilidad de compensar el daño cerebral recibido utilizando redes y estructuras cerebrales alternativas no utilizadas normalmente por sujetos sanos, que podría ayudar a mantener o mejorar el desempeño en las tareas. Esta nueva posición contempla el constructo de reserva cognitiva como algo más global, incluyendo dos componentes neurales de los que dependería el constructo final (132). La hipótesis de la reserva cognitiva se cristalizaría en variables como el nivel de inteligencia, los años de educación, las actividades durante la vida o el nivel ocupacional alcanzado, subrayando que los sujetos con mayor reserva cognitiva procesarán las tareas de manera más eficiente. La investigación ha aportado amplia evidencia a favor de la existencia del constructo de reserva cognitiva, principalmente en el campo de las demencias y la enfermedad de Alzheimer, que son los trastornos sobre los cuales se desarrolló el constructo originalmente. Así, ha sido ampliamente establecida la relación entre el nivel de educación y la protección frente la manifestación de la demencia (133-135) y la enfermedad de Alzheimer (136-139). También hay estudios

que encuentran relación entre el nivel ocupacional y el desarrollo de demencia (139-141), así como trabajos que relacionan las actividades de ocio con su manifestación clínica (142-144). Otros resultados encontrados en investigación apoyan también el concepto de reserva, como son los hallazgos de que personas que se considera que tienen un mayor nivel de reserva cognitiva presentan un declive más rápido una vez manifestada una demencia. Esto indicaría que, para un mismo nivel de severidad clínica, las personas con reserva cognitiva más alta estarían soportando un daño cerebral mayor (145-148).

En una revisión del constructo de reserva cognitiva realizada por Barnett *et al.* en 2006, se proponen tres modelos sobre cómo ésta actuaría de mediadora entre la patología y los síntomas clínicos que presenta un individuo, dependiendo de qué patología sea la sufrida por el sujeto (149). En el primero, para el caso del daño cerebral agudo, la reserva cognitiva mediaría de forma directa entre la patología y su manifestación, para cualquier nivel de gravedad (Figura 3a). En el segundo, para la enfermedad de Alzheimer, proponen que las exposiciones ambientales pueden afectar tanto a la patología por una parte -como el caso de la dieta o la exposición a tóxicos-, como a la propia reserva cognitiva por otra, como es el caso de la educación (Figura 3b). Por último, un tercer modelo en el caso de los trastornos neuropsiquiátricos, poniendo como ejemplo la esquizofrenia, asume que la reserva cognitiva puede estar mediada por la naturaleza del propio neurodesarrollo de la patología a la vez que influenciando la expresión de síntomas clínicos, de manera que el propio proceso patológico podría afectar a la cantidad de reserva cognitiva acumulada a través de la educación, la inteligencia general o el logro ocupacional, no siendo posible establecerse la reserva cognitiva y la propia patología neuropsiquiátrica como variables independientes (Figura 3c).

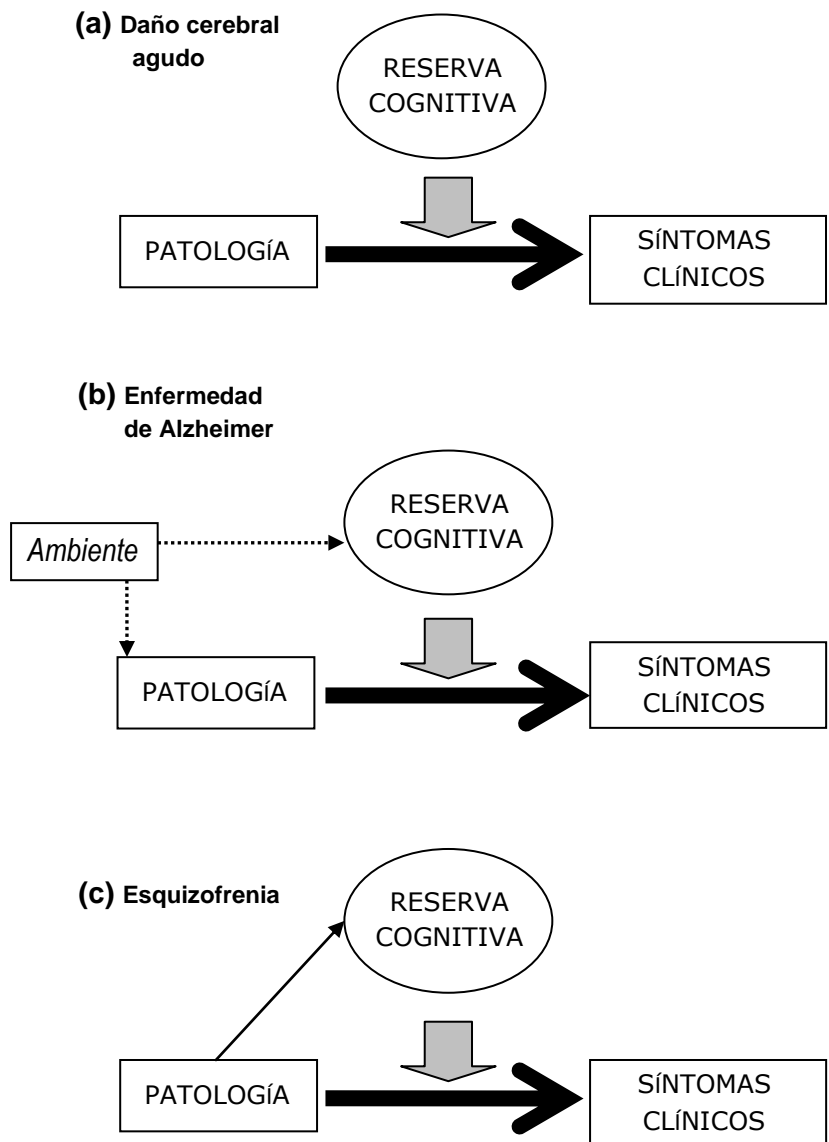


Figura 3: Los tres modelos de reserva cognitiva propuestos por Barnett, Salmond, Jones y Sahakian. (a) Modelo de daño cerebral grave: la reserva cognitiva es mediadora entre el daño y los síntomas clínicos, independientemente de la gravedad de la patología. (b) Alzheimer: factores ambientales y vitales como la educación pueden mediar entre el riesgo de enfermedad y el nivel de reserva cognitiva. (c) Esquizofrenia: a la vez que influir en la expresión de síntomas, la reserva cognitiva puede estar limitada por el neurodesarrollo de la *patología* (extraído y adaptado de Barnett et. al. 2006).

Existe el problema de que en mucha de la literatura sobre reserva no se utiliza la diferenciación entre reserva cerebral (BRC) y reserva cognitiva, y en numerosas ocasiones los términos se intercambian o se utiliza uno de ellos haciendo referencia a ambos, no estableciéndose un marco conceptual preciso (150-153). Esto provoca cierta confusión teórica, ya que al acercarnos a un trabajo, es necesario asegurarnos primero a qué hacen referencia los autores del mismo cuando hablan de reserva, reserva cognitiva o reserva cerebral, establecer qué variables utilizan para medir su concepto de reserva y de qué manera influye el marco conceptual aplicado en el tratamiento de los datos.

Varios autores han propuesto la posibilidad de considerar la capacidad de reserva cerebral, o BRC, y la reserva cognitiva como conceptos complementarios (149). Existen estudios que han encontrado relaciones entre medidas utilizadas para medir BRC y medidas utilizadas para estimar reserva cognitiva. Así, por ejemplo, encontramos que se han comprobado relaciones entre tamaño craneal y un mayor cociente intelectual en edad adulta (154, 155), que resultan en menor deterioro cognitivo en la vejez (156, 157), entre la educación y medidas como el tamaño y el peso del cerebro, la cantidad de neuronas y las conexiones entre ellas, el flujo sanguíneo en regiones cerebrales o la densidad de placas neuríticas (158-163), y entre el nivel socioeconómico y el volumen cerebral (162, 164). Esta idea supone que las variables de tipo cognitivo estarían fuertemente asociadas a las variables de tipo anatómico cerebral, asumiendo que existe la posibilidad de que estén interrelacionadas y se influyan unas a otras. De aquí se derivaría un modelo más amplio del concepto de reserva, que incluiría tanto a las variables anatómicas y neurales incluidas en el concepto de capacidad de reserva cerebral como a las de tipo cognitivo utilizadas como medida de reserva cognitiva. El propio Stern, en su última revisión, incide en la búsqueda de los mecanismos neurales que estarían subyaciendo al constructo (132). Esto ha abierto nuevas posibilidades de investigación sobre la búsqueda de los mecanismos cerebrales y neurales que podrían estar asociados específicamente a un constructo general de reserva cognitiva (165-170).

En un intento por recoger estas nuevas tendencias en la conceptualización de la reserva, Satz *et al.* (125) proponen una nueva revisión proponiendo tres posibles

modelos de reserva para intentar clarificar el constructo. El primer modelo propuesto se trata de un modelo unifactorial, siendo el factor el constructo general de reserva que incluye tanto reserva cerebral como cognitiva, formado por todas las variables que se han asociado desde una y otra propuesta a un efecto protector ante las manifestaciones clínicas (Figura 4).

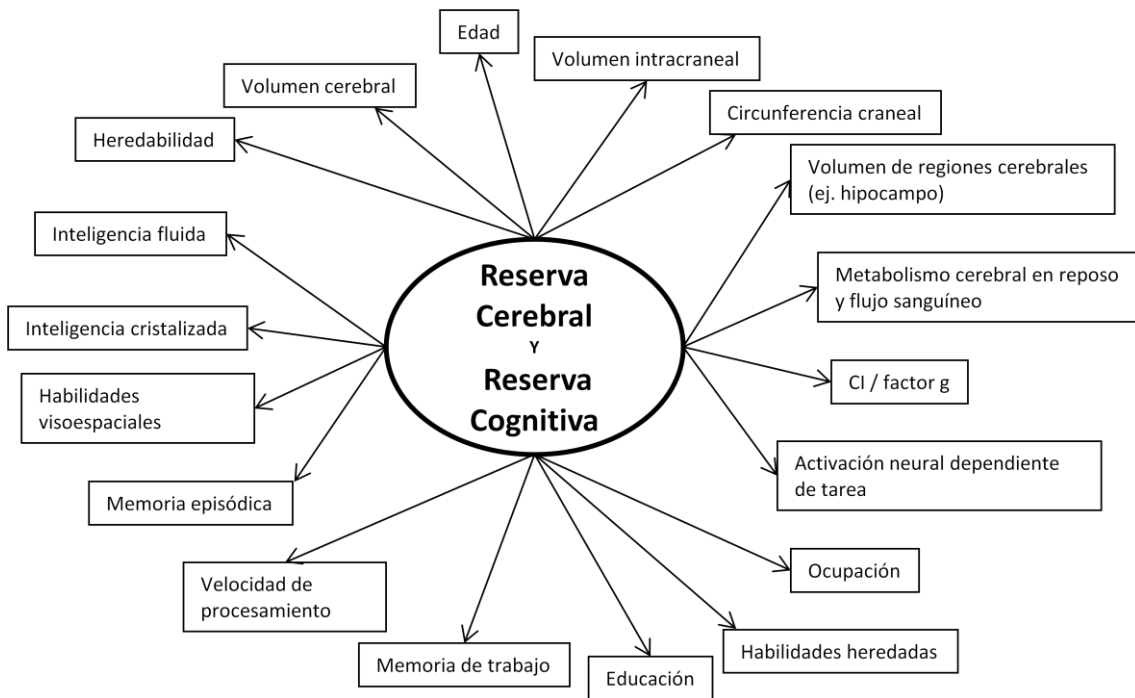


Figura 4: Modelo unifactorial de reserva, que incluye reserva cerebral y reserva cognitiva dentro de un solo factor (extraído y adaptado de Satz et al. 2010).

El segundo modelo propuesto se trataría de un modelo de dos factores diferenciados: por un lado la capacidad de reserva cerebral y por otro la reserva cognitiva, estando formados cada uno de ellos por las variables indicadoras conceptualmente asociadas a cada uno de los constructos (Figura 5).

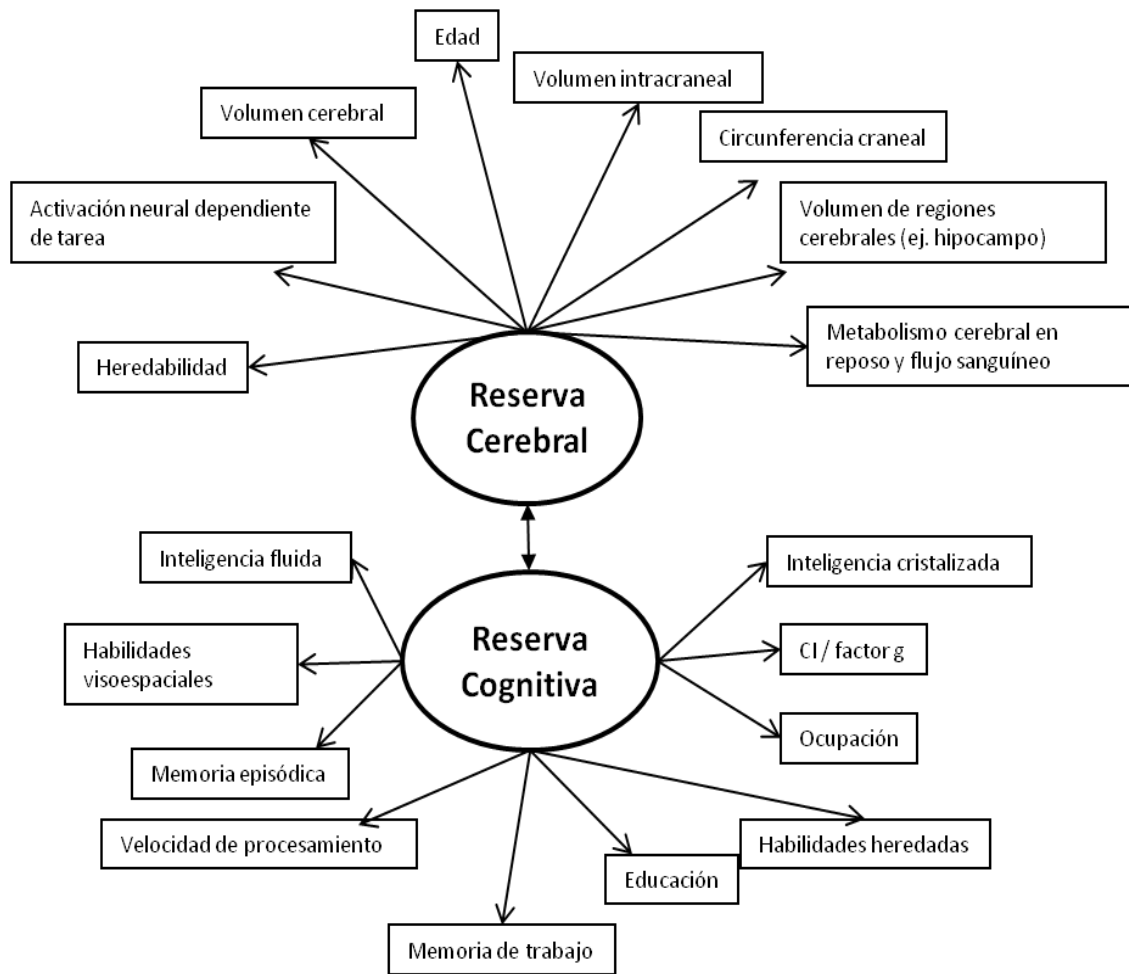


Figura 5: Modelo de dos factores, separando los constructos de reserva cognitiva y reserva cerebral (extraído y adaptado de Satz et al. 2011).

El tercer modelo que se propone se basa en las cuatro variables que sugieren los autores de esta revisión como principales candidatas a ser medidas válidas de reserva cognitiva: la función ejecutiva, los recursos de procesamiento, la actividad mental compleja y el factor *g* de inteligencia. De esta manera surge un modelo de cuatro factores con diferentes indicadores asociados a cada uno.

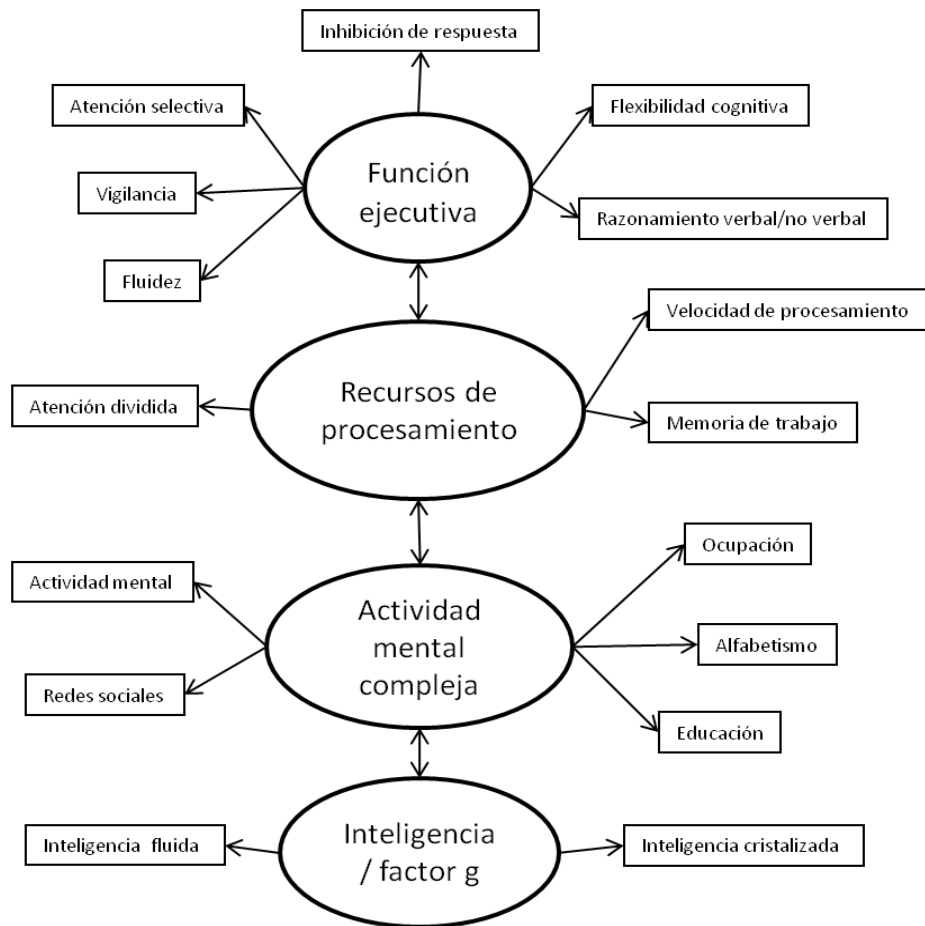


Figura 6: Modelo de cuatro factores, formado por factores secundarios extraídos del constructo de reserva cognitiva (*extraído y adaptado de Satz et al. 2011*).

Estos nuevos modelos propuestos por Satz *et al.* pueden suponer un avance hacia la clarificación del constructo de reserva, pero, como afirman estos autores, son modelos hipotéticos que necesitarían someterse a procedimientos de validación convergente y discriminante para llegar a resultar realmente relevantes.

1.2.2 Medidas de la reserva cognitiva

La reserva cognitiva es un constructo hipotético, teórico y complejo que no cuenta con medidas directas, lo que supone una dificultad añadida a la hora de poder realizar investigación rigurosa que permita avanzar en el conocimiento de sus características, sus efectos o sus posibilidades (171). Por ello, para medirla hay que utilizar variables proxy, esto es, variables indirectas que se consideran como representativas del constructo principal. Además, no existe una medida única, validada o consensuada de reserva cognitiva, por lo que la selección de las variables proxy para operativizar el constructo de reserva cognitiva dependerá del marco teórico que utilice el investigador, y de qué manera se conceptualice la reserva en cada estudio.

Entre las variables utilizadas como proxies de la reserva cognitiva, las más comunes son la educación, el logro ocupacional y la inteligencia (normalmente como CI premórbido), utilizándose en muchos estudios combinaciones de estas variables como medida del constructo (165, 172-177). También las actividades de ocio y las actividades cognitivamente estimulantes durante la vida se han ido incluyendo cada vez más como medida de reserva cognitiva (178-180). Como aportación más reciente, se ha planteado el bilingüismo o el conocimiento de otros idiomas como variable que puede influir en la reserva cognitiva, y por tanto servir como proxy (181-185). De todas ellas, es la educación la variable utilizada de forma más consistente y sistemática como medida de reserva cognitiva (171, 186).

Algunos autores han intentado establecer cuál de las variables típicamente utilizadas como medida de reserva cognitiva tiene un impacto mayor sobre los efectos protectores frente al deterioro cognitivo, y por tanto resultaría más válida como medida de reserva cognitiva. Richards y Sacker (187) encontraron en un estudio longitudinal retrospectivo que el efecto mayor sobre el declive cognitivo era el de la habilidad cognitiva en la infancia, seguido por la educación y por último la ocupación en edad adulta, con el menor efecto. En una revisión sistemática de Valenzuela y Sachdev (188) que incluyó más de 20 estudios y datos en 29000 sujetos, se estudió el tamaño del efecto de varias variables típicamente utilizadas como medidoras de la reserva cognitiva a partir de estudios sobre el desarrollo de demencia. Concretamente

se incluyeron educación, ocupación, CI premórbido y actividades de ocio cognitivamente estimulantes, encontrando efectos significativos de todas las variables. En otra revisión posterior de los mismos autores, que incluyó 18 estudios longitudinales sobre el declive cognitivo, encontraron que la educación era la variable con un tamaño del efecto mayor, y la ocupación la que tenía un menor efecto (151) .

Otro problema que se plantea es que las combinaciones de variables proxy utilizadas para medir reserva cognitiva pueden suponerse artificiales y formadas por variables muy diferentes entre sí, por ejemplo, la inteligencia como una variable más estática y biológica, mientras que otras como el logro ocupacional o las actividades de ocio se pueden considerar más determinadas social y culturalmente. Como Bhat ha afirmado en un artículo reciente sobre reserva cognitiva "la resiliencia ante el daño cerebral parece estar construida por un cóctel de genética, ambiente y experiencia" (189). A pesar de estas consideraciones, se han evidenciado correlaciones entre variables proxy aparentemente diferentes entre sí, como el CI y la ocupación (190, 191) o la educación y el CI (192-194).

Debido a la falta de una medida validada y común para la reserva cognitiva han existido algunas tentativas de crear tests o escalas para evaluar el constructo. Un grupo de investigadores de Italia crearon un cuestionario, el Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq), que consta de 20 ítems divididos en tres secciones de evaluación: educación, actividad ocupacional y tiempo de ocio. Este cuestionario no incluye en la evaluación el CI premórbido, una de las variables indicadoras que se ha postulado desde los inicios como uno de las medidas indirectas más válidas para medir la reserva cognitiva. A pesar de contar con versiones en inglés y francés, además de la original, esta escala sólo ha sido validada en una muestra de población italiana (186). En España han existido dos iniciativas para crear una escala de medida de reserva cognitiva. Rami *et al.* (195) crearon una escala compuesta por 8 ítems que incluyen el nivel educativo y ocupacional, el nivel educativo parental y otras variables como conocimiento de idiomas, cursos formativos realizados y actividades de lectura durante la vida. Esta escala fue validada en una muestra pequeña de adultos mayores cognitivamente sanos

y pacientes con Alzheimer, pero no en población general. Por otro lado, León *et al.* (196) desarrollaron una escala de 25 ítems dividida en cuatro facetas: formación-información, actividades de la vida diaria, hobbies-aficiones y vida social. Estos autores cuentan con dos estudios de validación en sujetos sanos publicados hasta la fecha, uno con 95 sujetos y otro más reciente con una muestra de 117 sujetos, en los que encuentran adecuada consistencia interna y validez de criterio. No obstante, ninguna de estas pruebas ha sido validada a gran escala ni ha contado con especial repercusión en el ámbito de la investigación hasta el momento.

1.2.3 La validez del concepto de reserva cognitiva

Satz *et al.* (125) realizan una crítica a toda la confusión existente en torno al concepto de reserva cognitiva, y señalan la falta de trabajos dirigidos a comprobar la validez de constructo de los términos utilizados en la literatura. Así, ponen en relieve cómo muchos estudios asumen la validez convergente de los componentes que el marco teórico considera representativos del término de reserva utilizado, olvidándose de realizar análisis confirmatorios de estas relaciones. Esto no hace sino debilitar la posibilidad real de interpretación de los resultados obtenidos en los trabajos que relacionan las variables componentes de la reserva con las manifestaciones funcionales. En una 'revisión de revisiones' reciente realizada sobre el constructo de reserva cognitiva en estudios de Alzheimer, demencias y declive cognitivo, los autores subrayan también la necesidad de mayor investigación para alcanzar un marco común sobre un modelo de reserva y los indicadores que incluiría (179).

En el caso del constructo de capacidad de reserva cerebral, sólo existe un trabajo que realiza algún tipo de análisis referente a comprobar su validez. Se trata de un trabajo de MacLulich *et al.* (197) en el que se estudia la validez de constructo de un factor de tamaño cerebral y habilidad cognitiva usando diferentes variables cognitivas en una muestra de ancianos sanos, encontrándose que lo que mejor explicaba el mejor funcionamiento cognitivo en la muestra era un factor general de tamaño cerebral y un factor cognitivo general. Esto parecería apoyar un modelo de reserva de dos factores que se asemejarían a los propuestos como capacidad de reserva cerebral y reserva

cognitiva. En cuanto al constructo de reserva cognitiva, Satz *et al.* (125) indican que sería necesario realizar estudios de validez de constructo para la función ejecutiva, los recursos de procesamiento, y la actividad mental durante la vida como posibles indicadores o variables proxy. Según los estos autores, el problema de los estudios sobre reserva cognitiva es que no se establece una validez discriminante entre las variables y existe la posibilidad de que se solapen e influyan unas sobre otras, no quedando claro si las variables proxy usadas como representativas de medida de la reserva cognitiva son dissociables o no. Por ello, señalan que sería útil poner a prueba un modelo de tres o cuatro factores para la reserva cognitiva y con ello determinar la validez discriminante entre las variables indicadoras, no sin antes realizar estudios sobre la validez convergente de cada una de ellas con el propio constructo de reserva cognitiva.

En un trabajo llevado a cabo por el grupo de Stern (198), se estudió la validez convergente y discriminante del constructo de reserva cognitiva, utilizando varias de las variables típicamente utilizadas como medidas del concepto en tres muestras de sujetos diferentes y mediante modelos de ecuaciones estructurales. Se encontraron índices altos de validez convergente entre las variables y el constructo de reserva cognitiva y adecuados niveles de validez discriminante, pero hallando una correlación muy alta entre función ejecutiva y reserva cognitiva. A pesar de ello, los autores consideran que tiene sentido referirse a la reserva cognitiva como un constructo diferenciado teniendo en cuenta los resultados globales obtenidos. Según los autores, la consecuencia de este resultado podría ser que sería necesario replantear el constructo de reserva cognitiva de modo que incluyera medidas de función ejecutiva. Levi *et al.* (199), en un estudio con una muestra de 89 sujetos con daño cerebral por traumatismo craneoencefálico, utilizaron también modelos de ecuaciones estructurales para poner a prueba varios de los modelos hipotetizados para representar la reserva cognitiva en esa condición. Sus resultados revelaron un mejor ajuste de un modelo para tres factores que representaban la inteligencia premórbida, el estatus socioeconómico y actividades de ocio.

1.2.4 La reserva cognitiva en los trastornos mentales

El constructo de reserva cognitiva surgió en el marco de las demencias y el Alzheimer, y desde un principio la investigación estuvo centrada en esas enfermedades y en el declive cognitivo asociado al envejecimiento (131, 150, 200-203). Desde entonces, su aplicación a diferentes enfermedades y trastornos que suelen cursar con deterioro cognitivo se ha ido generalizando ampliamente y con rapidez. Así, encontramos estudios sobre el posible efecto protector de la reserva cognitiva en afecciones como el VIH (173, 175, 204, 205), la esclerosis múltiple (206-209), el daño cerebral por traumatismo craneoencefálico (210-213), la epilepsia (214), el fallo cardíaco (215) o la cirrosis (216). También se ha planteado la reserva cognitiva como factor protector frente al deterioro cognitivo que pueden provocar tratamientos como la terapia electroconvulsiva (176) o la quimioterapia en el caso del cáncer de mama (217).

En el ámbito de los trastornos mentales, el concepto de reserva cognitiva ha sido mucho menos estudiado que en otras afecciones, pero el interés por incluirlo en la investigación sobre la salud mental está aumentando en los últimos años. Así, se ha comenzado a explorar en relación a trastornos como la anorexia (218), la esquizofrenia (178, 219, 220), el trastorno bipolar (221) o la adicción a sustancias (222).

Barnett *et al.* (149) plantearon que la reserva cognitiva podía ser un factor con impacto en el riesgo de padecer trastornos mentales en edad adulta, así como en su manifestación clínica y funcional. Un estudio longitudinal llevado a cabo por Koenen *et al.* (223) en una muestra de 1037 sujetos seguidos durante casi treinta años, se abordó el concepto de reserva cognitiva en el riesgo de padecer un trastorno mental a través del CI en la infancia. Se evaluó la inteligencia de una cohorte a los 7, 9 y 11 años de edad, y se les siguió hasta que cumplieron 32 años, evaluando su salud mental a los 18, 21, 26 y 32 años. Encontraron que un CI más bajo en la infancia estuvo asociado a mayor riesgo de padecer un trastorno del espectro psicótico, depresión en edad adulta y ansiedad generalizada, prediciendo persistencia y comorbilidad del trastorno. Asimismo, en una revisión reciente sobre las posibilidades de aplicar el constructo de reserva cognitiva en los trastornos neuropsiquiátricos, se concluye que, en base a los datos aportados por la investigación, el CI sería la variable proxy más adecuada para estudiar la reserva cognitiva en los trastornos mentales (224).

1.3 CONCLUSIONES

La reserva cognitiva es un constructo hipotético que surgió en el ámbito de las demencias, al observarse que no siempre se correspondía el daño cerebral con sus manifestaciones clínicas. La naturaleza teórica de este concepto hace que sea necesario utilizar medidas indirectas para estudiarlo. Hasta el momento, se han propuesto diferentes medidas indirectas o variables proxy, con evidencias de tener un efecto sobre las manifestaciones cognitivas y, por tanto, ser susceptibles de representar adecuadamente el constructo de reserva cognitiva. El mayor problema es que estas medidas no han sido consensuadas en el ámbito investigador, y, a pesar de los intentos de algunos autores por estudiar la validez y el tamaño del efecto, no se ha establecido una validez de constructo de la reserva cognitiva que haya aportado hasta ahora datos definitivos. Es por ello que los estudios sobre reserva cognitiva son muy heterogéneos al utilizar diferentes variables proxy, lo que hace muy difícil la comparación entre ellos y la posibilidad de alcanzar conclusiones generales sobre el efecto de la reserva cognitiva.

La reserva cognitiva se ha aplicado principalmente al estudio de las afecciones que cursan con deterioro cognitivo, así como al declive cognitivo asociado al envejecimiento. En los últimos años, ha aumentado el interés por la aplicación del constructo a los trastornos mentales y su posible efecto protector frente al desarrollo de un trastorno, o sus manifestaciones clínicas y funcionales.

El trastorno bipolar es uno de los trastornos que más discapacidad provoca en quien lo padece. La investigación ha puesto de manifiesto que las afectaciones cognitivas y funcionales no sólo se circunscriben a los episodios agudos de depresión o manía que pueda sufrir un sujeto bipolar, sino que se mantienen durante los períodos de eutimia. Ante estas evidencias, se ha planteado la posibilidad de que los déficits cognitivos puedan considerarse como un endofenotipo del trastorno. El funcionamiento de los sujetos con trastorno bipolar también se sigue viendo afectado en periodos de remisión, y todo ello afecta en gran medida a la calidad de vida de las personas que lo padecen. Esto subraya la importancia de conocer cuáles son los

factores que pueden estar asociados a las principales áreas afectadas en el trastorno bipolar, para poder posteriormente incidir sobre ellos y tratar de mejorar el pronóstico y la evolución del trastorno. Es en este contexto que se enmarca este trabajo, planteando la posibilidad de que la reserva cognitiva pueda ayudar a avanzar en el conocimiento del trastorno bipolar y sus características diferenciales.

2. OBJETIVOS e HIPÓTESIS

2.1 OBJETIVOS

El objetivo general del presente estudio es analizar la validez del constructo de reserva cognitiva hipotetizado y explorar su relación con el trastorno bipolar y sus manifestaciones.

De forma más específica, los objetivos a tratar serán los siguientes:

- Obtener evidencias acerca de la idoneidad de la medida de reserva cognitiva propuesta en este estudio, obtenida a partir de tres medidas de cociente intelectual premórbido, años de educación y máximo logro ocupacional.
- Analizar la validez de constructo de la medida de reserva cognitiva propuesta, a partir del estudio de la validez convergente y discriminante.
- Determinar si la reserva cognitiva tiene relación con las principales medidas de efectos relacionados con el trastorno bipolar, esto es, funciones cognitivas, funcionamiento psicosocial y calidad de vida percibida.
- Evaluar las posibles diferencias en el grado de asociación entre reserva cognitiva y las principales áreas afectadas en el trastorno bipolar.
- Determinar cuál de los indicadores de reserva cognitiva guarda una mayor relación con las áreas afectadas en el trastorno bipolar.
- Explorar si existen diferencias significativas entre trastorno bipolar I y trastorno bipolar II en las medidas de rendimiento cognitivo, funcionamiento y calidad de vida.

2.2 HIPÓTESIS

Las hipótesis que se plantearon antes de comenzar este estudio fueron las siguientes:

- Las variables cociente intelectual premórbido, años de educación y máximo logro ocupacional son indicadores de un mismo constructo, el de reserva cognitiva.
- El constructo de reserva cognitiva mostrará una adecuada validez convergente y discriminante.
- Una mayor reserva cognitiva está relacionada con unas funciones cognitivas mejor conservadas, un mejor funcionamiento psicosocial y una mejor calidad de vida percibida.
- De los tres indicadores de reserva cognitiva, los años de educación serán el indicador que mayor relación guarda con las medidas de efectos relacionados con trastorno bipolar.
- Existen diferencias entre trastorno bipolar I y trastorno bipolar II en las principales áreas afectadas por el trastorno.

3.MÉTODO

Este estudio se enmarca dentro de un proyecto nacional multicéntrico llevado a cabo entre 2009 y 2011, denominado "Eficacia Comparativa de dos Estrategias de Intervención Psicosocial (Neurocognitiva versus Psicoeducativa) como Tratamiento Coadyuvante al Farmacológico versus Tratamiento Habitual en el Trastorno Bipolar" y financiado por el Instituto de Salud Carlos III (87). En ensayo clínico original está registrado en la página web Clinicaltrials.gov con el número de identificación NCT01370668, donde se pueden consultar los detalles de su procedimiento. El protocolo de este estudio fue aprobado por los comités éticos correspondientes en cada centro participante.

3.1 MUESTRA

La muestra estuvo compuesta por 224 sujetos de entre 18 y 55 años con un diagnóstico de trastorno bipolar tipo I o tipo II de acuerdo a los criterios recogidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, versión 4 revisada (DSM-IV-TR). Como requisito para poder participar en la investigación, los pacientes debían llevar un mínimo de 3 meses en estado eutímico o de remisión clínica. La eutimia se definió operativamente como una puntuación en la Escala de Manía de Young, YMRS, igual o menor que 6 (225), y una puntuación en la Escala de Hamilton de Evaluación de la Depresión, HAM-D, igual o menor que 8 (226). Puesto que el estudio original buscaba probar la eficacia de una intervención novedosa para mejorar el funcionamiento del trastorno bipolar, otro criterio de inclusión que se estableció fue la presencia de un déficit en el funcionamiento psicosocial de moderado a severo, operativizado como una puntuación igual o mayor de 18 en la Escala Breve de Funcionamiento (FAST). Los criterios de exclusión para el estudio incluían: tener un CI menor de 85, presentar una enfermedad orgánica cerebral o comorbilidad con abuso de sustancias u otra patología psiquiátrica según criterios DSM-IV-TR en los últimos 3

meses, y no haber recibido en los dos años previos intervenciones específicas en psicoeducación estructurada o rehabilitación cognitiva.

Los pacientes fueron reclutados en diez centros distribuidos por diferentes puntos de España, en concreto, Madrid, Barcelona, Vitoria, Oviedo y Valencia. Todos los centros dependían de grupos de investigación miembros del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

3.2 PROCEDIMIENTO

El estudio se inició con un periodo de reclutamiento de participantes, en el que se llevaron a cabo entrevistas a los sujetos por parte de diferentes profesionales de la salud mental. En estas entrevistas se recogían los datos sociodemográficos y clínicos básicos, a la vez que se evaluaba la adecuación de la persona para ser incluida en el estudio, asegurándose que se cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Los sujetos que cumplían criterios y accedían a participar en la investigación firmaron un consentimiento informado en el que se les detallaban las características del estudio y en qué consistiría su participación, así como se informaba de la confidencialidad y voluntariedad del mismo. Una vez completado este paso, los sujetos pasaban a la fase de evaluación. La evaluación consistió en una recogida más exhaustiva de datos clínicos, así como la pasación de una batería de pruebas neuropsicológicas, cuestionarios clínicos y escalas de funcionamiento y de calidad de vida. Estas evaluaciones fueron realizadas por psicólogos y psiquiatras investigadores, entrenados previamente en el Hospital Clinic de Barcelona en el procedimiento de evaluación y recogida de datos con vistas a asegurar la estandarización del estudio en todos los centros participantes.

En el estudio primario, después de la evaluación basal se asignó aleatoriamente cada sujeto a un grupo de intervención o control (Psicoeducación, Rehabilitación Cognitiva y Tratamiento Usual o grupo control). A los 6 meses de la evaluación basal, y una vez que los grupos de intervención se habían completado, se repitió la misma evaluación, con escalas clínicas, de salud general, funcionamiento, calidad de vida y

batería neuropsicológica. Pasados otros 6 meses desde el final de los grupos de intervención, es decir, un año después de la evaluación basal, se repetía la misma evaluación por última vez. El objetivo del estudio general era comparar las mejoras en los pacientes tras una intervención psicoeducativa, una intervención en rehabilitación cognitiva, y tratamiento habitual sin intervención, y poner a prueba por primera vez la rehabilitación cognitiva como tratamiento para el trastorno bipolar para mejorar el funcionamiento y las funciones cognitivas de los sujetos.

Para la realización este estudio se utilizaron los datos recogidos durante el proceso de cribado y reclutamiento de participantes y la evaluación basal, antes de que se realizara ninguna intervención en la muestra.

3.2.1 Datos sociodemográficos y clínicos

Se recogieron una serie de datos generales sociodemográficos y clínicos a todos los participantes en el estudio, incluyendo edad, género, estado civil, ocupación actual, edad, años de educación, diagnóstico (trastorno bipolar I o II), edad de inicio y duración del trastorno, número de hospitalizaciones, número total de episodios a lo largo de la vida, sintomatología depresiva (medida con la HAM-D) y síntomas maníacos (medidos con la YMRS).

3.2.2 Evaluación de la Reserva Cognitiva

La reserva cognitiva se midió a través de tres variables proxy: CI premórbido, años de educación y máximo logro ocupacional alcanzado. Como se mencionó anteriormente, las variables proxy son aquellas que representan una medida indirecta de la variable de interés al estar fuertemente relacionadas con ella, y que se utilizan cuando se carece de medidas directas para un concepto. La elección de las variables proxy se realizó en base a la literatura e investigación existentes sobre el constructo de reserva, siendo tres de las más utilizadas clásicamente para operativizarla (186). Se describen con mayor detalle a continuación:

- **Cociente intelectual premórbido.** Se evaluó a través de la prueba de Vocabulario de Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-III, WAIS-III (227), que ha sido utilizada ampliamente en investigación como medida del CI previo al desarrollo de un trastorno mental (178, 228-230). La prueba de Vocabulario consiste en leer 33 palabras ordenadas de menor a mayor complejidad semántica al sujeto, y pedirle que defina de forma oral cada una de ellas. Según la calidad de las respuestas del sujeto y su similitud con la definición correcta de la palabra, se da una puntuación definida en el manual del WAIS-III. La suma de todas las puntuaciones es la puntuación final en la prueba, que finalmente se transforma a una escala de CI con media 100 y desviación típica de 15 según los baremos establecidos en el manual. Esta puntuación se considera una puntuación indicativa del CI premórbido o 'previo al trastorno', esto es, del cociente intelectual del sujeto sin verse afectado por los déficits que haya podido producir el trastorno, en este caso el bipolar, que el sujeto padece. Según la literatura, la prueba de Vocabulario se ve mínimamente afectada por el desarrollo de trastornos mentales (231).

- **Años de educación.** Se recogió el número de años de educación reglada y oficial que el sujeto había completado hasta el momento de la evaluación.

- **Máximo logro ocupacional.** Este dato se recogió a través de la pregunta "*¿Cuál ha sido la profesión de mayor importancia que ha desempeñado a lo largo de su vida?*", indicándose que la pregunta hacía referencia al nivel de 'prestigio' de la ocupación. Las respuestas recogidas se codificaron según la Escala de Prestigio Profesional PRESCA-2 (232). Esta escala se creó con muestra poblacional española y otorga un valor numérico a diferentes profesiones extraídas de la Clasificación Nacional de Ocupaciones (CNO) que maneja el Instituto Nacional de Estadística, de modo que a mayor prestigio percibido, mayor puntuación en la escala. Se escogió esta escala por ser la única existente realizada sobre población española y haber sido previamente utilizada en otros trabajos sobre el constructo de reserva cognitiva en España (233). Además, se trata de una escala muy detallada que incluye un amplio repertorio de profesiones.

El alfa de Cronbach entre las tres variables proxy de reserva cognitiva fue de 0.66, y la correlación media inter-ítem tuvo un valor $r=0.39$.

3.2.3 Evaluación neuropsicológica

Los pacientes fueron evaluados con una batería de pruebas neuropsicológicas que englobaba seis dominios cognitivos:

- **Atención:** el dominio de atención se evaluó a través de la puntuación de la parte Trazo A del Test del Trazo (TMT-A), así como de las puntuaciones en el Continuous Performance Test-II de Conners, versión 5 (CPT-II).

En el TMT-A (234) se le pide al sujeto que una de forma consecutiva, sin levantar el lápiz del papel y lo más rápidamente que pueda, unos círculos que contienen números del 1 al 25 y están distribuidos sin orden concreto en el espacio de una hoja de papel. La puntuación del Trazo A se estableció como el tiempo en segundos que el sujeto tardó en completar la prueba.

El CPT-II (30) es un test informatizado que consiste en presentar al sujeto una serie de letras sobre una pantalla negra a diferentes velocidades. El sujeto tiene que presionar la barra espaciadora en cuanto aparezca cada letra excepto cuando la letra presentada sea una X, en cuyo caso debe inhibir la respuesta y no realizar ninguna acción. Del CPT-II se utilizaron las puntuaciones de 'tiempo de reacción-error estándar' y 'd': detectabilidad'. La puntuación 'tiempo de reacción-error estándar' mide la consistencia en los tiempos de respuesta a lo largo de la prueba, siendo estos más variables cuanto menor sea la capacidad del sujeto de mantener su atención en la tarea, mientras que la puntuación 'detectabilidad' se refiere a la capacidad del sujeto de mantener la atención para distinguir los estímulos ante lo que tiene que responder o no.

El alfa de Cronbach correspondiente a las tres puntuaciones utilizadas para medir el dominio de Atención fue de 0.65, y la correlación media inter-ítem de 0.38.

- **Memoria de trabajo:** se calculó a partir de las pruebas de Aritmética, Dígitos y Letras y Números, todas ellas pruebas incluidas en la batería WAIS-III.

La prueba de Aritmética consiste en presentar al sujeto de forma oral 20 problemas aritméticos de dificultad creciente que tiene que ir resolviendo sin papel ni lápiz. Existe un tiempo límite para la resolución de cada problema de acuerdo a su dificultad, terminando la prueba cuando se dan 4 respuestas seguidas de 0 puntos. La puntuación máxima en Aritmética es de 22 puntos.

En el subtest de Dígitos, el examinador lee en alto unas secuencias de números no ordenados que el sujeto tiene que repetir. Este subtest se compone de 16 secuencias de orden directo, en las que se pide al sujeto que repita los números en el mismo orden en el que se le dicen, y de 14 series inversas, en las que el sujeto ha de repetir la secuencia en orden inverso, esto es, desde el último número al primero. Las secuencias tanto de orden directo como inverso están agrupadas en elementos de dos intentos que van aumentando de longitud, y por tanto de dificultad. La puntuación total se obtiene del número de secuencias que el sujeto haya podido repetir correctamente, pudiendo llegar a un máximo de 30 o terminando la prueba si el sujeto puntúa 0 en los dos intentos de un elemento.

Por último, la prueba de Letras y Números es similar a la anterior, pero en este caso se presentan hasta 21 secuencias al sujeto compuestas por letras y números mezclados, que éste tiene que devolver colocando primero los números en orden ascendente y después las letras por orden alfabético. Las secuencias están agrupadas en elementos de tres intentos que van aumentando en longitud y dificultad. La prueba se termina cuando se han completado todos los intentos, o se ha obtenido una puntuación de 0 en los tres intentos de un elemento. La puntuación total se obtiene del número de secuencias correctas que el sujeto haya sido capaz de devolver hasta un máximo de 21 puntos.

- **Velocidad de procesamiento:** la velocidad de procesamiento se calculó mediante el procedimiento contemplado en la batería WAIS-III, que incluye las pruebas de Clave de números y Búsqueda de símbolos.

El subtest Clave de números consiste en copiar unas claves asociadas con números del 1 al 9 en una serie de 133 números no ordenados durante un tiempo de 120 segundos. La puntuación se obtiene con el número de claves correctas que el sujeto ha rellenado durante ese tiempo.

El subtest Búsqueda de Símbolos consiste en examinar si alguno de dos símbolos-objetivo están incluidos en una serie de símbolos presentada. El sujeto tiene 120 segundos para completar 60 series, y la puntuación se obtiene del número de series en las que la respuesta del sujeto ha sido correcta transcurrido el tiempo de la prueba.

- **Memoria verbal:** la memoria verbal se midió a través de dos tests, el Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT) y la prueba Memoria Lógica de la Escala de Memoria de Wechsler-III (WMS-III).

El Test de Aprendizaje Verbal de California, CVLT, (235) es una prueba de recuerdo que consta de dos partes. En la primera parte, el examinador lee en alto una lista A compuesta por 16 palabras pertenecientes a categorías de frutas, especias, prendas de vestir y herramientas durante 5 ensayos, y tras cada uno de ellos el sujeto tiene que evocar libremente las palabras que pueda recordar. Después se lee otra lista B, y se pide el recuerdo libre de esta segunda lista. Por último, se vuelve a pedir al sujeto que evoque las palabras que pueda recordar de la lista A, y después se le pide un recuerdo guiado por categorías. En la segunda parte de la prueba, después de unos veinte minutos realizando otras tareas diferentes, se pide al sujeto que intente rememorar las palabras leídas anteriormente, primero libremente y después guiado por categorías. Del CVLT se utilizaron las puntuaciones directas de 'recuerdo libre inmediato' y 'recuerdo libre demorado', que recogen el número de palabras recordadas en cada una de las dos partes.

En la prueba de Memoria Lógica (I y II) de la WMS-III (236), se leen dos historias al sujeto (la segunda dos veces), y tras cada lectura se le pide que intente reproducir lo más fielmente posible lo que acaba de escuchar (Mem. lógica/Textos I). Después de un tiempo realizando otras tareas ajenas a esta

prueba, se le pide al sujeto que relate lo que recuerde de las dos historias que se le leyó antes (Mem. lógica/Textos II). De esta prueba se utilizaron las puntuaciones directas de 'Recuerdo inmediato' y 'Recuerdo demorado', definidas por las unidades de información significativas que el sujeto es capaz de recordar en Textos I, con un máximo de 75 puntos, y Textos II, con un máximo de 50.

El alfa de Cronbach correspondiente a las cuatro puntuaciones utilizadas para medir Memoria verbal fue de 0.83, mientras que la correlación media inter-ítem fue de 0.56.

- **Memoria visual:** para evaluar la memoria visual se utilizó la prueba de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (237). Esta prueba consiste en copiar un dibujo geométrico de cierta complejidad y, pasados unos minutos en los que el sujeto realiza otras pruebas no relacionadas (aproximadamente 15-20 en el caso de este estudio), se le pide que intente reproducirlo de memoria lo más fielmente posible. Según el número de elementos de la figura que el sujeto haya reproducido correctamente, se obtiene una puntuación total de recuerdo demorado que puede tomar un valor máximo de 36 puntos, y que ha sido la utilizada como puntuación de memoria visual.

- **Función ejecutiva:** la puntuación en función ejecutiva se calculó a partir de varias pruebas, el Test de Colores y Palabras de Stroop (SCWT), el Test de Fluidez Verbal-FAS y el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST).

El Test de Colores y Palabras de Stroop, SCWT, (238) divide en tres partes, formadas por 5 columnas de 20 elementos y de 45 segundos de duración cada una: en la primera, el sujeto ha de leer en alto y de arriba a abajo palabras referentes a colores distribuidas en las columnas, en concreto ROJO, VERDE y AZUL. En la segunda parte, hay unos símbolos (concretamente XXXX) situados igualmente en columnas y escritos con tinta roja, verde o azul. Aquí, el sujeto ha de ir diciendo en alto, también lo más rápido posible y de arriba a abajo, el color de la tinta en la que está impreso el símbolo XXXX. En la última parte, el sujeto tiene que volver a nombrar en alto y lo más rápido que pueda,

el color en el que está escrita cada palabra presentada en las columnas, siendo de nuevo las palabras a leer ROJO, VERDE y AZUL, con la particularidad de que las palabras y el color de la tinta en la que están impresas no coincide. Esta tarea resulta mucho más compleja al requerir un esfuerzo cognitivo de separación de estímulos, ya que el sujeto tiene que ser capaz de superar la interferencia que produce un estímulo semántico (el significado de la palabra) en un estímulo visual (el color de la tinta). Del Test de Stroop se utilizó la puntuación directa de interferencia, que se considera una medida indicadora de flexibilidad cognitiva y se obtiene con una fórmula que incluye las tres partes de la tarea.

El Test de Fluidez Verbal FAS-COWAT (239) es una prueba de fluidez verbal, en la que el sujeto tiene que generar todas las palabras que pueda durante 60 segundos que empiecen por cada una de las letras F, A y S, excluyéndose nombres propios, derivaciones y repeticiones. El total de palabras producidas que respondan adecuadamente a esas reglas se considera la puntuación directa total de la prueba.

El Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin, del que se utilizó una versión informatizada (240) para facilitar la administración y recogida de datos, consiste en presentar al sujeto cuatro cartas-estímulo iniciales compuestas por la combinación de tres clases de atributos o categorías: figura (triángulo, estrella, cruz o círculo), color (rojo, verde, amarillo o azul) y número (una, dos, tres o cuatro figuras por carta). Se van presentando cartas una a una que el sujeto ha de emparejar con una de las cartas-estímulo siguiendo un criterio de los tres posibles (figura, color o número) que el sujeto desconoce, dando el programa un mensaje inmediato de acierto o error tras cada emparejamiento. En base a ello, por ensayo y error, el sujeto tiene que averiguar el criterio a seguir y continuar emparejando de acuerdo con él. Cuando el sujeto haya emparejado correctamente diez cartas seguidas, el programa cambia sin previo aviso de criterio de emparejamiento y el sujeto ha de darse cuenta de ello por sí mismo y probar un nuevo criterio hasta dar con el correcto, y así sucesivamente hasta el final de la prueba. La prueba termina, bien cuando se hayan completado seis categorías (el orden, conocido por el examinador, es

siempre color-forma-número-color-forma-número), bien cuando se hayan alcanzado 128 ensayos. Esta prueba explora los procesos de toma de decisiones y la flexibilidad cognitiva. Del WCST se utilizaron las puntuaciones de errores totales, respuestas perseverativas y errores perseverativos.

3.2.4 Evaluación del funcionamiento

Para evaluar el funcionamiento de los participantes se utilizó la escala Escala Breve del Funcionamiento, FAST (241). Se trata de una escala que fue desarrollada para realizar una evaluación clínica del deterioro funcional que presentan los pacientes afectados de enfermedades mentales, y especialmente diseñada para los pacientes con trastorno bipolar, centrándose en las principales dificultades del funcionamiento psicosocial presentes en esta población psiquiátrica. La FAST es una escala breve, heteroaplicada y de administración rápida y sencilla, centrándose en un marco temporal de los últimos 15 días. Ha demostrado validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio en pacientes con trastorno bipolar. Está compuesta por 24 ítems, divididos en 6 áreas de funcionamiento:

- Autonomía: compuesta por 4 ítems que exploran la capacidad del sujeto de valerse por sí mismo en situaciones cotidianas, como realizar tareas del hogar, hacer la compra o cuidar de su higiene.
- Funcionamiento laboral: consta de 5 ítems que evalúan aspectos relacionados con el ámbito laboral, como realizar un trabajo remunerado, acabar las tareas en los tiempos establecidos, trabajar en lo que el paciente estudió o alcanzar el rendimiento necesario. En el caso de que el paciente cuente con una invalidez o esté de baja laboral, en este área se le da la puntuación correspondiente a un peor funcionamiento en todos los ítems.
- Funcionamiento cognitivo: compuesta por 5 ítems. Este área se centra en las posibles dificultades en capacidades como la de concentración, recuerdo, cálculo, resolución de problemas y aprendizaje de nuevas tareas.

- Finanzas: formada por 2 ítems que exploran la capacidad del paciente para manejar el propio dinero y hacer compras equilibradas.
- Relaciones interpersonales: compuesta por 6 ítems que evalúan la posible presencia de dificultades en las relaciones con familia y amigos, las relaciones sexuales, la participación en actividades sociales y la capacidad de defender ideas y opiniones.
- Ocio: consta de 2 ítems que exploran la capacidad de realizar actividades de tipo físico, como ejercicio o deportes, y de disfrutar de aficiones.

Cada ítem se puede puntuar de 0 (ninguna dificultad) a 3 (mucha dificultad), con criterios operativos de puntuación disponibles en el manual de la escala. La FAST ofrece puntuaciones individuales de cada una de las seis áreas de funcionamiento descritas, así como una puntuación de funcionamiento global, con un valor mínimo de 0 y un máximo de 72, siendo indicadora una puntuación mayor de un peor funcionamiento. Todas las puntuaciones, de escalas y global, fueron tenidas en cuenta en este estudio.

3.2.5 Evaluación de la calidad de vida

La calidad de vida fue evaluada mediante el Cuestionario de Salud SF-36, un cuestionario que tiene como objetivo evaluar la calidad de vida, en relación a la salud, percibida por el propio paciente y uno de los cuestionarios más utilizados en salud mental para explorar este concepto (114, 115, 122, 242, 243). El SF-36 fue desarrollado originalmente en Estados Unidos para el Estudio de Resultado Médicos (MOS), y posteriormente adaptado para su utilización en muchos países europeos, entre ellos España (244, 245). Es un cuestionario breve, de 36 ítems, que explora ocho dimensiones que a su vez se incluyen en dos componentes principales, el Componente Sumario Físico (CSF-36) y el Componente Sumario Mental (CSM-36). El componente

físico incluye las dimensiones Función Física, Rol Físico, Dolor corporal y Salud general. El componente mental incluye Vitalidad, Función Social, Rol Emocional y Salud mental. El SF-36 ha sido ampliamente utilizado en investigación para evaluar la percepción de la propia calidad de vida que tienen los sujetos con trastorno bipolar (112, 115, 243, 246). El cálculo de las puntuaciones en los componentes físico y mental se realizó siguiendo las instrucciones descritas en Taft, Karlsson y Sullivan (247), consistentes en sumar las puntuaciones de los ítems pertenecientes a cada una de las ocho dimensiones, para luego estandarizarlas restando la media y dividiéndolas entre la desviación típica poblacionales. Después se realiza una suma ponderada por los pesos específicos de cada dimensión para dar lugar a los componentes físico y mental. Por último estas puntuaciones se convierten en una escala T de media 50 y desviación típica 10. Para el cálculo de los componentes físico y mental de este estudio, se utilizaron los valores poblacionales de medias y desviaciones típicas publicados por Alonso et al. en 1998 (248), y para la suma ponderada de las dimensiones, los pesos extraídos de población española por Vilagut *et al.* (249).

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se realizaron análisis de frecuencia y se obtuvieron estadísticos descriptivos para explorar las características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

Las puntuaciones en reserva cognitiva se obtuvieron a través del siguiente procedimiento: se estandarizaron las puntuaciones brutas de las tres variables proxy utilizadas para medir reserva, esto es, CI premórbido, nivel educativo y máximo logro ocupacional. Una vez transformadas las tres variables a puntuaciones z, se calculó la media aritmética correspondiente entre ellas, a modo de otros estudios sobre la reserva cognitiva (173, 176, 250-252). Estas puntuaciones medias se transformaron a una escala de 0 a 100, en la que los valores más altos indicaban un nivel mayor de reserva cognitiva, y valores más bajos, un nivel menor. Para esta transformación en una escala de 0-100, se tomaron los valores críticos de las puntuaciones z a un nivel de confianza del 95%, con -1.96 y 1.96, como mínimo y máximo respectivamente. La transformación de puntuaciones se realizó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Puntuación escala 0-100} = \frac{X-L}{M-L} \times 100,$$

donde X es el valor que se quiere transformar, M el valor máximo que puede tomar la variable (1.96 fue el valor considerado en este caso) y L el valor mínimo (-1.96). En el caso de que la variable a transformar tomara valores mayores que 1.96 o menores que -1.96, a la puntuación transformada le fueron asignados los valores 100 y 0, respectivamente. El valor del alfa de Cronbach correspondiente al constructo formado por estas tres variables fue de 0.66. La media de las correlaciones inter-ítem entre las variables indicadoras de reserva fue de 0.39. Las correlaciones entre pares de variables fue muy similar: $r = 0.39$ entre años de estudio y logro ocupacional, $r = 0.35$ entre cociente intelectual y logro ocupacional, y $r = 0.43$ entre años de estudio y cociente intelectual. Los intervalos de confianza al 95% fueron (0.27, 0.50), (0.22, 0.47), y (0.32, 0.53), respectivamente, pudiendo considerarse estas correlaciones encontradas entre las variables del constructo como moderadas.

Para trabajar con los dominios cognitivos con más de un indicador, esto es, atención, memoria verbal y función ejecutiva, se estandarizaron (transformándolas en puntuaciones z) las puntuaciones obtenidas en cada uno de los tests correspondientes y se calculó el valor medio. El resultado se transformó a una puntuación en escala 0-100, y se tomó como puntuación de la función cognitiva correspondiente, indicando valores mayores un mejor rendimiento en dicha función. Se consideraron los valores críticos de las puntuaciones z utilizando un nivel de confianza del 95% para la conversión en una escala 0-100. A los valores menores de -1.96 se les asignó un valor de 0 en la escala, mientras que a los mayores de 1.96 se les asignó un valor de 100. Los valores del alfa de Cronbach correspondientes a los dominios de atención, memoria verbal y función ejecutiva fueron de 0.65, 0.83 y 0.78 respectivamente. Las puntuaciones en velocidad de procesamiento y memoria de trabajo se calcularon combinando las puntuaciones de los subtests referidos según se describe en el manual del WAIS-III. Después, esas puntuaciones totales se transformaron en una escala de 0 a 100 tomando como referencia los valores mínimo y máximo posibles en ambos dominios, definidos en el manual de las pruebas. La puntuación en memoria visual se generó a través de las puntuaciones de recuerdo de la Figura de Rey-Osterrieth, como se indicó previamente, puntuaciones que también se convirtieron en una escala de 0 a 100 según el procedimiento descrito para velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. Las puntuaciones con una relación inversa se cambiaron de signo tras la estandarización. De este modo, para todos los dominios cognitivos, una vez realizadas las transformaciones descritas, una puntuación más alta indicaba un mejor desempeño.

Las puntuaciones obtenidas en la FAST y sus diferentes escalas fueron igualmente sometidas a transformaciones para ajustarse a una escala de 0-100 y de forma que los valores más altos correspondieran a un mejor funcionamiento. La conversión de las puntuaciones totales de reserva cognitiva, dominios cognitivos, así como de la FAST y cada una de sus áreas, en una escala positiva 0-100 respondió a considerarse este un procedimiento adecuado y útil para contar con todas estas puntuaciones expresadas en una misma escala de igual sentido. Esta transformación se realizó con el fin de favorecer la comprensión y manejo de las puntuaciones, y

teniendo en cuenta que los resultados de los análisis no presentaban apenas variaciones.

Se calcularon los valores normativos de la de la muestra en las variables de reserva cognitiva, CI premórbido, todos los dominios cognitivos estudiados, funcionamiento psicosocial y calidad de vida percibida, incluyendo media, desviación típica, mediana y valores mínimos y máximos. Se utilizaron como base las escalas 0-100 positivas creadas para todas las variables, excepto CI premórbido, que es una escala de CI de media 100 y desviación típica 15, y los componentes físico y mental del SF-36, que están expresados en una escala T de media 50 y desviación típica 10. Las puntuaciones T de esta escala se obtienen a partir de las puntuaciones Z, en la forma

$$T = 10Z + 50.$$

En el caso del CI, la escala se construye mediante la fórmula

$$CI = (PE-10) \times 5 + 100,$$

donde PE es la puntuación escalar correspondiente, según los baremos del manual del WAIS-III, a la puntuación directa en la prueba de Vocabulario.

Normalmente, las puntuaciones T oscilan entre 20 y 80 puntos, mientras que las puntuaciones en el CI suelen variar en un rango de entre 55 y 145 puntos.

3.3.1 Validez de constructo de reserva cognitiva

Para evaluar la validez de constructo de la reserva cognitiva se realizaron modelos de ecuaciones estructurales, empleando un procedimiento basado en el único estudio previo publicado hasta la fecha que ha abordado este tipo de análisis (198). Estos modelos tratan de establecer que las variables proxy utilizadas para medir reserva cognitiva están correlacionadas entre ellas, y que representan una dimensión global, única y distinta de otros constructos cognitivos. Para ello se examina la validez convergente entre los indicadores de reserva cognitiva y, a la vez, la validez discriminante con respecto a otros constructos cognitivos.

Se propuso un modelo de cuatro factores, siendo uno de ellos la reserva cognitiva, y los otros tres, otros constructos cognitivos con posible relación con el constructo-objetivo de reserva. En este estudio se utilizaron función ejecutiva, atención y memoria verbal como constructos cognitivos.

Los indicadores utilizados para definir los diferentes factores fueron las variables y puntuaciones ya descritas anteriormente, a partir de las cuales se generaron las puntuaciones en reserva y en cada uno de los dominios cognitivos incluidos en el modelo de cuatro factores. Se enumeran a continuación:

Reserva cognitiva:

- cociente intelectual: puntuación en la prueba Vocabulario del WAIS-III, en escala de media 100 y desviación típica 15.
- años de educación
- máxima logro ocupacional: puntuaciones estandarizadas en la escala PRESCA-2 de prestigio profesional.

Memoria verbal:

- Puntuaciones en recuerdo inmediato total en la prueba Memoria Lógica de la WMS-III
- Puntuaciones en recuerdo demorado en la prueba Memoria Lógica de la WMS-III
- Puntuaciones en recuerdo libre inmediato en el CVLT
- Puntuaciones en recuerdo libre demorado en el CVLT

Atención:

- Puntuaciones en TMT-A
 - Puntuaciones en detectabilidad del CPT
 - Puntuaciones en tiempo de reacción-error estándar del CPT
- Función ejecutiva
- Puntuación de interferencia del SCWT
 - Puntuación de fluidez verbal en la prueba FAS

- Puntuación de errores totales del WCST
- Puntuación de errores perseverativos del WCST
- Puntuación de respuestas perseverativas del WCST

Se empleó para los análisis el estimador de máxima verosimilitud robusto para los errores típicos, ya que se trata de un método que permite obtener estimaciones fiables para muestras de tamaño muestral medio y similar al que se maneja en este estudio.

Como primer paso para analizar la validez de constructo de la reserva cognitiva, se estableció un modelo previo mediante un análisis factorial confirmatorio con el fin de explorar la adecuación de un modelo de tres factores para los constructos de memoria verbal, atención y función ejecutiva según los indicadores propuestos. En este análisis factorial confirmatorio se permitió la correlación simultánea entre los tres factores. También se permitió la correlación entre algún par de variables indicadoras de un determinado constructo, si de esa forma mejoraba notablemente el ajuste del modelo; para esto último, se tuvieron en cuenta los valores de los llamados índices de modificación. Estos índices están asociados a los distintos parámetros estimados en el modelo. Cuando el índice de modificación asociado a un determinado parámetro es muy elevado con respecto al resto, la liberación de ese parámetro es recomendable en la práctica para mejorar el ajuste del modelo.

Una vez comprobada la adecuación del modelo previo, se pasó a realizar el análisis de validez de constructo, que se llevó a cabo a través de tres fases, correspondientes cada una a un modelo de ecuaciones estructurales y que se detallan a continuación:

- 1) Se hipotetizó un modelo con un único factor para el constructo de reserva cognitiva a través de un análisis factorial confirmatorio (Modelo A). Dado que sólo se contaba con tres indicadores en dicho modelo (CI premórbido, años de educación y máximo logro ocupacional), no era posible obtener índices de bondad de ajuste, pero sí analizar si los tres indicadores presentaban varianza significativa común, determinada por la existencia cargas factoriales similares y significativas en el

constructo latente de reserva. Las cargas factoriales deberían ser moderadamente altas, resultado que proporcionaría evidencias de validez convergente.

2) Se evaluó el ajuste del modelo de tres factores correlacionados correspondiente a memoria verbal, atención y función ejecutiva. Una vez comprobado que el ajuste resultaba adecuado, se incluyó el constructo de reserva cognitiva en el modelo para evaluar su correlación con estos tres constructos cognitivos, conformando un modelo de cuatro factores (Modelo B, Figura 7). Con este modelo se trató de buscar evidencias de validez discriminante esperando una correlación moderada, pero no muy alta, entre reserva cognitiva y el resto de constructos. Una correlación moderada indicaría que los tres factores estarían relacionados con el constructo de reserva cognitiva, pero sin llegar a medir lo mismo.

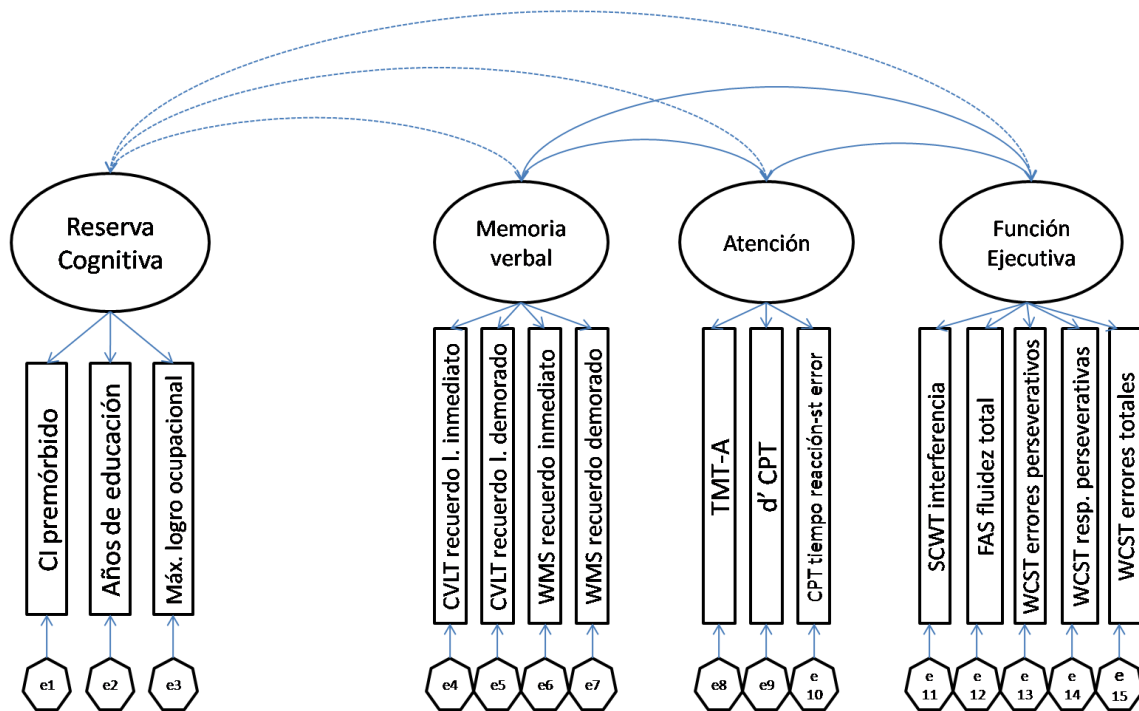


Figura 7. Modelo B de cuatro factores para obtención de evidencias respecto a la validez discriminante del constructo de reserva cognitiva. Las flechas dobles indican las correlaciones entre los constructos. Las variables indicadoras de cada constructo están representadas por los rectángulos. Las flechas simples indican las variables con cargas factoriales en cada uno de los factores. Las variables representadas por e_i , $i = 1, \dots, 15$, corresponden a la varianza del error asociado a cada variable.

3) Finalmente se propuso un tercer modelo (Modelo C), con el que se evaluó de manera cuasi-simultánea la validez convergente y discriminante añadiendo una variante al modelo de cuatro factores: no se estimaba la correlación entre el constructo de reserva cognitiva y los otros tres constructos, y se permitía que cada uno de los tres indicadores de reserva cognitiva pudiera cargar en cada uno de los tres constructos cognitivos de forma simultánea (Figura 8). Así, la validez convergente se evalúa examinando si, a pesar de permitir correlaciones de cada una de las variables proxy de reserva con los constructos cognitivos por separado, sigue existiendo una varianza residual significativa entre ellas. La validez discriminante, por su parte, se exploró en este modelo examinando la magnitud de las relaciones entre las variables proxy o indicadores de reserva y los constructos cognitivos.

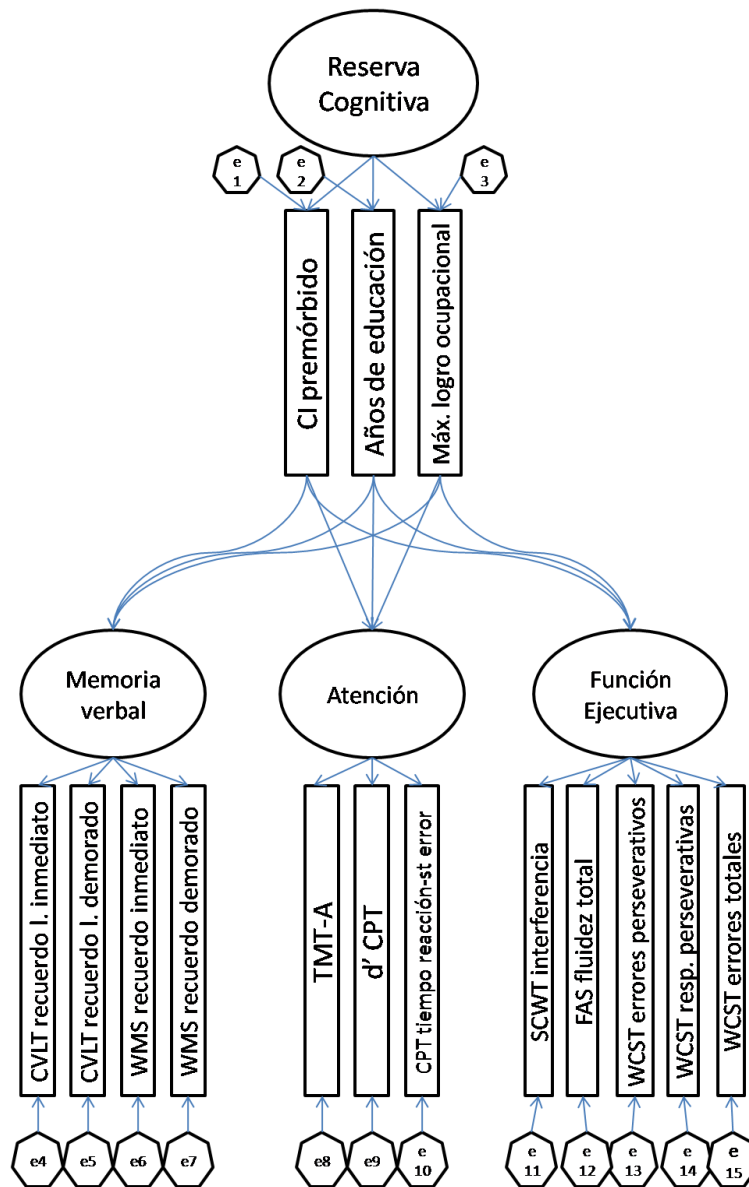


Figura 8. Modelo C para la validez convergente y discriminante de reserva cognitiva. Las flechas simples indican las cargas permitidas en este modelo. Las variables indicadoras están representadas por los rectángulos. Las variables representadas por e_i , $i = 1, \dots, 15$, corresponden a la varianza del error asociado a cada variable.

El ajuste de los modelos fue evaluado por medio de los índices de ajuste recomendados habitualmente en la literatura científica (253, 254): el CFI (Comparative Fit Index), el TLI (Tucker-Lewis Index) y el RMSEA (raíz del error cuadrático medio de aproximación). Valores del CFI y del TLI por encima de 0.90, representan un ajuste

adecuado, mientras valores del RMSEA inferiores a 0.08 indican un buen ajuste (255). El test chi-cuadrado de bondad de ajuste no fue reportado, debido a que el estadístico χ^2 es demasiado sensible al tamaño muestral (256), y podría implicar erróneamente un pobre ajuste de los datos al modelo (257). En su lugar, se empleó la razón crítica ($\chi^2 / g. l.$), también llamada chi-cuadrado relativo; este valor es menos dependiente del tamaño muestral y está basado en el cociente del estadístico χ^2 entre el número de grados de libertad del modelo. Aunque los valores de este índice deben ser interpretados con precaución y no hay consenso sobre el punto crítico a partir del cual se puede hablar de buen ajuste, valores inferiores a 3 en este índice suelen proporcionar evidencias en favor de un buen ajuste. Burnham y Anderson (258) observaron que el uso de índices basados en tests estadísticos para evaluar la bondad de ajuste llega a ser prácticamente irrelevante en el caso de que se trate con tamaños muestrales amplios.

3.3.2 Reserva cognitiva y su relación con el rendimiento cognitivo, el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida

Se calcularon las correlaciones entre reserva cognitiva y los seis dominios cognitivos, empleando los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman; los últimos fueron reportados porque son pruebas paramétricas no sensibles a posibles desviaciones de la normalidad o relaciones no lineales. Los intervalos de confianza para ambos coeficientes fueron contruidos a un nivel de confianza del 95%, y calculados utilizando la transformación z de Fisher. Se generaron diagramas de dispersión para cada una de las seis relaciones entre reserva cognitiva y cada uno de los dominios cognitivos estudiados con el objetivo de ilustrar diferentes ajustes: lineal, cuadrático y un último ajuste basado en polinomios fraccionarios.

Se plantearon diferentes modelos de regresión lineal múltiple a fin de determinar la relación entre reserva cognitiva y funciones cognitivas, funcionamiento psicosocial y calidad de vida. La regresión lineal múltiple es una técnica de análisis

multivariable mediante la cual se intenta buscar una relación entre varias variables explicativas y una variable dependiente. La fórmula que sigue este tipo de modelos es la siguiente:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_p X_p + \epsilon,$$

donde Y representa la variable dependiente, X_i ($i = 1, \dots, p$) las diferentes variables independientes, y β_i ($i = 1, \dots, p$) los coeficientes asociados a cada variable independiente que hay que estimar a partir del modelo. Por último, ϵ es el término de perturbación o error, de media 0 y varianza σ^2 .

Se estableció un nivel de significación de un 5% para todos los contrastes de hipótesis que se llevaron a cabo en el estudio. Los intervalos de confianza (IC) se construyeron a un nivel de confianza del 95 %. En cada modelo de regresión principal se reportaron coeficientes estandarizados y no-estandarizados. Los coeficientes estandarizados (Beta) se utilizaron como medida del tamaño del efecto, ya que sirven para evaluar qué variables guardan una relación mayor con la variable dependiente. La bondad de ajuste de los modelos de regresión lineal múltiple realizados fue evaluada por medio de pruebas F y el coeficiente de determinación R^2 ajustado.

En cada modelo se incluyeron como covariables las potenciales variables confusoras encontradas en la literatura. Se utilizó la estimación de mínimos cuadrados ordinarios (MCO), ya que este estimador equilibra robustez y mejoras en la eficiencia (259), y se ha mostrado como el estimador que proporciona un mejor ajuste de los datos (260). Este estimador MCO es también robusto a las desviaciones de la normalidad en muestras suficientemente amplias (261). La presencia de heterocedasticidad se evaluó utilizando el Test General de White para la heterocedasticidad en la distribución de los errores (262). La hipótesis nula del test es la presencia de homocedasticidad, es decir, que la distribución de la varianza alrededor de la recta de regresión del modelo lineal es la uniforme para todos los valores de la variable independiente. Cuando esta hipótesis era rechazada ($p < 0.05$), fue empleado un método de estimación con errores típicos robustos a la presencia de heterocedasticidad. La presencia de multicolinealidad en el modelo de regresión múltiple fue evaluada por medio los factores de incremento de la varianza (VIF). Dichos factores miden en qué medida la varianza de los coeficientes de regresión

estimados ha sido incrementada, en comparación con un contexto en que las variables independientes no estén linealmente relacionadas. Los valores VIF iguales a 1 indican que las variables independientes no están correlacionadas entre sí. Tradicionalmente, en la literatura se han considerado valores VIF por encima de 5 como indicativos de una correlación moderada entre las variables independientes, mientras que valores por encima de 10 han sido considerados como indicativos de una elevada multicolinealidad que haría inviable la asunción de un modelo de regresión lineal (263).

Para explorar la relación entre reserva cognitiva y dominios cognitivos, se realizaron análisis de regresión lineal múltiple para cada una de las seis funciones incluidas en este estudio: atención, memoria verbal velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria visual y función ejecutiva. Estos análisis fueron controlados por las variables edad, duración del trastorno y diagnóstico, variables que la literatura ha encontrado que están relacionadas con el desempeño en pruebas neuropsicológicas y en el funcionamiento cognitivo de los sujetos bipolares eutímicos (264-266).

Para estudiar la relación de la reserva cognitiva con el funcionamiento psicosocial de los pacientes bipolares eutímicos, se emplearon modelos de regresión lineal múltiple incluyendo como variables dependientes las puntuaciones obtenidas en las seis áreas de funcionamiento que forman la FAST, así como la puntuación global de la escala. La investigación realizada sobre las variables que influyen en el funcionamiento en el trastorno bipolar eutímico ha encontrado que factores como la edad, la duración del trastorno, el diagnóstico, los síntomas depresivos subsindrómicos y el número de hospitalizaciones previas están relacionados con un mejor o peor funcionamiento (96-99, 101), por lo que estas variables fueron incluidas como covariables en el modelo para controlar su efecto. La puntuación en memoria verbal también se incluyó en el modelo de regresión realizado con la FAST, dado que investigación reciente la ha señalado como el área cognitiva con mayor relación con el funcionamiento de los pacientes con trastorno bipolar (98, 100, 105, 267, 268).

En el caso de la calidad de vida, se llevaron a cabo dos modelos de regresión lineales con cada uno de los componentes del SF-36, el componente físico y el

componente mental. En este caso, se eligieron como covariables la edad, la duración de la enfermedad, el diagnóstico y los síntomas depresivos subsindrómicos (medidos con la HAM-D) de acuerdo a la literatura previa sobre la calidad de vida percibida en trastorno bipolar (115, 246, 269).

Adicionalmente, para explorar cuál de los tres indicadores de reserva cognitiva contribuía en mayor medida a la relación con cada uno de los efectos del trastorno bipolar incluidos en este estudio, se realizaron modelos de análisis de regresión lineal similares a los anteriormente descritos utilizando las covariables correspondientes en cada caso, pero incluyendo las tres variables proxy de la reserva por separado (CI premórbido, años de educación y máximo logro ocupacional). Se utilizaron para los análisis las puntuaciones tipificadas de las variables proxy de la reserva cognitiva. Para evaluar el tamaño del efecto de cada una de estas variables proxy se reportaron los coeficientes Beta.

3.3.3 Comparación entre BP-I y BP-II

Como análisis adicionales, se realizaron pruebas T de Student para muestras independientes con el fin de explorar las posibles diferencias en las variables más importantes incluidas en este estudio entre personas con diagnóstico de BP-I y las diagnosticadas de BP-II. Se utilizó la prueba de Levene para evaluar la homocedasticidad en las variables, y en todos los casos se pudo asumir que no se violaba el supuesto de varianzas iguales. Se incluyeron en las comparaciones las variables reserva cognitiva, los seis dominios cognitivos, las puntuaciones en funcionamiento psicosocial por áreas y global, así como los componentes físico y mental de la calidad de vida.

Los análisis estadísticos realizados para este estudio se llevaron a cabo con los programas STATA SE versión 11 (270) y con el Statistical Package for the Social Sciences SPSS versión 18 (271).

4. RESULTADOS

4.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

La Tabla 1 recoge un resumen de las características demográficas de la muestra. La edad media de los participantes fue de 40 años, con una desviación típica de 8.9. El 58.9% de la muestra (n=132) eran mujeres. Un 40.7% (n=90) estaba casado o viviendo en pareja, mientras que un 41.1% estaba soltero, un 37% separado o divorciado, y un 2% en estado de viudedad. El 78.6% (n=176) de los participantes tenían un diagnóstico de BP-I, mientras que el 21.4% restante estaban diagnosticados de BP-II (n=48). Un 28.6% de la muestra estaba en activo como empleado o autónomo, mientras que un 43.3% se encontraba en situación de baja laboral o invalidez. La media de edad de aparición del primer episodio fue de 25.5 años (DT=8.3), y la duración media del trastorno en la muestra era de 14.5 años (DT=9.1).

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de la muestra.

	Total	%
Género		
- Hombres	92	41.1
- Mujeres	132	58.9
Diagnóstico		
- BP-I	176	78.6
- BP-II	48	21.4
Estado civil		
- Soltero	92	41.1
- Casado	78	34.8
- Viviendo en pareja	12	5.4
- Separado	13	5.8
- Divorciado	24	10.7
- Viudo	2	0.9
- ND	3	1.4
Ocupación		
- Empleado	58	25.9
- Autónomo	6	2.7
- Estudiante	10	4.5
- Ama de casa	15	6.7
- Jubilado	16	7.1
- Baja laboral	54	24.1
- Desempleado	15	6.7
- Invalidez	43	19.2
- ND	7	3.1
	Media	DT
Edad	40.0	8.9
Edad de inicio del trastorno	25.5	8.3
Duración trastorno (en años)	14.5	9.1
Número de hospitalizaciones	2.6	2.8
Número total de episodios	11.2	12.1
HAM-D puntuación	4.1	2.5
YMRS puntuación	1.4	1.8

BP-I, bipolar I; BP-II, bipolar II; ND, no disponible; DT, desviación típica; HAM-D, Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión; YMRS, Escala de Young para la Evaluación de la Manía.

A efectos descriptivos, se reportan en la Tabla 2 las puntuaciones brutas de las pruebas incluidas en la batería neuropsicológica, a partir de las cuales se generaron las puntuaciones globales para los dominios cognitivos.

Tabla 2. Datos normativos de la muestra en las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas empleadas para generar las puntuaciones globales en los dominios cognitivos incluidos en el estudio.

	Media	DT	Mediana	Min	Máx
TMT-A	44.1	24.5	39.0	13.0	168.0
CPT-tiempo de reacción-st error	62.2	23.4	59.0	0.0	186.1
CPT-detectabilidad	53.2	15.5	53.0	1.2	133.0
Aritmética	11.2	3.5	11.0	3.0	21.0
Dígitos	14.2	3.9	14.0	0.0	29.0
Letras y números	8.9	2.5	9.0	2.0	16.0
Clave de números	59.5	19.6	60.0	6.0	118.0
Búsqueda de símbolos	28.6	9.0	29.0	7.0	53.0
CVLT- recuerdo inmediato	10.5	3.1	11.0	1.0	16.0
CVLT- recuerdo demorado	11.1	3.2	11.0	1.0	16.0
WMS-Mem. lógica I-recuerdo inmediato	22.2	7.8	22.0	6.0	60.0
WMS-Mem. lógica II-recuerdo demorado	21.8	8.3	23.0	1.0	41.0
Figura de Rey	16.3	6.6	16.0	0.0	34.0
SCWT-interferencia	0.4	9.1	0.0	-33.0	36.3
FAS fluidez total	34.3	12.2	34.0	3.0	79.0
WCST-errores totales	36.7	25.6	31.0	1.0	100.0
WCST-respuestas perseverativas	22.8	23.2	15.0	0.0	126.0
WCST- errores perseverativos	20.7	18.6	15.0	3.0	95.0

DT, desviación típica; Min, mínimo; Max, máximo; TMT-A, Trail Making Test, parte A; CPT, Continuous Performance Test-II; st-error, error estándar; WMS, Escala de Memoria de Weschler; Mem. lógica, prueba de Memoria lógica; CVCLT, Test de Aprendizaje Verbal de California; SCWT, Test de Colores y Palabras de Stroop; FAS, Test de Fluidez Verbal; WCST, Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin.

Los datos normativos de la muestra en las variables principales del estudio se muestran en la Tabla 3. Las variables reserva cognitiva, dominios cognitivos y funcionamiento por áreas y global están expresados en escala 0-100, el CI premórbido

en escala CI, de media 100 y desviación típica 15, mientras que los componentes físico y mental del SF-36 están expresados en la escala T de media 50 y desviación típica 10 establecida para estas puntuaciones.

Tabla 3: Datos normativos en las variables de reserva cognitiva, CI premórbido, años de educación, dominios cognitivos, funcionamiento psicosocial y calidad de vida percibida.

	Media	DT	Mediana	Min	Máx
Reserva Cognitiva	49.9	20.1	47.8	7.1	93.8
CI premórbido	105.7	13.0	105.0	80	140
Años de educación	13.1	3.5	13.0	6.0	23.0
<u>Dominios cognitivos</u>					
Atención	50.4	17.2	52.9	0.0	100.0
Memoria de trabajo	46.2	13.2	46.3	1.9	92.6
Velocidad de procesamiento	44.4	14.5	44.4	2.8	80.6
Memoria verbal	50.3	20.8	51.3	0.0	100.0
Memoria visual	45.3	18.3	44.4	0.0	94.4
Función ejecutiva	50.1	18.3	54.6	0.0	83.1
<u>Funcionamiento</u>					
FAST Autonomía	72.3	22.6	75.0	0.0	100.0
FAST Func. Laboral	33.9	34.8	26.7	0.0	100.0
FAST Func. Cognitivo	50.1	18.0	53.3	0.0	93.3
FAST Finanzas	77.6	27.8	83.3	0.0	100.0
FAST Relac. interspers.	68.1	17.6	72.2	11.1	100.0
FAST Ocio	64.9	28.2	66.7	0.0	100.0
FAST Total	58.5	14.0	59.7	20.8	75
<u>Calidad de vida</u>					
SF-36					
- CSF-36	49.5	8.4	51.6	25.4	64.6
- CSM-36	38.0	9.2	37.9	20.3	63.4

DT, desviación típica; Min, mínimo; Max, máximo; CI, cociente intelectual; FAST, Escala Breve del Funcionamiento; Func., funcionamiento; Relac. interspers., relaciones interpersonales; SF-36, Cuestionario Sumario SF-36; CSF-36, Componente Sumario Físico; CSM-36, Componente Sumario Mental.

En general se puede observar que las medias y las medianas fueron bastante similares en la mayoría de las variables. Las medias de los dominios cognitivos estuvieron en un rango de 44.4 a 50.4, con desviaciones típicas similares, de 13.2 a 20.8. Las medias de las áreas de funcionamiento se situaron en un rango de 33.9 a 77.6, con desviaciones típicas entre 17.6 y 34.8. La puntuación global en la FAST tuvo una media=58.5, algo superior al valor medio del rango posible en la escala, y una desviación típica de 14.0. En el caso de las medidas de calidad de vida, el CSF-36 tuvo una media=49.5, con desviación típica 8.4, mientras que la media del CSM-36 fue de 38.0 con una desviación típica de 9.2.

4.2 VALIDEZ DE CONSTRUCTO DE RESERVA COGNITIVA

Antes de evaluar la validez de constructo de la reserva cognitiva, se examinó la adecuación del modelo de tres factores para los constructos de memoria verbal, atención y función ejecutiva, permitiendo la correlación simultánea entre los tres factores y entre los pares de variables recuerdo inmediato-recuerdo demorado del CVLT y errores perseverativos-respuestas perseverativas del WCST. Este modelo se ajustó adecuadamente a los datos ($\chi^2 / g. l. = 1.79$; CFI = 0.95; TLI = 0.94; RMSEA = 0.059). En la Tabla 4, se puede observar que las cargas factoriales de cada variable en su respectivo constructo cognitivo son significativas y presentan un valor entre moderado y alto. Las correlaciones entre factores tuvieron asociados valores moderados, con valores de $r=0.43$ entre atención y memoria verbal, $r=0.32$ entre función ejecutiva y memoria verbal y $r=0.51$ entre atención y función ejecutiva.

Tabla 4. Coeficientes estandarizados del análisis factorial confirmatorio de tres factores de las variables memoria verbal, atención y función ejecutiva.

	Factor		
	Memoria verbal	Atención	Función ejecutiva
WMS-Mem. lógica I-recuerdo inmediato	0.80		
WMS-Mem. lógica II-recuerdo demorado	0.98		
CVLT-recuerdo inmediato	0.47		
CVLT-recuerdo demorado	0.53		
TMT-A		0.56	
CPT-tiempo reacción-st error		0.71	
CPT-detectabilidad		0.54	
SCWT- interferencia			0.31
FAS fluidez total			0.27
WCST-errores			0.94
WCST-respuestas perseverativas			0.88
WCST- errores perseverativos			0.90
<i>Correlación entre factores</i>			
Memoria verbal	-		
Atención	0.43	-	
Función ejecutiva	0.32	0.51	-

WMS, Escala de Memoria de Weschler; Mem. lógica, prueba de Memoria lógica CVCLT, Test de Aprendizaje Verbal de California; TMT-A, Trail Making Test, parte A; CPT, Continuous Performance Test-II; st-error, error estándar; SCWT, Test de Colores y Palabras de Stroop; FAS, Test de Fluidez Verbal; WCST, Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin.

Nota. Todos los valores fueron significativamente distintos de cero, a un nivel de significación $p < 0.001$.

Los resultados correspondientes a los modelos A, B y C, empleados para examinar la validez del constructo de reserva cognitiva, se muestran en la Tabla 5. En el modelo A no fueron obtenidos índices de ajuste debido a la existencia de sólo tres indicadores y, por tanto, la ausencia de grados de libertad. En los modelos B y C, los índices de ajuste fueron muy similares, sugiriendo un ajuste adecuado de los datos a cada uno de los modelos hipotetizados. Los valores de CFI y TLI estuvieron en torno a 0.90, mientras que los valores de RMSEA estuvieron por debajo de 0.08 y los valores del chi-cuadrado relativo fueron claramente inferiores a 3. En los modelos B y C, además de las relaciones específicas hipotetizadas en cada caso, volvió a permitirse la correlación entre los factores memoria verbal, atención y función ejecutiva, y entre los

pares de variables recuerdo inmediato-recuerdo demorado del CVLT y errores perseverativos-respuestas perseverativas del WCST.

Los resultados del modelo A muestran que las tres variables hipotetizadas para formar parte del constructo de reserva cognitiva presentaron pesos moderadamente elevados, significativos y similares entre sí, lo que apunta a evidencias de validez convergente para este constructo.

Tabla 5. Estadísticos de bondad de ajuste para modelos de ecuaciones estructurales de evaluación de la validez de constructo de reserva cognitiva. Coeficientes estandarizados de las variables proxy en el constructo de reserva cognitiva.

	Modelo A	Modelo B	Modelo C
χ^2	-	175.41	163.39
g. l.	-	82	76
$\chi^2 / g. l.$	-	2.14	2.15
CFI	-	0.92	0.92
TLI	-	0.90	0.89
RMSEA (IC 90%)	-	0.071 (0.057, 0.086)	0.072 (0.056, 0.087)
<i>Cargas factoriales en el constructo de reserva cognitiva</i>			
CI premórbido	0.63 ***	0.82 ***	0.41 ***
Años de educación	0.69 ***	0.55 ***	0.58 ***
Logro ocupacional	0.58 ***	0.47 ***	0.52 ***

g.l., grados de libertad; CFI, Comparative Fit Index; TLI, Tucker-Lewis Index; RMSEA, raíz del error cuadrático medio de aproximación; CI, Cociente Intelectual.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

El modelo B proporcionó evidencias de validez discriminante, con correlaciones moderadas entre reserva cognitiva y los constructos de función ejecutiva y atención, y una correlación más amplia entre reserva cognitiva y memoria verbal ($r = 0.68$). En cualquier caso, el extremo superior del intervalo de confianza al 95 % permaneció por debajo de 0.80 en esta última correlación (Tabla 6).

Los resultados del modelo C sugieren una relación significativa entre las tres variables proxy de reserva cognitiva (especialmente en el caso del CI) y el constructo de memoria verbal (Tabla 6). A pesar de ello, se mantuvieron los pesos moderadamente elevados y claramente significativos ($p < 0.001$) de estas tres variables en el constructo de reserva cognitiva, con valores entre 0.41 y 0.58, lo que vuelve a apuntar en la dirección de la validez convergente para el constructo. Finalmente, las cargas de estas tres componentes no resultaron significativas en los dominios de atención y función ejecutiva, unos resultados que proporcionan evidencias en favor de una adecuada validez discriminante.

Tabla 6. Coeficientes estandarizados de las componentes de reserva cognitiva en los diferentes constructos.

	Memoria verbal	Atención	Función ejecutiva
<i>Correlación (IC 95%) de la reserva cognitiva con otros constructos (Modelo B)</i>	0.68 (0.58, 0.79)	0.31 (0.10, 0.52)	0.27 (0.10, 0.43)
<i>Cargas de las componentes de reserva cognitiva en otros constructos (Modelo C)</i>			
CI premórbido	0.57 ***	0.03	0.02
Años de estudio	0.35 ***	-0.09	0.08
Logro ocupacional	0.31 ***	-0.18	0.12

IC, intervalo de confianza; CI, Cociente Intelectual.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

4. 3 RESERVA COGNITIVA Y FUNCIONES COGNITIVAS

A continuación se presenta la Tabla 7, en la que se recogen las correlaciones entre reserva cognitiva y los seis dominios cognitivos, reportándose los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman. Ambos coeficientes mostraron resultados similares. Las correlaciones más altas se encontraron para memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y memoria verbal, con correlaciones que tomaron valores entre 0.40 y 0.45. La correlación más baja se encontró entre reserva cognitiva y atención, con un valor de 0.14 de acuerdo al coeficiente de correlación de Spearman y 0.17 de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson. Los diagramas de dispersión para el ajuste lineal, el ajuste cuadrático y el ajuste basado en polinomios fraccionarios se muestran en la Figura 9. Se obtuvieron resultados similares con los diferentes ajustes.

Tabla 7. Coeficientes de correlación (IC 95%) entre reserva cognitiva y los seis dominios cognitivos.

	Atención	Memoria de trabajo	Velocidad de procesamiento	Memoria verbal	Memoria visual	Función ejecutiva
r	0.14 (-0.01, 0.27)	0.46 (0.35, 0.56)	0.43 (0.31, 0.53)	0.43 (0.31, 0.53)	0.34 (0.22, 0.45)	0.30 (0.18, 0.42)
r_s	0.17 (0.03, 0.30)	0.48 (0.37, 0.58)	0.45 (0.34, 0.56)	0.44 (0.32, 0.55)	0.34 (0.21, 0.45)	0.27 (0.14, 0.39)

IC, Intervalo de confianza; r, coeficiente de correlación de Pearson; r_s, coeficiente de correlación de Spearman.

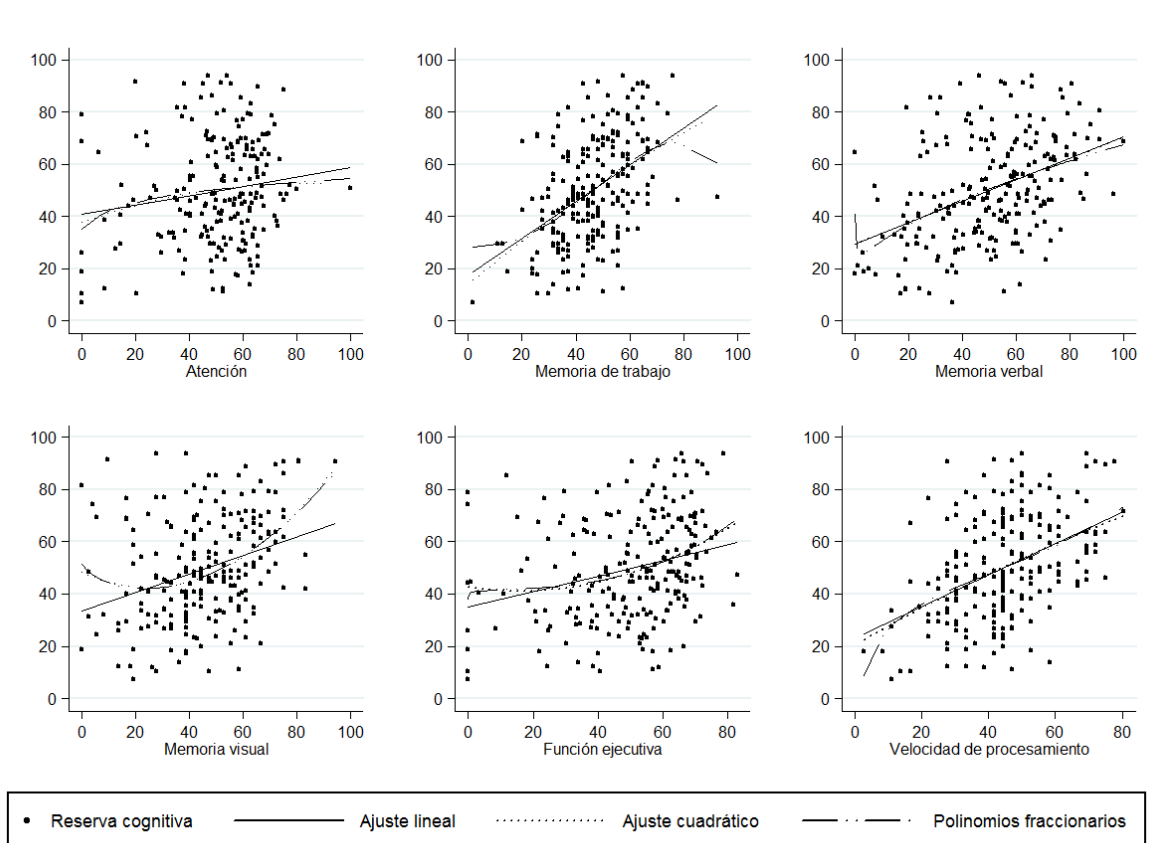


Figura 9. Diagramas de dispersión correspondientes a las relaciones entre reserva cognitiva y cada dominio cognitivo.

Los resultados de los análisis de regresión múltiple realizados con cada uno de los seis dominios cognitivos incluidos en el estudio se presentan en las Tablas 8 a 13. Las variables independientes consideradas en los modelos tuvieron asociado un VIF medio de 1.26 (se encontró el valor de VIF más alto en las variables edad y duración del trastorno, con un valor de 1.52). En el caso del dominio cognitivo atención, la hipótesis nula de igualdad de varianzas fue rechazada en el modelo de regresión y, por tanto, se utilizó un estimador de los errores típicos robusto para la posible presencia de heterocedasticidad. En los modelos de regresión para el resto de dominios cognitivos, el test de White para heterocedasticidad sugirió que los errores podrían ser homocedásticos, ya que se mantenían constantes a través de las diferentes observaciones.

Tabla 8. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de atención.

	Coef. (IC 95%)	t	p	 β
Reserva cognitiva	0.13 (0.02, 0.24)	2.25	0.026	0.15
Edad	-0.55 (-0.87, -0.24)	-3.59	0.001	0.29
Duración trastorno	0.01 (-0.31, 0.29)	-0.05	0.957	0.00
Diagnóstico (Ref. BP-I)	-3.81 (-9.21, 1.59)	-1.39	0.166	0.09

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I.

$F(4, 202)=6.69, p<0.001; R^2$ ajustado= 0.11. Test de White: $\chi^2(13)=32.17; p=0.010$.

Tabla 9. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de memoria de trabajo.

	Coef. (IC 95%)	t	p	 β
Reserva cognitiva	0.31 (0.23, 0.38)	7.75	<0.001	0.47
Edad	0.05 (-0.16, 0.27)	0.47	0.640	0.03
Duración trastorno	0.01 (-0.21, 0.22)	0.05	0.959	0.00
Diagnóstico (Ref. BP-I)	0.82 (-2.97, 4.61)	0.43	0.671	0.03

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I.

$F(4, 217)= 15.22, p<0.001; R^2$ ajustado=0.20. Test de White: $\chi^2(13)=18.48; p=0.14$.

Tabla 10. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de velocidad de procesamiento.

	Coef. (IC 95%)	t	p	 β
Reserva cognitiva	0.31 (0.23, 0.40)	7.16	<0.001	0.43
Edad	-0.16 (-0.40, 0.07)	-1.36	0.176	0.10
Duración trastorno	0.08 (-0.16,0.31)	0.65	0.516	0.05
Diagnóstico (Ref. BP-I)	-0.54 (-4.76, 3.67)	-0.26	0.799	0.02

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I.

$F(4, 217) = 13.29, p<0.001; R^2$ ajustado= 0.18. Test de White: $\chi^2(13)=9.95; p=0.70$.

Tabla 11. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de memoria verbal.

	Coef. (IC 95%)	t	p	β
Reserva cognitiva	0.45 (0.33, 0.57)	7.21	<0.001	0.43
Edad	-0.38 (-0.72, -0.05)	-2.23	0.027	0.17
Duración trastorno	0.11 (-0.23, 0.44)	0.64	0.526	0.05
Diagnóstico (Ref. BP-I)	-2.21 (-8.20, 3.78)	-0.73	0.468	0.04

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I.

$F(4, 217) = 14.55, p < 0.001; R^2$ ajustado= 0.20. Test de White: $\chi^2(13)=13.61; p=0.40$.

Tabla 12. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de memoria visual.

	Coef. (IC 95%)	t	p	β
Reserva cognitiva	0.30 (0.18, 0.41)	5.15	<0.001	0.32
Edad	-0.40 (-0.70, -0.08)	-2.50	0.013	0.20
Duración trastorno	-0.01 (-0.31, 0.30)	-0.05	0.960	0.00
Diagnóstico (Ref. BP-I)	-5.57 (-11.14,-0.00)	-1.97	0.049	0.12

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I.

$F(4, 215) = 10.18, p < 0.001; R^2$ ajustado= 0.14. Test de White: $\chi^2(13)=18.00; p=0.16$.

Tabla 13. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el dominio de función ejecutiva.

	Coef. (IC 95%)	t	p	β
Reserva cognitiva	0.24 (0.13, 0.35)	4.20	<0.001	0.26
Edad	-0.47 (-0.78, -0.16)	-2.97	0.003	0.23
Duración trastorno	0.07 (-0.37, 0.24)	-0.43	0.666	0.03
Diagnóstico (Ref. BP-I)	2.46 (-2.99, 7.90)	0.89	0.375	0.06

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I.

$F(4, 216) = 8.58, p < 0.001; R^2$ ajustado= 0.12. Test de White: $\chi^2(13)=16.05; p=0.25$.

Los análisis de regresión mostraron una relación estadísticamente significativa y positiva entre la reserva cognitiva y todos los dominios cognitivos estudiados. Para todos los dominios se encontró una probabilidad de significación p inferior a 0.001, excepto para atención (Tabla 8), en la que el valor fue de $p < 0.05$. Los valores del tamaño del efecto, representados por los coeficientes β , indicaron que en todos los dominios cognitivos, excepto atención, la reserva cognitiva era la variable independiente con una asociación mayor de las que integraron el modelo. Así, los coeficientes β fueron de 0.27 para función ejecutiva (Tabla 13), 0.32 para memoria visual (Tabla 12), 0.43 para memoria verbal (Tabla 11), 0.44 para velocidad de procesamiento (Tabla 10) y 0.47 para memoria de trabajo (Tabla 9). En el caso del dominio atención, el mayor tamaño del efecto estuvo asociado a la variable edad, con $\beta = -0.29$ ($p = 0.001$), seguido de la reserva cognitiva, con $\beta = 0.15$ ($p = 0.026$). La relación de la reserva con todos los dominios cognitivos fue positiva, indicando que una mayor reserva cognitiva estuvo asociada a un mejor desempeño en todos ellos. En cuanto al resto de variables incluidas en el análisis, la edad mostró una relación estadísticamente significativa y negativa con el rendimiento en atención, función ejecutiva y memorias verbal y visual, lo que indicaba que una edad mayor estuvo asociada a un peor desempeño en las pruebas que medían estos dominios (y viceversa). Los participantes con diagnóstico de BP-I mostraron una tendencia estadística hacia un mejor desempeño en memoria visual comparado con los diagnosticados de BP-II ($p = 0.049$). No hubo ninguna otra variable de las incluidas en el modelo de regresión que mostrara una relación significativa con alguno de los dominios cognitivos estudiados.

Los resultados del análisis para explorar cuál de las tres variables proxy de la reserva cognitiva guardaba más relación con los dominios cognitivos estudiados (Tabla 14), señalaron al CI premórbido como la variable más relacionada con las funciones cognitivas. Con la única excepción del dominio memoria visual, esta asociación fue positiva en todos los casos y significativa a un nivel de confianza del 99.9%, con valores del tamaño del efecto (coeficiente beta) oscilando entre 0.26 y 0.50. Años de educación fue la única de las variables proxy de reserva que, por separado, se acercó a la significación en el modelo de memoria visual ($p = 0.069$). Finalmente, un mayor logro ocupacional también estuvo significativamente asociado

con una mayor velocidad de procesamiento, pero siendo el impacto mayor para el cociente intelectual ($\beta = 0.39$) que para el logro ocupacional ($\beta = 0.16$). Fuera de las variables indicadoras de reserva, la edad fue la única variable que tuvo una relación significativa con algún dominio cognitivo, concretamente con los dominios de atención, memoria visual y función ejecutiva, en todas ellos de signo negativo.

Tabla 14. Tamaño del efecto (Coeficiente Beta) asociado a la relación entre las variables proxy de reserva cognitiva y los diferentes dominios cognitivos.

	Atención	Memoria de trabajo	Velocidad de procesamiento	Memoria verbal	Memoria visual	Función ejecutiva
CI premórbido	0.30***	0.50***	0.49***	0.50***	0.11	0.26***
Años de educación	- 0.08	-0.05	0.03	0.06	0.15	-0.05
Logro ocupacional	-0.09	0.12	0.16*	-0.01	0.11	0.03
Edad	-0.25**	0.08	-0.06	-0.12	-0.19*	-0.21*
Duración trastorno	-0.09	-0.07	0.02	-0.03	-0.01	-0.10
Diagnóstico (Ref. BP-I)	-0.10	0.04	0.01	-0.03	-0.08	0.04

CI, cociente intelectual; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

4.4 RESERVA COGNITIVA Y FUNCIONAMIENTO

En las Tablas 15 a 21 se muestran los resultados de los análisis de regresión múltiple que se realizaron para explorar la relación entre reserva cognitiva y el funcionamiento psicosocial medido con la escala FAST, incluyendo las seis áreas individuales de funcionamiento y el funcionamiento global. De acuerdo al test de White, no existió violación de la homocedasticidad en ninguno de los modelos, con la excepción de los realizados para las áreas ocio y finanzas, en las que la hipótesis nula de igualdad de varianzas fue rechazada en el modelo de regresión. Por ello, para estas áreas se utilizó un estimador de los errores típicos robusto para la posible presencia de

heterocedasticidad. El valor de VIF más alto se encontró en la variable edad, con un valor de 1.59, y existió un VIF medio entre las variables independientes consideradas en los modelos de 1.27.

Tabla 15. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de autonomía de la FAST.

	Coef. (IC 95%)	t	p	β
Reserva cognitiva	0.28 (0.13, 0.43)	3.61	<0.001	0.25
Edad	-0.13 (-0.52, 0.25)	-0.67	0.501	0.05
Duración trastorno	-0.01 (-0.38, 0.37)	-0.04	0.916	0.00
Diagnóstico (Ref. BP-I)	7.41 (0.62, 14.20)	2.15	0.033	0.14
HAM-D	-1.60 (-2.72, -0.48)	-2.83	0.005	0.19
Número de ingresos	0.38 (-0.63, 1.39)	0.75	0.456	0.05
Memoria Verbal	0.14 (-0.02, 0.28)	1.68	0.095	0.12

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I; HAM-D, Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión. $F(7, 212) = 5.96, p < 0.001; R^2$ ajustado = 0.14. Test de White: $\chi^2(34) = 44.52 (p = 0.11)$.

Tabla 16. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de funcionamiento laboral de la FAST.

	Coef. (IC 95%)	t	p	β
Reserva cognitiva	0.25 (0.01, 0.49)	2.15	0.033	0.15
Edad	-0.62 (-1.20, -0.04)	-2.10	0.037	0.16
Duración trastorno	-0.50 (-1.07, 0.06)	-1.75	0.082	0.13
Diagnóstico (Ref. BP-I)	-3.74 (-14.02, 6.55)	-0.72	0.475	0.04
HAM-D	-2.84 (-4.55, -1.15)	-3.31	0.001	0.21
Número de ingresos	-2.06 (-3.59, -0.54)	-2.67	0.008	0.17
Memoria Verbal	0.13 (-0.10, 0.36)	1.15	0.252	0.08

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I; HAM-D, Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión. $F(7, 212) = 8.54, p < 0.001; R^2$ ajustado = 0.19. Test de White: $\chi^2(34) = 40.32 (p = 0.21)$.

Tabla 17. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de **funcionamiento cognitivo** de la FAST.

	Coef. (IC 95%)	t	p	 \beta
Reserva cognitiva	0.03 (-0.10, 0.16)	0.47	0.641	0.04
Edad	-0.01 (-0.34, 0.33)	-0.04	0.971	0.00
Duración trastorno	-0.16 (-0.48, 0.16)	-0.98	0.328	0.09
Diagnóstico (Ref. BP-I)	4.43 (-1.41, 10.29)	1.49	0.137	0.10
HAM-D	-0.64 (-1.61, 0.32)	-1.31	0.192	0.09
Número de ingresos	0.10 (-0.77, 0.96)	0.22	0.828	0.02
Memoria Verbal	0.11 (-0.02, 0.24)	1.65	0.100	0.13

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I; HAM-D, Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión. $F(7, 212) = 1.49, p=0.172; R^2$ ajustado=0.02. Test de White: $\chi^2(34) = 38.16 (p = 0.29)$.

Tabla 18. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de **finanzas** de la FAST.

	Coef. (IC 95%)	t	p	 \beta
Reserva cognitiva	0.07 (-0.15, 0.28)	0.61	0.544	0.05
Edad	0.44 (-0.00, 0.87)	1.96	0.052	0.15
Duración trastorno	-0.32 (-0.74, 0.10)	-1.48	0.140	0.11
Diagnóstico (Ref. BP-I)	2.90 (-4.74, 10.55)	0.75	0.455	0.04
HAM-D	-1.14 (-2.58, 0.30)	-1.57	0.119	0.11
Número de ingresos	-0.98 (-2.42, 0.45)	-1.35	0.179	0.10
Memoria Verbal	0.12 (-0.07, 0.32)	1.22	0.225	0.10

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I; HAM-D, Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión. $F(7, 212) = 1.77, p=0.095; R^2 = 0.05$. Test de White: $\chi^2(34) = 51.30 (p = 0.03)$.

Tabla 19. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de relaciones interpersonales de la FAST.

	Coef. (IC 95%)	t	p	 β
Reserva cognitiva	-0.06 (-0.19, 0.07)	-0.90	0.369	0.07
Edad	-0.06 (-0.38, 0.26)	-0.35	0.725	0.03
Duración trastorno	0.10 (-0.21, 0.41)	0.64	0.520	0.05
Diagnóstico (Ref. BP-I)	1.63 (-4.01, 7.26)	0.57	0.570	0.04
HAM-D	-1.26 (-2.19, -0.34)	-2.68	0.008	0.19
Número de ingresos	-0.24 (-1.08, 0.59)	-0.57	0.570	0.04
Memoria Verbal	0.12 (-0.00, 0.25)	1.94	0.054	0.15

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I; HAM-D, Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión. $F(7, 212) = 2.06, p=0.050; R^2$ ajustado= 0.03. Test de White: $\chi^2(34) = 40.47 (p = 0.21)$.

Tabla 20. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el área de ocio de la FAST.

	Coef. (IC 95%)	t	p	 β
Reserva cognitiva	0.25 (0.05, 0.45)	2.49	0.014	0.18
Edad	-0.23 (-0.79, 0.34)	-0.79	0.431	0.07
Duración trastorno	0.19 (-0.33, 0.72)	0.73	0.469	0.06
Diagnóstico (Ref. BP-I)	9.94 (1.48, 18.39)	2.32	0.021	0.15
HAM-D	-1.98 (-3.49, -0.47)	-2.59	0.010	0.18
Número de ingresos	0.28 (-1.18, 1.74)	0.38	0.706	0.03
Memoria Verbal	0.13 (-0.07, 0.33)	1.24	0.218	0.09

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I; HAM-D, Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión. $F(7, 212) = 4.17, p<0.001; R^2 = 0.12$. Test de White: $\chi^2(34) = 63.18 (p = 0.002)$.

Tabla 21. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con la **puntuación global de funcionamiento** en la FAST.

	Coef. (IC 95%)	t	p	 β
Reserva cognitiva	0.12 (0.03, 0.21)	2.61	0.010	0.17
Edad	-0.15 (-0.37, 0.07)	-1.33	0.186	0.10
Duración trastorno	-0.12 (-0.34, 0.10)	-1.10	0.273	0.08
Diagnóstico (Ref. BP-I)	2.86 (-1.10, 6.81)	1.42	0.156	0.09
HAM-D	-1.58 (-2.23, -0.93)	-4.76	<0.001	0.30
Número de ingresos	-0.47 (-1.06, 0.11)	-1.59	0.114	0.10
Memoria Verbal	0.12 (0.03, 0.21)	2.76	0.006	0.19

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I; HAM-D, Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión. $F(7, 212) = 10.39$, $p < 0.001$; R^2 ajustado = 0.23. Test de White: $\chi^2(34) = 37.67$; $p = 0.30$.

Los resultados de los varios análisis de regresión con las diferentes áreas de funcionamiento medidas con la FAST mostraron una relación estadísticamente significativa de la reserva cognitiva con las áreas de autonomía (Tabla 15), con una probabilidad de significación $p < 0.001$, funcionamiento laboral (Tabla 16) y ocio (Tabla 20), en las que $p < 0.05$. En el caso de la puntuación total de funcionamiento (Tabla 21), se encontró una relación estadísticamente significativa y positiva con reserva cognitiva. Esto indica que una mayor reserva cognitiva estuvo asociada a una mejor puntuación total en funcionamiento, con un tamaño del efecto de $\beta = 0.25$ ($p = 0.008$).

En cuanto al resto de variables incluidas en los modelos, los síntomas depresivos subsindrómicos (medidos por la puntuación en la HAM-D) presentaron una relación estadísticamente significativa negativa con todas las áreas de funcionamiento excepto funcionamiento cognitivo y finanzas, así como con la puntuación total en funcionamiento, donde además fue la variable con mayor tamaño del efecto asociado ($\beta = 0.33$; $p < 0.001$). Así, estos resultados indicaron que, a una mayor presencia de síntomas depresivos subclínicos, el funcionamiento global estaba más afectado, y específicamente en las áreas de autonomía (Tabla 15), funcionamiento laboral (Tabla

16), relaciones interpersonales (Tabla 19) y ocio (Tabla 20). La memoria verbal presentó una relación estadísticamente significativa y positiva con el funcionamiento global (Tabla 21), indicando que los participantes que contaban con una memoria verbal mayor reportaban un mejor funcionamiento general.

Se repitieron los análisis de regresión múltiple de las áreas de funcionamiento y funcionamiento global, separando esta vez la reserva cognitiva en sus tres variables proxy: CI premórbido, años de educación y máximo logro ocupacional, con el objetivo de explorar cuál de las tres podía contribuir más a la relación de la reserva con el funcionamiento. En este caso, no se encontró que ninguna de las tres variables proxy tuviera asociado un tamaño del efecto significativo, con lo que no se ha considerado de interés reportar la tabla de coeficientes beta para áreas de funcionamiento y funcionamiento global.

4.5 RESERVA COGNITIVA Y CALIDAD DE VIDA

Los resultados de los análisis de regresión múltiple para explorar la relación entre reserva cognitiva y calidad de vida se presentan a continuación, diferenciando entre las dos puntuaciones que arroja el SF-36, componente físico (Tabla 22) y componente mental (Tabla 23). El test de White para los modelos de regresión encontró que los errores podían considerarse homocedásticos, con un valor de VIF medio de 1.23. El valor de VIF más alto entre las variables independientes incluidas en los modelos fue para la variable edad, con 1.54.

Tabla 22. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva con el **Componente Sumario Físico** del SF-36.

	Coef. (IC 95%)	t	p	 β
Reserva cognitiva	0.07 (0.01, 0.12)	2.42	0.016	0.16
Edad	-0.17 (-0.33, -0.02)	-2.19	0.030	0.18
Duración trastorno	-0.03 (-0.18, 0.12)	-0.39	0.697	0.03
Diagnóstico (Ref. BP-I)	-2.28 (-5.05, 0.49)	-1.62	0.107	0.11
HAM-D	-0.13 (-0.57, 0.32)	-0.57	0.569	0.04

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I.

$F(5, 201) = 3.75, p < 0.01; R^2$ ajustado=0.06.

Tabla 23. Modelo de regresión para la relación de la reserva cognitiva el **Componente Sumario Mental** del SF-36.

	Coef. (IC 95%)	t	p	 β
Reserva cognitiva	-0.08 (-0.14, -0.02)	-2.88	0.004	0.18
Edad	-0.04 (-0.19, 0.12)	-0.49	0.628	0.04
Duración trastorno	0.12 (-0.03, 0.27)	1.58	0.116	0.12
Diagnóstico (Ref. BP-I)	0.86 (-1.93, 3.65)	0.61	0.543	0.04
HAM-D	-1.54 (-1.99, -1.09)	-6.80	<0.001	0.43

Coef., coeficiente no-estandarizado; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I.

$F(5, 201) = 11.98, p < 0.001; R^2$ ajustado=0.21.

Los resultados muestran que la reserva cognitiva tiene una relación estadísticamente significativa tanto con el componente físico como con el componente mental del SF-36 de calidad de vida. En el caso del componente físico (CSF-36) esta relación es positiva ($p=0.016$), mientras que en el caso del componente mental (CSM-36) la relación con reserva es de signo negativo ($p=0.004$). La edad tuvo en el

componente físico un tamaño del efecto significativo ligeramente mayor que el asociado a la reserva ($\beta = -0.18$ y $\beta = 0.16$ respectivamente). En el caso del componente mental, fueron los síntomas depresivos subsindrómicos la variable con mayor tamaño del efecto significativo ($\beta = -0.43$), siendo éste de signo negativo.

La Tabla 24 muestra los tamaños del efecto (coeficientes beta) asociado a la relación de las variables independientes sobre los componentes del SF-36, esta vez separando las variables proxy de reserva con el fin de explorar si alguna de ellas tiene más peso en la relación reserva-calidad de vida.

Tabla 24. Tamaño del efecto (coeficiente beta) asociado a la relación entre las variables proxy de reserva cognitiva y los componentes físico y mental del SF-36.

	CSF-36	CSM-36
CI premórbido	0.11	-0.07
Años de educación	0.06	-0.16*
Logro ocupacional	0.05	-0.05
Edad	-0.12	-0.11
Duración trastorno	-0.13	0.18*
Diagnóstico (Ref. BP-I)	-0.15*	0.04
HAM-D	-0.01	-0.44***

CSF-36=Componente Sumario Física; CSM-36=Componente Sumario Mental; CI, Cociente intelectual; Ref, categoría de referencia; BP-I, trastorno bipolar I; HAM-D, Escala para la Evaluación de la Depresión de Hamilton.
* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

Como se puede observar en la Tabla 24, de los indicadores de reserva sólo los años de educación mostraron un efecto significativo y de signo negativo en el caso del componente mental, con un tamaño del efecto asociado de $\beta = -0.16$ ($p < 0.05$). Fuera de las variables proxy de reserva cognitiva, existieron valores significativos entre diagnóstico y componente mental, duración y componente físico, y destacando la

relación y el tamaño del efecto de la sintomatología depresiva subclínica en el componente mental, con un valor de $\beta = -0.44$ ($p < 0.001$).

4.6 COMPARACIÓN DE PUNTUACIONES ENTRE TRASTORNO BIPOLAR I Y TRASTORNO BIPOLAR II

En las Tablas 25 a 28 se muestran los resultados de las pruebas de comparación entre las puntuaciones de los sujetos de la muestra con diagnóstico de BP-I y los diagnosticados de BP-II en las variables principales de este estudio: reserva cognitiva, dominios cognitivos, áreas de funcionamiento y funcionamiento global, y calidad de vida.

Tabla 25. Comparación de puntuaciones en variables sociodemográficas, clínicas y de reserva cognitiva entre trastorno bipolar I y trastorno bipolar II.

	BP-I	BP-II	<i>t</i>	g.l.	<i>p</i>
	Media \pm DT	Media \pm DT			
Edad	39.6 \pm 9.1	40.9 \pm 8.3	-0.86	222	0.390
Duración de la enfermedad	14.3 \pm 9.1	15.0 \pm 9.4	-0.44	220	0.901
Años de educación	13.2 \pm 3.9	13.2 \pm 3.2	0.12	222	0.658
CI premórbido	105.5 \pm 13.1	106.3 \pm 12.7	-0.39	222	0.697
HAM-D	3.9 \pm 2.6	5.1 \pm 2.3	-2.91	221	0.004*
Reserva cognitiva	49.7 \pm 20.4	50.9 \pm 19.2	-0.36	222	0.720

BP-I, trastorno bipolar I; BP-II, trastorno bipolar II; DT, desviación típica; g.l., grados de libertad; CI, cociente intelectual; HAM-D, Escala para la Evaluación de la Depresión de Hamilton.

* $p < 0.05$

Tabla 26. Comparación de puntuaciones en dominios cognitivos entre trastorno bipolar I y trastorno bipolar II.

	BP-I	BP-II			
	Media ± DT	Media ± DT	t	g.l.	p
Atención	51.36 ± 16.28	47.10 ± 20.00	1.48	206	0.139
Memoria de trabajo	45.94 ± 13.13	47.30 ± 13.39	-0.63	222	0.527
Velocidad de procesamiento	44.48 ± 14.49	44.33 ± 14.77	0.06	222	0.950
Memoria verbal	50.40 ± 20.80	48.67 ± 20.98	0.51	222	0.611
Memoria visual	46.54 ± 18.19	40.52 ± 18.29	1.99	220	0.047
Función ejecutiva	49.60 ± 17.85	51.99 ± 19.86	-0.80	221	0.423

BP-I, trastorno bipolar I; BP-II, trastorno bipolar II; DT, desviación típica; g.l., grados de libertad.

Tabla 27. Comparación de puntuaciones en puntuaciones de funcionamiento entre trastorno bipolar I y trastorno bipolar II.

	BP-I	BP-II			
	Media ± DT	Media ± DT	t	g.l.	p
Autonomía	71.12 ± 23.17	76.56 ± 19.95	-1.48	222	0.139
Funcionamiento laboral	35.68 ± 35.42	27.36 ± 31.82	1.47	222	0.142
Funcionamiento cognitivo	49.28 ± 17.76	52.91 ± 18.62	-1.24	222	0.215
Finanzas	76.99 ± 28.77	79.86 ± 24.54	-0.63	222	0.528
Relac. interpersonales	68.09 ± 18.09	68.29 ± 16.00	-0.07	222	0.945
Ocio	63.26 ± 27.45	70.83 ± 30.46	-1.66	222	0.099
FAST Total	58.27 ± 14.09	59.11 ± 13.79	-0.37	222	0.712

BP-I, trastorno bipolar I; BP-II, trastorno bipolar II; DT, desviación típica; g.l., grados de libertad; FAST, Escala Breve del Funcionamiento.

Tabla 28. Comparación de puntuaciones en calidad de vida entre trastorno bipolar I y trastorno bipolar II.

	BP-I	BP-II	<i>t</i>	<i>g.l.</i>	<i>p</i>
	Media ± DT	Media ± DT			
CSF-36	50.04 ± 8.26	47.63 ± 8.53	1.70	205	0.091
CSM-36	38.22 ± 9.20	37.33 ± 9.07	0.57	205	0.571

BP-I, trastorno bipolar I; BP-II, trastorno bipolar II; DT, desviación típica; g.l., grados de libertad; CSF-36, Componente Sumario Físico del Cuestionario de Salud SF-36; CSM-36, Componente Sumario Mental del Cuestionario de Salud SF-36.

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con diagnóstico de BP-I y los diagnosticados de BP-II en edad, duración del trastorno, años de educación, CI premórbido ni reserva cognitiva (Tabla 25). Sí existió una diferencia significativa en la sintomatología depresiva subclínica, presentando los pacientes BP-II unas puntuaciones significativamente más altas en la HAM-D.

No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en las puntuaciones obtenidas en cinco de los seis dominios cognitivos estudiados (Tabla 26), en las subescalas de la FAST de funcionamiento psicosocial (Tabla 27) ni en ninguno de los dos componentes de la calidad de vida percibida medidos por el cuestionario SF-36 (Tabla 28). Sólo se encontró una diferencia marginalmente significativa en memoria visual ($p = 0.047$), con una puntuación mayor en trastorno bipolar tipo I.

5. DISCUSIÓN

La reserva cognitiva es un constructo teórico que se planteó como un factor mediador entre una patología con afectación cerebral y sus manifestaciones clínicas diferenciales. En los últimos años ha aumentado el interés por la reserva cognitiva y su posible aplicación a diferentes trastornos mentales asociados a posibles déficits cognitivos, lo que ha provocado un aumento de la investigación sobre este constructo. Sin embargo, a falta de una medida única o consensuada de reserva cognitiva, los estudios llevados a cabo son muy heterogéneos entre sí y hacen casi imposible establecer comparaciones o un marco común de estudio del constructo. Los objetivos de este trabajo se plantearon de una forma dual. Por una parte, explorar el concepto de reserva cognitiva y tratar de establecer su validez de constructo a partir de las tres variables proxy utilizadas para medirla indirectamente, y por el otro, analizar la asociación de la reserva cognitiva con las principales áreas afectadas en el trastorno bipolar.

5.1 LIMITACIONES

Los resultados de este trabajo deben analizarse dentro de las limitaciones que presenta este estudio. La principal limitación es la ausencia de una medida consensuada y validada del constructo reserva cognitiva. Para intentar minimizar esta limitación, se eligieron tres de las variables proxy más utilizadas para el cálculo de la medida de reserva cognitiva, como son el CI premórbido, los años de educación y el logro ocupacional, y se trató de comprobar mediante medidas como la consistencia interna entre las variables o los modelos de ecuaciones estructurales que estas tres variables formaban parte de un factor o dimensión que podría considerarse como reserva cognitiva. A pesar de que los resultados obtenidos estuvieron a favor de la existencia de este factor común a las tres variables proxy, cabe la posibilidad de que los datos obtenidos de los análisis con respecto a la asociación de la reserva cognitiva

con las principales áreas de afectación del trastorno bipolar hubieran sido diferentes en el caso de haber elegido otra combinación de variables proxy.

En la misma línea de lo expuesto anteriormente, tampoco existe un consenso sobre a partir de qué puntuaciones o con qué pruebas medir las propias variables proxy, lo que implica que también podría existir diferencia de resultados en el caso de haber elegido otras formas de medirlas. Así, aunque la prueba de Vocabulario del WAIS-III se utiliza comúnmente en investigación como medida del CI premórbido, en una gran cantidad de estudios sobre reserva cognitiva (143, 187, 272-277), esta variable proxy se mide con un test que se creó específicamente para medir el nivel de inteligencia premórbido, el National Adult Reading Test, NART (278). Se trata de una prueba que consiste en leer una serie de palabras de pronunciación irregular, asumiendo que la capacidad de hacerlo más o menos correctamente está relacionada con el conocimiento del sujeto anterior al desarrollo de un trastorno neurocognitivo. Esta prueba fue creada originalmente para idioma inglés, y, a pesar de que se han realizado adaptaciones a otras lenguas (279-281), su utilización está ampliamente generalizada en la investigación en países angloparlantes, pero no así en la realizada en zonas de habla no-inglesa. Las características específicas de la lengua española no permiten elaborar una versión del NART, pero unos autores españoles crearon, basándose en esta prueba, el Test de Acentuación de Palabras (TAP), que evalúa la capacidad de los sujetos para leer palabras infrecuentes con la acentuación correcta en ausencia de tilde (282). Sin embargo, el uso de esta prueba no se ha generalizado y en la investigación española continúa siendo la prueba de Vocabulario del WAIS-III la más habitualmente elegida para hacer una estimación del CI premórbido (214, 283-286).

Algo similar ocurre con la variable de logro ocupacional. En este estudio se ha utilizado la PRESCA-2 por ser la única escala de prestigio profesional realizada en población española, y haber sido previamente utilizada para estudiar la reserva cognitiva en una muestra nacional (233), ya que no existe una forma consensuada de medir el logro ocupacional en los estudios sobre este constructo.

Esta falta de medidas consensuadas para las diferentes variables, así como para el propio constructo de reserva cognitiva, hace que sean difíciles las posibles comparaciones con otros estudios.

Otra limitación de este trabajo radica los criterios de inclusión de la muestra, que implicaban algunas restricciones. Así, para ser incluido en el estudio, el sujeto debía llevar al menos 3 meses en remisión, y presentar un deterioro de moderado a severo en su funcionamiento, además de no haber recibido previamente tratamiento psicoeducativo ni de rehabilitación cognitiva. Estos criterios pueden limitar la generalizabilidad de los resultados obtenidos en este estudio.

Es importante también considerar que los pacientes bipolares incluidos en este estudio estaban sujetos a su tratamiento habitual, esto es, tomando medicación que había sido prescrita de forma individualizada de acuerdo a las necesidades de cada persona. Esto supone que existían diferencias en la muestra en cuanto a psicofármacos y dosis. Existen datos contradictorios sobre los posibles efectos de la medicación en el rendimiento cognitivo de las personas con trastorno mental, y concretamente con trastorno bipolar. Mientras existen estudios que afirman que no existen diferencias entre los pacientes bipolares eutímicos bajo tratamiento farmacológico y los que no toman medicación en cuanto a desempeño cognitivo (287), otros estudios hablan de efectos negativos o positivos de algunos psicofármacos. Así, en una revisión exhaustiva de Dias et al. (288) de la literatura existente sobre los efectos de la medicación en la cognición de los pacientes bipolares, se aportan diferentes datos. Por un parte, concluye que el litio, a pesar de sus posibles efectos neuroprotectores, parece tener efectos negativos en la velocidad motora y la memoria verbal, con resultados similares para la cabamacepina, mientras que el valproato ha demostrado afectar al aprendizaje, la memoria, la atención y la velocidad motora, y el topiramato se ha asociado a disminución en medidas de atención y fluencia verbal, velocidad de procesamiento, y memoria de trabajo. La lamotrigina, por su parte, ha mostrado menor afectación al desempeño cognitivo que otros anticonvulsivantes. Los antipsicóticos olanzapina, quetiapina y risperidona parecen afectar negativamente al rendimiento cognitivo, pero, al igual que para los antidepresivos, no hay suficiente investigación para obtener datos concluyentes. A estos datos contradictorios sobre los efectos de la medicación en el estado cognitivo de los pacientes bipolares, hay que sumarle que muchos de ellos no estaban en monoterapia, sino que tomaban varios psicofármacos, con lo que se complicaba más aún aislar su posible alcance. Por todo

ello, es difícil precisar si el tratamiento farmacológico tuvo algún efecto contaminante en los resultados obtenidos, una limitación que comparten la mayoría de estudios que implican evaluar el rendimiento cognitivo en trastorno bipolar (38).

Por último, hay que tener en cuenta que este trabajo es un estudio transversal que sólo permite inferir asociaciones, y no causalidad. Aunque los resultados indican una relación entre la reserva cognitiva y las principales áreas afectadas en el trastorno bipolar, el diseño de este estudio no nos permite afirmar que las variaciones en rendimiento cognitivo, funcionamiento y calidad de vida se deban al efecto de la reserva cognitiva.

5.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

A pesar de las limitaciones presentes en el estudio, los resultados aportan información relevante. Por una parte, arrojan evidencias sobre la validez convergente, la validez discriminante y la validez de constructo de un modelo de reserva cognitiva formado por la combinación de las variables proxy CI premórbido, años de educación y logro ocupacional. Por otro, aportan datos a favor de una relación significativa entre la reserva cognitiva y las manifestaciones clínicas y funcionales del trastorno bipolar. El análisis de los resultados obtenidos permitirá avanzar en el conocimiento de la reserva cognitiva como constructo, y de su posible papel en relación al trastorno bipolar.

5.2.1 Resultados sobre validez de constructo de reserva cognitiva

Los resultados de este estudio han aportado evidencias de la existencia de un constructo subyacente de reserva cognitiva medido con las variables proxy CI premórbido, años de educación y máximo logro ocupacional, que, aun no siendo las únicas variables indicadoras posibles, sí se encuentran entre las más utilizadas en investigación desde el planteamiento del constructo (186). Por una parte, se confirmó una validez convergente entre las tres variables proxy utilizadas para medir reserva cognitiva, apoyada también por el valor del coeficiente de consistencia interna entre

ellas, que indicó una tendencia a la unidimensionalidad (263, 289). Las tres variables mantuvieron una carga significativa en el constructo de reserva cognitiva en los tres modelos de ecuaciones estructurales planteados, lo que indica que serían medidas válidas como variables proxy. Estos resultados se corresponden con los encontrados por otros estudios que evidencian la aportación de cada una de estas variables a un constructo de reserva cognitiva (187, 188).

Asimismo se estableció la validez discriminante entre la reserva cognitiva y otros constructos cognitivos, que en este estudio fueron atención, memoria verbal y función ejecutiva. Ante la posibilidad tautológica de que las variables proxy utilizadas para medir reserva cognitiva sean similares a las medidas cognitivas que se asume que modulan, estos resultados arrojan evidencias de que se trata de constructos diferentes. Siedlecki *et al.* (198) exploraron, en el estudio en el que se basa el procedimiento metodológico seguido en este trabajo, la validez convergente y discriminante del constructo de reserva cognitiva en el estudio Northern Manhattan. Para ello, utilizaron tres muestras separadas en las que replicar el mismo procedimiento y en todas hallaron una alta validez convergente entre las variables indicadoras de reserva cognitiva (en su caso, años de educación, desempeño en una prueba de lectura, utilizada como indicadora de inteligencia, y puntuación en una prueba visual de vocabulario o la puntuación en Vocabulario del WAIS-III, según la muestra). También encontraron valores adecuados de validez discriminante, aunque existió una alta correlación entre el constructo de reserva cognitiva y la medida de función ejecutiva, que les llevó a plantear una posible relación entre la reserva cognitiva y la función ejecutiva. Los resultados de este estudio, por el contrario, no encuentran una correlación especialmente alta entre la reserva cognitiva y la función ejecutiva, pero sí con la memoria verbal. Esto puede responder al hecho de que las variables proxy utilizadas para medir reserva cognitiva en este trabajo guardan relación con procesos declarativos y verbales. Así, en la prueba de Vocabulario del WAIS-III utilizada como indicadora del CI premórbido, está implicada la memoria semántica para el recuerdo de significados de palabras (290), mientras que los años de educación pueden influir en la capacidad de memoria verbal (291-293). La relación más significativa de entre las variables indicativas de reserva cognitiva se encontró entre el

CI premórbido y la memoria verbal, lo que se corresponde con resultados de diferentes estudios que han encontrado evidencias de que estas dos variables están relacionadas (294-296).

5.2.2 Resultados de la relación de reserva con dominios cognitivos

Los déficits cognitivos suponen un factor limitante en la recuperación de los pacientes bipolares. La investigación ha aportado amplia evidencia de que existe un deterioro cognitivo asociado al trastorno bipolar que se mantiene en las fases de remisión (19, 74, 297, 298). En este estudio, se incluyeron seis dominios cognitivos en los análisis: atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, memoria verbal, memoria visual y función ejecutiva. Los valores normativos para estas áreas tuvieron una media y mediana muy similares, t en todos los casos, la media se situó aproximadamente en el valor medio del rango posible de la escala 0-100.

Las correlaciones entre reserva cognitiva y los dominios cognitivos fueron entre bajas y moderadas, lo que sugiere que el constructo guarda relación con las variables, sin llegar a medir lo mismo que ninguna de ellas.

Los resultados este estudio mostraron una clara relación positiva entre la reserva cognitiva y los seis dominios cognitivos incluidos, incluso controlando por edad y duración del trastorno. Esto se traduce en que un paciente bipolar con mayor reserva cognitiva, presentará mejor rendimiento en las áreas de atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, memoria verbal, memoria visual y función ejecutiva, independientemente de su edad o los años que lleve sufriendo el trastorno. Estos resultados coinciden con los numerosos estudios que han encontrado evidencias de relación entre reserva cognitiva y rendimiento cognitivo (173, 176, 178, 187, 188, 218-220, 222) y con el único estudio realizado hasta la fecha que estudia la reserva cognitiva en pacientes bipolares (221), en el que también se encontró una relación significativa entre reserva y medidas de función ejecutiva, memoria verbal y memoria visual.

En todos los dominios cognitivos excepto atención, fue además la reserva cognitiva la variable que presentó una asociación mayor de las incluidas en el modelo. Por su parte, la variable edad mostró una relación de signo negativo con el rendimiento en atención, función ejecutiva y memorias verbal y visual, lo que indicaba que una mayor edad de los pacientes estuvo asociada a un peor desempeño en las pruebas que medían estos dominios. Esto va en consonancia con estudios que demuestran que a medida que aumenta la edad, el rendimiento cognitivo desciende, y que estos decrementos no están asociados exclusivamente a la vejez (299-302). Los dominios memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, por el contrario, no presentaron una asociación significativa con la edad. Esto puede responder al hecho de que las puntuaciones en estos dos dominios cognitivos se calcularon de acuerdo al manual del WAIS-III (227), un procedimiento que implica un sumatorio de las puntuaciones en los tests correspondientes a cada uno de los dos dominios ya corregidas por edad, al contrario que en el resto de dominios, que no contaban con este ajuste. El diagnóstico y la duración del trastorno también fueron incluidos en el modelo, pero no obtuvieron resultados significativos, lo que indica que el rendimiento en las áreas cognitivas no difirió significativamente entre pacientes BP-I y BP-II ni dependió del tiempo transcurrido desde la aparición del trastorno.

Aunque se planteó como hipótesis inicial que serían los años de educación la variable con más peso en la relación reserva-cognición, al tratarse de la variable más consistentemente utilizada para medir reserva cognitiva, los resultados de los análisis indicaron que fue el CI premórbido la variable más relacionada en todos los dominios, con la excepción de memoria visual. El CI premórbido es la otra variable, junto con la educación, que más se ha utilizado como variable proxy de la reserva cognitiva, tanto siendo utilizada como medida única (131, 210, 217, 223, 273, 303, 304), como en combinación con otras variables (74, 198, 207, 208, 214, 221). También es la variable propuesta por Satz en los inicios del planteamiento del constructo como medida indirecta más válida de su constructo propuesto de BRC o capacidad de reserva cerebral (124), que en la actualidad se considera complementario al constructo de reserva cognitiva (132, 149). La relación del CI premórbido con el rendimiento cognitivo ha sido ampliamente estudiada, con datos en la línea de los obtenidos en

este trabajo. Así, se han encontrado relaciones entre el CI premórbido y la velocidad de procesamiento (207, 217, 303), la memoria verbal (273, 305, 306), la atención (215) y la función ejecutiva (215, 273, 307).

5.2.3 Resultados de la relación de reserva con funcionamiento

Gran parte de los pacientes bipolares no logran una recuperación funcional completa en los periodos de eutimia. Así, la literatura ha referido diferentes áreas de afectación funcional, entre las que se encuentran el área laboral, la capacidad para la vida independiente, las relaciones interpersonales y la vida social (90, 105, 308, 309). Para evaluar el funcionamiento psicosocial en la muestra de este estudio, se utilizó la escala FAST, especialmente diseñada para evaluar los posibles déficits funcionales del trastorno bipolar (241). Esta escala evalúa seis áreas: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio.

De la muestra que conforma este estudio, un 43% estaba de baja laboral o tenía invalidez declarada, lo que pone de manifiesto los problemas en el área ocupacional que sufren estos pacientes. Atendiendo a los valores normativos de las puntuaciones en las diferentes áreas de la FAST, las desviaciones típicas de todas ellas fueron grandes y los mínimos y máximos se extendieron a lo largo del todo el rango posible de puntuaciones, lo que indica que existió una amplia variabilidad en la muestra en las diferentes áreas de funcionamiento.

Los resultados sobre la relación de la reserva cognitiva con las diferentes áreas de funcionamiento fueron heterogéneos. Por una parte, revelaron una relación significativa entre la reserva cognitiva y las áreas de autonomía, funcionamiento laboral y ocio, pero no señalaron relación con funcionamiento cognitivo, finanzas ni relaciones interpersonales. No existen estudios previos que pongan en relación la reserva cognitiva con cada una de las subescalas de la FAST, aunque sí existen algunos datos a favor de la existencia de relación entre variables proxy incluidas en la medida de reserva y el funcionamiento diferencial en distintas áreas, consistentes con los resultados obtenidos. Así por ejemplo, se han encontrado datos a favor de la relación

entre un CI más alto y una mayor autonomía en personas con discapacidad intelectual y trastornos del desarrollo (310), mientras que hay autores que señalan el déficit en el rendimiento cognitivo como causa de la pérdida de autonomía en pacientes con deterioro cognitivo (311-313). Esto podría suponer que la reserva tendría una relación con el área de autonomía a través de su asociación con el funcionamiento cognitivo, o un nuevo planteamiento en el que la reserva cognitiva podría actuar como agente mediador entre el rendimiento cognitivo y la autonomía. Con respecto al funcionamiento laboral, hay autores que han encontrado relación con la educación (314, 315), y también con el CI (316, 317). También se ha evidenciado que el rendimiento cognitivo está relacionado con el funcionamiento ocupacional (92, 318, 319), lo que podría indicar de nuevo una posible acción de la reserva cognitiva como mediadora entre las funciones cognitivas y ocupacionales.

En cuanto al área del ocio, numerosos autores consideran que las actividades de ocio pueden ser una variable proxy del constructo de reserva cognitiva (178-180, 320-323), lo que podría explicar la relación encontrada entre la medida de reserva cognitiva utilizada en este estudio y el área de ocio de la FAST.

El hecho de que no se encontrara asociación entre la reserva cognitiva y el área de funcionamiento cognitivo de la FAST fue un resultado inesperado. Que se hallara una relación clara entre la reserva cognitiva y el rendimiento cognitivo en todos los dominios incluidos en este estudio, pero no se encontrara relación con este área de funcionamiento de la FAST, puede responder a diferentes posibilidades. Por una parte, la escala FAST es una escala breve, en la que el área de funcionamiento cognitivo consta de 5 ítems, que no cuentan con la misma exhaustividad de análisis que una batería neuropsicológica amplia como la que se utilizó en este estudio. Por otro lado, y más importante, es que la FAST es una escala heteroaplicada en la que los pacientes responden según su estimación y criterio subjetivo. Puede ocurrir que haya pacientes bipolares que no sean conscientes de su afectación real y sobreestimen sus capacidades cognitivas, mientras que las pruebas neuropsicológicas están libres de subjetividad y criterio personal. Se ha encontrado que existen déficits en la percepción subjetiva del propio deterioro cognitivo en diferentes trastornos que cursan con este tipo de afectación, como la esquizofrenia (324, 325), las demencias (326) o la esclerosis

múltiple (327, 328), y también en el trastorno bipolar (329-332). Los estudios de Burdick *et al.* (329) y van der Wer-Elderkinget *et al.* (330), además, señalaron que esas discrepancias existentes en los pacientes bipolares entre la percepción de sus déficits cognitivos y el deterioro real no se debían a los posibles síntomas depresivos. Esto coincide con los resultados de este estudio, en los que no se encontró que la sintomatología subdepresiva estuviera asociada a la escala de funcionamiento cognitivo de la FAST.

El hecho de que la reserva no presentara una asociación significativa con el área de relaciones interpersonales, puede deberse a que es un área en el que probablemente las variables representadas por la reserva cognitiva no tengan relevancia, sino que sean variables de tipo más clínico y afectivo las que jueguen un papel importante. Así, la sintomatología depresiva, por el contrario sí mostró una asociación significativa con funcionamiento interpersonal. Este resultado es consistente con el encontrado en un estudio en el que se utilizó expresamente la escala de relaciones interpersonales de la FAST, donde mayores síntomas de tipo depresivo estuvieron relacionados con peores resultados de funcionamiento social (333).

Los resultados indicaron que ninguna variable de las que formaban el modelo guardaba ninguna relación con el área de finanzas. Probablemente este área esté más asociada a variables clínicas referentes al polo maníaco -la fase del trastorno bipolar que cursa con mayores problemas de funcionamiento a la hora de manejar las finanzas (1)-, que no se reflejan en las variables independientes incluidas en estos análisis.

A pesar de la heterogeneidad en las escalas, los resultados evidenciaron una relación significativa entre la reserva cognitiva y el funcionamiento psicosocial global. Como ya se señaló previamente, sólo existe un estudio previo que haya explorado el constructo de reserva en el trastorno bipolar, que incluye el análisis de su relación con el funcionamiento (221). En este estudio, con una muestra de 52 pacientes bipolares, se generó la variable de reserva cognitiva a través de tres variables proxy: educación-ocupación, una medida inespecífica de actividades de ocio cognitivamente estimulantes y actividades físicas y sociales, y el CI premórbido calculado con la prueba de Vocabulario del WAIS-III. Los autores encontraron una relación significativa de esta

medida compuesta de reserva cognitiva con el funcionamiento en pacientes bipolares, medido con la puntuación global de la FAST, un resultado que está en la línea de los encontrados en este estudio. A pesar de que las medidas de reserva cognitiva no sean completamente iguales entre el estudio de Forcada *et al.* y el presente trabajo, tienen características compartidas, y resulta relevante que en ambos casos haya resultado significativa la relación con el funcionamiento psicosocial en pacientes bipolares. La convergencia de ambos resultados fortalece la idea de que la reserva cognitiva está asociada a los posibles déficits funcionales que pueda presentar un paciente bipolar.

Los síntomas depresivos subclínicos tuvieron una relación significativa negativa con las áreas de autonomía, funcionamiento laboral, relaciones interpersonales -como se señaló anteriormente- y ocio, así como con la puntuación del funcionamiento global. Estos resultados son consistentes con una amplia variedad de estudios que han puesto de manifiesto la existencia de relación entre la presencia de sintomatología depresiva subsindrómica y un peor funcionamiento general (96-103).

También la memoria verbal mostró una relación significativa con el funcionamiento global, resultado que coincide con los múltiples estudios que describen la memoria verbal como el área cognitiva más relacionada con una posible afectación del funcionamiento (98, 100, 101, 105, 108).

Ninguna de las variables proxy que formaban la medida de reserva cognitiva tuvo un peso significativo mayor que otra en las relaciones encontradas con las áreas de funcionamiento y el funcionamiento global.

5.2.4 Resultados de la relación de reserva cognitiva con calidad de vida

La calidad de vida percibida se evaluó con la escala SF-36 que, según diferentes autores es, en ausencia de una escala específica para trastorno bipolar, el mejor instrumento para explorar la calidad de vida asociada a la salud en los pacientes que lo padecen (112, 243). Los resultados de este estudio revelaron una relación estadísticamente significativa con los dos componentes principales del SF-36, el componente físico y el componente mental. En el caso del componente físico, la

relación fue de signo positivo, lo que quiere decir que a mayor reserva cognitiva de un paciente, la percepción subjetiva de su salud física fue más positiva. No existe investigación previa específica sobre posibles predictores de la calidad de vida asociada a la salud física en pacientes bipolares, pero la calidad de vida general se ha relacionado con un mejor o peor funcionamiento.

Sin embargo, la relación de la reserva cognitiva con el componente mental del SF-36 fue de signo negativo, significando que los pacientes con mayor reserva cognitiva tenían una percepción peor de su salud mental y la calidad de vida asociada a ella. Una posible explicación para este resultado radica en que la reserva cognitiva puede jugar un papel en el insight de los pacientes bipolares. De esta manera, los que tengan una mayor reserva, contarían también con un insight más conservado que les llevaría a tener una mayor conciencia de sus dificultades reales en relación a su salud mental, o incluso a sobreestimar su deterioro en relación a sus capacidades previas a la aparición del trastorno y, por tanto, informar más negativamente acerca de su calidad de vida asociada a la salud mental. Atkinson *et al.* (334) encontraron que las personas con trastornos del estado de ánimo, entre ellos el trastorno bipolar, auto-informaban una peor calidad de vida que las personas con esquizofrenia, incluso a pesar de que objetivamente estas últimas mostraban peores indicadores esta variable, indicando que un insight más pobre podía resultar en una minimización de las disfunciones que afectan a la calidad de vida. Goldberg y Harrow (335) también encontraron discrepancias entre las medidas subjetivas y objetivas de calidad de vida en pacientes bipolares, hipotetizando que una de las posibles causas podía ser las diferencias de insight. Existen datos a favor de la existencia de una relación entre el CI y la capacidad de insight en demencias (203, 336) y en trastornos del espectro psicótico (337-339), de modo que las personas con un CI más alto también tendrían una mayor conciencia de su enfermedad, y por tanto de sus limitaciones. Hay autores que han destacado, por otro lado, la asociación específica entre el mayor o menor insight y la función ejecutiva (337, 340, 341) o el funcionamiento neurocognitivo general (342) en pacientes psicóticos. En un amplio metaanálisis, Nair *et al.* (342) encontraron una relación tanto entre CI premórbido e insight como entre función ejecutiva e insight en los trastornos psicóticos, ligeramente a favor del CI premórbido. En el caso de los trastornos

bipolares, existen datos que apoyan una relación del insight con el funcionamiento cognitivo (343-346), y en menor medida con la función ejecutiva (347, 348) con resultados más contradictorios (349). También se han encontrado datos a favor de la asociación entre el nivel de educación y la capacidad de insight en pacientes bipolares (344). Esto puede implicar un posible efecto dual de la reserva cognitiva sobre la capacidad de insight, que influiría a su vez en la percepción subjetiva de la calidad de vida asociada a la salud mental: por un lado de forma directa a través del CI o los años de educación, y por otro, de forma más indirecta, como mediadora en la relación entre el funcionamiento cognitivo y el insight.

La edad presentó una relación significativa con el componente físico de signo negativo, esto es, a mayor edad, la percepción de la salud física era peor.

Los síntomas depresivos subsindrómicos mostraron una asociación significativa con el componente mental, y además un amplio tamaño del efecto, por delante del observado para la reserva cognitiva, una relación que se volvió a confirmar en el modelo de variables indicadoras de reserva por separado. Estos resultados reflejan una relación que se ha encontrado consistentemente en la investigación sobre calidad de vida en trastorno bipolar, incluso utilizando diferentes escalas para la medida de esta variable (116, 117, 350-354).

De las tres variables proxy de reserva cognitiva, sólo los años de educación mostraron una relación significativa con la calidad de vida relacionada con la salud mental, un resultado similar al encontrado en varios estudios sobre las variables asociadas a la calidad de vida en trastorno bipolar (348, 355).

5.2.5 Resultados de la comparación de paciente BP-I y BP-II

Clásicamente se ha asumido que el trastorno BP-II era una forma más leve con respecto al BP-I. Sin embargo, la investigación de los últimos años incide en que el trastorno BP-II es una entidad diagnóstica con características propias y una gravedad intrínseca asociada, pero no siendo una forma menor del trastorno BP-I (356-358). Así, la literatura ha estado más centrada en el trastorno BP-I, o en muestras mixtas con mayor proporción de pacientes BP-I, y es sólo en los últimos años que ha aumentado el

interés por el trastorno BP-II, su naturaleza específica y sus posibles diferencias con el BP-I. De hecho, el trastorno BP-II no estaba recogido en la Clasificación Internacional de las Enfermedades de la OMS (CIE-10), y es sólo en la próxima versión CIE-11 que se prevé su inclusión como un diagnóstico diferenciado. Esto supone que no exista una gran cantidad de estudios que aborden específicamente las similitudes y diferencias entre las dos entidades diagnósticas.

A pesar de que la muestra de este trabajo contaba con una proporción mayor de pacientes BP-I (n=176) que de BP-II (n=48), no existían entre los dos grupos diferencias significativas en cuanto a las variables sociodemográficas y clínicas más relevantes, como edad, duración de la enfermedad o años de educación. Sí se encontró que el grupo de BP-II contaba con una mayor sintomatología depresiva subsindrómica, un resultado consistente con las propias características diferenciales del trastorno BP-II con respecto al BP-I, ya que cursa mayormente con episodios depresivos. Tampoco en reserva cognitiva existieron diferencias significativas entre los grupos que pudieran afectar a los resultados de los análisis.

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con diagnóstico de BP-I con respecto a los de BP-II en cinco de las seis áreas de afectación principales del trastorno incluidas en este estudio, ni en el desempeño cognitivo, el funcionamiento o la calidad de vida percibida. Únicamente se objetivó una diferencia marginalmente significativa a favor de los pacientes BP-II en memoria visual.

Con respecto al rendimiento cognitivo, varios autores han obtenido resultados similares, no encontrando diferencias significativas en el desempeño en las diferentes áreas cognitivas entre los pacientes BP-I y BP-II (359-361). Bora et al. (362), en un metaanálisis sobre las diferencias entre BP-II con respecto a BP-I y personas sanas, no encuentran tampoco diferencias en afectación cognitiva global entre las dos entidades diagnósticas -aunque sí específicamente en memoria verbal- y también hallan una pequeña diferencia en memoria visual a favor de BP-II, un resultado en línea con los datos obtenidos en este trabajo. Ha (78), por otra parte, encuentra en un estudio específico sobre los déficits en memoria visual que existen diferencias en BP-I, BP-II comparados con un grupo control, pero no así entre ambos trastornos. También hay

estudios contradictorios con respecto a la superioridad cognitiva de una entidad diagnóstica sobre otra. Así, mientras algunos autores encuentran que los pacientes con BP-I tienen un deterioro cognitivo mayor que los pacientes con BP-II (363-365), otros autores encuentran datos contrarios, con el BP-II como el grupo más deficitario cognitivamente (366).

En cuanto al funcionamiento, hay autores que encuentran que el BP-II cursa con unas afectaciones funcionales mayores al BP-I debido, sugiriendo que la causa puede ser la mayor presencia de síntomas depresivos en los primeros (243). Otros autores, por el contrario, encuentran un perfil similar de afectación funcional dependiendo de los síntomas afectivos diferenciales de cada entidad diagnóstica presentes en el curso del trastorno (99).

En cuanto a la calidad de vida, hay autores que han encontrado datos a favor de una peor calidad de vida percibida en pacientes con BP-II con respecto a BP-I (116, 243, 246, 367), y específicamente en el componente de salud mental (367).

Probablemente el hecho de que la submuestra de BP-II de este estudio sea pequeña en relación a la de BP-I, ha influido en no haber encontrado diferencias en funcionamiento o calidad de vida entre los dos grupos de entidades diagnósticas.

5.3 LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo pretende resultar un primer acercamiento al papel de la reserva cognitiva en el trastorno bipolar en remisión, y los resultados obtenidos sugieren que ciertamente se trata de un constructo a tener en cuenta a la hora de estudiar este trastorno mental. A partir de aquí, se podrían establecer algunas líneas de investigación futuras para ampliar el conocimiento sobre las características de la relación entre reserva cognitiva y trastorno bipolar, por ejemplo:

- Sería necesario seguir realizando estudios sobre el constructo de reserva cognitiva, principalmente en el sentido de establecer un modelo consensuado, con adecuada

validez estadística y con unas medidas bien establecidas, que unifique la investigación sobre este concepto y permita establecer comparaciones entre diferentes trabajos que lo incluyan.

- Por los objetivos específicos del estudio primario del que surgió este trabajo, los sujetos bipolares incluidos en la muestra tuvieron que cumplir unos criterios de inclusión que representaban algunas restricciones. Para aumentar la generalizabilidad de los resultados obtenidos en este estudio, sería recomendable poder contar con una muestra heterogénea sin restricciones en cuanto a deterioro funcional o el tipo de tratamiento previo recibido.

- Sería necesario realizar estudios de tipo longitudinal para poder establecer si existe una relación causal entre la reserva cognitiva y los principales áreas afectadas en el trastorno bipolar, y la reserva tiene un efecto significativo sobre las consecuencias cognitivas, clínicas y funcionales del trastorno.

- Sería interesante realizar estudios incluyendo un grupo control para establecer comparaciones longitudinales entre el posible efecto protector a nivel cognitivo de la reserva en el trastorno bipolar con respecto al que puede suponer en el envejecimiento natural de personas sanas.

- De la misma manera, resultaría relevante poder establecer comparaciones entre la asociación o el posible efecto de la reserva cognitiva en diferentes áreas del trastorno bipolar y la relación o efecto con las áreas afectadas de otros trastornos mentales, como la esquizofrenia.

- Este trabajo se centró en estudiar de forma independiente la posible relación de la reserva cognitiva con cada una de las áreas más habitualmente afectadas en el trastorno bipolar. De la misma manera, se podrían estudiar posibles efectos mediadores entre las diferentes variables y establecer, por ejemplo, si la reserva actúa como mediadora entre el desempeño cognitivo y el funcionamiento psicosocial o la calidad de vida de los pacientes bipolares.

- Resultaría de interés realizar estudios sobre las posibles implicaciones clínicas de la reserva cognitiva en el trastorno bipolar, y producir investigación acerca de las

posibilidades de modificación de la reserva cognitiva con el objetivo de mejorar de la evolución y el pronóstico de los pacientes que sufren este trastorno mental.

5.4 CONSIDERACIONES FINALES

A pesar de las limitaciones descritas, el presente estudio aporta evidencias de que la reserva cognitiva es una variable relevante en el trastorno bipolar, estando relacionada con las áreas de afectación más importantes del trastorno. Sería importante comenzar a tener en cuenta la reserva cognitiva a la hora de estudiar los efectos del trastorno bipolar en las personas que lo padecen, ya que puede jugar un papel importante en su evolución y su pronóstico. La posible modificación ~~y aumento~~ de la reserva cognitiva puede surgir como un nuevo objetivo dentro del tratamiento del trastorno bipolar, al ejercer una influencia potencial sobre el funcionamiento cognitivo y psicosocial, así como en la calidad de vida percibida por los pacientes que sufren de este trastorno. La reserva cognitiva es, en definitiva, un constructo que puede ser muy relevante en el futuro del trastorno bipolar -y por extensión en el de los trastornos mentales que cursan con deterioro cognitivo o funcional-, al perfilarse como un posible factor de protección, en el caso de ser alta, o de riesgo, si es baja. Es necesario avanzar en el estudio sobre este concepto, para mejorar tanto el ámbito de la investigación sobre el trastorno bipolar, como en su tratamiento.

6. CONCLUSIONES

- La reserva cognitiva es un constructo hipotético y teórico que parece poder operativizarse a través de una combinación de variables proxy como son el CI premórbido, los años de educación y el máximo logro ocupacional, de acuerdo a un modelo con adecuada validez convergente, discriminante y de constructo.
- Sería importante avanzar en el estudio del constructo de reserva cognitiva y, principalmente, en generar una medida válida y consensuada para evaluarla para unificar la investigación y facilitar la comparación de datos.
- Existe una relación significativa entre la reserva cognitiva y las áreas más afectadas del trastorno bipolar: rendimiento cognitivo, funcionamiento global y calidad de vida. Una mayor reserva cognitiva está relacionada con un mejor desempeño cognitivo, un mejor funcionamiento global, una mejor calidad de vida percibida relacionada con la salud física, y una percepción más pobre de la calidad de vida asociada a la salud mental.
- El CI premórbido fue la variable proxy del modelo de reserva planteado que tuvo mayor peso en la relación de la reserva cognitiva con los dominios cognitivos, a pesar de ser la educación la variable más consistentemente incluida como medida indicadora en los estudios sobre reserva.
- No parecen existir diferencias significativas entre BP-I y BP-II en las medidas cognitivas, de funcionamiento o de calidad de vida.
- Es necesario avanzar en el estudio de la reserva cognitiva en relación al trastorno bipolar, con el fin de establecer si podría considerarse un factor de riesgo (en el caso de ser baja) o de protección (en el caso de ser alta). Esto podría cristalizarse en la inclusión de técnicas de mejora de la reserva cognitiva dentro del tratamiento del trastorno bipolar.

6.1 CONCLUSIONS

- Cognitive reserve is a hypothetical construct that might be operationalized as a combination of proxy variables like premorbid IQ, years of education and occupational attainment, conforming a model with adequate convergent, discriminant and construct validity. It would be necessary to establish a common and valid model to unify research about cognitive reserve.
- Further research on the cognitive reserve construct would be relevant and, particularly, on the development of a consensual and valid measure for its assessment in order to unify research and facilitate the comparison of results.
- There is a significant relationship between cognitive reserve and the main outcomes of bipolar disorder: cognitive performance, global functioning and quality of life. A higher cognitive reserve is related to a better cognitive performance better functioning and better perceived quality of life related to physical health, but a poorer perceived quality of life related to mental health.
- Premorbid IQ was the proxy variables of the reserve model with more weight in the relationship between cognitive reserve and cognitive domains, even though education is the most consistently latent variable included in the studies about cognitive reserve.
- There are no apparent significant differences in the cognitive, functioning and quality of life measures between BP-I and BP-II.
- Further research is needed on the study of cognitive reserve in relation to bipolar disorder, in order to establish if it might be considered a risk factor (low reserve) or protective (high reserve). This could lead to the inclusion of techniques for the enhancement of cognitive reserve in treatments for bipolar disorder.

7. REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. DSM-5®. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub; 2013.
2. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text revision. Washington, DC American Psychiatric Pub; 2000.
3. de Dios C, Goikolea JM, Colom F, Moreno C, Vieta E. Los trastornos bipolares en las nuevas clasificaciones: DSM-5 y CIE-11. *Revista de psiquiatría y salud mental*. 2014;7(4):179-85.
4. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry*. 2013;12(2):92-8.
5. Angst J. Bipolar disorders in DSM-5: strengths, problems and perspectives. *International journal of bipolar disorders*. 2013;1:12.
6. Fernando Muñoz L, Eduardo Jaramillo L. DSM-5:¿ Cambios significativos? *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*. 2015;35(125):11-121.
7. Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, Jones PB, Lai M, Lepri B, et al. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *Journal of affective disorders*. 2010;121(1-2):143-6.
8. Larsson S, Lorentzen S, Mork E, Barrett EA, Steen NE, Lagerberg TV, et al. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample. *Journal of affective disorders*. 2010;124(1-2):174-7.
9. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar disorders*. 2005;7(2):111-8.
10. Bellivier F, Golmard J-L, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(5):999-1001.
11. Bellivier F, Golmard J-L, Henry C, Leboyer M, Schürhoff F. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Archives of general psychiatry*. 2001;58(5):510-2.
12. Hamshere ML, Gordon-Smith K, Forty L, Jones L, Caesar S, Fraser C, et al. Age-at-onset in bipolar-I disorder: mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups. *Journal of affective disorders*. 2009;116(1):23-9.
13. Ortiz A, Bradler K, Slaney C, Garnham J, Ruzickova M, O'Donovan C, et al. An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder. *Psychiatry research*. 2011;188(1):34-9.
14. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
15. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2005;15(4):425-34.
16. Basso MR, Lowery N, Neel J, Purdie R, Bornstein RA. Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology*. 2002;16(1):84-91.
17. Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. *The British journal of psychiatry Supplement*. 2001;41:s120-7.

18. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of affective disorders*. 2002;72(3):209-26.
19. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar disorders*. 2004;6(3):224-32.
20. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2006;93(1-3):105-15.
21. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 2007(434):17-26.
22. Mora E, Portella M, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychological medicine*. 2013;43(06):1187-96.
23. Samame C, Martino DJ, Strejilevich SA. A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2013;15(6):633-44.
24. Balanza-Martinez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2008;32(8):1426-38.
25. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of affective disorders*. 2009;113(1-2):1-20.
26. Raust A, Daban C, Cochet B, Henry C, Bellivier F, Scott J. Neurocognitive performance as an endophenotype for bipolar disorder. *Frontiers in bioscience*. 2014;6:89-103.
27. Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, et al. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry research*. 2004;121(3):207-17.
28. Daban C, Mathieu F, Raust A, Cochet B, Scott J, Etain B, et al. Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? *Journal of affective disorders*. 2012;139(1):98-101.
29. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(4):636-45.
30. Conners CK. *Conners' Continuous Performance Test (CPT-II)*. Computer Program for Windows. Tonawanda, NY: Multi-Health Systems Inc; 2000.
31. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2006;30(6):1097-102.
32. Fleck DE, Sax KW, Strakowski SM. Reaction time measures of sustained attention differentiate bipolar disorder from schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2001;52(3):251-9.
33. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *The American journal of psychiatry*. 2001;158(10):1605-11.
34. Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar disorders*. 2001;3(2):88-94.

35. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(2):262-70.
36. Gruber S, Rathgeber K, Braunig P, Gauggel S. Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with Major Depression. *Journal of affective disorders*. 2007;104(1-3):61-71.
37. Bozikas VP, Kosmidis MH, Giannakou M, Kechayas P, Tsotsi S, Kiosseoglou G, et al. Controlled shifting of attention in schizophrenia and bipolar disorder through a dichotic listening paradigm. *Comprehensive psychiatry*. 2014;55(5):1212-9.
38. Koenders MA, Spijker AT, Hoencamp E, Haffmans JP, Zitman FG, Giltay EJ. Effects of mood state on divided attention in patients with bipolar disorder: evidence for beneficial effects of subclinical manic symptoms. *Psychiatry research*. 2014;220(1-2):302-8.
39. Clark L, Kempton MJ, Scarnà A, Grasby PM, Goodwin GM. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biological psychiatry*. 2005;57(2):183-7.
40. Harmer CJ, Clark L, Grayson L, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia*. 2002;40(9):1586-90.
41. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar disorders*. 2007;9(1-2):114-25.
42. Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2001;3(2):58-62.
43. Harmell AL, Mausbach BT, Moore RC, Depp CA, Jeste DV, Palmer BW. Longitudinal study of sustained attention in outpatients with bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2014;20(2):230-7.
44. Najt P, Glahn D, Bearden CE, Hatch JP, Monkul ES, Kaur S, et al. Attention deficits in bipolar disorder: a comparison based on the Continuous Performance Test. *Neuroscience letters*. 2005;379(2):122-6.
45. Anttila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppa T, Eerola M, Partonen T, Lonnqvist J. Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychological medicine*. 2007;37(5):679-87.
46. Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(6):975-82.
47. Sepede G, De Berardis D, Campanella D, Perrucci MG, Ferretti A, Serroni N, et al. Impaired sustained attention in euthymic bipolar disorder patients and non-affected relatives: an fMRI study. *Bipolar disorders*. 2012;14(7):764-79.
48. Szoke A, Schurhoff F, Golmard JL, Alter C, Roy I, Meary A, et al. Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry research*. 2006;144(2-3):131-8.
49. Trivedi JK, Goel D, Dhyani M, Sharma S, Singh AP, Sinha PK, et al. Neurocognition in first-degree healthy relatives (siblings) of bipolar affective disorder patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2008;62(2):190-6.

50. Walshe M, Schulze KK, Stahl D, Hall MH, Chaddock C, Morris R, et al. Sustained attention in bipolar I disorder patients with familial psychosis and their first-degree relatives. *Psychiatry research*. 2012;199(1):70-3.
51. McGrath J, Chapple B, Wright M. Working memory in schizophrenia and mania: correlation with symptoms during the acute and subacute phases. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2001;103(3):181-8.
52. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological psychiatry*. 2000;48(7):674-84.
53. Gruber O, Tost H, Henseler I, Schmael C, Scherk H, Ende G, et al. Pathological amygdala activation during working memory performance: Evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. *Human brain mapping*. 2010;31(1):115-25.
54. Lee RS, Hermens DF, Naismith SL, Lagopoulos J, Jones A, Scott J, et al. Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study. *Translational psychiatry*. 2015;5:e555.
55. Thompson JM, Gray JM, Hughes JH, Watson S, Young AH, Ferrier IN. Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. *Bipolar disorders*. 2007;9(5):478-89.
56. Daglas R, Yucel M, Cotton S, Allott K, Hetrick S, Berk M. Cognitive impairment in first-episode mania: a systematic review of the evidence in the acute and remission phases of the illness. *International journal of bipolar disorders*. 2015;3:9.
57. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, İlerisoy H, Aldemir E, Alkan M. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry research*. 2008;161(3):318-24.
58. Glahn DC, Almasy L, Barguil M, Hare E, Peralta JM, Kent JW, et al. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(2):168-77.
59. Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychological medicine*. 2001;31(05):915-22.
60. Pirkola T, Tuulio-Henriksson A, Glahn D, Kieseppä T, Haukka J, Kaprio J, et al. Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2005;58(12):930-6.
61. Lagopoulos J, Ivanovski B, Malhi GS. An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2007;32(3):174-84.
62. Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Williams SC, et al. A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar disorders*. 2004;6(6):550-64.
63. Townsend J, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, Sugar CA, Altshuler LL. fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry research*. 2010;182(1):22-9.
64. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Tuchfarber MJ, Strakowski SM. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar disorders*. 2004;6(6):540-9.

65. Dell'Osso B, Cinnante C, Di Giorgio A, Cremaschi L, Palazzo MC, Cristoffanini M, et al. Altered prefrontal cortex activity during working memory task in Bipolar Disorder: A functional Magnetic Resonance Imaging study in euthymic bipolar I and II patients. *Journal of affective disorders*. 2015;184:116-22.
66. Drapier D, Surguladze S, Marshall N, Schulze K, Fern A, Hall MH, et al. Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. *Biological psychiatry*. 2008;64(6):513-20.
67. Thermenos HW, Goldstein JM, Milanovic SM, Whitfield-Gabrieli S, Makris N, Lavolette P, et al. An fMRI study of working memory in persons with bipolar disorder or at genetic risk for bipolar disorder. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2010;153B(1):120-31.
68. Frangou S, Kington J, Raymont V, Shergill SS. Examining ventral and dorsal prefrontal function in bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2008;23(4):300-8.
69. Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A, Pifarre J, Vieta E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(5):712-9.
70. Normala I, Abdul H, Azlin B, Nik RN, Hazli Z, Shah S. Executive function and attention span in euthymic patients with bipolar 1 disorder. *The Medical journal of Malaysia*. 2010;65(3):199-203.
71. Antila M, Kiesepä T, Partonen T, Lönnqvist J, Tuulio-Henriksson A. The Effect of Processing Speed on Cognitive Functioning in Patients with Familial Bipolar I Disorder and Their Unaffected Relatives. *Psychopathology*. 2011;44(1):40-5.
72. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological psychiatry*. 2004;56(8):560-9.
73. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*. 2009;23(5):551-62.
74. Bourne C, Aydemir O, Balanza-Martinez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2013;128(3):149-62.
75. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Kaur S, et al. Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: mnemonic processes and clinical features. *Journal of psychiatric research*. 2006;40(1):47-58.
76. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological medicine*. 2008;38(06):771-85.
77. Gallagher P, Gray JM, Kessels RP. Fractionation of visuo-spatial memory processes in bipolar depression: a cognitive scaffolding account. *Psychological medicine*. 2015;45(03):545-58.
78. Ha TH, Kim JS, Chang JS, Oh SH, Her JY, Cho HS, et al. Verbal and Visual Memory Impairments in Bipolar I and II Disorder. *Psychiatry investigation*. 2012;9(4):339-46.
79. Rubinsztein J, Michael A, Paykel E, Sahakian B. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological medicine*. 2000;30(05):1025-36.

80. Dittmann S, Seemuller F, Schwarz MJ, Kleindienst N, Stampfer R, Zach J, et al. Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results. *Bipolar disorders*. 2007;9(1-2):63-70.
81. Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J, Savage CR, Sachs G, Rauch SL. Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychological medicine*. 2004;34(5):823-32.
82. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar disorders*. 2004;6(4):319-22.
83. Lee RSC, Hermens DF, Scott J, Redoblado-Hodge MA, Naismith SL, Lagopoulos J, et al. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *Journal of psychiatric research*. 2014;57:1-11.
84. Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A, Pifarre J, Vieta E. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(7):1078-86.
85. Clark L, Sarna A, Goodwin GM. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(10):1980-2.
86. Anaya C, Aran AM, Ayuso-Mateos JL, Wykes T, Vieta E, Scott J. A systematic review of cognitive remediation for schizo-affective and affective disorders. *Journal of affective disorders*. 2012;142(1):13-21.
87. Torrent C, Bonnin CM, Martinez-Aran A, Valle J, Amann BL, Gonzalez-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *The American journal of psychiatry*. 2013;170(8):852-9.
88. Kraepelin E. *Manic depressive insanity and paranoia*. Edinburgh: Livingstone; 1921.
89. Tohen M, Carlos A, Zarate J, Hennen J, Khalsa H-MK, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: Prediction of Recovery and First Recurrence. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(12):2099-107.
90. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and Disability in Bipolar Disorder: An Extensive Review. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2009;78(5):285-97.
91. Henry BL, Minassian A, Perry W. Everyday functional ability across different phases of bipolar disorder. *Psychiatry research*. 2013;210(3):850-6.
92. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2001;103(3):163-70.
93. Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A, Pifarre J, Vieta E. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology*. 2009;42(3):148-56.
94. Holmgren G, Lermenda S, Cortés V, Cárdenas M, Aguirre A, Valenzuela A. Alteración del funcionamiento familiar en el trastorno bipolar. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2005;43(4):275-86.
95. Murray C, Lopez AD. *The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.

96. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar disorders*. 2009;11(4):401-9.
97. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002;63(9):807-11.
98. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of affective disorders*. 2010;121(1-2):156-60.
99. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(12):1322-30.
100. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *Journal of affective disorders*. 2009;116(1-2):37-42.
101. Solé B, Bonnin CM, Torrent C, Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Popovic D, et al. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(4):309-17.
102. Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Comprehensive psychiatry*. 2009;50(1):1-8.
103. Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE, Jr., Nolen WA, Frye MA, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(10):1551-60.
104. Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, Savla GN, Bowie CR, Harvey PD, et al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2012;14(3):217-26.
105. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar disorders*. 2007;9(1-2):103-13.
106. Jaeger J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2007;9(1-2):93-102.
107. Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar disorders*. 2009;11(2):113-25.
108. Zubieta J-K, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry research*. 2001;102(1):9-20.
109. WHOQOL group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine*. 1995;41(10):1403-9.
110. Fernández-López JA, Fernández-Fidalgo M, Cieza A. Los conceptos de calidad de vida, salud y bienestar analizados desde la perspectiva de la clasificación internacional del funcionamiento (CIF). *Revista española de salud pública*. 2010;84(2):169-84.

111. Brissos S, Dias VV, Carita AI, Martinez-Arán A. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry research*. 2008;160(1):55-62.
112. Gutierrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar disorders*. 2008;10(5):625-34.
113. IsHak WW, Brown K, Aye SS, Kahloon M, Mobaraki S, Hanna R. Health-related quality of life in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2012;14(1):6-18.
114. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health and quality of life outcomes*. 2005;3:72.
115. Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar disorders*. 2005;7(2):159-65.
116. Robb JC, Cooke RG, Devins GM, Young LT, Joffe RT. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*. 1997;31(5):509-17.
117. Dias VV, Brissos S, Frey BN, Kapczynski F. Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2008;110(1-2):75-83.
118. Xiang YT, Li LJ, Zhou JJ, Wang CY, Dixon LB, Dickerson F, et al. Quality of life of patients with euthymic bipolar disorder and its associations with demographic and clinical characteristics, psychopathology, and cognitive deficits. *Perspectives in psychiatric care*. 2014;50(1):44-50.
119. Goldberg JF, Harrow M. Subjective life satisfaction and objective functional outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a longitudinal analysis. *Journal of affective disorders*. 2005;89(1):79-89.
120. Murray G, Michalak EE. The quality of life construct in bipolar disorder research and practice: past, present, and possible futures. *Bipolar disorders*. 2012;14(8):793-6.
121. Revicki DA, Matza LS, Flood E, Lloyd A. Bipolar disorder and health-related quality of life. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(6):583-94.
122. Martín-Subero M, Berk L, Dodd S, Kulkarni J, De Castella A, Fitzgerald PB, et al. To a broader concept of remission: rating the health-related quality of life in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2013;150(2):673-6.
123. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):448-60.
124. Satz P. Brain Reserve Capacity on Symptom Onset After Brain Injury: A Formulation and Review of Evidence for Threshold Theory. *Neuropsychology*. 1993;7(3):273-95.
125. Satz P, Cole MA, Hardy DJ, Rassovsky Y. Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2011;33(1):121-30.
126. Pernecky R, Wagenpfeil S, Lunetta KL, Cupples LA, Green RC, DeCarli C, et al. Head circumference, atrophy, and cognition: Implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010;75(2):137-42.
127. Graves AB, Mortimer JA, Larson EB, Wenzlow A, Bowen JD, McCormick WC. Head circumference as a measure of cognitive reserve. Association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1996;169(1):86-92.

128. Mori E, Hirono N, Yamashita H, Imamura T, Ikejiri Y, Ikeda M, et al. Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*. 1997;154(1):18-24.
129. Erten-Lyons D, Woltjer RL, Dodge H, Nixon R, Vorobik R, Calvert JF, et al. Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2009;72(4):354-60.
130. Pernecky R, Diehl-Schmid J, Forstl H, Drzezga A, Kurz A. Male gender is associated with greater cerebral hypometabolism in frontotemporal dementia: evidence for sex-related cognitive reserve. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(11):1135-40.
131. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, Pietrini P, Brady DR, Mentis MJ, et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *The American journal of psychiatry*. 1997;154(2):165-72.
132. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-28.
133. Pernecky R, Drzezga A, Diehl-Schmid J, Schmid G, Wohlschlager A, Kars S, et al. Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: findings of fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006;77(9):1060-3.
134. Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and Dementia: A Meta-Analytic Study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(4):226-32.
135. Ngandu T, von Strauss E, Helkala E-L, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Education and dementia: What lies behind the association? *Neurology*. 2007;69(14):1442-50.
136. Garibotto V, Borroni B, Kalbe E, Herholz K, Salmon E, Holtoff V, et al. Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence. *Neurology*. 2008;71(17):1342-9.
137. Sando SB, Melquist S, Cannon A, Hutton M, Sletvold O, Saltvedt I, et al. Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;23(11):1156-62.
138. Carret NL, Auriacombe S, Letenneur L, Bergua V, Dartigues J-F, Fabrigoule C. Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: The cognitive reserve hypothesis. *Brain and Cognition*. 2005;57(2):120-6.
139. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994;271(13):1004-10.
140. Bickel H, Kurz A. Education, Occupation, and Dementia: The Bavarian School Sisters Study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2009;27(6):548-56.
141. Andel R, Vigen C, Mack WJ, Clark LJ, Gatz M. The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2006;12(1):147-52.
142. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Portet F, Stern Y. Leisure Activity and Cognitive Decline in Incident Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2007;64(12):1749-54.
143. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Habeck CG, Hilton J, Flynn J, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol*. 2003;60(3):359-65.

144. Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, Dartigues JF, Artero S, Rouaud O, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. *Neurology*. 2009;73(11):854-61.
145. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Muraige CA, Masse I, Amouyel P, et al. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2008;25(1):74-80.
146. Chaves ML, Camozzato AL, Kohler C, Kaye J. Predictors of the progression of dementia severity in brazilian patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010.
147. Stern Y, Tang MX, Denaro J, Mayeux R. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Annals of neurology*. 1995;37(5):590-5.
148. Geerlings MI, Deeg DJ, Penninx BW, Schmand B, Jonker C, Bouter LM, et al. Cognitive reserve and mortality in dementia: the role of cognition, functional ability and depression. *Psychological medicine*. 1999;29(5):1219-26.
149. Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, Sahakian BJ. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological medicine*. 2006;36(8):1053-64.
150. Kesler SR, Adams HF, Blasey CM, Bigler ED. Premorbid Intellectual Functioning, Education, and Brain Size in Traumatic Brain Injury: An Investigation of the Cognitive Reserve Hypothesis. *Applied neuropsychology*. 2003;10(3):153 - 62.
151. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychological medicine*. 2006;36(8):1065-73.
152. Christensen H, Anstey KJ, Parslow RA, Maller J, Mackinnon A, Sachdev P. The brain reserve hypothesis, brain atrophy and aging. *Gerontology*. 2007;53(2):82-95.
153. Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimers Dis*. 2007;12(1):11-22.
154. Flashman LA, Andreasen NC, Flaum M, Swayze li VW. Intelligence and regional brain volumes in normal controls. *Intelligence*. 1997;25(3):149-60.
155. Andreasen NC, Flaum M, Swayze V, 2nd, O'Leary DS, Alliger R, Cohen G, et al. Intelligence and brain structure in normal individuals. *The American journal of psychiatry*. 1993;150(1):130-4.
156. Gale CR, Walton S, Martyn CN. Foetal and postnatal head growth and risk of cognitive decline in old age. *Brain : a journal of neurology*. 2003;126(10):2273-8.
157. Rushton JP. Brain size as an explanation of national differences in IQ, longevity, and other life-history variables. *Personality and Individual Differences*. 2010;48(2):97-9.
158. Mortimer JA. Brain reserve and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Geriatrics*. 1997;52 Suppl 2:S50-3.
159. Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, Polvikoski T, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(8):2210-6.
160. Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Head Circumference, Education and Risk of Dementia: Findings from the Nun Study. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2003;25(5):671 - 9.
161. Roe CM, Xiong C, Miller JP, Cairns NJ, Morris JC. Interaction of neuritic plaques and education predicts dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(2):188-93.

162. Hanyu H, Sato T, Shimizu S, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K. The effect of education on rCBF changes in Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;35(12):2182-90.
163. Borroni B, Premi E, Agosti C, Alberici A, Garibotto V, Bellelli G, et al. Revisiting brain reserve hypothesis in frontotemporal dementia: evidence from a brain perfusion study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2009;28(2):130-5.
164. Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL. Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Archives of neurology*. 2008;65(1):113-20.
165. Speer ME, Soldan A. Cognitive reserve modulates ERPs associated with verbal working memory in healthy younger and older adults. *Neurobiology of aging*. 2015;36(3):1424-34.
166. Steffener J, Reuben A, Rakitin BC, Stern Y. Supporting performance in the face of age-related neural changes: testing mechanistic roles of cognitive reserve. *Brain imaging and behavior*. 2011;5(3):212-21.
167. Stern Y, Zahra E, Habeck C, Holtzer R, Rakitin BC, Kumar A, et al. A common neural network for cognitive reserve in verbal and object working memory in young but not old. *Cerebral Cortex*. 2008;18(4):959-67.
168. Bosch B, Bartrés-Faz D, Rami L, Arenaza-Urquijo EM, Fernández-Espejo D, Junqué C, et al. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2010;46(4):451-61.
169. Habeck C, Hilton HJ, Zahra E, Flynn J, Moeller J, Stern Y. Relation of cognitive reserve and task performance to expression of regional covariance networks in an event-related fMRI study of nonverbal memory ☆. *NeuroImage*. 2003;20(3):1723-33.
170. Bartrés-Faz D, Arenaza-Urquijo EM. Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain topography*. 2011;24(3-4):340-57.
171. Jones RN, Manly J, Glymour MM, Rentz DM, Jefferson AL, Stern Y. Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2011;17(4):593-601.
172. Roldan-Tapia L, Garcia J, Canovas R, Leon I. Cognitive reserve, age, and their relation to attentional and executive functions. *Applied neuropsychology Adult*. 2012;19(1):2-8.
173. Morgan EE, Woods SP, Smith C, Weber E, Scott JC, Grant I, et al. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS and behavior*. 2012;16(8):2279-85.
174. Dekhtyar S, Wang HX, Scott K, Goodman A, Koupil I, Herlitz A. A Life-Course Study of Cognitive Reserve in Dementia--From Childhood to Old Age. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2015;23(9):885-96.
175. Shapiro ME, Mahoney JR, Peyser D, Zingman BS, Verghese J. Cognitive reserve protects against apathy in individuals with human immunodeficiency virus. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2014;29(1):110-20.

176. Legendre SA, Stern RA, Solomon DA, Furman MJ, Smith KE. The Influence of Cognitive Reserve on Memory Following Electroconvulsive Therapy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2003;15(3):333-9.
177. Ghaffar O, Fiati M, Feinstein A. Occupational Attainment as a Marker of Cognitive Reserve in Multiple Sclerosis. *PLoS one*. 2012;7(10):e47206.
178. de la Serna E, Andres-Perpina S, Puig O, Baeza I, Bombin I, Bartres-Faz D, et al. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2013;143(1):125-31.
179. Harrison SL, Sajjad A, Bramer WM, Ikram MA, Tiemeier H, Stephan BC. Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2015;37(3):253-64.
180. Sumowski JF, Wylie GR, Gonnella A, Chiaravalloti N, Deluca J. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(16):1428-31.
181. Guzman-Velez E, Tranel D. Does bilingualism contribute to cognitive reserve? Cognitive and neural perspectives. *Neuropsychology*. 2015;29(1):139-50.
182. Jafari Z, Esmaili M, Toufan R, Aghamollaei M. Bilingual proficiency and cognitive reserve in Persian-English bilingual older adults. *Aging clinical and experimental research*. 2015;27(3):351-7.
183. Hindle JV, Martin-Forbes PA, Bastable AJ, Pye KL, Martyr A, Whitaker CJ, et al. Cognitive reserve in Parkinson's disease: the effects of Welsh-English bilingualism on executive function. *Parkinson's disease*. 2015;2015:943572.
184. Gold BT, Johnson NF, Powell DK. Lifelong bilingualism contributes to cognitive reserve against white matter integrity declines in aging. *Neuropsychologia*. 2013;51(13):2841-6.
185. Schweizer TA, Ware J, Fischer CE, Craik FI, Bialystok E. Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: Evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2012;48(8):991-6.
186. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research*. 2012;24(3):218-26.
187. Richards M, Sacker A. Lifetime Antecedents of Cognitive Reserve. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2003;25(5):614-24.
188. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological medicine*. 2006;36(4):441-54.
189. Bhat A. Unraveling the mystery of cognitive reserve. *Journal of biosciences*. 2015;40(2):205-8.
190. Bergman LRC, J.; Ferrer-Wreder, L.; Modig, K. High IQ in Early Adolescence and Career Success in Adulthood: Findings from a Swedish Longitudinal Study. *Research in Human Development* 2014;11(3):165-85.
191. McCall RB. Childhood IQ's as Predictors of Adult Educational and Occupational Status. *Science*. 1977;197(4302):482-3.
192. Brinch CN, Galloway TA. Schooling in adolescence raises IQ scores. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(2):425-30.
193. Falch T, Massih SS. The effect of education on cognitive ability. *Economic inquiry*. 2011;49(3):838-56.

194. Ritchie SJ, Bates TC, Der G, Starr JM, Deary IJ. Education is associated with higher later life IQ scores, but not with faster cognitive processing speed. *Psychology and aging*. 2013;28(2):515-21.
195. Rami L, Valls-Pedret C, Bartres-Faz D, Caprile C, Sole-Padullés C, Castellví M, et al. [Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease]. *Revista de neurologia*. 2011;52(4):195-201.
196. Leon I, Garcia J, Roldan-Tapia L. [Development of the scale of cognitive reserve in Spanish population: a pilot study]. *Revista de neurologia*. 2011;52(11):653-60.
197. MacLullich AM, Ferguson KJ, Deary IJ, Seckl JR, Starr JM, Wardlaw JM. Intracranial capacity and brain volumes are associated with cognition in healthy elderly men. *Neurology*. 2002;59(2):169-74.
198. Siedlecki KL, Stern Y, Reuben A, Sacco RL, Elkind MS, Wright CB. Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2009;15(4):558-69.
199. Levi Y, Rassovsky Y, Agranov E, Sela-Kaufman M, Vakil E. Cognitive Reserve Components as Expressed in Traumatic Brain Injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2013;19(06):664-71.
200. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(3 Suppl 2):S69-74.
201. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Research Reviews*. 2004;3(4):369-82.
202. Roe CM, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*. 2007;68(3):223-8.
203. Spitznagel MB, Tremont G. Cognitive reserve and anosognosia in questionable and mild dementia. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2005;20(4):505-15.
204. Vazquez-Justo E, Blanco AP, Vergara-Moragues E, Gestoso CG, Perez-Garcia M. Cognitive reserve during neuropsychological performance in HIV intravenous drug users. *Applied neuropsychology Adult*. 2014;21(4):288-96.
205. Vance DE, Fazeli PL, Grant JS, Slater LZ, Raper JL. The role of neuroplasticity and cognitive reserve in aging with HIV: recommendations for cognitive protection and rehabilitation. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2013;45(5):306-16.
206. Sumowski JF. Cognitive Reserve as a Useful Concept for Early Intervention Research in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*. 2015;6:176.
207. Benedict RH, Morrow SA, Weinstock Guttman B, Cookfair D, Schretlen DJ. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2010;16(5):829-35.
208. Amato MP, Razzolini L, Goretti B, Stromillo ML, Rossi F, Giorgio A, et al. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Neurology*. 2013;80(19):1728-33.
209. Chillemi G, Scalera C, Terranova C, Calamuneri A, Buccafusca M, Dattola V, et al. Cognitive processes and cognitive reserve in multiple sclerosis. *Archives italiennes de biologie*. 2015;153(1):19-24.

210. Karver CL, Wade SL, Cassedy A, Taylor HG, Brown TM, Kirkwood MW, et al. Cognitive reserve as a moderator of responsiveness to an online problem-solving intervention for adolescents with complicated mild-to-severe traumatic brain injury. *Child Neuropsychology*. 2014;20(3):343-57.
211. Schneider EB, Sur S, Raymont V, Duckworth J, Kowalski RG, Efron DT, et al. Functional recovery after moderate/severe traumatic brain injury: A role for cognitive reserve? *Neurology*. 2014;82(18):1636-42.
212. Rassovsky Y, Levi Y, Agranov E, Sela-Kaufman M, Sverdlik A, Vakil E. Predicting long-term outcome following traumatic brain injury (TBI). *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2015;37(4):354-66.
213. Nunnari D, Bramanti P, Marino S. Cognitive reserve in stroke and traumatic brain injury patients. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2014;35(10):1513-8.
214. Santamarina Perez P, Corral M. Influencia de la reserva cognitiva en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con epilepsia. *Medicina clinica*. 2009;132(12):459-62.
215. Alosco ML, Spitznagel MB, Raz N, Cohen R, Sweet LH, van Dulmen M, et al. Cognitive reserve moderates the association between heart failure and cognitive impairment. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2012;34(1):1-10.
216. Patel AV, Wade JB, Thacker LR, Sterling RK, Siddiqui MS, Stravitz RT, et al. Cognitive reserve is a determinant of health-related quality of life in patients with cirrhosis, independent of covert hepatic encephalopathy and model for end-stage liver disease score. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):987-91.
217. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Li Y, Furstenberg CT, Hanscom BS, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(29):4434-40.
218. Keifer E, Duff K, Beglinger LJ, Barstow E, Andersen A, Moser DJ. Predictors of neuropsychological recovery in treatment for anorexia nervosa. *Eating disorders*. 2010;18(4):302-17.
219. 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. *Schizophrenia bulletin*. 2011;37(4):768-77.
220. Kontis D, Huddy V, Reeder C, Landau S, Wykes T. Effects of age and cognitive reserve on cognitive remediation therapy outcome in patients with schizophrenia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2013;21(3):218-30.
221. Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartres-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2015;25(2):214-22.
222. Pedrero-Perez EJ, Rojo-Mota G, Ruiz-Sanchez de Leon JM, Fernandez-Mendez LM, Morales-Alonso S, Prieto-Hidalgo A. [Cognitive reserve in substance addicts in treatment: relation to cognitive performance and activities of daily living]. *Revista de neurologia*. 2014;59(11):481-9.

223. 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. *American Journal of Psychiatry*. 2009;166(1):50-7.
224. Watson A, Joyce E. Cognitive reserve and neuropsychiatric disorders. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2015;4:142-6.
225. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1978;133:429-35.
226. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23:56-62.
227. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-III, adaptación española [Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III]. Madrid: TEA Ediciones SA; 2001.
228. Rodríguez-Sánchez JM, Crespo-Facorro B, González-Blanch C, Pérez-Iglesias R, Vázquez-Barquero JL, Study PG. Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis. *The British journal of psychiatry Supplement*. 2007;51:s107-10.
229. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Hilton J, Flynn J, Van Heertum RL, et al. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *NeuroImage*. 2003;19(3):1215-27.
230. Sole-Padullés C, Bartres-Faz D, Junque 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. *Neurobiology of aging*. 2009;30(7):1114-24.
231. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2004. xiv, 1016 p. p.
232. Carabaña J, Gómez C. *Escalas de prestigio profesional*. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas; 1996.
233. Pereda M, Ayuso-Mateos JL, Gómez Del Barrio A, Echevarría S, Farinas MC, García Palomo D, et al. Factors associated with neuropsychological performance in HIV-seropositive subjects without AIDS. *Psychological medicine*. 2000;30(1):205-17.
234. Reitan RM, Wolfson, D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation*. 2nd ed. Tucson, Arizona: Neuropsychology Press; 1993.
235. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober B. *California Verbal Learning Test*. New York: Psychological Corporation; 1987.
236. Wechsler D. *WMS-III Wechsler Memory Scale: Adaptación española*. Madrid: TEA Ediciones; 2004.
237. Rey A. *Rey-Osterrieth Complex Figure: Spanish version*. Madrid: TEA Ediciones; 1997.
238. Golden CJ. *Stroop Colour and Word Test: Spanish version*. Madrid: TEA Ediciones; 1994.
239. Benton AL, Hamsher K, Sivan AB. *Multilingual aphasia examination (3rd edition)*. Iowa City: University of Iowa; 1994.
240. Heaton R. *WCST-64: Computer version 2-research edition*. Psychological Assessment Resources. 2005.
241. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH*. 2007;3:5.

242. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ*. 2002;324(7351):1417.
243. Namjoshi MA, Buesching DP. A review of the health-related quality of life literature in bipolar disorder. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(2):105-15.
244. Alonso J, Prieto L, Anto JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Medicina clinica*. 1995;104(20):771-6.
245. Ayuso-Mateos JL, Lasa L, Vazquez-Barquero JL, Oviedo A, Diez-Manrique JF. Measuring health status in psychiatric community surveys: internal and external validity of the Spanish version of the SF-36. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1999;99(1):26-32.
246. Maina G, Albert U, Bellodi L, Colombo C, Faravelli C, Monteleone P, et al. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(2):207-12.
247. Taft C, Karlsson J, Sullivan M. Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores? *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(5):395-404.
248. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodriguez C, de la Fuente L. [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Medicina clinica*. 1998;111(11):410-6.
249. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, Lopez-Garcia E, Alonso J. [Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Medicina clinica*. 2008;130(19):726-35.
250. Bastin C, Yakushev I, Bahri MA, Fellgiebel A, Eustache F, Landeau B, et al. Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *NeuroImage*. 2012;63(2):713-22.
251. Scarmeas N, Albert SM, Manly JJ, Stern Y. Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006;77(3):308-16.
252. Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of affective disorders*. 2008;109(3):286-99.
253. Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indices in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*. 1999;6(1):1-55.
254. Reise SP, Widaman KF, Pugh RH. Confirmatory factor analysis and item response theory: two approaches for exploring measurement invariance. *Psychological bulletin*. 1993;114(3):552-66.
255. Steiger JH. Understanding the limitations of global fit assessment in structural equation modeling. *Personality and Individual Differences*. 2007;42(5):893-8.
256. Schreiber JB, Nora A, Stage FK, Barlow EA, King J. Reporting structural equation modeling and confirmatory factor analysis results: a review. *The Journal of Educational Research*. 2006;99(6):323-38.

257. Schumacker RE, Lomax RG. *A Beginner's Guide to Structural Equation Modeling: Third Edition*. New York: Routledge, Taylor & Francis; 2012.
258. Burnham KP, Anderson DR. *Model selection and multimodel inference: a practical information-theoretic approach*. New York: Springer; 2011.
259. Buntin MB, Zaslavsky AM. Too much ado about two-part models and transformation? Comparing methods of modeling Medicare expenditures. *Journal of health economics*. 2004;23(3):525-42.
260. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Ustun TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Molecular psychiatry*. 2011;16(12):1234-46.
261. Lumley T, Diehr P, Emerson S, Chen L. The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annual review of public health*. 2002;23:151-69.
262. White H. A heteroskedasticity-consistent covariance matrix and a direct test for heteroskedasticity. *Econometrica*. 1980;48(4):817-38.
263. Hair JFJ, Anderson, R.E., Tatham, R.L., Black, W.C. *Multivariate data analysis with readings (5th ed.)*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall; 1998.
264. Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymont V, Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(1):86-93.
265. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar disorders*. 2011;13(4):334-42.
266. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar disorders*. 2006;8(2):103-16.
267. Bonnin CM, Gonzalez-Pinto A, Sole B, Reinares M, Gonzalez-Ortega I, Alberich S, et al. Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2014;160:50-4.
268. Sanchez-Morla EM, Barabash A, Martinez-Vizcaino V, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Cabranes-Diaz JA, et al. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry research*. 2009;169(3):220-8.
269. Michalak EE, Torres IJ, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. The relationship between clinical outcomes and quality of life in first-episode mania: a longitudinal analysis. *Bipolar disorders*. 2013;15(2):188-98.
270. StataCorp. *Stata Statistical Software. Release 11*. Release 11 ed. College Station, TX: Stata Corporation; 2010.
271. SPSS Inc. *SPSS for Windows. Version 18.0*. Chicago, USA: SPSS Inc.; 2009.
272. Kontis D, Huddy V, Reeder C, Landau S, Wykes T. Effects of Age and Cognitive Reserve on Cognitive Remediation Therapy Outcome in Patients With Schizophrenia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013;21(3):218-30.
273. Starr JM, Lonie J. Estimated pre-morbid IQ effects on cognitive and functional outcomes in Alzheimer disease: a longitudinal study in a treated cohort. *BMC psychiatry*. 2008;8(1):27.
274. Stern Y. The Concept of Cognitive Reserve: A Catalyst for Research. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2003;25(5):589 - 93.

275. Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer research*. 2011;8(4):354-60.
276. Reed BR, Mungas D, Farias ST, Harvey D, Beckett L, Widaman K, et al. Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 8):2196-209.
277. Garrett DD, Grady CL, Hasher L. Everyday memory compensation: the impact of cognitive reserve, subjective memory, and stress. *Psychology and aging*. 2010;25(1):74-83.
278. Nelson HE. National Adult Reading Test (NART): For the assessment of premorbid intelligence in patients with dementia: Test manual. Windsor: NFER-Nelson; 1982.
279. Schmand B, Bakker D, Saan R, Louman J. [The Dutch Reading Test for Adults: a measure of premorbid intelligence level]. *Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie*. 1991;22(1):15-9.
280. Rolstad S, Nordlund A, Gustavsson MH, Eckerstrom C, Klang O, Hansen S, et al. The Swedish National Adult Reading Test (NART-SWE): a test of premorbid IQ. *Scandinavian journal of psychology*. 2008;49(6):577-82.
281. Mackinnon A, Mulligan R. [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *L'Encephale*. 2005;31(1 Pt 1):31-43.
282. Del Ser T, Gonzalez-Montalvo JI, Martinez-Espinosa S, Delgado-Villapalos C, Bermejo F. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn*. 1997;33(3):343-56.
283. del Río MC, García-Casal JA, Ortiz V, Ordoñez-Cambor N, Armesto-Formoso D. Estimación del funcionamiento cognitivo actual y comparación con el premórbido en personas con enfermedades del espectro de las esquizofrenias. *Rehabilitación Psicosocial*. 2013;10(1):11-7.
284. Marañón D, Amayra I, Uterga JM, Gómez-Esteban JC. Deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Parkinson sin demencia. *Psicothema*. 2011;23(4):732-7.
285. Meléndez-doi JC, Galán AS, Rodríguez TM. Reserva cognitiva, compensación y potencial de aprendizaje: relación entre medidas. *INFORMACIO PSICOLOGICA*. 2013(105):29-41.
286. Mayordomo T, Sales A, Meléndez JC. Estrategias de compensación en adultos mayores: diferencias sociodemográficas y en función de la reserva cognitiva. *anales de psicología*. 2015;31(1):310-6.
287. Goswami U, Sharma A, Varma A, Gulrajani C, Ferrier IN, Young AH, et al. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2009;120(6):456-63.
288. Dias VV, Balanza-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2012;126(5):315-31.
289. Nunnally JC. *Psychometric Theory*. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1978.
290. Burin DI, Harris P, Drake MA. *Evaluación neuropsicológica en adultos*. Buenos Aires: Paidós; 2007.
291. Abikoff H, Alvir J, Hong G, Sukoff R, Orazio J, Solomon S, et al. Logical memory subtest of the Wechsler Memory Scale: age and education norms and alternate-form reliability of two scoring systems. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1987;9(4):435-48.
292. Matarazzo JD, Herman DO. Relationship of education and IQ in the WAIS—R standardization sample. US: American Psychological Association; 1984. p. 631-4.

293. van der Elst W, Van Boxtel MPJ, van Breukelen GJP, Jolles J. Rey's verbal learning test: Normative data for 1855 healthy participants aged 24–81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2005;11(03):290-302.
294. Rapport LJ, Axelrod BN, Theisen ME, Brines DB, Kalechstein AD, Ricker JH. Relationship of IQ to verbal learning and memory: test and retest. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1997;19(5):655-66.
295. Murayama N, Iseki E, Tagaya H, Ota K, Kasanuki K, Fujishiro H, et al. Intelligence or years of education: which is better correlated with memory function in normal elderly Japanese subjects? *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2013;13(1):9-16.
296. Ratcliff R, Thapar A, McKoon G. Effects of aging and IQ on item and associative memory. *Journal of experimental psychology General*. 2011;140(3):464-87.
297. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2005;186:32-40.
298. Santos JL, Aparicio A, Bagney A, Sanchez-Morla EM, Rodriguez-Jimenez R, Mateo J, et al. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2014;16(7):722-31.
299. Gunstad J, Paul RH, Brickman AM, Cohen RA, Arns M, Roe D, et al. Patterns of cognitive performance in middle-aged and older adults: A cluster analytic examination. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2006;19(2):59-64.
300. Glisky EL. Changes in cognitive function in human aging. *Brain aging: models, methods, and mechanisms*. Boca Raton. FL: CRC Press; 2007.
301. Schroeder DH, Salthouse TA. Age-related effects on cognition between 20 and 50 years of age. *Personality and individual differences*. 2004;36(2):393-404.
302. Deary IJ, Corley J, Gow AJ, Harris SE, Houlihan LM, Marioni RE, et al. Age-associated cognitive decline. *British medical bulletin*. 2009;92(1):135-52.
303. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Wylie G, DeLuca J. Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2009;15(04):606-12.
304. Osone A, Arai R, Hakamada R, Shimoda K. Impact of cognitive reserve on the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in Japan. *Geriatrics & gerontology international*. 2015;15(4):428-34.
305. Sumowski JF, Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2009;31(8):913-26.
306. Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N, DeLuca J. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(24):1942-5.
307. Basso MR, Bornstein RA. Estimated premorbid intelligence mediates neurobehavioral change in individuals infected with HIV across 12 months. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2000;22(2):208-18.

308. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Jr., Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(2):220-8.
309. Vieta E, Cieza A, Stucki G, Chatterji S, Nieto M, Sanchez-Moreno J, et al. Developing core sets for persons with bipolar disorder based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Bipolar disorders*. 2007;9(1-2):16-24.
310. Wehmeyer ML, Garner NW. The impact of personal characteristics of people with intellectual and developmental disability on self-determination and autonomous functioning. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*. 2003;16(4):255-65.
311. Vance DE, Webb NM, Marceaux JC, Viamonte SM, Foote AW, Ball KK. Mental stimulation, neural plasticity, and aging: directions for nursing research and practice. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2008;40(4):241-9.
312. Ferrucci L, Cecchi F, Guralnik JM, Giampaoli S, Noce CL, Salani B, et al. Does the Clock Drawing Test Predict Cognitive Decline in Older Persons Independent of the Mini-Mental State Examination? *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(11):1326-31.
313. Lechowski L, De Stampa M, Tortrat D, Teillet L, Benoit M, Robert PH, et al. Predictive factors of rate of loss of autonomy in Alzheimer's disease patients. A prospective study of the REAL.FR Cohort. *The journal of nutrition, health & aging*. 2005;9(2):100-4.
314. Ng TW, Feldman DC. How broadly does education contribute to job performance? *Personnel Psychology*. 2009;62(1):89-134.
315. Alessandri G, Borgogni L, Truxillo DM. Tracking job performance trajectories over time: A six-year longitudinal study. *European Journal of Work and Organizational Psychology*. 2015;24(4):560-77.
316. Schmidt FL, Hunter J. General mental ability in the world of work: occupational attainment and job performance. *Journal of personality and social psychology*. 2004;86(1):162.
317. Ree MJ, Earles JA. Intelligence is the best predictor of job performance. *Current Directions in Psychological Science*. 1992;1(3):86-9.
318. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Cole S, Yolken RH. Association Between Cognitive Functioning and Employment Status of Persons With Bipolar Disorder. *Psychiatric services*. 2004;55(1):54-8.
319. Zarate CA, Jr., Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *The Psychiatric quarterly*. 2000;71(4):309-29.
320. Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, Dartigues J-F, Artero S, Rouaud O, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly results from the Three-City Study. *Neurology*. 2009;73(11):854-61.
321. Foubert-Samier A, Catheline G, Amieva H, Dilharreguy B, Helmer C, Allard M, et al. Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiology of aging*. 2012;33(2):423.e15-25.
322. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2003;25(5):625-33.
323. Verghese J, LeValley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M, Hall C, et al. Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*. 2006;66(6):821-7.
324. Cavieres A, Cortes G, Gepp A, Middleton R, Utillano A. Percepción subjetiva del déficit cognitivo y desempeño en una batería neuropsicológica en personas con esquizofrenia. *Revista Chilena de Neuropsicología*. 2014;9(1-2):4-7.

325. Seco RB, Sanz DG, Modamio MF, Rodríguez MA, Calleja RS, Solís RP, et al. Percepción subjetiva de déficit cognitivos en esquizofrenia: su relación con insight y otras medidas cognitivas. *Revista de psiquiatría y salud mental*. 2010;3(2):55-60.
326. Ownsworth T, Clare L, Morris R. An integrated biopsychosocial approach to understanding awareness deficits in Alzheimer's disease and brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2006;16(4):415-38.
327. Middleton LS, Denney DR, Lynch SG, Parmenter B. The relationship between perceived and objective cognitive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2006;21(5):487-94.
328. Carone D, Benedict R, Fishman I, Weinstock-Guttman B. Interpreting patient/informant discrepancies of reported cognitive symptoms in MS. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2005;11(05):574-83.
329. Burdick KE, Endick CJ, Goldberg JF. Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: Are self-reports valid? *Psychiatry research*. 2005;136(1):43-50.
330. van der Werf-Eldering MJ, Burger H, Jabben N, Holthausen EAE, Aleman A, Nolen WA. Is the lack of association between cognitive complaints and objective cognitive functioning in patients with bipolar disorder moderated by depressive symptoms? *Journal of affective disorders*. 2011;130(1-2):306-11.
331. AydeMİR Ö, Kaya E. What does the subjective assessment of cognitive functioning measure in bipolar disorder? Correlation with the objective assessment of cognitive functioning. Age (years). 2009;38(13.1):35.5-8.5.
332. Svendsen AM, Kessing LV, Munkholm K, Vinberg M, Miskowiak KW. Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? *Nordic journal of psychiatry*. 2012;66(4):248-53.
333. Wingo AP, Baldessarini RJ, Compton MT, Harvey PD. Correlates of recovery of social functioning in types I and II bipolar disorder patients. *Psychiatry research*. 2010;177(1):131-4.
334. Atkinson M, Zibin S, Chuang H. Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology. *The American journal of psychiatry*. 1997;154(1):99-105.
335. Goldberg JF, Harrow M. Subjective life satisfaction and objective functional outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a longitudinal analysis. *Journal of affective disorders*. 2005;89(1-3):79-89.
336. Spitznagel MB, Tremont G, Brown LB, Gunstad J. Cognitive reserve and the relationship between depressive symptoms and awareness of deficits in dementia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2006;18(2):186-90.
337. Aleman A, Agrawal N, Morgan KD, David AS. Insight in psychosis and neuropsychological function. *The British Journal of Psychiatry*. 2006;189(3):204-12.
338. David A, Buchanan A, Reed A, Almeida O. The assessment of insight in psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. 1992;161(5):599-602.
339. David A, Van Os J, Jones P, Harvey I, Foerster A, Fahy T. Insight and psychotic illness. Cross-sectional and longitudinal associations. *The British Journal of Psychiatry*. 1995;167(5):621-8.
340. Rossell S, Coakes J, Shapleske J, Woodruff P, David A. Insight: its relationship with cognitive function, brain volume and symptoms in schizophrenia. *Psychological medicine*. 2003;33(01):111-9.

341. Young DA, Zakzanis KK, BAILEY C, Davila R, Griese J, Sartory G, et al. Further parameters of insight and neuropsychological deficit in schizophrenia and other chronic mental disease. *The Journal of nervous and mental disease*. 1998;186(1):44-50.
342. Nair A, Palmer EC, Aleman A, David AS. Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2014;152(1):191-200.
343. van der Werf-Eldering MJ, van der Meer L, Burger H, Holthausen EA, Nolen WA, Aleman A. Insight in bipolar disorder: associations with cognitive and emotional processing and illness characteristics. *Bipolar disorders*. 2011;13(4):343-54.
344. Dias VV, Brissos S, Carita AI. Clinical and neurocognitive correlates of insight in patients with bipolar I disorder in remission. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2008;117(1):28-34.
345. Varga M, Magnusson A, Flekkøy K, Rønneberg U, Opjordsmoen S. Insight, symptoms and neurocognition in bipolar I patients. *Journal of affective disorders*. 2006;91(1):1-9.
346. da Silva RdA, Mograbi DC, Landeira-Fernandez J, Cheniaux E. O insight no transtorno bipolar: uma revisão sistemática. *J Bras Psiquiatr*. 2014;63(3):242-54.
347. Yen C-F, Cheng C-P, Ko C-H, Yen J-Y, Huang C-F, Chen C-S. Relationship between insight and neurocognition in patients with bipolar I disorder in remission. *Comprehensive psychiatry*. 2008;49(4):335-9.
348. Brissos S, Dias VV, Kapczinski F. Cognitive performance and quality of life in bipolar disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2008;53(8):517-24.
349. Arduini L, Kalyvoka A, Stratta P, Rinaldi O, Daneluzzo E, Rossi A. Insight and neuropsychological function in patients with schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2003;48(5):338-41.
350. Gazalle FK, Andreazza AC, Hallal PC, Kauer-Sant'Anna M, Ceresér KM, Soares JC, et al. Bipolar depression: the importance of being on remission. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006;28(2):93-6.
351. Vojta C, Kinosian B, Glick H, Altshuler L, Bauer MS. Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2001;42(3):190-5.
352. Zhang H, Wisniewski SR, Bauer MS, Sachs GS, Thase ME, Investigators S-B. Comparisons of perceived quality of life across clinical states in bipolar disorder: data from the first 2000 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) participants. *Comprehensive psychiatry*. 2006;47(3):161-8.
353. Leidy NK, Palmer C, Murray M, Robb J, Revicki DA. Health-related quality of life assessment in euthymic and depressed patients with bipolar disorder: psychometric performance of four self-report measures. *Journal of affective disorders*. 1998;48(2):207-14.
354. Depp CA, Davis CE, Mittal D, Patterson TL, Jeste DV. Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(2):215-21.
355. Singh J, Mattoo SK, Sharan P, Basu D. Quality of life and its correlates in patients with dual diagnosis of bipolar affective disorder and substance dependence. *Bipolar disorders*. 2005;7(2):187-91.
356. Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar disorders*. 2008;10(1p2):163-78.

357. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2003;6(02):127-37.
358. Sole B, Martínez-Arán A, Torrent C, Bonnin C, Reinares M, Popovic D, et al. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. *Psychological medicine*. 2011;41(09):1791-803.
359. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scapola M, Strejilevich SA. Neurocognitive impairments and their relationship with psychosocial functioning in euthymic bipolar II disorder. *The Journal of nervous and mental disease*. 2011;199(7):459-64.
360. Palsson E, Figueras C, Johansson AG, Ekman CJ, Hultman B, Ostlind J, et al. Neurocognitive function in bipolar disorder: a comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. *BMC psychiatry*. 2013;13:165.
361. Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemüller F, Riedel M, Emanuel Severus W, et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar disorders*. 2008;10(8):877-87.
362. Bora E, Yücel M, Pantelis C, Berk M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2011;123(3):165-74.
363. Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, Guo Y, et al. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: A longitudinal, naturalistic study. *Journal of affective disorders*. 2012;136(3):328-39.
364. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar disorders*. 2008;10(2):245-55.
365. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2006;189(3):254-9.
366. Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolotti L, Ron MA. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychological medicine*. 2006;36(12):1799-809.
367. Cooke RG, Robb JC, Young LT, Joffe RT. Well-being and functioning in patients with bipolar disorder assessed using the MOS 20-ITEM short form (SF-20). *Journal of affective disorders*. 1996;39(2):93-7.

8. ANEXOS

ANEXO 1: Criterios de trastorno bipolar según el DSM-IV-TR

Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar I, episodio maníaco único:

A. Presencia de un único episodio maníaco, sin episodios depresivos mayores anteriores.

Nota: La recidiva se define como un cambio en la polaridad desde la depresión, o como un intervalo de al menos 2 meses sin síntomas maníacos.

B. El episodio maníaco no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Especificar si:

Mixto: si los síntomas cumplen los criterios para un episodio mixto.

Especificar (para el episodio actual o el más reciente):

Con síntomas catatónicos

De inicio en el posparto

Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar I, episodio más reciente hipomaníaco:

A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio hipomaníaco.

B. Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.

C. Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Especificar:

Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)

Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

Con ciclos rápidos

Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar I, episodio más reciente maníaco:

A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio maníaco.

B. Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor un episodio maníaco o un episodio mixto.

Especificar

Crónico

Con síntomas catatónicos

Con síntomas melancólicos

Con síntomas atípicos

De inicio en el posparto

Especificar:

Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)

Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

Con ciclos rápidos

Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar I, episodio más reciente no especificado:

A. Actualmente (o en el episodio más reciente) se cumplen los criterios, excepto en la duración, para un episodio maníaco, un episodio hipomaníaco, un episodio mixto o un episodio depresivo mayor.

B. Previamente se han presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.

C. Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

E. Los síntomas afectivos en los Criterios A y B no son debidos a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Especificar:

Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisodios)

Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

Con ciclos rápidos

Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar II:

A. Presencia (o historia) de uno o más episodios depresivos mayores.

B. Presencia (o historia) de al menos un episodio hipomaníaco.

C. No ha habido ningún episodio maníaco ni un episodio.

D. Los síntomas afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

E. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social/laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

F. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Especificar (para el episodio actual o el más reciente):

Con síntomas catatónicos

De inicio en el posparto

Especificar:

Especificaciones de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica)

Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

Con ciclos rápidos

Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar I, episodio más reciente mixto:

- A.** Actualmente (o el más reciente) en un episodio mixto.
- B.** Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor, un episodio maníaco o un episodio mixto.
- C.** Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Especificar (para el episodio actual o el más reciente):

Con síntomas catatónicos

De inicio en el posparto

Especificar:

Especificaciones de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica)

Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

Con ciclos rápidos

Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar I, episodio más reciente depresivo:

- A.** Actualmente (o el más reciente) en un episodio depresivo mayor.
- B.** Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.
- C.** Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Especificar el episodio actual o más reciente:

Hipomaníaco: si el episodio actual (o más reciente) es un episodio hipomaníaco

Depresivo: si el episodio actual (o más reciente) es un episodio depresivo mayor

Especificar (para el episodio depresivo mayor actual o el más reciente sólo si es el tipo más reciente de episodio afectivo):

Crónico

Con síntomas catatónicos

Con síntomas melancólicos

Con síntomas atípicos

De inicio en el posparto

Especificar:

Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)

Con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

Con ciclos rápidos

EPISODIOS AFECTIVOS:

Criterios para el episodio depresivo mayor:

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser 1 estado de ánimo depresivo o 2 pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

Nota: No se incluyen los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

1. estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable
2. disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)
3. pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5 % del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables
4. insomnio o hipersomnia casi cada día
5. agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)
6. fatiga o pérdida de energía casi cada día
7. sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)
8. disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)
9. pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Criterios para el episodio maníaco:

A. Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

1. autoestima exagerada o grandiosidad
2. disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)
3. más hablador de lo habitual o verborreico
4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
5. distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)
6. aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora
7. implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)

C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.

D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p.ej. una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.

Criterios para el episodio mixto:

A. Se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante al menos un período de 1 semana.

B. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

C. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a los mixtos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.

Criterios para el episodio hipomaniaco:

A. Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo, han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

1. autoestima exagerada o grandiosidad
2. disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)
3. más hablador de lo habitual o verborreico
4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
5. distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)
6. aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora
7. implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)

C. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.

D. La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás.

E. El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.

F. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a los hipomaniacos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben diagnosticarse como trastorno bipolar II.

ANEXO 2: Batería neuropsicológica.

Dominio cognitivo	Subtest
CI premórbido	Estimado mediante subtest de Vocabulario de Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-III (WAIS-III)
Atención	Trazo A del Test del Trazo (TMT-A) . Puntuación en segundos. Continuous Performance Test-II de Conners, versión 5 (CPT-II) . Puntuaciones de detectabilidad y tiempo de reacción-error-estándar.
Memoria de trabajo	Aritmética (WAIS-III) Dígitos (WAIS-III) Letras y números (WAIS-III)
Velocidad de procesamiento	Clave de números (WAIS-III) Búsqueda de símbolos (WAIS-III)
Memoria verbal	Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT) . Recuerdo inmediato y recuerdo demorado. Memoria Lógica de la Escala de Memoria de Wechsler-III (WMS-III) . Recuerdo inmediato y recuerdo demorado de Textos I y Textos II.
Memoria visual	Figura Compleja de Rey-Osterrieth . Recuerdo demorado.
Función ejecutiva	Test de Colores y Palabras de Stroop (SCWT) . Puntuación de interferencia. Test de Fluidez Verbal-FAS . Número de palabras totales. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) . Errores totales, respuestas perseverativas y errores perseverativos.

ANEXO 3: Prueba de Vocabulario del WAIS-III para estimar CI premórbido.

WAIS-III (Vocabulario)					
<p>RETORNO Con 0 ó 1 en elementos 4 ó 5, aplicar elementos 1 a 3 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos.</p> <p>TERMINACIÓN 6 puntuaciones consecutivas de 0.</p> <p>PUNTUACIÓN Todos los elementos: 0, 1 ó 2.</p>					
Elemento		Respuesta	Punt.		
1	Cama		0	1	2
2	Barco		0	1	2
3	Desayuno		0	1	2
4	Invierno		0	1	2
5	Reunir		0	1	2
6	Reparar		0	1	2
7	Ayer		0	1	2
8	Meditar		0	1	2
9	Consumir		0	1	2
10	Santuario		0	1	2
11	Impedir		0	1	2
12	Repugnancia		0	1	2
13	Rechazo		0	1	2
14	Confiar		0	1	2
15	Generar		0	1	2
16	Fortaleza		0	1	2
17	Evolucionar		0	1	2
18	Manada		0	1	2
19	Moroso		0	1	2
20	Sentencia		0	1	2

Elemento		Respuesta	Punt.		
21	Perímetro		0	1	2
22	Compasión		0	1	2
23	Remordimiento		0	1	2
24	Peculiar		0	1	2
25	Designar		0	1	2
26	Reacio		0	1	2
27	Tangible		0	1	2
28	Plagiar		0	1	2
29	Distinción		0	1	2
30	Audaz		0	1	2
31	Épico		0	1	2
32	Panegírico		0	1	2
33	Ominoso		0	1	2

WAIS-III. D. Wechsler. The Psychological Corporation. 1997. Edición española TEA Ediciones S.A.

ANEXO 4: Escala PRESCA-2 de Prestigio Profesional.

ESCALA DE PRESTIGIO PROFESIONAL PRESCA2C (profesiones ordenadas por los códigos de la CNO-79)					
	Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
Gran Grupo 0/1: Profesionales, técnicos y similares				160,93	
01	Profesionales de ciencias químicas, físicas y geológicas y técnicos similares		178,49		
	011.10	QUÍMICO	186,21	186,21	23
	012.10	FÍSICO	204,17	204,17	24
	013.10	GEÓLOGO	151,36	141,60	27
	013.40	METEORÓLOGO	131,83		26
	014.10	TÉCNICO EN CIENCIAS QUÍMICAS	181,97	181,97	29
02	Arquitectos e ingenieros superiores		209,26		
	020.20	ARQUITECTO	223,87	223,87	24
	#020.23	ARQUITECTO (ESTUDIO PROPIO CON EMPLEADOS)	204,17		22
	021.20	INGENIEROS DE CAMINOS, CANALES Y PUERTOS	213,80	213,80	27
	#021.23	INGENIEROS (ESTUDIO PROPIO CON EMPLEADOS)	229,09		25
	#021.24	INGENIERO DIRECTOR DE UNA EMPRESA (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	208,93		31
	022.10	INGENIERO DE TELECOMUNICACIONES	239,88	239,88	33
	023.10	INGENIERO INDUSTRIAL	229,09	229,09	28
	024.10	INGENIERO NAVAL	213,80	213,80	31
	025.10	INGENIERO AERONÁUTICO	194,98	194,98	17
	026.10	INGENIERO DE MINAS	213,80	213,80	24
	027.10	INGENIERO AGRÓNOMO	194,98	194,98	17
	028.10	INGENIERO DE MONTES	190,55	190,55	26
	029.10	INGENIERO GEÓGRAFO	177,83	177,83	29
03	Arquitectos e ingenieros técnicos y similares		195,36		
	030.10	ARQUITECTO TÉCNICO	208,93	208,93	32
	*031.00	INGENIERO TÉCNICO DE OBRAS PÚBLICAS	218,23	218,23	
	032.20	INGENIERO TÉCNICO DE TELECOMUNICACIONES	218,78	218,78	34
	033.20	INGENIERO TÉCNICO INDUSTRIAL	204,17	204,17	26
	034.20	INGENIERO TÉCNICO NAVAL	213,80	213,80	30
	035.20	INGENIERO TÉCNICO AERONÁUTICO	245,47	245,47	34
	036.20	INGENIERO TÉCNICO DE MINAS	208,93	208,93	30
	037.20	PERITO AGRÍCOLA	162,18	162,18	33
	038.10	TOPÓGRAFO	141,25	141,25	23
	039.10	DELINEANTE	131,83	131,83	24
04	Pilotos y oficiales de navegación aérea y marítima		183,58		
	041.20	PILOTO VUELO	229,09	229,09	29
	042.20	CAPITÁN DE BUQUE	204,17	204,17	26
	043.30	OFICIAL MAQUINISTA DE BUQUE	117,49	117,49	27
05	Profesionales de ciencias biológicas, técnicos en agronomía y silvicultura y similares		178,28		
	051.10	BIÓLOGO	181,97	168,78	30
	051.20	BOTÁNICO	162,18		30
	051.20	ZOÓLOGO	162,18		27
	052.30	BIOQUÍMICO	186,21	184,09	29
	052.50	BACTERIÓLOGO	181,97		23
	053.20	TÉCNICO EN BIOLOGÍA	181,97	181,97	28
06	Médicos, veterinarios, farmacéuticos y similares		178,70		
	061.01	MÉDICO, MEDICINA GENERAL	208,92	211,64	588
	#061.06	MÉDICO (CONSULTA PROPIA)	229,09		28
	061.10	CIRUJANO, EN GENERAL	234,42		30
	061.20	OTORRINO	229,09		30
	061.20	PSIQUIATRA	234,42		32
	061.40	ANESTESISTA	151,36		27
	*063.00	ODONTÓLOGO	211,64	211,64	

		Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
	065.10	VETERINARIO	158,49	158,49		24
	067.10	FARMACÉUTICO	165,96	165,96		30
	#067.16	FARMACÉUTICO (CON FARMACIA PROPIA)	194,98			23
	*068.00	DIETÉTICOS, BROMATÓLOGOS Y SIMILARES	211,64	211,64		
07	Ayudantes sanitarios y auxiliares en medicina, veterinaria y farmacia			120,35		
	071.10	AYUDANTE TÉCNICO SANITARIO	138,03	138,03		587
	071.10	ENFERMERO/A	138,03			587
	072.10	MATRONA	114,82	114,82		28
	073.10	FISIOTERAPEUTA	141,25	120,63		27
	073.40	MASAJISTA	100,00			20
	*074.00	TÉCNICOS DE RADIO-ELECTROLOGÍA MÉDICA	138,03	138,03		
	075.20	AUXILIAR DE CLÍNICA	97,72	97,72		26
	076.30	ÓPTICO	147,91	147,91		31
	#076.36	ÓPTICO (CON ESTABLECIMIENTO PROPIO)	181,97			30
	079.20	AUXILIAR DE FARMACIA	91,20	103,01		27
	079.30	AUXILIAR DE VETERINARIA	114,82			27
08	Estadísticos, matemáticos, actuarios, analistas de informática y técnicos en estas ciencias			147,13		
	081.10	ESTADÍSTICO	131,83	131,83		26
	082.20	MATEMÁTICO	154,88	154,88		23
	083.10	ACTUARIO	114,82	114,82		20
	084.20	ANALISTA DE INFORMÁTICA	158,49	168,16		28
	084.30	TÉCNICO DE INFORMÁTICA	177,83			30
	085.40	PROGRAMADOR DE ORDENADORES	165,96	165,96		28
09	Economistas			213,80		
	090.10	ECONOMISTA	213,80	213,80		33
11	Especialistas y técnicos en contabilidad			125,89		
	110.20	CONTABLE	125,89	125,89		31
12	Profesionales del derecho			184,36		
	***121.20	FISCAL	251,19	189,10		27
	***121.30	ABOGADO DEL ESTADO	229,09			28
	121.40	ABOGADO	190,54			584
	121.41	ABOGADO CRIMINALISTA	190,55			17
	#121.43	ABOGADO (BUFETE PROPIO CON EMPLEADOS)	204,17			17
	121.50	PROCURADOR DE LOS TRIBUNALES	186,21			28
	122.20	JUEZ	269,15	217,56		24
	122.30	SECRETARIO DE JUZGADO	165,96			28
	123.20	NOTARIO	234,42	186,23		28
	123.30	REGISTRADOR DE LA PROPIEDAD	138,04			27
	*124.00	LETRADOS Y ASESORES JURÍDICOS	184,36	184,00		
	129.20	GESTOR ADMINISTRATIVO	144,54	144,54		30
13	Profesores			164,09		
	131.10	PROFESOR DE UNIVERSIDAD	208,93	207,86		33
	131.90	CATEDRÁTICO DE UNIVERSIDAD	206,80			28
	132.30	PROFESOR DE MATEMÁTICAS	169,82	152,38		30
	132.60	PROFESOR DE DIBUJO	128,82			27
	132.60	PROFESOR DE ARTE	158,49			22
	133.10	MAESTRO DE EGB	141,25	141,25		585
	*134.00	PROFESORES DE EDUCACIÓN PREESCOLAR	141,25	141,25		
	135.20	PROFESOR DE CIEGOS	154,88	154,88		32
	*139.00	PROFESORES NO CLASIFICADOS EN OTROS GRUPOS	128,82	128,82		
	***139.10	PROPIETARIO DE UN COLEGIO DE EGB	186,21			25
14	Miembros del clero y similares			94,18		
	141.10	SACERDOTE	134,90	105,17		26
	141.40	MISIONERO/A	95,50			27
	141.90	MONJE/A	85,11			31
	149.50	SACRISTÁN	83,18	83,18		

		Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
15	Escritores, periodistas y similares			162,48		
	151.10	ESCRITOR	177,83	146,33		32
	151.30	CRÍTICO	114,82			25
	152.10	PERIODISTA	151,26	163,27		27
	152.40	REPORTERO	147,91			23
	152.50	REDACTOR DE INFORMATIVOS	190,55			30
	159.90	GUIONISTA	177,83	177,83		31
16	Escultores, pintores, decoradores, fotógrafos y profesionales similares			129,26		
	161.20	ESCUULTOR	177,83	145,41		29
	161.30	ARTISTA PINTOR	154,88			24
	161.40	CARICATURISTA	125,89			30
	161.90	HUMORISTA	123,03			34
	162.30	DECORADOR DE INTERIORES	144,54	135,22		27
	162.50	ESCAPARATISTA	125,89			24
	163.10	FOTÓGRAFO	107,15	107,15		23
	#163.33	FOTÓGRAFO (ESTUDIO PROPIO CON EMPLEADOS)	134,90			24
	*164.00	OPERADORES DE CÁMARAS DE CINE Y TV	107,15	107,15		
17	Profesionales de la música y de espectáculos artísticos			165,75		
	171.20	COMPOSITOR MUSICAL	204,17	178,24		28
	171.30	DIRECTOR DE ORQUESTA	199,53			30
	171.40	INSTRUMENTISTA	123,03			31
	171.45	CANTANTE	186,21			28
	172.20	COREÓGRAFO	144,54	153,36		30
	172.30	BAILARÍN	162,18			29
	173.20	ACTOR	218,78	206,51		32
	173.20	DIRECTOR DE TEATRO	181,97			33
	173.40	DIRECTOR DE CINE	218,78			31
	174.30	PRODUCTOR CINEMATOGRAFICO	208,93	193,38		24
	174.40	DIRECTOR DE PRODUCCIÓN (RADIO Y TV)	177,83			27
	*175.00	ARTISTAS DE CIRCO	101,27	101,27		
	176.20	TORERO	147,91	101,27		30
	176.90	BANDERILLERO	85,11			23
	176.91	PICADOR DE TOROS	70,79			33
	179.20	LOCUTOR DE RADIO Y TV	213,80	161,72		31
	179.30	ANIMADOR DE ESPECTÁCULOS	109,65			26
18	Profesionales del deporte			132,86		
	181.20	FUTBOLISTA DE PRIMERA DIVISIÓN	117,49	107,23		23
	181.30	BOXEADOR	45,71			27
	181.90	TENISTA	158,49			24
	182.20	ENTRENADOR DE FÚTBOL (PRIMERA DIVISIÓN)	158,49	158,49		27
	*189.00	OTROS PROFESIONALES DEL DEPORTE	107,23	107,23		
19	Profesionales, técnicos y similares no clasificados en otras rúbricas			132,71		
	*191.00	BIBLIOTECARIOS, ARCHIVEROS Y CONSERVADORES DE MUSEOS	178,04	178,04		
	192.20	SOCIÓLOGO	177,83	178,04		28
	192.30	PSICÓLOGO	165,96			25
	192.40	ANTROPÓLOGO	177,83			23
	192.60	HISTORIADOR	190,55			30
	193.10	ASISTENTE SOCIAL	128,82	128,82		23
	194.10	ASESOR FAMILIAR	112,20	122,02		26
	194.20	GRADUADO SOCIAL	131,83			26
	195.20	FILÓLOGO	169,82	163,67		23
	195.30	TRADUCTOR	151,36			30
	195.40	INTÉRPRETE	169,82			30
	196.20	TÉCNICO DE PUBLICIDAD	154,88	154,88		25
	#196.23	PUBLICITARIO (ESTUDIO PROPIO CON EMPLEADOS)	190,55			29
	199.60	ADIVINO	31,62	48,85		26
	199.70	CURANDERO	66,07			25
Gran Grupo 2: Miembros y personal directivo de órganos de la Administración Pública y directores y gerentes de empresas					221,43	

		Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
20	Miembros de los órganos de gobierno, legislativos y consultivos y personal directivo de la Administración pública			268,71		
	201.20	MINISTRO	323,59	271,19		30
	201.30	SENADOR	218,78			26
	202.20	DIRECTOR GENERAL DE UN MINISTERIO	257,04	266,23		34
	202.90	SUBDIRECTOR GENERAL DE UN MINISTERIO	275,42			27
21	Directores y gerentes de empresas			174,15		
	#211.04	DIRECTOR GERENTE DE UNA EMPRESA (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	204,17	185,58		17
	#211.05	DIRECTOR GERENTE DE UNA EMPRESA (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	173,78			24
	#211.14	DIRECTOR DE UNA EMPRESA DE CONSTRUCCIÓN (MÁS DE 25 EMP.)	190,55			22
	#211.15	DIRECTOR DE UNA EMPRESA DE CONSTRUCCIÓN (MENOS DE 25 EMP.)	190,55			33
	#211.24	DIRECTOR DE UNA EMPRESA ELÉCTRICA (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	165,96			26
	#211.25	DIRECTOR DE UNA EMPRESA ELÉCTRICA (MENOS DE 25 EMP.S)	173,78			24
	#211.34	DIRECTOR DE UNA EMPRESA METALÚRGICA (MÁS DE 25 EMP.)	218,78			28
	#211.35	DIRECTOR DE UNA EMPRESA METALÚRGICA (MENOS DE 25 EMP.)	208,93			19
	#211.44	DIRECTOR DE UNA EMPRESA MINERA (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	181,97			23
	#211.45	DIRECTOR DE UNA EMPRESA MINERA (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	190,55			25
	#211.54	DIRECTOR DE UNA EMPRESA TEXTIL (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	234,42			31
	#211.55	DIRECTOR DE UNA EMPRESA TEXTIL (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	162,18			28
	#212.70	JEFE DE PERSONAL DE UNA EMPRESA	169,82	162,71		31
	#212.74	JEFE DE PERSONAL DE UNA EMPRESA (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	173,78			27
	#212.75	JEFE DE PERSONAL DE UNA EMPRESA (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	144,54			31
	**219.34	EMPRESARIO (CON MÁS DE 25 EMPLEADOS)	218,78			
	**219.35	EMPRESARIO (CON MENOS DE 25 EMPLEADOS)	165,96			
	Gran Grupo 3: Personal de servicios administrativos y similares				117,41	
31	Jefes de oficinas administrativas, públicas y privadas			172,61		
	311.10	JEFES DE SERVICIO DE UN MINISTERIO	199,53	174,99		33
	311.20	SECRETARIO DE AYUNTAMIENTO	134,90			29
	311.30	JEFE DE NEGOCIADO DE UN MINISTERIO	190,55			27
	312.10	DIRECTOR SUCURSAL BANCARIA	181,97	170,23		30
	312.20	APODERADO DE BANCA	158,49			27
32	Taquígrafos, mecanógrafos y operadores de máquinas perforadoras de fichas y cintas y similares				115,11	
	321.20	SECRETARIO TAQUÍGRAFO	117,49	115,11		26
	321.40	MECANÓGRAFO	112,73			585
	*322.00	OPERADORES DE MÁQUINAS PERFORADORAS DE FICHAS	87,10	87,10		
33	Empleados de contabilidad y caja, taquilleros y similares			79,77		
	331.30	CAJERO	87,10	79,77		29
	331.40	TAQUILLERO	72,44			25
	*332.00	EMPLEADOS EN CÁLCULO DE COSTES Y SALARIOS	87,10	87,10		
	*339.00	OTROS EMPLEADOS DE CONTABILIDAD Y CAJA	87,10	87,10		
34	Operadores de máquinas facturadoras, contables, de calcular y de tratamiento automático de datos			169,82		
	*341.00	OPERADORES DE MÁQUINAS FACTURADORAS, CONTABLES Y DE CALCULAR	87,10	87,10		
	342.20	OPERADOR DE ORDENADOR	169,82	169,82		24
35	Jefes e inspectores de servicios en los transportes y comunicaciones			145,29		
	351.20	JEFE DE ESTACIÓN DE TREN	114,82	116,16		30
	351.50	AGENTE DE TRANSPORTES	117,49			27
	352.40	INSPECTOR DE SERVICIO DE TRANSPORTE	114,82	114,82		23
	353.30	CONTROLADOR AÉREO	208,93	208,93		27
	345.20	JEFE DE OFICINA DE CORREOS	141,25	141,25		29
	*359.20	JEFES E INSPECTORES DE SERVICIO DE TRANSPORTE	114,82	114,82		
36	Jefes de tren, revisores y cobradores en los medios de transporte de viajeros			104,79		
	360.20	JEFE DE TREN DE VIAJEROS	141,25	104,79		28

		Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
	360.30	REVISOR DE TREN	95,50			24
	360.50	COBRADOR DE AUTOBÚS	77,62			24
37	Carteros, ordenanzas y recaderos			66,38		
	370.30	CARTERO	95,50	66,38		32
	370.50	BOTONES	57,54			34
	370.60	RECADERO	57,54			33
	370.60	MENSAJERO	54,95			27
38	Telefonistas, telegrafistas y similares			109,27		
	380.20	TELEFONISTA	95,50	109,27		27
	380.40	TELEGRAFISTA	123,03			30
39	Empleados de servicios administrativos y similares no clasificados en otras rúbricas			93,66		
	391.40	ALMACENERO	83,18	72,42		28
	391.50	BASCULERO	61,66			20
	*392.00	EMPLEADOS DE CÁLCULO DE MATERIALES Y PLANIFICACIÓN	107,10	107,10		22
	393.10	EMPLEADO ADMINISTRATIVO	114,20	107,10		586
	393.50	EMPLEADO DE SEGUROS	100,00			23
	394.20	RECEPCIONISTA DE HOTEL	100,00	103,58		24
	394.40	EMPLEADO DE AGENCIA DE VIAJES	107,15			26
	395.20	EMPLEADO DE BIBLIOTECA	102,33	102,33		31
	*396.00	EMPLEADOS DE ESTADÍSTICA Y DE CODIFICACIÓN DE DATOS	93,66	93,94		23
	397.10	ENTREVISTADOR	79,43	79,43		33
	399.20	CORRECTOR DE PRUEBAS DE IMPRENTA	114,82	97,13		29
	399.30	OPERADOR DE FOTOCOPIADORA	79,43			30
Gran Grupo 4: Comerciantes, vendedores y similares					120,34	
40	Directores y gerentes de empresas y establecimientos comerciales					
	*400.00	DIRECTORES Y GERENTES DE EMPRESAS Y EST. COMERCIALES	123,02	126,93		23
41	Propietarios-gerentes de empresas y establecimientos comerciales			123,02		585
	#410.14	COMERCIANTE DE ELECTRODOMÉSTICOS (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	151,36	126,93		31
	#410.15	COMERCIANTE DE ELECTRODOMÉSTICOS (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	117,49			33
	#410.16	COMERCIANTE DE ELECTRODOMÉSTICOS (SIN EMPLEADOS)	112,20			25
	#410.20	PROPIETARIO-GERENTE DE EMPRESA	162,18			23
	#410.24	COMERCIANTE DE FRUTAS (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	134,90			25
	#410.24	COMERCIANTE DE FRUTAS (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	131,83			30
	#410.26	COMERCIANTE DE FRUTAS (SIN EMPLEADOS)	89,13			24
	#410.34	COMERCIANTE DE MUEBLES (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	151,36			26
	#410.35	COMERCIANTE DE MUEBLES (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	120,23			27
	#410.36	COMERCIANTE DE MUEBLES (SIN EMPLEADOS)	112,20			31
	#410.44	COMERCIANTE DE TEJIDOS (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	128,82			24
	#410.45	COMERCIANTE DE TEJIDOS (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	154,88			29
	#410.46	COMERCIANTE DE TEJIDOS (SIN EMPLEADOS)	114,82			29
	#410.54	COMERCIANTE DE ULTRAMARINOS (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	151,36			23
	#410.55	COMERCIANTE DE ULTRAMARINOS (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	93,33			28
	#410.56	COMERCIANTE DE ULTRAMARINOS (SIN EMPLEADOS)	104,71			21
42	Jefes de ventas y jefes y agentes de compras			131,83		
	421.20	JEFE DE VENTAS	131,83	131,83		17
	*422.00	JEFES Y AGENTES DE COMPRAS	131,83	131,83		23
43	Agentes técnicos de ventas, viajantes y representantes de comercio			128,08		
	431.20	AGENTE DE COMPRAS	120,23	123,06		26
	431.21	TÉCNICO DE VENTAS	125,89			23
	432.20	AGENTE DE COMERCIO	151,26	133,09		30
	432.30	REPRESENTANTE COMERCIAL	114,82			28
44	Agentes de cambio y bolsa, corredores de comercio, agentes de la propiedad inmobiliaria, de seguros y otros			146,69		
	441.20	AGENTE DE CAMBIO Y BOLSA	169,82	169,82		29

		Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
	442.20	AGENTE INMOBILIARIO	112,20	123,55		23
	442.30	AGENTE DE SEGUROS	134,90			33
	*443.00	AGENTES DE VENTA DE SERVICIOS PUBLICITARIOS	123,55	123,55		
	*444.00	SUBASTADORES Y TASADORES	123,55	123,55		
45	Dependientes de comercio, vendedores y similares			72,10		
	451.20	DEPENDIENTE DE COMERCIO	93,33	86,22		29
	#451.27	FRUTERO (EMPLEADO)	81,28			21
	451.27	EMPLEADO DE LIBRERÍA	87,10			28
	***451.50	MODELO DE MODAS	147,91			25
	451.90	GASOLINERO	83,18			25
	452.20	VENDEDOR AMBULANTE	46,77	57,98		24
	452.40	VENDEDOR DE PERIÓDICOS	69,18			34
49	Comerciantes, vendedores y similares no clasificados en otras rúbricas					
	*490.00	COMERCIANTE, VENDEDORES NO CLASIFICADOS	72,10	72,10		
Gran Grupo 5: Personal de los servicios de hostelería, domésticos, personales, de protección y seguridad y similares					88,74	
50	Directores y gerentes de servicios de hostelería y similares			107,15		
	***500.20	DIRECTOR DE HOTEL	190,55	107,15		30
	#500.24	DIRECTOR DE UNA EMPRESA HOTELERA (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	234,42			26
	#500.25	DIRECTOR DE UNA EMPRESA HOTELERA (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	177,83			26
	***500.30	GERENTE DE RESTAURANTE	154,88			33
	500.50	ENCARGADO DE UN BAR	107,15			23
51	Propietarios gerentes de establecimientos de hostelería y similares			112,20		
	***510.20	PROPIETARIO DE HOTEL	208,93	112,20		34
	#510.24	PROPIETARIO DE UN HOTEL (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	234,42			31
	510.40	PROPIETARIO DE UNA CASA DE HUÉSPEDES	112,20			23
	#510.54	DUEÑO DE UN BINGO (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	128,82			23
52	Encargados de personal de servicios domésticos en establecimientos, hogares y similares			81,28		
	520.20	MAYORDOMC	81,28	81,28		30
53	Cocineros, camareros y similares			89,30		
	531.20	JEFE DE COCINA	100,00	89,49		26
	531.30	COCINERO	109,65			26
	531.70	AUXILIAR DE COCINA	72,44			31
	531.70	PINCHE DE COCINA	75,86			29
	532.30	CAMARERO	89,12	89,12		586
54	Personal de servicios en establecimientos, hogares y similares no clasificados en otros grupos primarios			66,84		
	540.10	EMPLEADA DE HOGAR	66,06	66,84		586
	540.30	NIÑERA	67,61			30
	***540.65	AZAFATA DE AVIÓN	123,03			26
55	Conserjes, porteros, personal de limpieza de edificios y similares			67,90		
	551.50	CONSERJE DE HOTEL	89,13	80,79		32
	551.60	ASCENSORISTA	72,44			30
	552.20	MOZO DE LIMPIEZA	57,54	55,01		17
	552.30	LIMPIADOR DE VENTANAS	52,48			28
56	Trabajadores del lavado, limpieza y planchado de ropa y similares			69,99		
	560.10	LAVANDERO	69,18	69,99		24
	560.60	PLANCHADOR A MÁQUINA	70,79			27
57	Personal de los servicios de peluquería, tratamientos de belleza y similar			93,11		

		Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
**570.15	EMPRESARIO PELUQUERO (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	120,23				27
570.20	PELUQUERO DE SEÑORAS	107,15	93,11			21
#570.36	PELUQUERO SIN EMPLEADOS	89,13				27
#570.37	PELUQUERO (EMPLEADO)	93,33				23
570.40	ESTHETICIENNE	102,33				25
570.50	MANICURA	75,86				30
570.60	MAQUILLADOR	87,10				24
58	Personal de los servicios de protección y seguridad			137,78		
581.10	BOMBERO	123,03	123,03			25
582.20	COMISARIO DE POLICÍA	93,33	102,77			27
582.30	INSPECTOR DE POLICÍA	112,20				27
583.20	DIRECTOR DE PRISIONES	141,25	119,49			30
583.40	OFICIAL DE PRISIONES	97,72				29
584.20	POLICÍA NACIONAL	112,20	106,45			26
584.30	GUARDIA MUNICIPAL	100,00				34
584.40	VIGILANTE JURADO	107,15				28
585.10	SARGENTO DEL EJÉRCITO	131,83	131,83			26
586.10	TENIENTE DEL EJÉRCITO	158,49	158,49			28
587.10	CORONEL DEL EJÉRCITO	251,19	251,19			32
589.20	DETECTIVE	120,23	108,98			22
589.40	SOCORRISTA	97,72				33
59	Personal de servicios diversos no clasificados en otros subgrupos			61,88		
591.20	GUÍA TURÍSTICO	102,33	102,33			23
592.20	AGENTE DE POMPAS FÚNEBRES	61,66	49,41			27
**592.25	PROPIETARIO DE UNA FUNERARIA (CON MENOS DE 25 EMPLEADOS)	97,72				25
592.90	ENTERRADOR	37,15				27
*593.00	PERSONAL DE APUESTAS DEPORTIVAS	81,28	81,28			27
594.20	EMPLEADOS DE SALAS DE BINGO	81,28	72,19			27
594.40	ACOMODADOR	63,10				30
**595.10	HOMBRE/MUJER DE ALTERNE	20,89				24
**595.11	PROSTITUTO/A	18,62				26
599.30	ENCARGADO DE LOS LAVABOS	46,77	23,58			26
***599.40	MODELO DE ARTISTAS	141,25				28
599.90	VAGABUNDO	8,13				31
599.91	MENDIGO	15,85				17
	Gran Grupo 6: Personal dedicado a la agricultura, ganadería, silvicultura, pesca, caza y similares				93,65	
60	Directores y jefes de empresas o explotaciones agrarias y de la pesca			152,75		
#601.24	DIRECTOR DE UNA EMPRESA AGRÍCOLA (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	173,78	114,94			30
#601.25	DIRECTOR DE UNA EMPRESA AGRÍCOLA (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	165,96				27
601.30	CAPATAZ DE UNA FINCA AGRÍCOLA	120,23				27
601.30	CAPATAZ FORESTAL	109,65				25
***602.10	DIRECTOR EMPRESA PESQUERA	190,55	190,55			28
61	Trabajadores por cuenta propia de explotaciones agrarias y de la pesca			82,87		
611.10	AGRICULTOR	91,20	91,20			587
612.10	GANADERO	107,15	107,15			31
*613.00	TRAB. CUENTA PROPIA DE EXPLOTACIONES FORESTALES	69,18	69,18			
*614.00	TRAB. CUENTA PROPIA DE EXPLOTACIONES AGRARIAS MIXTAS	69,18	69,18			
615.10	PESCADOR POR CUENTA PROPIA	77,62	77,62			32
62	Trabajadores agrícolas, ganaderos y similares			70,93		
621.10	JORNALERO DEL CAMPO	60,25	60,25			583
**621.11	MOZO DE MULAS (GAÑÁN)	32,36				25
624.90	PASTOR	64,57	64,57			17
626.10	AVICULTOR	77,62	77,62			27
627.20	HORTELANO	61,66	69,64			29
627.40	JARDINERO	77,62				34
628.20	TRACTORISTA	77,62	77,62			28
629.20	APICULTOR	75,86	75,86			21

		Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
63	Trabajadores forestales			86,56		
	*631.00	TALADORES, TROZADORES Y SIMILARES	77,62	77,62		
	632.30	OBROERO FORESTAL	77,62	86,56		24
	632.50	GUARDABOSQUES	95,50			24
64	Trabajadores de la pesca, de la caza y similares			75,15		
	641.20	PESCADOR	66,07	66,07		27
	642.20	PISCICULTOR	97,72	97,72		19
	643.10	CAZADOR	61,66	61,66		19
	*649.00	OTROS TRABAJADORES DE LA PESCA, CAZA Y SIMILARES	75,15	75,15		
	Gran Grupo 7/8/9: Personal de la extracción de minerales, preparación y tratamiento de minerales, fabricación de productos, del montaje y manejo de maquinaria e instalaciones, de la construcción y de los transportes				88,07	
70	Contramaestres, jefes de taller, capataces y encargados generales			115,21		
	700.10	CAPATAZ DE UNA INDUSTRIA	112,20	115,21		583
	700.20	CONTRAMAESTRE	131,83			23
	700.30	JEFE DE TALLER	109,65			27
	700.90	CAPATAZ DE UNA OBRA	107,15			28
71	Mineros, canteros y demás trabajadores de la extracción de minerales (incluidos líquidos y gases)			91,44		
	711.00	MINERO	91,20	75,73		30
	711.10	CANTERO	60,26			27
	*712.00	PREPARADORES DE MINERALES Y ROCAS	75,73	75,73		
	713.20	SONDISTA	107,15	107,15		25
72	Trabajadores siderometalúrgicos			98,28		
	720.10	METALÚRGICO	120,23	120,23		23
	**720.14	EMPRESARIO METALÚRGICO (CON MÁS DE 25 EMPLEADOS)	223,87			34
	**720.15	EMPRESARIO METALÚRGICO (CON MENOS DE 25 EMPLEADOS)	204,17			26
	721.90	OBROERO DEL METAL	81,28	81,28		17
	722.90	OBROERO EN TREN DE LAMINACIÓN	93,33	93,33		27
	*723.00	TRAB. EN HORNOS DE SEGUNDA FUSIÓN Y RECALENTADO	98,28	92,28		
	*724.00	COLADORES DE METALES EN MOLDES Y OPERADORES	98,28	98,28		
	*725.00	MOLDEADORES Y MACHEROS	98,28	98,28		
	*726.00	TRABAJADORES DEL TRATAMIENTO TÉRMICO DE LOS METALES	98,28	98,28		
	*727.00	TREFILADORES Y ESTIRADORES DE METALES	98,28	98,28		
	*728.00	GALVANIZADORES Y RECUBRIDORES DE METALES	98,28	98,28		
	*729.00	TRABAJADORES SIDEROMETALÚRGICOS NO CLASIFICADOS	98,28	98,28		
73	Trabajadores de la preparación y del tratamiento de la madera y de la fabricación de papel			66,95		
	730.10	OBROERO DE LA MADERA	70,79	70,79		25
	*731.00	TRABAJADORES DE LA PREPARACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MADERA	66,95	66,95		
	732.10	ASERRADOR	63,10	63,10		23
	*733.00	PREPARADORES DE PASTA PARA PAPEL	66,95	66,95		
	*734.00	TRABAJADORES DE LA FABRICACIÓN DEL PAPEL	66,95	66,95		
74	Trabajadores en la preparación y obtención de productos químicos y trabajadores asimilados			56,23		
	*741.00	OPER. MÁQUINAS QUEBRANTADORAS, TRITURADORAS	80,00	80,00		
	*742.00	OPER. INSTALACIONES TÉRMICAS PARA TRAT. QUÍMICOS	80,00	80,00		
	*743.00	OPER. APARATOS DE FILTRACIÓN Y SEPARACIÓN	80,00	80,00		
	*744.00	OPER. APARATOS DE DESTILACIÓN Y DE REACCIÓN	80,00	80,00		
	*745.00	TRABAJADORES DEL REFINO DEL PETRÓLEO	80,00	80,00		
	749.30	CARBONERO	56,23	65,00		23
75	Trabajadores de la preparación y obtención de productos textiles y similares			79,92		
	750.10	OBROERO TEXTIL	87,10	87,10		29
	**750.14	EMPRESARIO TEXTIL (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	181,97			17

		Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
**750.15	EMPRESARIO TEXTIL (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	125,89				24
*751.00	PREPARADORES DE FIBRAS	79,92	79,92			
752.20	HILADOR TEXTIL	87,10	87,10			30
753.20	AJUSTADOR DE TELARES	75,86	75,86			26
754.90	TEJEDOR	93,33	93,33			24
*755.00	TEJEDORES DE PUNTO	79,92	79,92			
756.20	TINTORERO DE HILADOS	77,62	77,62			27
*757.00	TRAB. PREPARACIÓN Y CONFECCIÓN ART. FIELTRO	79,92	79,92			
758.10	OBREROS DEL ESPARTO	67,61	67,61			22
759.60	TEJEDOR DE REDES	70,79	70,79			29
76	Trabajadores del curtido, preparación y tratamiento de pieles			74,13		
760.10	CURTIDOR	74,13	74,13			30
*761.00	CURTIDORES Y SIMILARES	74,13	74,13			
*762.00	TRAB. PREPARACIÓN DE PIELES PARA PELETERÍA	74,13	74,13			
77	Trabajadores de la preparación, elaboración y fabricación de productos alimenticios y bebidas			80,65		
770.10	MOLINERO	64,51	64,51			29
*771.00	MOLINEROS Y SIMILARES	64,51	64,51			
772.10	OBRERO DEL AZÚCAR	74,13	74,13			17
#773.16	CARNICERO SIN EMPLEADOS	125,89	93,68			34
#773.17	CARNICERO (EMPLEADO)	87,10				31
773.20	MATARIFE	69,18				21
773.30	CARNICERO	107,15				22
773.40	SALCHICHERO	104,71				22
*774.00	TRABAJADORES DE LA CONSERVACIÓN DE ALIMENTOS	72,00	72,00			
775.40	QUESERO	79,43	72,00			25
775.50	HELADERO	64,57				23
**776.14	EMPRESARIO PANADERO (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	117,49				27
**776.15	EMPRESARIO PANADERO (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	117,49				27
776.20	PANADERO	107,15	107,15			28
#776.27	PANADERO (EMPLEADO)	81,28				27
776.30	PASTELERO	107,15				26
*777.00	TRAB. DEL ACEITE Y SUS DERIVADOS	72,00	72,00			
778.10	BODEGUERO	72,44	72,44			24
*779.00	OTROS TRABAJADORES DE LA PREPARACIÓN, ELABORACIÓN Y FABRICACIÓN DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS	72,00	72,00			
78	Trabajadores de la elaboración del tabaco			72,44		
780.10	OBRERO DEL TABACO	72,44	72,44			30
*781.00	PREPARADORES DEL TABACO	72,44	72,44			
782.20	CIGARRERO	44,67	44,67			27
*783.00	TRAB. FABRICACIÓN DE CIGARRILLOS	72,44	72,44			
*789.00	OTROS TRAB. DE LA ELABORACIÓN DEL TABACO	72,44	72,44			
79	Trabajadores de la confección de prendas de vestir, tapiceros y similares			97,57		
791.20	SASTRE	117,49	121,69			32
791.40	MODISTA	125,89				26
792.20	PELETERO	128,82	128,82			27
793.20	SOMBRERERO	83,18	83,18			28
794.20	PATRONISTA DE PRENDAS DE VESTIR	131,83	111,52			27
794.50	CORTADOR DE PRENDAS DE VESTIR	91,20				30
795.90	BORDADOR	97,72	97,72			26
796.10	TAPICERO	85,11	85,11			33
799.30	PARAGÜERO	54,95	65,00			28
80	Trabajadores de la fabric. de calzado y demás productos de cuero natural o artificial			72,44		
801.10	ZAPATERO	72,44	72,44			24
#801.16	ZAPATERO SIN EMPLEADOS	89,13				27
#801.17	ZAPATERO (EMPLEADO)	91,20				30
*802.00	TRABAJADORES DEL CALZADO (EXCEPTO ZAPATEROS)	72,44	72,44			
*803.00	ARTESANOS DEL CUERO Y TRABAJADORES SIMILARES	72,44	72,44			
81	Trabajadores de la fabricación de muebles y otros artículos de madera			117,49		

		Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
	811.20	EBANISTA	117,49	117,49		23
	*812.00	OPERADORES DE MÁQUINAS DE LABRAR MADERA	117,49	117,49		
	*819.00	TRABAJADORES DE LA FABRICACIÓN DE MUEBLES	117,49	117,49		
82	Trabajadores de la labra de piedras, mármoles y similares				57,54	
	820.10	PICAPEDRERO	57,54	57,54		31
83	Trabajadores de la forja de los metales y de la fabricación y ajuste de herramientas y piezas metálicas				79,21	
	830.10	HERRERO	77,62	77,62		29
	*831.00	HERREROS Y FORJADORES	77,62	77,62		
	*832.00	TRABAJADORES DE LA FABRICACIÓN DE HERRAMIENTAS MECA.	97,75	97,75		
	*833.00	AJUSTADORES DE MÁQUINAS HERRAMIENTAS	97,75	97,75		
	834.00	MECÁNICO TORNERO	100,00	97,75		27
	834.30	FRESADOR	95,50			28
	835.40	AFILADOR	51,29	51,29		31
	836.20	ARMERO	89,13	90,17		29
	836.30	CERRAJERO	91,20			24
	*839.00	TRABAJADORES DE LA FORJA DE LOS METALES	79,21	79,21		
84	Mecánicos, monadores y ajustadores de maquinaria, relojeros, mecánicos de precisión y similares				117,16	
	840.10	MECÁNICO	97,72	97,72		33
	#840.16	MECÁNICO SIN EMPLEADOS	102,33			33
	#840.17	MECÁNICO (EMPLEADO)	91,20			26
	841.10	MONTADOR DE MAQUINARIA	95,50	95,50		26
	842.20	RELOJERO	128,82	147,39		24
	842.50	PROTÉSICO DENTAL	165,96			23
	843.20	MECÁNICO DE AUTOMÓVIL	107,15	107,15		585
	844.10	MECÁNICO DE MOTORES DE AVIÓN	138,04	138,04		29
	*849.00	MECÁNICOS, MONTADORES Y AJUSTADORES DE MAQUINARIA	97,72	97,72		
	**849.14	DUEÑO DE TALLER MECÁNICO (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	165,96			28
	**849.15	DUEÑO DE TALLER MECÁNICO (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	123,03			
85	Electricistas, instaladores y montadores de líneas y aparatos eléctricos y ajustadores en electricidad y electrónica				92,55	
	851.10	MECÁNICO ELECTRICISTA	100,00	100,00		24
	*852.00	AJUSTADORES Y MECÁNICOS DE ELECTRÓNICA	92,55	92,55		
	*853.00	MONTADORES DE APAR. ELÉCTRICOS Y ELECTRÓNICOS	92,55	92,55		
	*854.00	MECÁNICOS REPARADORES Y ANTENISTAS	92,55	92,55		
	855.10	ELECTRICISTA	81,28	81,28		24
	#855.16	ELECTRICISTA (SIN EMPLEADOS)	102,33			27
	856.20	INSTALADOR DE TELÉFONOS	91,20	91,20		31
	857.20	INSTALADOR DE LÍNEAS ELÉCTRICAS	97,72	97,72		28
	*859.00	ELECTRICISTAS, INSTALADORES Y MONTADORES LÍNEAS	92,55	92,55		
86	Operadores de emisoras de radio, televisión, equipos de sonorización y proyección cinematográfica				126,57	
	861.10	OPERADOR DE RADIO Y TV	128,82	129,82		28
	861.40	TÉCNICO DE SONIDO	131,83			24
	861.50	TÉCNICO DE ILUMINACIÓN	128,82			17
	862.20	OPERADOR DE SONIDO	131,83	123,33		31
	862.40	OPERADOR DE CABINA DE CINE	114,82			17
87	Fontaneros, soldadores, chapistas, caldereros y montadores de estructuras metálicas				96,17	
	871.05	FONTANERO	97,72	97,72		26
	*872.00	SOLDADORES Y OXICORTADORES	96,17	96,17		
	873.10	CHAPISTA	97,72	81,15		27
	873.40	HOJALATERO	64,57			22
	874.10	MONTADOR DE ESTRUCTURAS METÁLICAS	109,65	109,65		23
88	Joyereros, plateros y similares				158,87	
	880.10	JOYERO	169,82	158,87		25

		Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
#880.14	JOYERO (MÁS DE 25 EMPLEADOS)	186,21				27
#880.15	JOYERO (MENOS DE 25 EMPLEADOS)	128,82				28
#880.16	JOYERO (SIN EMPLEADOS)	120,23				27
880.50	ORFEBRE	147,91				23
89	Trabajadores de la fabricación de productos de vidrio y cerámica			105,33		
891.20	SOPLADOR DE VIDRIO	93,33	105,41			28
891.30	MOLDEADOR DE LENTES	117,49				28
892.10	CERAMISTA	97,72	106,27			26
892.40	TEJERO	114,82				27
*893.00	HORNEROS DE VIDRIO Y CERÁMICA	105,33	105,33			
894.10	GRABADOR DE VIDRIO	109,65	109,65			25
895.40	PINTOR DE CERÁMICA	100,00	100,00			29
*899.00	TRAB. FABRICACIÓN PRODUCTOS DE VIDRIO	105,33	105,33			
90	Trabajadores de la fabricación de productos de caucho y plástico			83,55		
901.10	OBRERO DEL CAUCHO	79,43	79,43			27
902.30	VULCANIZADOR DE NEUMÁTICOS	97,72	87,67			23
902.40	RECAUCHUTADOR DE NEUMÁTICOS	77,62				32
91	Trabajadores de la confección de productos de papel y cartón			52,48		
910.10	OBRERO DEL CARTÓN	52,48	52,48			33
92	Trabajadores de las artes gráficas			103,35		
921.10	IMPRESOR	95,50	94,81			30
#921.16	IMPRESOR SIN EMPLEADOS	117,49				27
#921.17	IMPRESOR (EMPLEADO)	91,20				29
921.20	CAJISTA	97,72				26
921.30	LINOTIPISTA	91,20				23
922.10	OPERADOR DE MÁQUINA DE IMPRIMIR	109,65	109,65			28
*923.00	ESTEREOTIPADORES Y ELECTROTIPISTAS	103,35	103,35			
*924.00	GRABADORES DE IMPRENTA	103,35	103,35			
925.10	FOTOGRAFADOR	107,15	107,15			33
926.20	ENCUADERNADOR	109,65	109,65			30
927.10	OBRERO DE LABORATORIO FOTOGRÁFICO	95,50	95,50			27
*929.00	TRABAJADORES DE LAS ARTES GRÁFICAS	103,35	103,35			
93	Pintores			92,56		
931.20	PINTOR DE EDIFICIOS	85,11	85,11			28
932.10	PINTOR DE AUTOMÓVILES	100,00	100,00			24
*939.00	PINTORES NO CLASIFICADOS EN OTROS GRUPOS	92,56	92,56			
94	Artisanos y trabajadores asimilados no clasificados en subgrupos anteriores			75,08		
941.10	AFINADOR DE INSTRUMENTOS DE MÚSICA	91,20	91,20			24
942.10	OBRERO DEL MIMBRE	70,79	70,79			33
*943.00	TRABAJADORES DE LA FABRICACIÓN DE DERIVADOS DE MINERALES NO METÁLICOS	75,08	75,08			
944.10	OBRERO DEL JUGUETE	85,11	85,11			23
945.10	OBRERO DEL CORCHO	70,79	70,79			
946.10	CERERO	51,29	51,29			25
949.20	TAXIDERMISTA	81,28	81,28			19
95	Trabajadores de la construcción			95,77		
951.10	ALBAÑIL	72,44	85,08			30
#951.16	ALBAÑIL SIN EMPLEADOS	81,28				23
#951.17	ALBAÑIL (EMPLEADO)	67,61				27
951.50	SOLADOR	97,72				31
952.10	OBRERO DEL HORMIGÓN	67,61	79,34			24
952.20	ENCOFRADOR	89,13				17
952.30	FERRALLISTA	81,28				21
*953.00	TECHADORES	79,34	79,34			
954.10	CARPINTERO	104,71	104,71			30
#954.16	CARPINTERO SIN EMPLEADOS	95,50				30

		Ocupación	Grupos primarios	Subgrupos	Grandes grupos	N(\$)
#954.17	CARPINTERO (EMPLEADO)	97,72				26
955.30	ESCAYOLISTA	104,71	104,71			24
*956.00	INSTALADORES DE MATERIAL AISLANTE E INSONORIZACIÓN	95,77	95,77			
957.20	CRISTALERO	100,00	100,00			33
959.30	EMPAPELADOR	97,72	100,77			31
959.45	DEMOLEDOR DE EDIFICIOS	87,10				22
959.60	BUZO	117,49				27
96	Operadores de máquinas fijas y de instalaciones similares			61,66		
*961.00	OPER. INST. PRODUC. Y DISTRIB. ENERGÍA ELÉCTRICA	81,28	81,28			
969.30	FOGONERO	61,66	65,00			31
97	Trabajadores de la carga y descarga, manejo de materiales y mercancías y de movimiento de tierras			89,41		
971.20	ESTIBADOR	87,10	73,68			26
971.45	MOZO DE ALMACÉN	60,26				22
972.05	INSTALADOR DE ASCENSORES	107,15	107,15			28
*973.00	CONDUCTORES DE GRÚAS Y OPER. DE INSTALACIONES ELEVAC.	102,33	102,33			
974.10	CONDUCTOR DE GRÚA	102,33	87,39			
974.20	CONDUCTOR DE EXCAVADORA	72,44				25
*979.00	TRABAJADORES DE LA CARGA Y DESCARGA, MANEJO DE MATER.	73,68	73,68			27
98	Conductores y otro personal de maniobra de los medios de transporte			67,50		
981.20	CONTRAMAESTRE DE CUBIERTA	120,23	96,34			16
981.30	MARINEROS DE CUBIERTA	72,44				23
982.20	FOGONERO DE BARCO	83,18	83,18			26
983.20	MAQUINISTA DE TREN	109,65	109,65			30
984.30	GUARDAGUJAS	87,10	87,10			28
985.20	CONDUCTOR DE AUTOBÚS	107,15	92,93			17
985.30	TAXISTA	102,33				31
#985.36	TAXISTA SIN EMPLEADOS	102,33				
#985.37	TAXISTA (EMPLEADO)	83,18				
985.60	CAMIONERO	89,12				586
#985.66	CAMIONERO SIN EMPLEADOS	81,28				25
#985.67	CAMIONERO (EMPLEADO)	85,11				24
*986.00	CONDUCTORES VEHÍCULOS DE TRACCIÓN ANIMAL (ARRIEROS)	72,44	72,44			
989.40	FARERO	70,79	70,79			21
99	Trabajadores no clasificados en los otros subgrupos (peones)			64,56		
990.10	PEÓN	64,56	64,56			578
*991.00	PEONES ESPECIALISTAS	80,00	80,00			
*992.00	OBREROS SEMICUALIFICADOS	90,00	90,00			
*993.00	OBREROS CUALIFICADOS	100,00	100,00			

//* Las puntuaciones de profesiones con asteriscos no se han empleado para el cómputo de las puntuaciones grupales.

* Profesiones no incluidas en el cuestionario, puntuaciones obtenidas por aproximación, según criterios propios para cada profesión.

** Profesiones incluidas en el cuestionario pero no así en la CNO.

*** Profesiones cuyas puntuaciones difieren muchísimo del resto de las de su grupo.

Profesiones con características de situación profesional añadidas como desglose del título que aparece en la CNO. Han entrado en el cómputo de las puntuaciones grupales.

— Los códigos 749, 799 y 969 tienen puntuaciones de 65, más alta que su profesión representativa. Son códigos que incluyen «otras» profesiones además de carbonero, paraguero y fogonero.

\$ Número de evaluaciones válidas. Las quince profesiones reevaluadas en el estudio 2126 del CIS tienen Ns cercanos a 600.

ANEXO 5: Escala Breve del Funcionamiento.

ESCALA DE FUNCIONAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR (FAST)

¿Cuál es el grado de dificultad del paciente en relación con los siguientes aspectos? Interrogue al paciente respecto a las áreas de funcionamiento que se especifican a continuación, utilizando la siguiente escala: (0): Ninguna, (1): Poca, (2): Bastante o (3): Mucha.

AUTONOMIA				
1. Encargarse de las tareas de la casa	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Vivir solo	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Hacer la compra	(0)	(1)	(2)	(3)
4. Cuidar de sí mismo (aspecto físico, higiene...)	(0)	(1)	(2)	(3)
FUNCIONAMIENTO LABORAL				
5. Realizar un trabajo remunerado	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Acabar las tareas tan rápido como era necesario	(0)	(1)	(2)	(3)
7. Trabajar en lo que estudió	(0)	(1)	(2)	(3)
8. Cobrar de acuerdo con el puesto que ocupa	(0)	(1)	(2)	(3)
9. Alcanzar el rendimiento previsto por la empresa	(0)	(1)	(2)	(3)
FUNCIONAMIENTO COGNITIVO				
10. Concentrarse en la lectura, película	(0)	(1)	(2)	(3)
11. Hacer cálculos mentales	(0)	(1)	(2)	(3)
12. Resolver adecuadamente un problema	(0)	(1)	(2)	(3)
13. Recordar el nombre de gente nueva	(0)	(1)	(2)	(3)
14. Aprender una nueva información	(0)	(1)	(2)	(3)
FINANZAS				
15. Manejar el propio dinero	(0)	(1)	(2)	(3)
16. Hacer compras equilibradas	(0)	(1)	(2)	(3)
RELACIONES INTERPERSONALES				
17. Mantener una amistad	(0)	(1)	(2)	(3)
18. Participar en actividades sociales	(0)	(1)	(2)	(3)
19. Llevarse bien con personas cercanas	(0)	(1)	(2)	(3)
20. Convivencia familiar	(0)	(1)	(2)	(3)
21. Relaciones sexuales satisfactorias	(0)	(1)	(2)	(3)
22. Capaz de defender los propios intereses	(0)	(1)	(2)	(3)
OCIO				
23. Practicar deporte o ejercicio	(0)	(1)	(2)	(3)
24. Tener una afición	(0)	(1)	(2)	(3)

ANEXO 6: Cuestionario de Salud SF-36. Medida de calidad de vida relacionada con la salud.

Su salud y Bienestar

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Gracias por contestar a estas preguntas.

Para cada uno de las siguientes preguntas, por favor, marque con una la casilla que mejor corresponda a su respuesta.

1.- En general, usted diría que su salud es:

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.- ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un	Algo mejor ahora que hace un	Más o menos igual que hace un	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.- Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿Cuánto?

	Si, me limita mucho	Si, me limita un poco	No, no me limita nada
<u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coger o llevar la bolsa de la compra	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir <u>varios</u> pisos por la escalera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir <u>un solo</u> piso por la escalera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agacharse o arrodillarse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar <u>un kilómetro o más</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar varios centenares de metros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar unos 100 metros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bañarse o vestirse por sí mismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.- Durante las **4 últimas semanas**, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de su salud física**?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.- Durante las **4 últimas semanas**, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.- Durante **las 4 últimas semanas**, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7.- Tuvo **dolor** en alguna parte del cuerpo durante las **4 últimas semanas**?

No, ninguno	Si, muy poco	Si, un poco	Si, moderado	Si, mucho	Si, muchísimo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8.- Durante las **4 últimas semanas**, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual, incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9.- Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia.....

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
Se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se sintió agotado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se sintió feliz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se sintió cansado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10.-Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11.- Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>