

# Reserva cognitiva

# 7

E. M. Arenaza-Urquijo y D. Bartrés-Faz

## ✓ Resumen conceptual

- ✓ En este capítulo se introducirá la *teoría de la reserva cerebral o cognitiva* y sus conceptos básicos. Esta teoría se centra en la habilidad del cerebro para tolerar cambios cerebrales debidos al envejecimiento fisiológico o a procesos neuropatológicos, minimizando las manifestaciones clínicas de éstos. La reserva, aunque en un primer momento fue conceptualizada como una característica *estática*, referida al *potencial anatómico del cerebro* (p. ej., tamaño cerebral, número de neuronas y densidad de sinapsis), ha sido después discutida de una manera más amplia, abarcando también la *funcionalidad* del cerebro (eficacia y capacidad cerebral, utilización de mecanismos compensatorios en la edad anciana etc.). Esta nueva manera de entender la reserva, en la que se enfatiza el carácter *dinámico* de ésta, es de especial interés ya que aporta la idea de la *maleabilidad* del cerebro a lo largo de la vida. Si es posible variar la reserva a lo largo de la vida y, por lo tanto, aumentar la tolerancia del cerebro ante cambios fisiológicos o patológicos, la pregunta pertinente sería: ¿cuáles son las variables que permiten adquirir reserva? Además de los *factores genéticos*, existen *factores ambientales*, como los niveles de educación y la participación en actividades sociales o físicas. Es la exposición a ambientes estimulantes lo que realmente se corresponde con la visión dinámica del concepto, ya que esta perspectiva considera la posibilidad de variar la capacidad de reserva a lo largo de la vida. De aquí puede intuirse la importancia de los programas de estimulación cognitiva en la edad adulta.
- ✓ Siguiendo esta clasificación binaria de las características de la reserva (estáticas o dinámicas), existen dos modelos teóricos. El primero (estático) traduce la reserva a nivel cerebral en número de neuronas, tamaño cerebral o densidad sináptica. Un ejemplo de este modelo sería que un cerebro envejecido de mayor tamaño podrá tolerar más cambios antes de que se manifiesten los déficits asociados a la edad, porque tendrá un mayor sustrato de base que le servirá como medio para mantener un funcionamiento normal. Este primer modelo es conocido como el *modelo pasivo* y se asocia con el término *reserva cerebral*. El segundo (dinámico), denominado *modelo activo* y asociado al término *reserva cognitiva*, entiende que la reserva se traduce en la utilización de procesos cognitivos o redes neurales preexistentes o alternativas (compensatorias) para realizar de forma óptima una tarea. Un ejemplo sería la utilización de mecanismos o redes cerebrales alternativas en la ancianidad para compensar los cambios fisiológicos del envejecimiento. Ambos modelos señalan que existen diferencias interindividuales y, así, una mayor o menor tolerancia, en términos de protección, a los cambios producidos por el envejecimiento o las enfermedades. Mientras el primer modelo enfatiza las características cerebrales *per se*, el modelo activo hace referencia a las habilidades o los recursos adquiridos a lo largo de la vida y que son fruto de la experiencia, como la educación o la ocupación, y que pueden contribuir a variar tanto la reserva cerebral como la cognitiva.
- ✓ Existe un cuerpo sólido de resultados a favor de la teoría de la reserva cerebral o cognitiva, que se ha ido forjando a lo largo de los últimos años. Se han recogido diversas evidencias en gran variedad de estudios, principalmente a partir de la aportación de estudios anatomopatológicos y, de forma destacada, mediante la aplicación de técnicas de neuroimagen estructurales y funcionales, que se han utilizado para estudiar los factores pasivos/estáticos o activos/dinámicos de la reserva, respectivamente. La metodología utilizada para investigar la teoría de la reserva cerebral o cognitiva se basa principalmente en la búsqueda de asociaciones entre medidas de reserva y medidas cerebrales, en aras de entender el papel modulador de esta reserva. Esta metodología exige, por lo tanto, obtener algún tipo de medida indirecta de la capacidad de reserva, una medida que puede conseguirse, por ejemplo, a través de entrevistas clínicas o cuestionarios. Al respecto, se han propuesto diversas medidas: medidas de reserva cerebral, referidas a características cerebrales (p. ej., el perímetro craneal, reflejando el volumen cerebral) y medidas de reserva cognitiva, que hacen referencia a la experiencia a lo largo de la vida, como la educación o la ocupación. Los resultados de los estudios que han utilizado este tipo de medidas, ya sea en individuos en proceso de envejecimiento sano o en pacientes con enfermedad de Alzheimer, apoyan en términos generales la idea de que una mayor reserva permite tolerar más los procesos patológicos. Es decir, aquellos individuos con más reserva pueden tolerar más cambios asociados al envejecimiento y/o a la demencia, retrasando la aparición de los síntomas clínicos y, por lo tanto, el diagnóstico. Así, es importante destacar las implicaciones de la teoría de la reserva en el diagnóstico y el pronóstico. Al ser posterior el diagnóstico en individuos con alta reserva (en comparación con los individuos de baja reserva), ya que los síntomas clínicos se presentan cuando el proceso patológico está más avanzado, se ha sugerido que la progresión será también más rápida, una vez que el diagnóstico se haya realizado.

(Continúa en la página siguiente)

## ✓ Resumen conceptual (cont.)

- ✓ A lo largo de este capítulo se estudiarán el concepto de reserva, los diferentes modelos, las variables asociadas a ellos y los estudios de neuroimagen que aportan evidencias a favor del constructo. Además se estudiarán las implicaciones que tiene el concepto de reserva tanto para el envejecimiento sano como para el diagnóstico y el pronóstico, particularmente de la enfermedad de Alzheimer.

## ● Objetivos de aprendizaje

- Definir qué es la reserva a nivel cerebral.
- Entender los dos modelos conceptuales de reserva, así como los dos conceptos ligados a ellos: reserva cognitiva y reserva cerebral.
- Conocer las variables utilizadas para medir la reserva cognitiva y cerebral.
- Comprender los conceptos de eficacia, capacidad y compensación ligados a la reserva cognitiva.
- Entender las implicaciones de la reserva en el envejecimiento sano y en la enfermedad de Alzheimer (diagnóstico, pronóstico).
- Conocer las evidencias de estudios de neuroimagen.
- Conocer las limitaciones conceptuales y prácticas del concepto.

## ■ INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LA RESERVA

Desde hace más de una década se sabe, a través de diferentes estudios prospectivos en envejecimiento, que más del 25 % de personas de edad avanzada con una evaluación neuropsicológica dentro de la normalidad en vida, cumplen, sin embargo, los criterios anatomopatológicos de enfermedad de Alzheimer. El primer estudio que mostró estos interesantes hallazgos fue una investigación que utilizó información *post mortem* llevado a cabo por Katzman en 1988. Se analizó el cerebro de 137 personas, la mayoría de las cuales habían sido diagnosticadas de demencia en vida. Así, el diagnóstico definitivo (*post mortem*) fue confirmatorio en la gran mayoría: enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, entre los casos que no habían padecido demencia en vida y que, por lo tanto, se mostraban cognitivamente normales, había 10 personas que mostraban las mismas lesiones cerebrales que los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

De éste y otros estudios (v. Material web. Enlaces de interés. Estudio de las monjas), se puede extraer la idea de que dos personas pueden cumplir los criterios anatomopatológicos de la enfermedad de Alzheimer y, sin embargo, una de ellas puede mostrar los síntomas clínicos y –por lo tanto– un declive cognitivo, y la otra permanecer cognitivamente sana. ¿Cuáles son las características que diferencian a estas dos personas?, ¿qué fenómeno puede responder a esta observación?, ¿existen diferencias individuales en cuanto a la tolerancia a los procesos patológicos? Y si es así, ¿qué marca estas diferencias? En el estudio anterior se evidenció que las personas que mostraban criterios de la enfermedad de Alzheimer pero mostraban un funcionamiento cognitivo dentro de la normalidad tenían un mayor tamaño cerebral, lo que sugiere que tal vez tuvieran más neuronas, lo cual les habría protegido de la expresión de los síntomas clínicos. Esta ventaja en cuanto a la

capacidad para tolerar un mayor grado de enfermedad fue denominada *reserva cerebral*.



La reserva es la capacidad del cerebro para afrontar los cambios cerebrales producidos por el envejecimiento normal o por un proceso neuropatológico, que contribuye a disminuir sus manifestaciones clínicas. Según la teoría de la reserva, ésta modularía la relación entre las lesiones cerebrales y sus manifestaciones clínicas, limitando el impacto negativo de estas lesiones en el área cognitiva.

Así, la reserva surge como un concepto hipotético que ha sido propuesto para dar explicación a la relación, no siempre directa, entre un daño o trastorno cerebral y su manifestación clínica. En otras palabras, un determinado daño cerebral puede causar déficits cognitivos en una persona, pero no en otra. Este concepto es aplicable a cualquier tipo de situación clínica, siempre que no exista una correspondencia directa entre determinado cambio cerebral y la función cognitiva. Sin embargo, ha sido más frecuentemente aplicado a los cambios cerebrales asociados al envejecimiento normal y a la enfermedad de Alzheimer, campo en el que se centrará este capítulo.

El concepto ha sufrido cambios o actualizaciones en su conceptualización a lo largo de los años, existiendo actualmente una disociación teórica que refleja, más allá de una conceptualización excluyente, dos perspectivas metodológicas o modelos teóricos interrelacionados para el estudio de la reserva. El primero, el *modelo pasivo*, habla de una reserva cerebral, fundamentada en características anatómicas cerebrales, como el mayor número de neuronas o la mayor densidad sináptica. El otro, el *modelo activo*, enfatiza que la reserva es *cognitiva*. Así, entiende la reserva como la habilidad para eje-

cutar tareas cognitivas de manera eficiente, ya sea mediante la utilización de redes preexistentes específicas para una tarea o mediante el reclutamiento de redes alternativas. La implicación en actividades cognitivas estimulantes y el nivel educativo, entre otras variables, pueden contribuir a aumentar este tipo de reserva que tiene que ver con la funcionalidad del cerebro. Por otro lado, los factores genéticos han sido más asociados con el modelo pasivo y las características anatómicas cerebrales. Aunque, como se explicará a continuación, quizá desde una perspectiva teórica estricta el modelo pasivo se asocie con medidas anatómicas y, por lo tanto, con el impacto de factores genéticos (como algo más estático e invariable), y el modelo activo, con medidas relacionadas con la implicación en actividades estimulantes a lo largo de la vida, estas últimas también pueden contribuir a aumentar la reserva cerebral.

### Reserva cerebral: modelo pasivo

Una vez introducido en pinceladas generales el contexto en el que surgió el concepto de reserva y las características generales de los dos modelos teóricos, se abordará en primer término el modelo pasivo y la reserva cerebral.

La reserva cerebral deriva de variables como el tamaño cerebral o el número de neuronas y de sinapsis, que podrían ser incluidas en el concepto de *potencial anatómico*.

Los cerebros que poseen en grado elevado estas características tienen un mayor sustrato de base, que le sirve como medio para mantener un funcionamiento normal. Por ejemplo, un mayor volumen de sustancia gris es una de las variables que se englobarían en lo que se denomina *capacidad de reserva cerebral*. Esta capacidad es idiosincrática, va ligada a correlatos anatómicos y sugiere que ciertos factores pasivos (como el número de sinapsis o el volumen cerebral) confieren una capacidad particular para tolerar los procesos neuropatológicos.

Una implicación importante de la capacidad de reserva cerebral es que prolongaría el estado preclínico en los procesos de predemencia y demencia.

Como puede observarse en la figura 7-1, el proceso patológico de la enfermedad de Alzheimer se agrava progresivamente con el tiempo, pero los individuos con mayor reserva comenzarán a mostrar afectación cognitiva (en el caso del ejemplo de la figura, afectación de la memoria) cuando el proceso neuropatológico esté más avanzado. Esto tendrá un importante impacto en el diagnóstico clínico para la enfermedad de Alzheimer, puesto que éste será posterior. Es decir, en las personas con alta reserva los síntomas clínicos aparecerán más tarde, cuando el proceso neuropatológico esté más avanzado (en comparación con las personas de baja reserva), y una vez pasado el umbral para la expresión clínica, la progresión será más rápida.

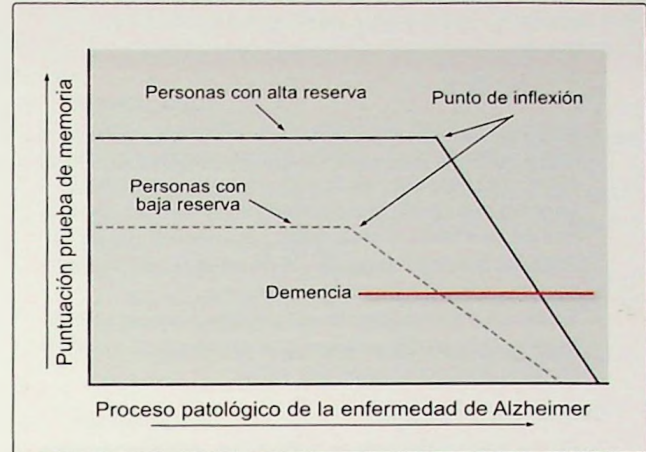


Figura 7-1. Ilustración teórica de la reserva cognitiva en la expresión clínica de la enfermedad de Alzheimer, propuesta por Yaakov Stern. El agravamiento del proceso patológico de la enfermedad de Alzheimer con el tiempo está representado en el eje de las X. El eje de las Y representa el funcionamiento cognitivo en términos de ejecución en una prueba de memoria. El punto de inflexión en el que comienzan las manifestaciones clínicas es posterior para las personas con más alta reserva, que pueden tolerar un proceso patológico más avanzado. Así, el diagnóstico clínico para la enfermedad de Alzheimer será posterior para personas con más alta reserva cognitiva, pero su progresión será más rápida debido a que la aparición de los primeros síntomas indicará un proceso subyacente muy avanzado, donde ya existe una disminución de los recursos cerebrales.

En este caso, la neuroimagen es una herramienta perfecta para detectar los cambios cerebrales en personas con alta reserva que pueden ser indicadores o marcadores de un trastorno, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, que sin embargo no se haya manifestado clínicamente.

Este modelo pasivo, que destaca las diferencias anatómicas, se ha estudiado mediante técnicas de neuroimagen estructural. Sin embargo, este modelo no tiene en cuenta las diferencias en el procesamiento cognitivo o funcional, que son destacadas por el modelo activo o funcional de la reserva (ligado éste al término reserva cognitiva), el cual fue conceptualizado por el teórico Yaakov Stern, de la Universidad de Columbia en Nueva York.

### Reserva cognitiva: modelo activo

La reserva cognitiva reflejaría una habilidad individual para utilizar procesos cognitivos y redes neuronales de una manera efectiva, que permita disminuir al mínimo el impacto de los cambios asociados al envejecimiento y a los procesos neuropatológicos.

Según este modelo, el cerebro activamente trata de contrarrestar los cambios cerebrales típicos del envejecimiento o ligados al daño cerebral por accidente o enfermedad cerebral. Los mecanismos a través de los cuales el cerebro puede paliar este tipo de daño se relacionan con una capacidad de procesar

### Recuadro 7-1. Mecanismos asociados a la reserva cognitiva en el envejecimiento sano y patológico

- Reserva neural:
  - Es una habilidad asociada a los individuos sanos.
  - Hace referencia a la utilización de *estrategias cognitivas preexistentes* en forma de redes neuronales o paradigmas cognitivos para enfrentarse a las demandas de una tarea. Estas redes neuronales que se utilizan serían *más eficientes o flexibles* y, por lo tanto, menos susceptibles al daño cerebral.
  - Se define principalmente en función de las características de *eficiencia* y *capacidad*, enfatizando las diferencias interindividuales de éstas.
- Compensación neural:
  - Es una capacidad que muestran los individuos sanos envejecidos o los individuos con enfermedad.
  - Hace referencia a la utilización de *nuevas redes cerebrales* compensatorias después de que la enfermedad haya impactado en aquellas redes que son típicamente utilizadas por individuos sanos para tareas determinadas.
  - Se define principalmente en función de las diferencias interindividuales en la habilidad para enfrentarse a los procesos relacionados con el envejecimiento o la enfermedad.

información de manera más efectiva en personas con mayor reserva la que, como se verá más adelante, se puede estudiar a través de la neuroimagen funcional, básicamente mediante resonancia magnética funcional (RMf) y tomografía por emisión de positrones (PET).

En relación con el envejecimiento sano o patológico, se han propuesto dos mecanismos como subyacentes a la reserva cognitiva, la *reserva neural* y la *compensación neural* (Recuadro 7-1).

Así como el término *compensación* ha sido ampliamente utilizado en estudios de envejecimiento y demencia y existen modelos que han sido desarrollados fuera del marco teórico que se expone, las características de eficiencia y capacidad ligadas al concepto de reserva neural han sido más específicamente descritas y evidenciadas dentro del marco de la *teoría de la reserva cerebral o cognitiva* a través de estudios de neuroimagen funcional.

Al respecto, Yakov Stern propone utilizar el concepto de compensación en un contexto específico, que se menciona a continuación.

Se habla de compensación cuando, debido a la alteración de una red cerebral (ya sea por los efectos fisiológicos de la edad o por afecciones cerebrales), se utiliza para la realización de la tarea una red alternativa que no será la utilizada por individuos sanos.

Se utiliza el término *compensación* porque se presupone que la red alternativa se está utilizando para compensar la inhabilidad de la red alterada para utilizar las respuestas que, en su caso, sí utilizan los individuos sanos al incrementar la dificultad de la tarea. Ha sido demostrado en diferentes estu-

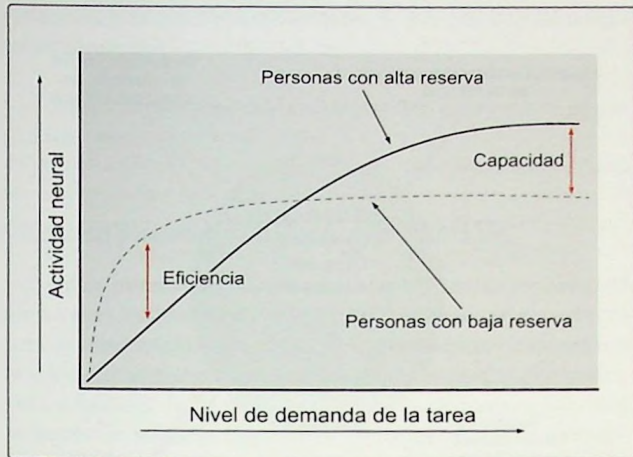
dios que la habilidad de un cerebro dañado para expresar u optimizar mecanismos compensatorios también varía en función de la reserva cognitiva.

Por otro lado, y como se ha descrito anteriormente, la reserva neural, representa diferencias individuales que se hacen visibles en la habilidad o capacidad para enfrentarse a un aumento en la demanda de una tarea cognitiva específica. Según Stern, estas diferencias interindividuales pueden deberse a factores innatos (p. ej., la inteligencia), o pueden estar moduladas por factores de la vida, como la experiencia educativa, ocupacional, o las actividades de ocio (v. Material web. Enlaces de interés. Estudios de reserva cognitiva realizados por el equipo del Dr. Stern).

Se considera que la reserva neural engloba a la normalidad de la respuesta al incrementar la demanda de la tarea: puede implicar un reclutamiento diferencial de la misma red neural y/o un reclutamiento alternativo de redes cuando la capacidad de la red original se haya excedido.

En el cerebro, esta reserva se implementa a través de redes que, ante una tarea de alta demanda cognitiva, serán más eficientes y tendrán más capacidad. Pero, ¿a qué procesos específicos se hace referencia al hablar de capacidad y de eficiencia? La *capacidad* se refiere al grado de activación neuronal que una red específica para una tarea puede alcanzar para realizar esa tarea. La capacidad máxima de una red específica para una tarea se evidenciará cuando la activación de esta red vaya aumentando en función de la demanda de la tarea, hasta llegar a un punto a partir del cual el aumento de la dificultad de la tarea no producirá aumento de la activación neuronal, y esto se verá reflejado en la ejecución. Así, una misma red podría ser utilizada para diferentes niveles de dificultad de una tarea específica y, en un punto determinado, los individuos con mayor reserva podrán utilizarla para demandas más altas de estas tareas, y los de menor reserva no podrán hacerlo. La *eficiencia* se refiere a la habilidad de realizar una tarea de manera óptima utilizando la cantidad menor de recursos disponibles. Según este concepto, si se compara la realización de una tarea específica por parte de individuos con alta y baja reserva, los primeros activarán menos las áreas asociadas a esta tarea ejecutando la tarea igual o mejor que los individuos de baja reserva, porque necesitan menos recursos cerebrales (Fig. 7-2).

Imagínese, por ejemplo, que se realiza una tarea cognitiva de dificultad normal. Al realizarla se activa una red específica del cerebro, a la que se hará referencia como *red específica* para esta tarea. Probablemente habrá una ejecución individual normal por parte de cada persona que esté realizando la tarea. Supóngase que se aumenta la dificultad de la tarea, de forma que la red específica ya no pueda responder a esta demanda, no pueda realizar la tarea. Lógicamente, esto tendrá una repercusión en la ejecución de la tarea. ¿Qué recursos utilizará el cerebro para enfrentarse a la realización de esta tarea de forma óptima? Una solución posible es que la misma red continúe llevando a cabo el procesamiento de la tarea pero de forma ineficiente y, por lo tanto, la ejecución se vea afectada. Otra posibilidad es que una red cerebral diferente tome o suplante a la red específica de la tarea, es decir que exista un re-



**Figura 7-2.** Ilustración teórica de las características de eficiencia y capacidad [reserva neural] propuesta por Yaakov Stern. El eje de las X representa el nivel de demanda de la tarea. La activación neural de la red específica de la tarea está representada en el eje de las Y. Si se analiza la parte izquierda del gráfico, que representa el momento en que la demanda de la tarea es baja, las personas con alta reserva mostrarán una menor activación neural que aquellas con baja reserva, es decir, para realizar esta tarea necesitan menos recursos cerebrales. Sin embargo, esta observación se invertirá cuando la demanda de la tarea sea alta (parte derecha del gráfico), ya que en las personas con alta reserva se evidenciará una activación neural mayor en función del aumento de la demanda, mientras que en aquellas con baja reserva se excederá la capacidad máxima de la red específica, de manera que no podrán responder al aumento de la demanda de la tarea con un aumento en la activación neural.

clutamiento de áreas cerebrales adicionales. Este fenómeno ha sido descrito en estudios de neuroimagen, incluso en jóvenes. Así, las personas que tienen mayor reserva y, por lo tanto, mayor eficiencia o capacidad en las redes cerebrales tienen una mayor disposición para mantener un funcionamiento intacto.

Una vez descritos los modelos de reserva, es importante detenerse a reflexionar acerca de los aspectos más importantes de dichos modelos. Por una parte, es de destacar que la teoría de la reserva cerebral o cognitiva tiene una gran relevancia en términos de *conocimiento científico*, en cuanto a que proporciona un *marco teórico de referencia* que permite entender la relación entre determinados cambios cerebrales (sean éstos asociados al envejecimiento o a una enfermedad degenerativa) y el perfil cognitivo. Así, podrán describirse y entenderse mejor los cambios anatómicos y funcionales del cerebro y el impacto diferencial de éstos en los procesos cognitivos relacionando estos hechos con la mayor o menor reserva cerebral. Dicho de otra manera, la teoría de la reserva cerebral o cognitiva permite responder por qué un determinado daño cerebral tendrá distinto impacto clínico en dos individuos diferentes. Por otro lado, como se ha señalado, a nivel más práctico o aplicado, esta teoría también ha generado una serie de conocimientos que tienen implicaciones en el *diagnóstico* y en el *pronóstico* de, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer. Al respecto, y en relación con los resultados de los estudios de neuroimagen que serán posteriormente abordados con más detalle, existe un gran cuerpo de evidencia en el campo que apunta a que las personas con más reserva

### Recuadro 7-2. Conceptos básicos del modelo pasivo frente al modelo activo de la reserva

- **Modelo pasivo:**
  - Medidas de reserva: anatómicas, como número de neuronas, tamaño cerebral, densidad sináptica.
  - Características: diferencias interindividuales en la tolerancia a los cambios cerebrales antes de que los déficits clínicos emerjan.
  - Implicaciones: fase preclínica más larga antes de que se sobrepase el umbral crítico, evolución más rápida una vez realizado el diagnóstico.
  - Técnicas de neuroimagen: resonancia magnética anatómica.
- **Modelo activo:**
  - Medidas de reserva: educación, ocupación, actividades físicas, actividades de ocio.
  - Características: diferencias interindividuales en la utilización de procesos cognitivos preexistentes y redes cerebrales de forma efectiva [reserva neural] y utilización de redes alternativas, en términos compensatorios (compensación neural), cuando existe una alteración de las redes utilizadas normalmente.
  - Implicaciones: la exposición a situaciones estimulantes a lo largo de la vida permite desarrollar la capacidad para tolerar cambios cerebrales.
  - Técnicas de neuroimagen: resonancia magnética funcional.

pueden tolerar más cambios asociados al envejecimiento y/o la demencia, retrasando la aparición de los síntomas clínicos (y, por lo tanto, el diagnóstico). Por consiguiente, reviste gran interés el hecho de que una vez realizado el diagnóstico se acelere la evolución de los síntomas (v. Recuadro 7-2).

### ■ ESTIMACIÓN DE LA RESERVA

Hasta el momento se han analizado el concepto de reserva cognitiva y cerebral y sus acepciones, y se han esbozado de forma somera las variables que reflejan la reserva o que permiten desarrollarla. Este último punto será tratado específicamente a continuación (v. Material web. Animaciones y vídeos. Documental sobre los estilos de vida, aspectos psicológicos y factores de riesgo que modulan la presentación clínica de la enfermedad de Alzheimer).

Como se ha destacado en el apartado precedente, el interés científico y clínico que tiene el concepto de reserva pone de manifiesto la necesidad de una medida conductual, indirecta, de reserva. Puede plantearse si es posible tener una estimación de la capacidad de reserva que tiene un individuo en concreto, por ejemplo, un paciente determinado. ¿Cómo puede obtenerse esta medida de reserva?

Existen resultados de diferentes estudios que permiten identificar variables que pueden ser individualmente detectadas a través de evaluaciones *antropométricas* o *clínicas* y que podrían derivar en buenas medidas o estimaciones de la reserva individual.

Se han definido diferentes tipos de medidas de reserva, aunque –como se comentará más adelante– no todas han sido igualmente utilizadas:

- Variables que han sido asociadas, en estudios epidemiológicos, longitudinales o transversales, con una menor prevalencia o incidencia de demencia o con una demora de la aparición de síntomas clínicos. Estas variables son aquellas que pueden recogerse a través de *evaluaciones clínicas* (p. ej., mediante la utilización de cuestionarios): educación, ocupación, actividades sociales y físicas.
- *Factores genéticos* que han sido asociados con determinados perfiles cognitivos y cuyo impacto cerebral, por lo tanto, es conocido.
- *Características cerebrales* que confieren un riesgo reducido para el declive cognitivo y el desarrollo de demencia, como el tamaño cerebral.

Es interesante, en este punto, realizar una breve disquisición teórica. Siendo la reserva un constructo hipotético, y habiendo sufrido una serie de cambios, permite una serie de variaciones en su conceptualización y –sobre todo– en su interpretación y en la aproximación metodológica a ella. Así, aunque las medidas anteriormente explicadas son habitualmente consideradas y utilizadas para evaluar la reserva, puede señalarse que al hablar de *medidas o indicadores de reserva*, se hace referencia a aquellas variables que contribuyen al desarrollo de la reserva cerebral o cognitiva (p. ej., el nivel educativo y el componente genético). Sin embargo, cuando se habla de las características anatómicas o cerebrales, se hace referencia a los *correlatos anatómicos o cerebrales* de la reserva cognitiva o cerebral. Las primeras permiten tener una medida indirecta de la implementación cerebral de la reserva; las otras permiten conocer el impacto directo de estas medidas en el cerebro. Existe, por lo tanto, una circularidad de razonamiento y de planteamiento metodológico que ha sido criticada en varias ocasiones.

Para finalizar, existen determinadas variables que deberían tenerse en consideración y que quizá ya están comenzando a proponerse como candidatas desde un concepto más amplio de reserva, por ejemplo, la información genética, que no suele combinarse con las variables ambientales que afectan a la reserva. Además, medidas adicionales, como los hábitos de alimentación y de sueño, las características de la personalidad y la exposición a acontecimientos estresantes (que tienen un impacto en el estado cerebral durante el envejecimiento), también deberían tenerse en cuenta. Es necesario efectuar más investigaciones para clarificar y establecer cómo puede determinarse y medirse de forma óptima la reserva (Fig. 7-3).

Por otro lado, la necesidad de llevar a cabo estudios de validación del constructo que definan la reserva en términos neurofisiológicos y cognitivos ha sido fuertemente argumentada. Así, la forma de conceptualizar y obtener medidas que reflejen la reserva está abierta a debate. Según una revisión actual, una buena aproximación metodológica a la reserva debería combinar: *a)* medidas cerebrales, *b)* medidas de reserva como el nivel educativo y *c)* información sobre el perfil cognitivo. Recientemente se ha propuesto una aproximación meto-

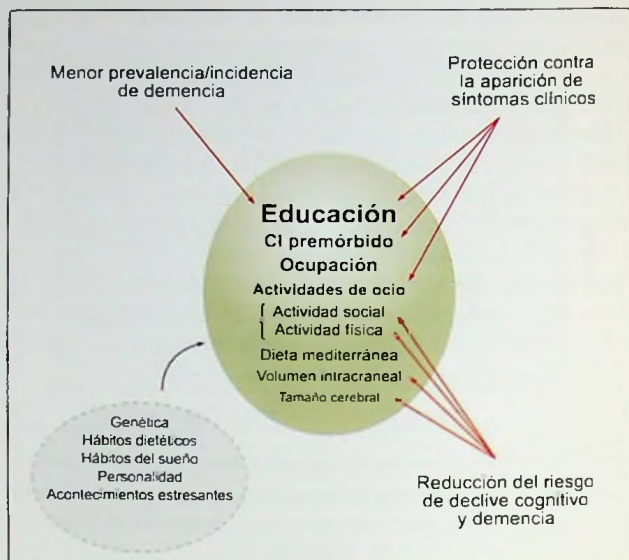


Figura 7-3. Representación esquemática de las principales variables de reserva. En el centro, aparecen las variables que han sido ampliamente estudiadas, entre las que destacan la educación y el coeficiente intelectual (CI). A la izquierda y dentro de un círculo discontinuo están representadas variables cuyo impacto a nivel cerebral es conocido y que, probablemente, deban ser introducidas en un concepto más amplio de reserva.

dológica diferente e interesante, que entiende la reserva como un *error de predicción*.

Si se espera que una persona con alta reserva muestre un impacto cognitivo menor (en comparación con una persona de baja reserva) para un determinado daño cerebral, puede definirse la reserva en función de la diferencia entre el *rendimiento cognitivo* esperado para un individuo con un daño cerebral determinado y su *rendimiento cognitivo actual o real*.

### Variables de la reserva

En este apartado se profundizará el estudio de aquellas variables que permiten al individuo que ha estado expuesto a ellas a lo largo de su vida tener más reserva, es decir, más resistencia a los efectos de la neurodegeneración asociados a la demencia o a los efectos del envejecimiento; son, por lo tanto, aquellas variables asociadas con las características dinámicas de la reserva.

La reserva cognitiva es un constructo inestable que se desarrolla e interrelaciona y que, por lo tanto, cambia a lo largo de la vida del individuo.

Más allá de las variables *innatas* o determinantes tempranos de la reserva (p. ej., factores genéticos), que son no modificables, el análisis se centrará en las variables que pueden promover cambios cerebrales como respuesta a ex-

perencias o estímulos ambientales, y que pueden denominarse *adquiridas*.

«Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro.»

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

### Educación y cociente intelectual premórbido

Puede afirmarse que la educación es una de las variables de reserva más estudiadas. Los efectos significativamente protectores de la educación con respecto a la incidencia de demencia han sido encontrados en diversos estudios revisados por Valenzuela y Sachdev (v. Material web. Enlaces de interés. Estudios prospectivos: medidas cognitivas, estilos de vida e imagen cerebral). Precisamente, los bajos niveles de educación han sido establecidos como un factor de riesgo importante para desarrollar enfermedad de Alzheimer u otras demencias. Por otra parte, también ha sido identificada como uno de los factores protectores contra las pérdidas cognitivas asociadas a la edad.

En el ámbito de los estudios de la reserva cognitiva, la educación se obtiene típicamente a partir de las entrevistas clínicas y a través de cuestionarios de reserva, como el *Life Experiences Questionnaire* (Cuestionario de Experiencias Vitales, de M. J. Valenzuela) o el *Cuestionario de Variables de Reserva Cognitiva* desarrollado por los autores del presente capítulo. Normalmente la educación se codifica como variable cuantitativa siguiendo valores ordinales según que el nivel de educación sea nulo, no formal, primario, secundario o superior/universitario. En el caso de la ocupación, una variable que en algunos estudios se mide junto con la educación, la escala abarca el abanico de situaciones desde trabajo no cualificado manual hasta *manager* o director, pasando por trabajos manuales cualificados, técnicos o profesionales.

Según Kramer, los efectos beneficiosos de la educación en la cognición en edades avanzadas se relacionarían con la inteligencia cristalizada –que se refiere a la adquisición de conocimientos y experiencias– y no a la inteligencia fluida, ligada a la habilidad de razonar y más dependiente de factores genéticos. Muchas veces el nivel educativo puede ser dependiente del nivel socioeconómico, por lo que es relevante saber que otros factores sobre los que puede ejercerse más control (como la actividad mental compleja) pueden promover diversos mecanismos de neuroplasticidad. Este dato debe ser explotado para mitigar los cambios fisiológicos asociados a la edad, por ejemplo, mediante entrenamiento cognitivo.

Por otro lado, las pruebas o tests que reflejan el cociente intelectual (CI) (o medidas del CI premórbido, en el caso de pacientes) se han usado ampliamente como indicadores de reserva cognitiva o cerebral. El CI podría estar reflejando una «capacidad de reserva innata», puesto que estudios de genética del comportamiento han demostrado una alta heredabilidad para la función cognitiva general. Es evidente, sin embargo, que un mayor CI se asocia también con una mayor probabilidad de exposición a otras medidas prototípicas de reserva (como la educación), aspecto que posiblemente influya en las evaluaciones del CI, especialmente cuando éstas están cargadas de un fuerte componente cultural, por ejemplo, el subtest de Vocabulario de la Escala de Inteligencia

Wechsler para Adultos (*Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS), o el Test de Acentuación de Palabras (TAP), análogo al *National Adult Reading Test* (NART) en población española.

La existencia de una ventaja (en términos de reserva) en las personas con CI elevado frente a un proceso de envejecimiento o neuropatológico puede estar relacionada con las características estructurales cerebrales asociadas a un alto CI en la etapa del desarrollo y la madurez cerebral. En esta dirección, los CI elevados en la infancia, adolescencia o juventud han sido relacionados con características específicas cerebrales: mayor tamaño cerebral, *superespecializaciones* corticales y adelgazamiento de la corteza prefrontal dorsolateral (este último, más acusado en personas con un alto CI en la etapa de la adolescencia). Sin embargo, los trabajos longitudinales escoceses, con grandes muestras de personas evaluadas durante su infancia y de nuevo en su vejez indican que las medidas de CI en la infancia son mejores factores predictivos del declive cognitivo en la edad avanzada que las medidas anatómicas cerebrales.

### Actividades cognitivas y ocio

En la adultez, la participación en actividades de ocio y cognitivamente estimulantes como leer, escribir y tocar música, así como la realización de actividades físicas, sociales y de grupo han sido asociadas con un menor riesgo de desarrollar demencias décadas después. En diversos estudios, los altos niveles de actividad mental se han relacionado con hasta un 50 % menos de riesgo de desarrollar demencia. Incluso actividades cotidianas como leer el periódico, jugar a las cartas o hacer *puzzles* pueden proporcionar un riesgo más bajo desarrollar la enfermedad de Alzheimer (v. Material web. Enlaces de interés. Entrenamiento de capacidades cognitivas).

El enriquecimiento cognitivo en edad temprana, entendido como complejidad de trabajo y naturaleza de las actividades de ocio, parece ser protector contra el declive cognitivo asociado a la edad y también de la demencia.

La participación en actividades de carácter intelectual no tiene sólo un papel importante en cuanto al riesgo de desarrollar demencia, sino que puede ayudar a mantener el funcionamiento cognitivo, protegiendo contra el declive, y a promover la longevidad. Por ejemplo, en un estudio con 4.000 personas que fueron evaluadas cada 3 años, la alta frecuencia de participación en actividades cognitivamente estimulantes fue asociada con un riesgo reducido de declive cognitivo. Por tanto, la participación en actividades de ocio tiene un efecto beneficioso a lo largo de la vida y es especialmente interesante porque es un factor que puede controlarse o modificarse.

Por todo esto, es importante plantearse el entrenamiento cognitivo como intervención, ya que se considera un enfoque nuevo y prometedor para combatir el deterioro asociado a la edad y a la demencia. Gates y Valenzuela valoran el beneficio del entrenamiento cognitivo como terapéutico, y para

estos autores es una parte de la estrategia necesaria para maximizar la reducción del riesgo y mantener una salud cerebral óptima.

### Actividad física

Diferentes estudios sugieren un efecto potencialmente beneficioso del ejercicio físico en cuanto al declive cognitivo y a la incidencia de demencia. Se han planteado diversos mecanismos como mediadores de esta asociación, como la reducción de los factores de riesgo cardiovascular, de la inflamación y del estrés oxidativo, el aumento de la producción de factores tróficos y la neurogénesis.

El efecto positivo del ejercicio físico ha sido relacionado con una menor atrofia asociada con la edad en estudios de resonancia magnética (RM), incluso con patrones diferenciales de activación, lo que sugiere una mejora en la plasticidad funcional cerebral. Por otro lado, tanto el ejercicio físico como la estimulación cognitiva regulan factores que incrementan la neuroplasticidad y la resistencia a la muerte celular. Por ejemplo, se han encontrado aumentos de volumen cerebral en sustancia gris y sustancia blanca cerebral asociados con el ejercicio aeróbico realizado durante 6 meses por personas mayores, en comparación con personas que no lo realizaron.

Finalmente, en otro estudio en el que se investigó el riesgo de presentar deterioro cognitivo asociado a la edad o a la demencia en una muestra relativamente grande de personas, se estimó que la contribución, en cuanto a factores protectores, de la educación por un lado y de la actividad física y social por otro, era de una magnitud similar. Obviamente, los aspectos culturales diferenciados y la complejidad de este último tipo de actividades hacen que se deba precisar más qué tipo de actividades (p. ej., complejas frente a simples) y qué durabilidad son necesarias para representar un factor paliativo en la manifestación de síntomas de disfunción cognitiva en la edad avanzada.

## EVIDENCIAS EN NEUROIMAGEN

La posibilidad de incorporar las técnicas de neuroimagen, especialmente aquellas que permiten obtener una buena resolución espacial y temporal, han revolucionado la investigación reciente en neurociencia en seres humanos, y el campo de estudio de la reserva cognitiva o cerebral no ha sido una excepción a esta regla. En el capítulo 4 se hace una revisión en profundidad de las características de las principales técnicas de neuroimagen como la RM o la PET, entre otras, en cuanto a sus aportaciones en neurociencia cognitiva. Antes de abordar los principales hallazgos en el campo de la reserva con el uso de este tipo de técnicas, se remite al lector a su estudio a partir del material proporcionado en dicho capítulo.

### Evidencias del modelo pasivo de la reserva aportadas por estudios de neuroimagen

Como se ha mencionado antes, el modelo pasivo de la reserva indica que en función de sus características de tipo

anatómicas y morfológicas, las personas tendrán mayor o menor capacidad de resistencia al daño cerebral ante fenómenos patológicos o durante el envejecimiento. Al referirse a estas características, comúnmente se ha citado el tamaño o volumen cerebral totales, argumentando que cerebros más grandes probablemente reflejarán cerebros con mayor número de células nerviosas, mayor densidad sináptica, o mejor conectividad en general, proporcionando mayor resistencia a las lesiones. En este marco, previo a las medidas de volúmenes totales o regionales mediante técnicas de neuroimagen, se emplearon estimaciones de volúmenes intracraneales a partir de medidas de la circunferencia craneal. Estos trabajos confirmaron la hipótesis pasiva de la reserva, hallando evidencias de que las personas con menores tamaños craneales, especialmente cuando se combinan con niveles bajos de educación, tienen un mayor riesgo de presentar demencia o deterioro cognitivo en edades avanzadas.

Es interesante destacar aquí que si bien las estimaciones de volúmenes cerebrales a partir de medidas de circunferencia craneal pueden parecer demasiado generales o inespecíficas, revisten cierto interés dentro del concepto de la reserva, ya que teóricamente reflejan el «grado máximo de expansión de volumen del cerebro alcanzado por una persona durante su desarrollo». En este sentido, permiten obtener una estimación de la resistencia a los procesos patológicos partiendo de la «potencialidad de base» de cada cerebro (con relación a su momento de máxima expansión). Esto es importante, porque las medidas de volúmenes cerebrales «reales» obtenidas en posteriores trabajos mediante RM en el campo del envejecimiento, por ejemplo, deberían corregir las medidas por el volumen intracraneal. Las medidas «actuales» estarán afectadas por la atrofia propia de la edad o de la enfermedad y no reflejarán la potencialidad que en su momento de máxima expansión tuvo ese cerebro para resistir a la enfermedad.

De forma paralela a los trabajos que emplearon medidas de circunferencia cerebral, empezaron a emerger investigaciones con estimaciones más directas pero generales del cerebro, habitualmente mediante el empleo de la RM como técnica de neuroimagen. Dos de los trabajos más citados en esta línea son el estudio de Coffey et al. (1999) y el estudio de Kidron et al. (1997). Coffey et al. (1999) hallaron un aumento en la estimación total del volumen de líquido cefalorraquídeo a medida que aumentaban los años de educación, en una muestra de personas sin demencia. Kidron et al. (1997), indicaron que cuando se consideraban individuos con demencia establecida a niveles similares de gravedad clínica, mayores niveles de reserva (determinados por medidas de educación y ocupación) se relacionaban con mayor dilatación ventricular en el lóbulo parietal.

Es necesario detenerse en este punto para reflexionar sobre estos dos hallazgos. Por un lado, las conclusiones del trabajo de Kidron et al. parecen claramente de acuerdo con la hipóte-



sis pasiva de la reserva. Dado que se consideran pacientes con demencia, el hecho de que aquellos con mayor educación presenten mayor atrofia cerebral probablemente indica que han podido tolerar un proceso neuropatológico más intenso (deducido a partir de mayores medidas de atrofia del cerebro), pero que clínicamente se mantienen al mismo nivel que el resto de los pacientes estudiados. Así, sus cerebros son más eficientes, ya que con menos volumen siguen permitiendo el funcionamiento con un grado de afectación clínica relativamente leve. Sin embargo, el trabajo de Coffey es menos intuitivo. En este caso se consideran personas «normales», sin demencia. Dado que este grupo de personas, en principio, no está sujeto a ningún proceso patológico subyacente y puesto que estudios anteriores indican que mayores cerebros se asocian a una mayor resistencia al daño cerebral y a una mejor función cognitiva, entonces ¿por qué aparece la asociación entre mayor educación y mayores volúmenes de líquido cefalorraquídeo (es decir, mayor atrofia cerebral) en este grupo? Estos resultados son ciertamente intrigantes a la luz de trabajos posteriores. Por ejemplo, Valenzuela et al. (2008) de la Universidad de Nueva Gales del Sur, en Australia, publicaron uno de los pocos trabajos longitudinales dentro del marco del concepto de la reserva. Observaron que en personas sin demencia, aquellos con altas estimaciones de reserva presentaban mayores volúmenes de los hipocampos y mayor estabilidad de esos volúmenes a los 3 años de seguimiento. De forma similar, el grupo de los autores de este capítulo, utilizando la técnica de la *morfometría basada en véxeles* (v. cap. 4), halló que mayores puntuaciones de reserva cognitiva se correspondían con mayores volúmenes de sustancia gris en áreas frontales y parietales en personas de edad avanzada cognitivamente preservadas. Si la reserva cerebral se asocia con cerebros global o regionalmente más preservados en poblaciones sanas, sería esperable este tipo de asociaciones y no las de Coffey et al., aun siendo poblaciones envejecidas. Por último, es necesario mencionar que Querbes et al. realizaron en un trabajo reciente, un estudio de medidas del grosor del manto cortical a partir de imágenes de RM y pusieron de manifiesto que altos niveles de educación se relacionaban con un adelgazamiento de la corteza en regiones temporales y posteromediales, tanto en las muestras de pacientes como en individuos sanos.

Estos datos incongruentes entre los trabajos, de correlaciones positivas o negativas entre las características morfológicas cerebrales y los índices de reserva (educación, ocupación, etc.) en el caso de personas sanas, también se han obtenido al tener en cuenta medidas de la sustancia blanca cerebral. Los cambios de la sustancia blanca aparecen de forma temprana en el proceso de envejecimiento y, por lo tanto, pueden representar un sustrato anatómico sensible asociado al constructo de reserva y a la edad. Estudios en esta línea mostraron que personas con altos niveles de educación presentaban mayores volúmenes de sustancia blanca frontal y que el entrenamiento en actividad física aeróbica (una medida frecuentemente incluida en los cuestionarios de reserva cognitiva) aumentaba el volumen de esta región. Los autores de este capítulo, junto con otros investigadores, en vez de emplear medidas de volúmenes de sustancia blanca, utilizaron la técnica del tensor de difusión (*diffusion tensor imaging*, DTI), concretamente la medida de anisotropía fraccional (v. cap. 4), parámetro que

permite una medida cuantitativa de la integridad de los tractos de sustancia blanca. En el trabajo, entendiendo a la reserva cognitiva como una ponderación de puntuaciones obtenidas sobre experiencias vitales, nivel educativo, actividad profesional, exposición a ambientes intelectuales/culturales y ejercicio físico, se comprobó que las asociaciones entre la anisotropía fraccional y las estimaciones de reserva cognitiva eran anatómicamente específicas, ya que sólo aparecían asociadas a la integridad de la sustancia blanca en la rodilla del cuerpo calloso, una de las regiones donde aparecen en primer lugar los cambios en sustancia blanca típicos de la edad. Mientras estos resultados sugieren una especificidad regional para la implementación de la reserva en los ancianos sanos, la asociación apareció en una dirección no esperada: una correlación *negativa* entre la puntuación de reserva cognitiva y la integridad de la sustancia blanca en el cuerpo calloso anterior. Aunque estos datos podrían indicar que niveles más altos de reserva sugieren una capacidad aumentada para tolerar los cambios estructurales relacionados con el envejecimiento, como se ha argumentado antes y según trabajos anteriores, en un cerebro libre de alteraciones, intuitivamente debería esperarse una relación *positiva* entre medidas de reserva y medidas de integridad estructurales del cerebro.

Ahondando en esta controversia de la bibliografía, tanto de datos volumétricos en sustancia gris como en sustancia blanca, los autores de este capítulo propusieron que una explicación alternativa podría ser que algunos de los individuos considerados «normales» en estudios anteriores tuvieran un proceso neurodegenerativo subyacente, concretamente una *enfermedad de Alzheimer preclínica*. En las investigaciones actuales sobre demencia, y particularmente en el caso de la enfermedad de Alzheimer, se enfatiza la necesidad de identificar estadios muy tempranos de demencia o condiciones con riesgo de demencia que, aunque no muestren todavía síntomas claramente objetivables, indiquen la presencia de la enfermedad en el cerebro. La utilización de *biomarcadores* es esencial para este objetivo. Un biomarcador, como su nombre indica, es un marcador biológico, cuantificable o medible que se utiliza como indicador de, en este caso, un proceso biológico patógeno. Uno de los marcadores más tempranos para la enfermedad de Alzheimer es la reducción de la concentración de la proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta_{1-42}$ ) en el líquido cefalorraquídeo, que se produce varios años antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por lo tanto, puede haber ancianos que cognitivamente sean normales y en los que, sin embargo, se esté desarrollando el proceso neuropatológico de la enfermedad de Alzheimer, como se ha comentado en la introducción de este capítulo. Para corroborar esta posibilidad, los autores realizaron un estudio, en el que los valores de  $A\beta_{1-42}$  se obtuvieron del líquido cefalorraquídeo en una muestra de ancianos cognitivamente preservados. Los resultados muestran una interacción clara entre la integridad de la sustancia blanca y los resultados en función del estado del biomarcador  $A\beta_{1-42}$ . Así, mientras que los ancianos sanos presentan la esperada correlación positiva que refleja una estructura de sustancia blanca más preservada, los individuos con niveles de  $A\beta_{1-42}$  reducidos muestran una asociación negativa. De forma similar, en un trabajo posterior (ver Arenaza-Urquijo et al. 2013) demostramos una interacción clara entre

la atrofia cerebral de determinadas regiones críticas para la enfermedad como el hipocampo o la corteza parietal inferior en el mismo sentido, es decir correlaciones negativas entre el volumen o grosor cortical de estas regiones y las estimaciones de reserva sólo en el grupo de personas con valores de  $A\beta_{1-42}$  alterados. Esto sugiere que estas personas están tolerando un proceso neuropatológico más avanzado aun sin presentar síntomas de la enfermedad. Estos dos estudios, por tanto aportan evidencia que las estimaciones de reserva cognitiva se asocian con la capacidad de minimizar el daño cerebral incluso en estos estadios presintomáticos. Véase el recuadro 7-3 para un resumen de las conclusiones de los trabajos sobre el modelo pasivo que emplearon técnicas de neuroimagen.

En contraste con los estudios de envejecimiento sano, los trabajos realizados en pacientes muestran de modo congruente que mayores estimaciones de reserva se asocian con un daño cerebral más avanzado.

En efecto, diversos trabajos confirman las observaciones tempranas de RM volumétrica que indican que, al considerar individuos con demencia en un grado de gravedad clínica similar, niveles más altos de reserva (educación y ocupación) se relacionan con mayor daño cerebral, por ejemplo: Perneczky et al. (2010), examinando medidas de atrofia cerebral; Teipel et al. (2009), utilizando imagen por tensor de difusión, y Querbes et al. (2009), analizando los patrones de grosor cortical. Además, en el trabajo de los autores del capítulo, empleando una metodología similar a la de Teipel et al., se observó que los pacientes con deterioro cognitivo leve presentaban correlaciones negativas con las medidas de reserva cognitiva en áreas características de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo tractos relevantes asociativos, comisurales y límbicos. Las zo-

#### Recuadro 7-3. Conclusiones principales del conjunto de trabajos de investigación del modelo pasivo o reserva cerebral mediante técnicas de neuroimagen

- El impacto de la reserva en los parámetros estructurales cerebrales puede ser regionalmente específico. Aunque existe en la bibliografía un conjunto de estudios que relacionan medidas de reserva con el tamaño global de la cabeza o el cerebro, también existe una especificidad. Un ejemplo es la investigación de Valenzuela et al. [2008], que muestra que la reserva modula el grado de atrofia hipocampal, pero no el cerebro en general. Otro ejemplo es el de los hallazgos en integridad de la sustancia blanca recién comentados.
- En un cerebro normal, incluso envejecido, la ventaja conferida por el hecho de haber estado expuesto a ambientes que contribuyen a aumentar la reserva se traduce en cerebros de mayor volumen o mayor integridad de la sustancia blanca. La observación de correlaciones negativas podría estar indicando casos en que los pacientes con mayores niveles de reserva están tolerando un mayor grado de alteraciones patológicas subyacentes aún sin presentar ningún síntoma; por lo tanto se trataría de casos incipientes de enfermedades neurodegenerativas.

nas afectadas incluían segmentos del cuerpo calloso, el cíngulo, el fascículo longitudinal inferior y superior, y el fascículo inferior frontooccipital. Este hecho refuerza la noción de la especificidad regional cuando se exploran correlatos estructurales cerebrales del constructo de la reserva.

#### Evidencias del modelo activo de la reserva aportadas por estudios de neuroimagen

Las primeras evidencias que apoyan el modelo activo de la reserva empleando neuroimagen funcional provienen de estudios con PET o, incluso, con técnicas como la inhalación de xenón-33 para medir el flujo sanguíneo cerebral o el metabolismo de la glucosa regionales en condición de reposo. Las investigaciones de este tipo, habitualmente realizadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer, indican que las personas con mayores niveles de educación u ocupación presentan un menor flujo sanguíneo en áreas típicas de demencia, particularmente en la región temporoparietal. Sin embargo, los estudios con técnicas de neuroimagen funcional que mejor apoyan al modelo activo de la reserva son probablemente aquellos realizados con PET o RMf, en los que las medidas de actividad cerebral se obtienen mientras los participantes se encuentran realizando tareas cognitivas.

Los trabajos que utilizan técnicas de neuroimagen funcional muestran reorganizaciones de redes cerebrales en función de los índices de reserva cognitiva, que cambian de forma progresiva desde la juventud hasta el envejecimiento o hasta el proceso de la enfermedad de Alzheimer.

Como se verá a continuación, estas reorganizaciones reflejan en general mayor eficacia en la utilización de circuitos cerebrales ante demandas cognitivas en las personas con altos índices de reserva cognitiva, incluidas aquellas con enfermedad de Alzheimer incipiente.

El grupo de Yaakov Stern en la Universidad de Columbia fue pionero en este tipo de estudios. Su paradigma conductual ha incluido el estudio de cómo las diferencias de activación cerebral entre una condición basal con pocas demandas y una condición visual compleja varían en función de las medidas de reserva cognitiva. Estos estudios han identificado circuitos específicos relacionados con la reserva, así como correlaciones negativas entre la expresión de regiones relacionadas con la ejecución de la tarea y las medidas de reserva cognitiva, proporcionando evidencia acerca de la denominada *eficacia funcional* (reserva neural). Las personas con alta reserva cognitiva tienden a mostrar menores activaciones cerebrales al realizar las tareas cognitivas a un mismo nivel conductual, lo que sugiere una mayor eficacia de las redes neuronales para resolver las tareas. Además, la expresión de los circuitos relacionados con la reserva cognitiva puede tener un signo inverso si se trata de personas jóvenes o de edad avanzada. En consecuencia, Stern et al. (2005) observaron un incremento lineal positivo entre la complejidad de la tarea y la expresión de estos circuitos en el primer grupo y una correlación negativa en el grupo de personas de edad avanzada. Estos hallazgos reflejan lo que Stern (2009) ha

denominado *capacidad neural*, evidenciando que un sistema más efectivo (con mayor capacidad, en jóvenes) sigue aumentando su actividad a medida que incrementa la demanda cognitiva, mientras que otro menos capaz (en personas de edad avanzada) colapsa su actividad en un momento en el que la demanda cognitiva supera sus capacidades. Finalmente, existen evidencias que el uso de redes cerebrales funcionales asociadas con las puntuaciones de reserva cognitiva, topográficamente tienden a localizarse más en los lóbulos frontales en personas de edad avanzada que en personas jóvenes. Estos resultados son congruentes con las hipótesis más prevalentes que sitúan en estos lóbulos los cambios de actividad más frecuentemente asociados con compensaciones conductuales.

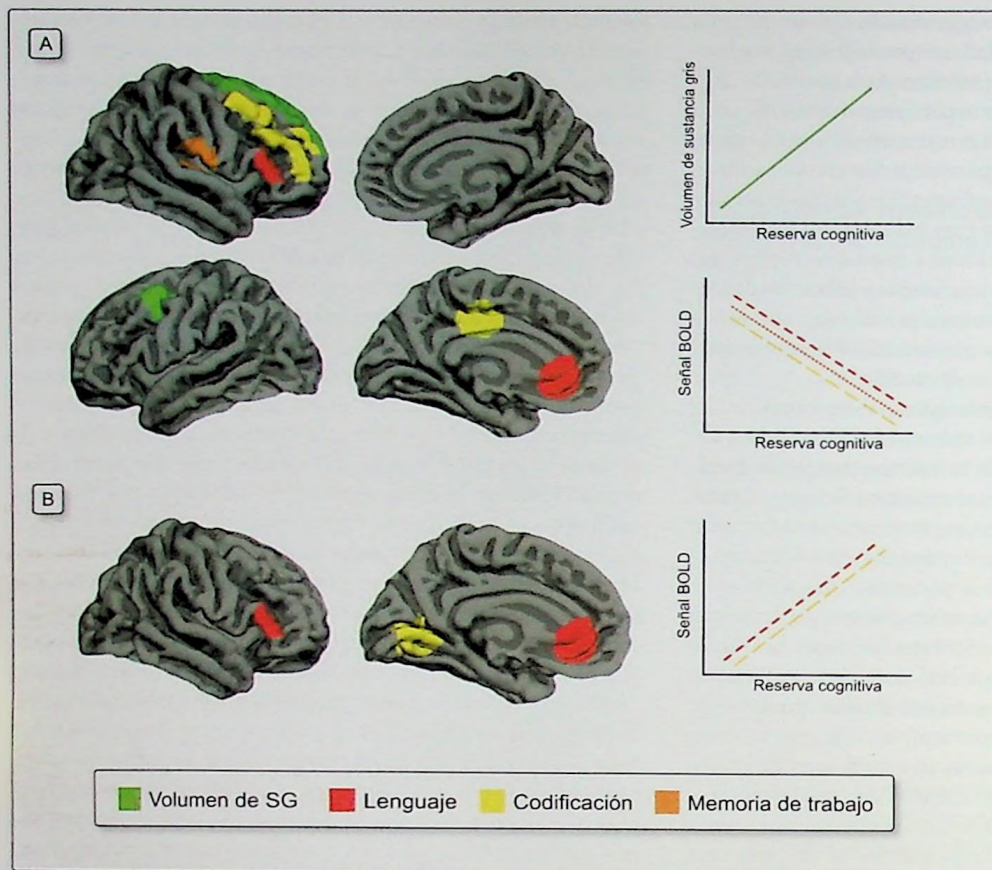
En una serie de estudios coordinados por los firmantes de este capítulo, se planteó avanzar más en el estudio de las características del modelo activo de la reserva empleando técnicas de neuroimagen. Respecto a las investigaciones realizadas con anterioridad, los trabajos del grupo se caracterizaron por: *a)* intentar integrar información funcional y estructural en la población estudiada, *b)* incluir a pacientes que atravesasen desde un envejecimiento sano hasta un proceso de demencia (p. ej., deterioro cognitivo leve, y *c)* estudiar cómo la reserva cognitiva modula la actividad cerebral durante la realización de tareas cognitivas de dominios no estudiados previamente (p. ej., lenguaje y función visuoperceptiva). Algunas de estas funciones pueden estar preservadas en estadios prodrómicos tempranos de demencia. Así, el estudio de estos dominios puede ayudar a comprender o determinar si los cambios relacionados con la reserva están implementados en pacientes antes de que las manifestaciones clínicas ocurran. Para finalizar, debe señalarse que en estudios de activación funcional, las regiones cerebrales influidas por la reserva a través de distintas poblaciones implican a áreas que, en la bibliografía previa, se han asociado directa o indirectamente al procesamiento de tipos específicos de tareas cognitivas. Por otra parte, se ha propuesto que la reserva puede afectar las tareas cognitivas a través de un mecanismo común. Uno de los objetivos principales de los trabajos investigación del grupo fue presentar más evidencia para la existencia de un mecanismo específico de la implementación de la reserva.

A modo de síntesis, los diferentes estudios realizados por el grupo sugieren que, en el envejecimiento sano, puntuaciones más altas de reserva cognitiva se relacionan con volúmenes cerebrales regionales y globales más preservados y un reclutamiento de redes más reducido, pero más efectivo, durante las demandas cognitivas. En el primero de estos estudios, de Solé-Padullés et al. (2009), se puso de manifiesto que los ancianos sanos que puntuaban más alto en el cuestionario de reserva cognitiva se caracterizaban por tener mayores volúmenes cerebrales (se efectuaron correcciones por edad, género y volumen intracraneal). Lo interesante fue observar que esta variación estructural coexistía con asociaciones negativas entre la reserva cognitiva y la actividad cerebral medida mediante RMf (en los lóbulos frontales de forma bilateral, el cerebelo, la corteza temporal derecha y el tálamo izquierdo) durante una tarea de codificación de información visual (Fig. 7-4 A). Estos resultados se reprodujeron en un trabajo en el que se halló que mayores puntuaciones de reserva cognitiva se correspondían con mayores volúmenes de sustancia gris en

áreas frontales y parietales. A nivel funcional en este último estudio se utilizó la RMf con una tarea de memoria de trabajo (*n-back*). Cuando la actividad cerebral se relacionó con la variable de reserva cognitiva, se observó una actividad reducida en aquellos individuos con altas puntuaciones de reserva cognitiva, en la red neuronal implicada en la memoria de trabajo (Fig. 7-4 A). Finalmente, utilizando una herramienta que permite ajustar vóxel a vóxel los efectos de la atrofia cerebral (*biological parametric mapping*, BPM), se observó que los resultados no se mantenían. En consecuencia, puede deducirse que las características anatómicas subyacentes a las áreas que presentan mayor eficiencia funcional son directamente relevantes para que esta propiedad funcional exista. Posteriormente, al estudiar la función del lenguaje en una muestra independiente (utilizando una tarea de comprensión lingüística), se observó una actividad reducida a medida que aumentaban las estimaciones de reserva cognitiva en ancianos sanos. La tarea era pasiva, en aras de investigar un dominio cognitivo no afectado en pacientes, y consistía en la escucha de narrativas habladas, neutrales (sin contenidos emocionales), sobre hechos de la vida diaria. En este estudio también se analizaron las áreas de desactivación, centrándose en aquellas que constituyen el circuito de activación (CAD) (v. capítulo 5) por defecto.

El CAD incluye regiones funcionalmente conectadas, sobre todo regiones prefrontales dorsales y ventromediales, la corteza posteromedial (cingulado posterior, *precuneus* y corteza retrosplenial) y áreas inferiores parietales. Este sistema está más activo durante tareas pasivas (p. ej., fijación pasiva, reposo) respecto a la realización de tareas dirigidas a objetivos. Además, muestra una disfunción en estadios tempranos de la enfermedad de Alzheimer y, en menor medida en el envejecimiento. Así, en estos trabajos, el grupo de autores de este capítulo observó evidencias de que la reserva cognitiva modula no sólo las activaciones relacionadas con la tarea, sino también las desactivaciones del CAD, ya que los ancianos sanos con puntuaciones más altas de reserva cognitiva mostraban menores desactivaciones de esta red. El grado de desactivación de este circuito refleja el esfuerzo cognitivo; por lo tanto, este patrón de decremento en la actividad de este circuito en aquellos individuos que muestran más altas puntuaciones de reserva cognitiva sugiere recursos más eficientes, además de un procesamiento más automático o efectivo.

En el caso de pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer, como se ha mencionado antes, los trabajos del grupo de autores de este capítulo muestran correlaciones negativas entre las características anatómicas cerebrales y la reserva cognitiva, mientras que en el aspecto funcional la reserva cognitiva está relacionada con una expresión mayor de las redes funcionales durante las demandas cognitivas. Éste fue el caso de la primera investigación del grupo, que incluía una tarea de codificación visual, en la que en la RMf de pacientes con enfermedad de Alzheimer se observaron activaciones positivas, relacionadas con las medidas de reserva cognitiva, en la circunvolución lingual y en el cingulado anterior (Fig. 7-4 B). Otros análisis revelaron regiones de interacción en la circunvolución temporal superior y en el lóbulo parietal, en las que la relación entre las medidas de la reserva cognitiva y la actividad cerebral eran más negativas para los individuos sanos que para pacientes



con enfermedad de Alzheimer. En resumen, en estos trabajos los autores observaron mayores activaciones cerebrales ante tareas cognitivas en pacientes con altas estimaciones de reserva cognitiva. Dado que estos pacientes también presentaban mayores índices de atrofia cerebral, los resultados sugieren que altos índices de reserva cognitiva se asocian con mayor capacidad de sobreexpresar determinados circuitos para compensar a nivel cognitivo un grado avanzado de daño cerebral.

Finalmente, en un estudio posterior se utilizó una adaptación de una prueba visuoperceptiva y se incluyeron pacientes con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico puro (se verificó que todos los pacientes incluidos realizaran la tarea dentro de la normalidad). En este caso el estudio de neuroimagen fue multimodal, integrando información RMf, imagen por tensor de difusión y medidas volumétricas de sustancia gris. El primer análisis incluía información funcional con un análisis de componentes independientes para describir la red funcional de la tarea, que covariaba positivamente con el procesamiento de los estímulos visuales complejos y negativamente con el CAD. Los resultados de la RMf sirvieron de base para definir el circuito anatómico del subyacente, del cual se extrajo el volumen de sustancia gris (de las regiones activadas y desactivadas). Además, se estimó la integridad de la sustancia blanca de las fibras que conectaban las regiones corticales. En cuanto a la reserva cognitiva, de acuerdo con los hallazgos previos, se observó que los casos de deterioro cognitivo leve con niveles más altos de re-

serva cognitiva mostraban mayor atrofia en las áreas de sustancia gris cortical de este circuito y una integridad reducida en las fibras que conectaban estas regiones. En resumen, y de forma complementaria a estudios anteriores, este trabajo indica que en estadios prodrómicos de demencia una mayor estimación de reserva cognitiva permite tolerar un mayor daño en un circuito de procesamiento visual complejo. Aun así, el cerebro de estas personas puede compensar o contrarrestar este daño mediante sobreactivaciones funcionales de dicho circuito, que dan por resultado niveles de rendimiento comparables a los de personas con bajos niveles de reserva y una anatomía más preservada.

## ■ RESUMEN Y DIRECCIONES FUTURAS

Las propuestas teóricas realizadas a partir de observaciones clínicas o epidemiológicas iniciadas en la década de 1990 mediante la introducción del concepto de reserva cognitiva o cerebral, han permitido catalizar un conjunto de evidencias posteriores que indica claramente que este constructo psicológico tiene una repercusión real en cuanto a variable moduladora de la manifestación de los cambios cerebrales subyacentes al proceso de envejecimiento o a la enfermedad. En este último caso, la enfermedad de Alzheimer ha sido el modelo más claramente estudiado, aunque existen trabajos no comentados en este capítulo acerca de otros trastornos, como la vasculopatía cerebral, la enfermedad de Parkinson, los traumatismos craneoencefálicos, la esclerosis múltiple y la esqui-

zofrenia, entre otros. En todos estos casos, se ha tendido a corroborar el argumento principal de la teoría de la reserva cognitiva o cerebral, es decir, aquellos pacientes con mayores estimaciones de reserva pueden tolerar un mayor daño en sus cerebros, minimizando el impacto de la enfermedad en las manifestaciones clínicas. Cuando se tienen en cuenta enfermedades neurodegenerativas que pueden situarse en una fase preclínica, esto tiene unas implicaciones prácticas claras, puesto que si se logra atenuar y retrasar la manifestación sintomática, ello debería redundar en una mejor calidad de vida para el paciente. Debido a la importancia de esta última observación, futuras investigaciones deberían dirigirse a consensuar de forma más clara qué tipo de actividades y con qué características concretas (intensidad, duración en el tiempo, momento de exposición a la actividad) se relacionan con este mecanismo protector y cuáles son sus límites o interacciones con factores biológicos en el contexto de personas con factores de riesgo de deterioro cognitivo (p. ej., portadores del alelo  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína E, biomarcadores positivos para una enfermedad, etc.).

Conceptualmente, un aspecto clave que la investigación en reserva cognitiva y cerebral ha revelado de forma clara es que la reserva, más que una capacidad estática, es una capacidad dinámica del cerebro que se mantiene durante toda la vida. Por ello, probablemente la reserva –tanto en sus acepciones del modelo activo como en las del modelo pasivo– tenga mucho que ver desde el punto de vista fisiológico con el concepto de plasticidad cerebral. La plasticidad cerebral es una propiedad intrínseca del sistema nervioso y, aunque la edad limita esta capacidad por cambios plásticos, se mantiene a lo largo de la vida. Así, una posible aproximación conceptual es considerar la reserva como un *índice de plasticidad* (v. cap. 6). Desde esta perspectiva, la exposición durante la vida a ambientes que contribuyen a aumentar la reserva interactuaría con las predisposiciones del genotipo, y conferiría a individuos particulares un potencial de plasticidad cerebral determinado. Como se ha visto a través de los estudios epidemiológicos y de neuroimagen, en general parece que las variables de reserva como la educación y la ocupación, entre otras, acentúan la probabilidad de que se manifieste una *plasticidad adaptativa o positiva* en individuos sanos. No obstante, si es cierto que –como formula Stern– los pacientes con alta reserva presentan un deterioro cognitivo más acelerado superado un determinado umbral de afectación clínica y cerebral, debería investigarse si en el contexto de un cerebro enfermo, la reserva podría también acelerar procesos de *plasticidad maladaptativos*.

Los trabajos de neuroimagen han contribuido de forma muy destacada a confirmar la predicción principal de la teoría de la reserva cerebral o cognitiva, mostrando que en individuos sanos mayores estimaciones corresponden con cerebros más preservados estructuralmente y más eficientes funcionalmente. En el caso de la enfermedad, y de forma importante, también han ayudado a entender cómo los pacientes con altos niveles de reserva cognitiva, a pesar de presentar un proceso neuropatológico más avanzado, pueden mostrar una compensación funcionalmente y presentar síntomas clínicos atenuados.

Parece que un mecanismo común lo constituyan las sobreactivaciones de circuitos cerebrales que, pese a estar morfológicamente más dañados, conservarían una mayor potencialidad funcional. Es posible que esto sea así porque durante las etapas de mayor exposición a ambientes de tipo educacional, ocupacional o actividades físicas y sociales, estos circuitos maduraron de forma óptima. En esta dirección, otra línea de investigación en el futuro probablemente deba ir dirigida a determinar si la exposición a este tipo de ambientes tiene el mismo impacto (en cuanto a la capacidad de resistencia del cerebro cuando éste esté envejecido) si ha tenido lugar principalmente en edades de maduración cerebral (infancia-adolescencia) o si se realiza de forma prioritaria en edades posteriores (adultez o incluso más adelante).

Otra aportación interesante de los datos de neuroimagen, particularmente en estudios de neuroimagen funcional, es el relativo consenso que existe con respecto a una cierta convergencia entre las medidas de reserva y la actividad de los lóbulos frontales. Stern ha sugerido que la reserva estaría relacionada con un mecanismo cognitivo fundamental, probablemente implicado en la capacidad ejecutiva, o el control cognitivo. Como es sabido, la corteza prefrontal dorsolateral subyace de forma importante a este tipo de procesos y representa la principal región cerebral con capacidad de evocar mecanismos compensatorios funcionales en el envejecimiento. Por otro lado, existen trabajos que indican posibles especificidades en la implementación neurofuncional de la reserva en función del tipo de tarea cognitiva que se esté investigando. Futuros trabajos, que probablemente empleen técnicas de conectividad funcional, deberían ayudar a comprender mejor si mayores estimaciones de reserva se traducen en un sistema ejecutivo que habilite de forma más eficiente el funcionamiento de regiones específicas en un proceso de tipo *top-down* (v. capítulos 10 y 15) y cómo esto se modula en función del grado de daño estructural en pacientes con distintas enfermedades.

## ■ BIBLIOGRAFÍA

### Artículos originales

- Alexander GE, Furey ML, Grady CL et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 1997;154:165-72.
- Anchisi D, Borroni B, Franceschi M et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005;62:1728-33.
- Arenaza-Urquijo EM, Bosech B, Sala-Llloch R et al. Specific anatomic association between white matter integrity and cognitive reserve in normal and cognitively impaired elders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:33-42.
- Arenaza-Urquijo EM, Molinuevo JL, Sala-Llloch R, et al. Cognitive reserve proxies relate to gray matter loss in cognitively healthy elders with abnormal cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  levels. *Journal of Alzheimer's Disease* (en prensa).
- Artero S, Tiemeier H, Prins ND et al. Neuroanatomical localization and clinical correlates of white matter lesions in the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1304-8.

- Bartrés-Faz D, Arenaza-Urquijo EM. Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *BrainTopogr* 2011;24:340-57.
- Bartrés-Faz D, Serra-Grabulosa JM, Sun FT et al. Functional connectivity of the hippocampus in elderly with mild memory dysfunction carrying the APOE epsilon4 allele. *Neurobiol Aging* 2008;29:1644-53.
- Bartrés-Faz D, Solé-Padullés C, Junqué C et al. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol Psychol* 2009;80:256-9.
- Bosch B, Bartrés-Faz D, Rami L et al. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 2010;46:451-61.
- Brehmer Y, Li SC, Straube B, Stoll G et al. Comparing memory skill maintenance across the life span: preservation in adults, increase in children. *Psychol Aging* 2008;23:227-38.
- Christensen H, Batterham PJ, Mackinnon AJ et al. Education, atrophy, and cognitive change in an epidemiological sample in early old age. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:218-26.
- Coffey CE, Saxton JA, Ratcliff G et al. Relation of education to brain size in normal aging: implications for the reserve hypothesis. *Neurology* 1999;53:189-96.
- Colcombe SJ, Erickson KI, Scaif PE et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1166-70.
- Colcombe SJ, Kramer AF, McAuley E et al. Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: recent findings and future directions. *J Mol Neurosci* 2004;24:9-14.
- Daffner KR, Ryan KK, William DM et al. Age related differences in novelty and target processing among cognitively high performing adults. *Neurobiol Aging* 2005;26:1123-295.
- Davis SW, Denis NA, Daselaar SM et al. Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex* 2008;18:1201-9.
- Dik MG, Deeg DJ, Visser M, Jonker C. Early life physical activity and cognition at old age. *Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:643-53.
- Driscoll I, Renick SM, Troncoso JC et al. Impact of Alzheimer's pathology on cognitive trajectories in nondemented elderly. *Ann Neurol* 2006;60:688-95.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-27.
- Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology* 2003;60:831-6.
- Fernández-Espejo D, Junqué C, Vendrell P et al. Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury. *Brain Inj* 2008;22:882-90.
- Gates N, Valenzuela M. Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12: 20-7.
- Grady CL. Age-related differences in face processing: a meta-analysis of three functional neuroimaging experiments. *Can J Exp Psychol* 2002;56:208-20.
- Grady CL, McIntosh AR, Craik FI. Task-related activity in prefrontal cortex and its relation to recognition memory performance in young and old adults. *Neuropsychologia* 2005;43:1466-81.
- Gurland BJ, Wilder D, Cross P et al. Relative rates of dementia by multiple case definitions, over two prevalence periods, in three cultural groups. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995;3:6-20.
- Gutchess AH, Welsh RC, Hedden T et al. Aging and the neural correlates of successful picture encoding: frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. *J Cogn Neurosci* 2005;17:84-96.
- Habeck C, Hilton HJ, Zarahn E et al. Relation of cognitive reserve and task performance to expression of regional covariance networks in an event-related fMRI study of nonverbal memory. *Neuroimage* 2003;20:1723-33.
- Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S et al. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007;64:1749-54.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-28.
- Jones RN, Manly J, Glymour MM et al. Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17:1-9.
- Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:65-73.
- Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:13-20.
- Katzman R, Terry R, DeTeresa R et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol* 1988;23:138-44.
- Kempermann G. The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends Neurosci* 2008;31:163-9.
- Kidron D, Black SE, Stanchev P et al. Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease. Topographic markers and the effects of sex and education. *Neurology* 1997;49:1504-12.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
- Lazarov O, Robinson J, Tang YP et al. Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 2005;120:701-13.
- Logan JM, Sanders AL, Snyder AZ et al. Under-recruitment and non-selective recruitment: dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron* 2002;33:827-40.
- Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M et al. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:14504-9.
- Manly JJ, Schupf N, Tang MX, Stern Y. Cognitive decline and literacy among ethnically diverse elders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:213-7.
- Medina DA, Gaviria M. Diffusion tensor imaging investigations in Alzheimer's disease: the resurgence of white matter compromise in the cortical dysfunction of the aging brain. *Brain* 2008;4:737-42.
- Middleton LE, Mitnitski A, Fallah N et al. Changes in cognition and mortality in relation to exercise in late life: a population based study. *PLoS One* 2008;3:e3124.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85-94.
- Morcom AM, Good CD, Frackowiak RS, Rugg MD. Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. *Brain* 2003;126:213-29.
- Mortel KF, Meyer JS, Herod B, Thornby J. Education and occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia* 1995;6:55-62.
- Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Head circumference education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:671-9.
- Nebes RD, Meltzer CC, Whyte EM et al. The relation of white matter hyperintensities to cognitive performance in the normal old: education matters. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2006;13:326-40.
- Pengas G, Hodges JR, Watson P, Nestor PJ. Focal posterior cingulate atrophy in incipient Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2010; 31:25-33.

- Perls T. Dementia-free centenarians. *Exp Gerontol* 2004;39:1587-93.
- Perneczky R, Häussermann P, Drzezga A et al. Fluoro-deoxy- glucose positron emission tomography correlates of impaired activities of daily living in dementia with Lewy bodies: implications cognitive reserve. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:188-95.
- Perneczky R, Wagenpfeil S, Lunetta KL, et al. MIRAGE Study Group. Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology* 2010 Jul 13;75(2):137-42.
- Persson J, Lustig C, Nelson JK, Reuter-Lorenz PA. Age differences in deactivation: a link to cognitive control? *J Cogn Neurosci* 2007;19:1021-32.
- Petrella JR, Prince SE, Wang L et al. Prognostic value of posteromedial cortex deactivation in mild cognitive impairment. *PLoS One* 2007;2:e1104.
- Querbes O, Aubry F, Pariente J et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain* 2009;132:2036-47.
- Rami L, Serradell M, Bosch B et al. Perception Digital Test (PDT) for the assessment of incipient visual disorder in initial Alzheimer's disease. *Neurologia* 2007;22:342-7.
- Raz N, Gunning-Dixon F, Head D et al. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging* 2004;25:377-96.
- Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex* 2005;15:1676-89.
- Raz N, Rodrigue KM, Acker JD. Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behav Neurosci* 2003;117:1169-80.
- Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Acker JD. Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology* 2007;21:149-57.
- Rolstad S, Nordlund A, Eckerstrom C et al. High education may offer protection against tauopathy in patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2010;21:221-8.
- Rovio S, Kareholt I, Helkala EL et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4:705-11.
- Rovio S, Spulber G, Nieminen LJ et al. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiol Aging* 2010;31:1927-36.
- Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist* 1997;37:433-40.
- Sala-Llonch R, Bosch B, Arenaza-Urquijo EM et al. Greater default-mode network abnormalities compared to high order visual processing systems in amnesic mild cognitive impairment: an integrated multi-modal MRI study. *J Alzheimers Dis* 2010;22:523-39.
- Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 2004;14:721-30.
- Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993;7:273-95 21.
- Satz P, Cole MA, Hardy DJ, Rasseovsky Y. Brain and cognitive reserve: mediator (s) and construct validity, a critique. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010;33:121-30.
- Satz P, Morgenstern H, Miller EN et al. Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:503-11.
- Seahill RI, Schott JM, Stevens JM. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4701-7.
- Scarmeas N, Habeck C, Anderson KE et al. Altered PET functional brain responses in cognitively intact elderly persons at risk for Alzheimer disease (carriers of the epsilon4 allele). *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:596-605.
- Scarmeas N, Levy G, Tang MX et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2236-42.
- Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology* 2007;69:1084-93.
- Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009;302:627-37.
- Scarmeas N, Stern Y, Tang MX et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59:912-21.
- Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE et al. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *Brain* 2003;126:1215-27.
- Schofield PW, Mosesson RE, Stern Y, Mayeux R. The age at onset of Alzheimer's disease and an intracranial area measurement: a relationship. *Arch Neurol* 1995;52:95-8.
- Shiwinski M, Buschke H. Cross-sectional and longitudinal relationships among age, cognition, and processing speed. *Psychol Aging* 1999;14:18-33.
- Snowdon DA. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med* 2003;139:450-4.
- Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1114-24.
- Springer MV, McIntosh AR, Winocur G, Grady CL. The relation between brain activity during memory task and years of education in young and older adults. *Neuropsychology* 2005;19:181-92.
- Staff RT, Murray AD, Deary IJ, Whalley LJ. What provides cerebral reserve? *Brain* 2004;127:1191-9.
- Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999;53:1942-7.
- Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:1005-10.
- Stern Y, Habeck C, Moeller J et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex* 2005;15:394-402.
- Stern Y, Tang MX, Denaro J, Mayeux R. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Ann Neurol* 1995;37:590-5.
- Stern Y, Zarahn E, Hilton HJ et al. Exploring the neural basis of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:691-701.
- Sumowski JF, Wylie GR, Deluca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain* 2010;133:362-72.
- Sunderland T, Linker G, Mirza N et al. Decreased beta-amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003;298:2094-103.
- Swan GE, Carmelli D. Curiosity and mortality in aging adults: a 5-years follow-up of the Western Collaborative Group Study. *Psychol Aging* 1996;11:449-53.
- Teipel SJ, Meindl T, Wagner M et al. White matter microstructure in relation to education in aging and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009;17:571-83.
- Tisserand DJ, Bosma H, Van Boxtel MPJ, Jolles J. Head size and cognitive ability in nondemented elders are related. *Neurology* 2001;56:969-971.
- Valenzuela MJ, Breakspear M, Sachdev P. Complex mental activity and the aging brain: cellular and cortical network mechanisms. *Brain Res Rev* 2007;56:198-213.
- Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006;36:441-54.
- Valenzuela MJ, Sachdev P, Wen W et al. Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. *PLoS One* 2008;3:e2598.

- Vance DE, Roberson AJ, McGuinness TM, Fazeli PL. How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2010;23:1-8.
- Wang HX, Karp A, Herlitz A et al. Personality and lifestyle in relation to dementia incidence. *Neurology* 2009;72:253-9.
- Wang L, Larson EB, Bowen JD van Belle G. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med* 2006;116:1115-20.
- Weuve J, Kang JH, Manson JE et al. Physical activity, including walking and cognitive function in older women. *JAMA* 2004;292:1454-61.
- White L, Katzman R, Losonczy K et al. Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiologic studies of the elderly. *J Clin Epidemiol* 1994;47:363-74.
- Willerman L, Schultz, Rutledge JN, Bigler ED. In vivo brain size and intelligence. *Intelligence* 1991;15:223-8.
- Wilson RS, Evans DA, Bienias JL et al. Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;61:1479-85.
- Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:742-8.
- Revisiones**
- Anstey K, Christensen H. Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review. *Gerontology* 2000;46:163-77.
- Bartrés-Faz D, Arenaza-Urquijo EM. Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain Topogr* 2011;24:340-57.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci* 2008;1124-38.
- Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging* 2002;17:85-100.
- Fazekas F, Ropele S, Enzinger C et al. MTI of white matter hyperintensities. *Brain* 2005;128:2926-32.
- Ince P. Dementia with Lewy bodies. Review. *Adv Exp Med Biol* 2001;487:135-45.
- Kramer AF, Bherer L, Colcombe SJ et al. Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:M940-57.
- Lehtovirta M, Laakso MP, Frisoni GB, Soininen H. How does the apolipoprotein E genotype modulate the brain in aging and in Alzheimer's disease? A review of neuroimaging studies. *Neurobiol Aging* 2000;21:293-300.
- Mercado E 3rd. Neural and cognitive plasticity: from maps to minds. *Psychol Bull* 2008;134:109-37.
- Milgram NW, Siwak-Tapp CT, Araujo J, Head E. Neuroprotective effects of cognitive enrichment. *Ageing Res Rev* 2006;5:354-69.
- Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM et al. Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr* 2004;7:959-63.
- Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:377-401.
- Raz N, Rodrigue M. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:730-48.
- Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47:2015-28.
- Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging in normal aging and neuropsychiatric disorders. *Eur J Radiol* 2003;45:244-55.
- Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev* 2004;3:369-82.
- Libros**
- Bartrés-Faz D, Redolar-Ripoll D, eds. Bases genéticas de la conducta. Barcelona: UOC, 2008.
- Christensen H, Anstey KJ, Leach LS, Mackinnon AJ. Intelligence, education, and the brain reserve hypothesis. En: Craik FIM, Salt-house TA, eds. The handbook of aging and cognition, 3ª ed. New York: Psychology Press, 2008.
- Stern Y, ed. Cognitive reserve: theory and applications (Studies on neuropsychology, neurology and cognition). Philadelphia: Taylor & Francis, 2007.
- Valenzuela MJ. Maintain your Brain. Sidney: ABC Books, 2011.