



REVISIÓN

Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura

Unai Díaz-Orueta*, Cristina Buiza-Bueno y Javier Yanguas-Lezaun

Departamento de I+D, Fundación Instituto Gerontológico Matia (INGEMA), San Sebastián, Guipúzcoa, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de junio de 2009

Aceptado el 21 de diciembre de 2009

On-line el 18 de febrero de 2010

Palabras clave:

Ancianos

Enfermedad de Alzheimer

Manifestaciones Neuroconductuales

Variables Intermedias

Rehabilitación

R E S U M E N

En esta revisión, pretendemos exponer los últimos años de investigación sobre los mecanismos que posibilitan que, ante la misma cantidad de neuropatología subyacente, unas personas lleguen a manifestar síntomas clínicos de demencia mientras que otras se muestren cognitivamente intactas. Esta revisión describe los mecanismos que han sido abordados desde la hipótesis de la reserva cognitiva.

Exponemos qué modelos explicativos se han desarrollado para defender la hipótesis de la reserva cognitiva, que variables pueden estar asociadas con ella, cómo se manifiesta en términos neuropatológicos, y las limitaciones metodológicas de la investigación realizada hasta la fecha.

Destacamos como algunas variables asociadas a la reserva cognitiva han ido adquiriendo mayor peso en los últimos años (complejidad laboral, alfabetización, bilingüismo, estimulación cognitiva, etc.), y otras han ido perdiendo peso (volumen cerebral). Asimismo, señalamos la necesidad de estudios longitudinales que aclaren la direccionalidad causal entre diferentes variables y la reserva cognitiva.

© 2009 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cognitive reserve: Evidence, limitations and future research lines

A B S T R A C T

This review presents recent research on the mechanisms that cause some individuals with a certain degree of underlying neuropathology to show clinical symptoms of dementia, while others, with the same degree of neuropathology, appear cognitively intact. The mechanisms that explain the cognitive reserve hypothesis are also discussed.

We describe the explanatory models that have been developed to defend the cognitive reserve hypothesis, the variables that may be associated with this phenomenon, how cognitive reserve manifests in neuropathological terms, and the methodological limitations of the research developed so far.

We highlight how some variables associated with cognitive reserve have progressively acquired greater influence in recent years (work complexity, literacy, bilingualism, cognitive stimulation, etc.), while others have progressively been shown to be less important (brain volume). Likewise, we address the need for longitudinal studies that would clarify the causal directionality between the distinct variables and cognitive reserve.

© 2009 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Elderly

Alzheimer's Disease

Neurobehavioral manifestations

Intermediate variables

Rehabilitation

Introducción

La *reserva cognitiva* ha sido descrita por algunos autores como la capacidad del cerebro para tolerar mejor los efectos de la patología asociada a la demencia, es decir, para soportar mayor cantidad de neuropatología antes de llegar al umbral donde la sintomatología clínica comienza a manifestarse¹. Esta habilidad se cree que está desarrollada como resultado, o bien de una capacidad innata, o bien de los efectos de las experiencias vividas, tales como la educación o la ocupación laboral^{2,3}.

El interés creciente por la reserva cognitiva se justifica porque, de confirmarse una mayor evidencia a favor de este mecanismo,

podría llegar a constituir un factor protector frente a la manifestación clínica de la enfermedad de Alzheimer (EA)⁴. Yaakov Stern⁵, uno de los mayores defensores en la comunidad científica internacional de la investigación a favor de este tema, hipotetiza que, con un nivel similar de patología cerebral, se espera que aquellos con mayor reserva cognitiva muestren menos deterioro cognitivo⁶ y que, entre sujetos con estatus cognitivo similar, aquellos con más reserva cognitiva tengan o sean más capaces de tolerar grados más elevados de patología. En opinión de Stern, una mayor reserva cognitiva se manifestaría en un uso más eficaz de redes cerebrales o estrategias cognitivas alternativas^{4,7,8}, lo cual permitiría un rendimiento eficiente durante más tiempo en caso de existencia de patología cerebral.

Estudios neuropatológicos post mórtem, como el estudio de las monjas⁹, han llevado a sugerir que los individuos con un nivel educativo bajo y una circunferencia craneal pequeña tienen 4

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: unai.diaz@ingema.es, undiaz@gmail.com (U. Díaz-Orueta).

veces más posibilidades de mostrar síntomas clínicos de demencia. Tanto este como otros estudios que iremos recogiendo a lo largo de la presente revisión han llevado a los investigadores a tratar de dilucidar qué mecanismos neuronales y/o cognitivos podrían hacer posible que, ante la misma cantidad de neuropatología subyacente, unas personas lleguen a desarrollar una demencia tipo Alzheimer, mientras que otras pueden pasar más tiempo o incluso llegar a fallecer sin manifestar sintomatología alguna de demencia⁴.

Desde este punto de partida, el objetivo de la presente revisión será tratar de dar respuesta a diversas cuestiones^{2,10}, tales como 1) qué modelos explicativos se han desarrollado para defender la hipótesis de la reserva cognitiva; 2) qué variables median y/o pueden representar a la reserva cognitiva; 3) cómo se manifiesta la reserva cognitiva en términos neuropatológicos y 4) cuáles son las limitaciones de la investigación realizada hasta la fecha sobre reserva cognitiva.

Modelos explicativos del concepto de reserva cognitiva

Los modelos explicativos principales recogidos en la investigación han acostumbrado a dividirse entre 1) aquellos que hablan de un distinto grado de reserva previa a la hora de afrontar la enfermedad neurodegenerativa (modelos pasivos o de reserva previa), y 2) aquellos que postulan que, en el momento de comenzar a sufrir daño neuronal, el cerebro trata de compensar dicho daño haciendo uso de otros circuitos neuronales (que podríamos denominar modelos activos o de compensación posterior al daño). Ambos enfoques no son excluyentes, sino que se complementan a la hora de arrojar luz sobre la complejidad del fenómeno de la reserva cognitiva.

Uno de los modelos teóricos más reconocidos en el intento de explicar los mecanismos subyacentes a la reserva, y que podríamos decir que aglutina ambos enfoques (pasivo y activo), es el modelo del umbral descrito por Stern^{5,11}. Este modelo sostiene que, cuando la patología asociada a la EA se vuelve muy grave, ya no hay sustrato para que la reserva cognitiva actúe como factor preventivo de la manifestación clínica de la enfermedad y, entonces, los déficits en forma de sintomatología clínica de la demencia hacen su aparición^{4,5,11}.

Sobre si el mecanismo para que este umbral no se vea superado es una cuestión de capacidad (reserva), de reorganización (compensación), o ambas, la discusión es extensa¹⁰⁻¹⁵. Desde el enfoque de capacidad, la reserva cognitiva puede ser una función de la eficacia diferencial o de la capacidad de las redes preexistentes que permiten que alguien continúe funcionando tras un daño cerebral¹⁶. Por su parte, hablar de reserva cognitiva por compensación implicaría que el deterioro patológico de las redes cerebrales preexistentes se compense por medio de la adquisición de estrategias alternativas o redes neuronales alternativas, puestas en marcha para compensar el declive de las estrategias o redes utilizadas de forma habitual¹⁶. El resultado no implicaría mayor rendimiento, sino compensar un rendimiento que de otro modo se vería disminuido. A este modelo se contraponen la hipótesis de *hemispheric asymmetry reduction in older adults* (HAROLD, 'reducción de la asimetría hemisférica en las personas mayores'), descrita por Cabeza¹⁷, que sí considera que compensación significa mejor rendimiento, en tanto que los ancianos con un alto rendimiento mostrarán una activación compensatoria adicional de las áreas contralaterales homólogas de aquellas típicamente activadas en los adultos más jóvenes, activación compensatoria que no mostrarán aquellos ancianos con un funcionamiento más pobre.

Por su parte, en un estudio posterior, Grady¹⁸ habla del concepto de *hiperrecrutamiento* para referirse al aumento de

activación, solo en ancianos, del cortex prefrontal ventral o dorsal (durante las tareas de memoria), así como de regiones frontales y parietales durante tareas que implican control cognitivo (tales como la atención). No obstante, destaca que no todos los incrementos asociados a la edad pueden ser interpretados como compensatorios, y algunos pueden incluso ser indicativos de una ineficiencia neural. Es decir, parte de esta actividad prefrontal aumentada en los ancianos puede reflejar una mayor necesidad o uso de las funciones ejecutivas para tener un rendimiento similar al de adultos jóvenes en una misma tarea con baja demanda. Además, el hecho de que los mayores recluten una región cerebral que no está activa en adultos más jóvenes, a igualdad de rendimiento, no descarta que lo que se dé realmente sea un reclutamiento no selectivo o indiferenciado en ancianos que no tendría nada de compensatorio. Por lo tanto, la investigación debe precisar más si lo que hay es una diferencia de áreas activadas debidas a un efecto compensatorio o una mera diferencia de activación asociada al envejecimiento.

Factores asociados a la reserva cognitiva

Factores genéticos

De acuerdo con Lee⁸, apoyar la hipótesis de que hay una contribución genética a la reserva cognitiva en humanos requiere demostrar: 1) que la función cognitiva es altamente heredable, y 2) que existe una expresión genética diferencial que influye sobre el funcionamiento cognitivo. Este autor señala que los intentos por demostrar cualquiera de ambas afirmaciones se hallan en sus inicios. Por ello, a día de hoy, no hay estudios que, por ejemplo, analicen directamente la asociación entre el *ApoE ε4* y la reserva cognitiva. Lee⁸ señala que sería de gran ayuda estudiar la relación entre biomarcadores y variables que se asume que representan de forma operativa a la reserva cognitiva, como son el rendimiento de la memoria o del lenguaje.

Siguiendo esta propuesta, varios estudios^{8,19} de modelos con animales describen cómo la inhibición del gen de la proteína fosfatasa 1 (PP1) reduce el tiempo requerido para el aprendizaje y enlentece la pérdida de memoria, siendo el efecto de esta proteína más pronunciado en ratones ancianos. Por otra parte, en estudios con humanos se han identificado 3 loci del cromosoma 4 que podrían contribuir a la capacidad cognitiva general⁸, y se ha observado una asociación entre el alelo *ApoE ε2* y un mejor rendimiento en los test de aprendizaje y memoria.

Finalmente, dentro de lo conocida que resulta la asociación entre *ApoE ε4* y demencia, se ha sugerido que dicha asociación proviene de un efecto relativamente selectivo del *ApoE ε4*, que produciría un deterioro tres veces mayor sobre la memoria episódica en comparación con el resto de funciones cognitivas, de acuerdo con un estudio longitudinal de 6 años de duración²⁰.

Volumen craneal

La idea de que un mayor volumen cerebral está relacionado con una mayor reserva cerebral y cognitiva no ha recibido un apoyo consistente. Mientras que algunos estudios no hallan diferencias entre los enfermos de Alzheimer y los controles²¹, otros autores concluyen que el volumen cerebral constituye un factor protector frente a la demencia^{9,22}. Mortimer et al⁹ revisaron los datos de un subgrupo de participantes del estudio de las monjas, cuyo funcionamiento cognitivo había sido evaluado cada año hasta su fallecimiento. Realizaron estudios necropsícos del cerebro de sujetos que cumplían los criterios neuropatológicos para la EA (abundantes placas seniles en los lóbulos frontal,

temporal o parietal, placas neuríticas en al menos un lóbulo y ovillos neurofibrilares en al menos un lóbulo), obtuvieron datos de su nivel educativo y realizaron mediciones del tamaño craneal (como medida representativa del tamaño cerebral). Tras comparar datos neuropatológicos, rendimiento en pruebas cognitivas, nivel educativo y tamaño craneal, hallaron que aquellas monjas cuya circunferencia craneal estaba en el tercil más alto (es decir, por encima del percentil 66) tenían una probabilidad más baja de padecer una demencia, independientemente de su nivel educativo. En percentiles de tamaño craneal más bajos, la influencia del nivel educativo iba en aumento⁴.

En una revisión muy reciente, Valenzuela²³ considera que existen numerosos problemas metodológicos en la estimación del volumen neural y craneal de forma retrospectiva en personas mayores, es decir, en cómo obtener una medida del volumen cerebral de cuando la persona era joven a partir de los datos de la persona en edad avanzada. Sostiene que el volumen intracraneal solo tiene poder explicativo cuando es bajo o muy bajo, y que su influencia solo tiene apoyo en presencia de otros factores de riesgo como la *ApoE ε4*. Asimismo, se echa de menos una mayor presencia de datos de línea base (es decir, del estado cognitivo en edades anteriores) con los que comparar el estado cognitivo actual²⁴ y se estima que puede ser necesario redirigir la investigación a medidas más precisas, tales como el número de sinapsis o el tamaño de estructuras cerebrales específicas como el hipocampo.

Educación y complejidad laboral

La hipótesis de la reserva cognitiva postula que la educación proporciona una mayor tolerancia a los procesos patológicos cerebrales²⁵ y, en consecuencia, la aparición de demencia requiere mayor pérdida cognitiva en sujetos con niveles educativos más altos. Son numerosos los estudios que muestran el efecto protector de esta variable en el envejecimiento cognitivo², y se constata que el bajo nivel educativo, al tiempo que el analfabetismo asociado, es el factor de riesgo de mayor relevancia sociosanitaria para la demencia²⁶.

El modo en que se materializa este efecto protector no está exento de controversia² y se contemplan como posibles estas explicaciones^{4,9}:

1. Las personas con niveles educativos más altos y estatus socioeconómico más elevado pueden estar menos expuestas a agresiones repetidas de toda índole contra su salud, con lo que gozarían de un estilo de vida más saludable y recibirían cuidados médicos de mejor calidad, todo lo cual conseguiría que sus cerebros sean más sanos.
2. Una mayor escolarización puede llevar a mayor conectividad neuronal en las primeras etapas de la vida que persiste durante el resto de la vida.
3. Un mayor nivel educativo puede estar relacionado con la estimulación mental y el crecimiento neuronal durante toda la vida.
4. Los logros educativos bajos pueden estar relacionados con exposiciones que incrementan el riesgo de demencia durante la vida.

La manifestación de este efecto en el funcionamiento del sistema nervioso central puede observarse mediante el flujo sanguíneo cerebral regional (en inglés, rCBF), que se considera un buen índice indirecto de los cambios patológicos cerebrales de la EA²⁷. A igualdad de sintomatología clínica manifiesta, el rCBF está mucho más reducido en pacientes con mayores logros educativos y mayor cociente intelectual (CI). En un estudio²⁸ en que se

buscaron las posibles diferencias entre el consumo del compuesto B de Pittsburgh marcado con carbono 11 (en inglés, [11C]PIB) y el metabolismo de la glucosa en pacientes con alto y bajo nivel educativo diagnosticados de EA leve, se vio que los individuos con alto nivel educativo aumentaban el consumo de [11C]PIB en el córtex lateral frontal y tenían una tasa metabólica de glucosa significativamente menor en las regiones temporoparietales corticales que los sujetos con menor nivel educativo.

En otro estudio reciente²⁹, se analizó a 37 individuos diagnosticados de EA y 161 sin demencia, respecto a su nivel educativo y puntuaciones en tests cognitivos, y que recibieron una inyección de [11C]PIB antes de la realización de una tomografía por emisión de positrones (en inglés, PET). Los resultados mostraron diferencias en el nivel de captación del marcador en función del nivel educativo en los sujetos con placas amiloides, sujetos que también puntuaron mejor en los test cognitivos en función de su nivel de educación.

Una vez constatada la evidencia de la asociación entre nivel educativo y reserva cognitiva, es seguro que los mecanismos por los que dicha manifestación sea patente requieren de mayor investigación. Algunos autores³⁰ se inclinan más por el papel de ocupaciones y actividades de ocio cognitivamente más estimulantes, y otros apuntan a la alfabetización³¹ como el mecanismo que da operatividad a los años de educación.

En este sentido, en la búsqueda de otras variables asociadas con la reserva cerebral, algunos estudios de neuroimagen¹ han mostrado cómo los pacientes con EA con ocupaciones más complejas o exigentes tenían una mayor extensión de patología cerebral antes de que la gravedad de la demencia pudiera ser determinada y controlada. Estudios con gemelos³² indicaron un menor riesgo de demencia en aquellas personas con profesiones que requieren una mayor demanda de razonamiento, matemáticas y lenguaje. Como puede observarse, la variabilidad entre los distintos individuos puede explicarse por complejas interacciones entre factores genéticos, ambientales, ocupacionales y del estilo de vida que operan a lo largo de la vida del sujeto²⁵.

Actividad física

La investigación ha mostrado que la actividad física está inversamente asociada con el deterioro cognitivo en personas mayores³³. No obstante, mucha de la investigación realizada ha contado con muestras pequeñas y con medidas poco específicas como el Mini-Mental State Examination (MMSE)³⁴. Mientras que algunos autores³⁵ defienden que el entrenamiento aeróbico en fitness reduce la pérdida de tejido cerebral en ancianos sanos, otros³⁶ plantean que muchos de los estudios realizados en este ámbito no tienen muestras comparables entre sí, no usan medidas comunes (ni para la actividad física, ni para la función cognitiva) y muestran una gran variabilidad en los periodos fijados para el seguimiento.

De cómo puede la actividad física reducir el riesgo de deterioro cognitivo, se han planteado diferentes mecanismos³³, como son la reducción del riesgo cardiovascular, la reducción de la inflamación, el aumento de la producción de factores tróficos y la neurogénesis³⁷. Asimismo, el ejercicio físico puede aumentar la expresión genética del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo³⁸. Otros estudios³⁹ apoyan también la idea de que la actividad física puede apoyar el riego sanguíneo cerebral, mejorar la capacidad aeróbica y suministrar nutrientes al cerebro, aumentar la captación colinérgica y la densidad de los receptores de dopamina, estimular factores tróficos y el crecimiento neuronal y sobrerregular la expresión del gen del BDNF.

Finalmente, en uno de los estudios más recientes sobre la relación entre actividad física y funciones cognitivas⁴⁰, se trató de

determinar si la actividad física reduce la tasa de deterioro cognitivo entre personas mayores en situación de riesgo de desarrollar una demencia (entendidos como aquellos que manifestaban quejas subjetivas de memoria o que mostraban evidencias objetivas de deterioro cognitivo).

Un total de 170 participantes fueron aleatorizados, de los cuales 138 completaron una evaluación a los 18 meses. En la intervención, los participantes fueron asignados a un grupo control psicoeducativo sobre hábitos saludables, o a un grupo experimental que recibía, junto con la intervención psicoeducativa, un programa de intervención en el hogar mediante actividad física de 6 meses de duración. Los resultados obtenidos en este estudio resultaron demasiado discretos como para considerarlos concluyentes, pero apuntan en la dirección de que un programa de actividad física de tan solo 6 meses de duración puede proporcionar una mejora modesta de la cognición, incluso tras un periodo de seguimiento de 18 meses.

Actividades de ocio y estilo de vida

Parece haber una creciente evidencia epidemiológica de que un estilo de vida caracterizado por una mayor implicación en actividades de ocio, de naturaleza intelectual y social, está asociada con un deterioro cognitivo más lento en personas mayores sanas⁴¹. Más específicamente, aquellos ancianos que tienen más actividades de ocio presentan un 38% menos de riesgo de desarrollar demencia⁴.

Algunos estudios han hallado que la participación en actividades cognitivas está asociada con un menor riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo leve de tipo amnésico, incluso después de excluir a individuos en fases tempranas de demencia⁴². Otros autores⁴³ van más allá y proporcionan un nuevo enfoque a la relación entre ocio y reserva basándose en la *teoría de la complejidad ambiental*, que sostiene, sobre la base de estudios con animales, que la exposición a ambientes complejos influye positivamente en muchas estructuras cerebrales, incluyendo células gliales, vasos sanguíneos, neuronas y conexiones sinápticas.

Esta teoría, unida a la de la reserva cognitiva, y salvado el escollo de la direccionalidad causal³⁹ (¿es la participación en actividades estimulantes la que promueve el rendimiento cognitivo o sucede que los sujetos que mejor rinden cognitivamente tienden a participar más en actividades intelectuales, sociales y físicas?) podría permitir identificar entornos o ambientes que conduzcan al desarrollo y mantenimiento de las habilidades cognitivas.

Bilingüismo

El bilingüismo, entendido como el uso constante de 2 idiomas a lo largo de los años, podría influir en el mantenimiento del funcionamiento cognitivo y en retrasar el establecimiento de síntomas de demencia en la tercera edad. Con una muestra de 184 pacientes con diagnóstico de demencia (un 51% eran bilingües)⁴⁴, se vio que los bilingües mostraron síntomas de demencia 4,1 años más tarde que los monolingües.

Las tasas de descenso en el MMSE durante los 4 años posteriores al diagnóstico fue la misma en ambos grupos (lo que sugiere un cambio en la edad de establecimiento, sin cambios en la tasa de progresión).

La interpretación sugerida⁴⁴ es que el uso de dos lenguas requiere un mecanismo para controlar la atención hacia el idioma relevante e ignorar o inhibir la interferencia del idioma competidor. Esta experiencia proporcionaría una práctica continua en el control atencional y daría como resultado un desarrollo

temprano en niños, mejora del funcionamiento en adultos, y un deterioro más lento en las personas mayores.

Actividad mental y estimulación cognitiva

La consideración sobre el papel de la actividad mental como factor preventivo no está exenta de polémica. Algunos autores abogan por no dar demasiado énfasis a la idea de que el entrenamiento cognitivo tiene efectos demostrables en el rendimiento más allá de las habilidades entrenadas⁴⁵, mientras que otros estudios parecen indicar que los efectos de la actividad mental son mayores de lo que se creía. Para estos últimos, la actividad mental compleja a lo largo del ciclo vital puede trabajar como factor neuroprotector en la EA⁴⁶ y señalan que 5 semanas de ejercicio mental basado en tareas de memoria aumentaban los niveles de fosfocreatina en el lóbulo temporal medial de ancianos sanos (mientras que se había hallado lo contrario en la EA temprana).

Recientemente, se evaluó la actividad mental en personas mayores sanas, comparando longitudinalmente los cambios del hipocampo y del volumen cerebral como un todo a lo largo de 3 años, y se halló que los altos niveles de actividad mental a lo largo de la vida están correlacionados con una tasa reducida de atrofia hipocámpica⁴⁷. El mismo autor²³ acentúa nuevamente el problema de la causalidad: ¿un estilo de vida cognitivamente activo es un predictor claro de demencia? ¿o unos niveles de actividad bajos son, de hecho, un signo temprano de enfermedad incipiente? La respuesta a estas cuestiones podría venir dada por resultados provenientes de estudios de carácter longitudinal que puedan realizarse en el futuro.

Limitaciones metodológicas de la investigación sobre reserva cognitiva

Dada la imposibilidad de tener evidencia anatomopatológica cerebral en personas vivas, el principal problema metodológico de los estudios que investigan la hipótesis de la reserva cognitiva es su carácter retrospectivo o transversal⁴⁸ y que tienen limitaciones metodológicas que impiden una interpretación y síntesis claras de los hallazgos del estudio. Entre otras limitaciones, se carece de índices fiables de reserva cognitiva, de datos claros sobre el funcionamiento cognitivo de los individuos antes del establecimiento de la enfermedad y, sobre todo, de datos longitudinales.

Por otra parte, el concepto de reserva cognitiva y actividad cognitiva han tendido a equipararse; dado que la investigación sobre reserva cognitiva ha venido ligada a la escasez de pruebas de valoración de la reserva cognitiva, la reserva ha tratado de cuantificarse mediante índices de actividad cognitiva^{49,50} que, en muchos casos, no eran siquiera precisos para la medición de la propia actividad cognitiva.

Asimismo, existe el riesgo de atribuir un rendimiento «deteriorado» a un estado de enfermedad o de tratamiento, cuando es posible que el rendimiento pobre refleje realmente una variabilidad que ocurre de forma natural⁵¹. Finalmente, pueden darse sesgos en los estudios si los individuos cercanos a superar el umbral para el diagnóstico son aquellos con baja reserva⁵²: por ejemplo, unir el abandono de las actividades de ocio con el riesgo de demencia puede obviar que quienes abandonen dichas actividades sean individuos en una fase preclínica de demencia, lo que no significaría que la actividad mental trabaje como predictor, sino que no se han identificado adecuadamente los motivos por los que una persona o un grupo de personas han abandonado la realización de una actividad que venían realizando desde tiempo atrás.

Posibles áreas de investigación futura

A lo largo del presente documento, hemos tratado de dar una respuesta aproximada a algunas de las cuestiones planteadas al inicio. Mientras que el nivel educativo, la complejidad laboral, la actividad física, las actividades de ocio y la actividad y estimulación cognitivas han ido adquiriendo mayor relevancia a lo largo de los últimos años, se ha podido ir constatando la aportación de variables más novedosas, como el bilingüismo que, junto con la implicación de factores genéticos y biomarcadores, requieren de un mayor volumen de investigación de cara a entender el mecanismo mediante el cual esas variables, que se consideran relacionadas con la reserva cognitiva, ejercen su papel sobre la misma. Por el contrario, la implicación de medidas tales como el volumen cerebral per se ha ido perdiendo peso con relación a medidas más precisas.

Por ello, se hace imperante la necesidad de estudios multidisciplinarios que permitan la medición, desde edades tempranas, de variables relacionadas con el nivel educativo (escolar en la infancia, pero también cursos de formación y reciclaje), actividad cognitiva, complejidad laboral, alfabetización, bilingüismo (no solo aprendizaje en la infancia, sino uso real de dos o más lenguas en la vida cotidiana), marcadores genéticos, actividad física, rendimiento cognitivo y, probablemente, variables psicosociales y del estado de ánimo que puedan contribuir a arrojar más luz sobre el complejo fenómeno de la reserva cognitiva. Asimismo, consideramos que el margen para la inclusión y evaluación de programas de estimulación cognitiva que traten de mejorar el funcionamiento cognitivo o atrasar la evolución de la demencia es amplio y digno de consideración.

Teniendo en cuenta todos los factores que se han venido relacionando con la reserva cognitiva, los estudios longitudinales permitirían distinguir entre aquellos de carácter causal (pudiendo llegar a verificar la dirección de la causalidad en los mecanismos de actuación de las variables asociadas a la reserva cognitiva) y aquellos que, estando asociados, no serían causales pero podrían considerarse simplemente como marcadores asociados. En definitiva, de poder identificarse con claridad variables que puedan ejercer de representantes de la reserva cognitiva, que puedan ser manipuladas, y que no sean sólo específicas de los primeros años de vida sino susceptibles de modificación en edades avanzadas, podría existir la posibilidad de prolongar en el tiempo el funcionamiento cognitivo y la calidad de vida de las personas mayores.

Agradecimientos

A la Dra. Elena Urdaneta por su extensa revisión del presente documento y su gran impulso para la realización de este trabajo.

Financiación

Este proyecto ha sido parcialmente financiado por el Departamento de Industria, Comercio y Turismo del Gobierno Vasco bajo el programa SAIOOTEK 2008 (código de referencia: S-PE08MT01).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Andel R, Vigen C, Mack WJ, Clark LJ, Gatz M. The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12:147-52.
- Richards M, Sacker A, Deary IJ. Lifetime antecedents of cognitive reserve. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve Theory and applications.* New York: Taylor & Francis; 2007. p. 37-52.
- Richards M, Sacker A. Lifetime antecedents of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25:614-24.
- Rodríguez-Álvarez M, Sánchez-Rodríguez JL. Reserva cognitiva y demencia. *An Psicol.* 2004;20:175-86.
- Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:448-60.
- Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20:112-7.
- Stern Y, Zarahn E, Hilton J, Flynn J, DeLaPaz E, Rakitin B. Exploring the neural basis of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25:691-701.
- Lee JH. Understanding cognitive reserve through genetics and genetic epidemiology. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve Theory and applications.* New York: Taylor & Francis; 2007. p. 5-36.
- Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Brain reserve and risk of dementia: findings from the Nun Study. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve. Theory and applications.* New York: Taylor & Francis; 2007. p. 237-50.
- Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage.* 2002;17:1394-402.
- Stern Y. The concept of cognitive reserve. A catalyst for research. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25:589-93.
- Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Hilton J, Flynn J, Van Heertum RL, et al. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *Neuroimage.* 2003;19:1215-27.
- Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, Prince SE, Budde M, Nyberg L. Task-independent and task specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cereb Cortex.* 2004;14:364-75.
- Stern Y, Habeck C, Moeller J, Scarmeas N, Anderson KE, Hilton HJ, et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex.* 2005;15:394-402.
- Grady CL. Cognitive reserve in healthy aging and Alzheimer disease: evidence for compensatory reorganization of brain networks. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve Theory and applications.* New York: Taylor & Francis; 2007. p. 265-84.
- Stern Y. Brain reserve and risk of dementia: findings from the Nun Study. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve Theory and applications.* New York: Taylor & Francis; 2007. p. 251-64.
- Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging.* 2002;17:85-100.
- Grady CL. Cognitive neuroscience of aging. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1124:127-44.
- Lee JH. Genetic evidence for cognitive reserve: variations in memory and related cognitive functions. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25:594-613.
- Wilson RS, Schneider JA, Buschke H, Beckett LA, Aggarwal NT, Cochran EJ, et al. The apolipoprotein E epsilon 4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *Arch Neurol.* 2002;59:1154-60.
- Jenkins E, Fox NC, Rossor AM, Harvey RJ, Rossor MN. Intracranial volume and Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2000;57:220-4.
- Graves AB, Mortimer JA, Larson EB, Wenzlow A, Bowen JD, McCormick WC. Head circumference as a measure of cognitive reserve. Association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry.* 1996;169:86-92.
- Valenzuela MJ. Brain reserve and the prevention of dementia. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21:296-302.
- Staff RT, Murray AD, Deary IJ, Whalley LJ. What provides cerebral reserve? *Brain.* 2004;127:1191-9.
- Carnero-Pardo C, Del Ser T. La educación proporciona reserva cognitiva en el deterioro cognitivo y la demencia. *Neurologia.* 2007;22:78-85.
- Carnero-Pardo C. Educación, demencia y reserva cerebral. *Rev Neurol.* 2000;31:584-92.
- Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Habeck CG, Hilton J, Flynn J, et al. Association of life activities with cerebral blow in Alzheimer disease. Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol.* 2003;60:359-65.
- Kemppainen NM, Aalto S, Karrasch M, Nagren K, Savisto N, Oikonen V, et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2008;63:112-8.
- Roe CM, Mintun MA, D'Angelo G, Xiong C, Grant EA, Morris JC. Alzheimer disease and cognitive reserve. *Arch Neurol.* 2008;65:1415-6.
- Liao YC, Liu RS, Teng EL, Lee YC, Wang PN, Lin KN, et al. Cognitive reserve. A SPECT study of 132 Alzheimer's disease patients with an education range of 0-19 years. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;20:8-14.

31. Manly JJ, Schupf N, Tang MX, Weisss CC, Stern Y. Literacy and cognitive decline among ethnically diverse elders. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve Theory and applications*. New York: Taylor & Francis; 2007. p. 219–36.
32. Potter GG, Helms MJ, Burke JR, Steffens DC, Plassman BL. Job demands and dementia risk among male twin pairs. *Alzheimers Dement*. 2007;3:192–9.
33. Dik MG, Deeg DJ, Visser M, Jonker C. Early life physical activity and cognition at old age. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25:643–53.
34. Lautenschlager NT, Almeida OP, Flicker L, Janca A. Can physical activity improve the mental health of older adults? *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2004;3.
35. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sciences USA*. 2004;101:3316–21.
36. Jedrzewski MK, Lee VM, Trojanowski JQ. Physical activity and cognitive health. *Alzheimers Dement*. 2007;3:98–108.
37. Kempermann G. The neurogenic reserve hypothesis: What is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends Neurosci*. 2008;31:163–9.
38. Dik MG, Deeg DJ, Visser M, Jonker C. Association between early life physical activity and late-life cognition: evidence for cognitive reserve. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve Theory and applications*. New York: Taylor & Francis; 2007. p. 143–58.
39. Scarmeas N. Lifestyle patterns and cognitive reserve. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve Theory and applications* New York: Taylor & Francis; 2007. p. 187–206.
40. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, Van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease. *JAMA*. 2008;300:1027–37.
41. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25:625–33.
42. Verghese J, LeValley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M, May C, et al. Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*. 2006;66:821–7.
43. Small BJ, Hughes TF, Hultsch DF, Dixon RA. Lifestyle activities and late-life changes in cognitive performance. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve Theory and applications*. New York: Taylor & Francis; 2007. p. 173–86.
44. Bialystok E, Craik EI, Freedman M. Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia. *Neuropsychologia*. 2007;45:459–64.
45. Gatz M. Educating the brain to avoid dementia: can mental exercise prevent Alzheimer disease? *PLoS Medicine*. 2005;2:38–40.
46. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*. 2006;36:441–54.
47. Valenzuela MJ, Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H. Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. *PLoS One*. 2008;3:1–6.
48. Boyle PA, Legendre SA, Stern RA. Electroconvulsive therapy and coronary artery bypass grafting surgery. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve Theory and applications*. New York: Taylor & Francis; 2007. p. 117–30.
49. Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA. Assessment of lifetime participation in cognitive stimulating activities. *J Clin Exp Psychol*. 2003;25:634–42.
50. Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA. Assessment of lifetime participation in cognitively stimulating activities. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve Theory and applications*. New York: Taylor & Francis; 2007. p. 159–72.
51. Bieliauskas LA, Antonucci A. The impact of cognitive reserve on neuropsychological measures in clinical trials. In: Stern Y, editor. *Cognitive reserve Theory and applications*. New York: Taylor & Francis; 2007. p. 131–42.
52. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychol Med*. 2006;36:1065–73.