

RESERVA COGNITIVA Y SU EFECTO PROTECTOR FRENTE A LA PATOLOGÍA CEREBRAL

Dra. Paula Harris y Dr. Ricardo F Allegri

.....

SERVICIO DE NEUROPSICOLOGÍA (SIREN), UNIDAD DE NEUROCIENCIAS, CENTRO DE ESTUDIOS MÉDICOS E INVESTIGACIONES CLÍNICAS (CEMIC), Y LABORATORIO DE MEMORIA DEL HOSPITAL ZUBIZARRETA, MINISTERIO DE SALUD DEL GCBA, BUENOS AIRES, ARGENTINA.

DIRECCIÓN POSTAL: DRA. PAULA HARRIS, UNIDAD DE NEUROCIENCIAS, CEMIC, GALVÁN 4102 (1431) BUENOS AIRES, ARGENTINA. TEL/FAX (54) 11 4546.8227, EMAIL: pharris@fibertel.com.ar

•

RESUMEN

El concepto de reserva cognitiva nace a partir de frecuentes observaciones en las que no parece haber una relación directa entre el grado de patología cerebral y la manifestación clínica de esa patología. Se ha sugerido que aspectos tales como la escolaridad alcanzada, el tipo de ocupación desempeñada y el cociente intelectual influyen sobre la forma en que el cerebro enfrenta los efectos de una injuria cerebral; desde este punto de vista, la reserva explicaría las diferencias.

Muchos trabajos estudiaron el vínculo entre distintas medidas de reserva cognitiva (escolaridad, ocupación) y la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer (EA), encontrando una mayor prevalencia de la EA en individuos con menor nivel educacional. Se han sugerido dos modelos para explicar el sustrato neurofisiológico de la reserva cognitiva. Por un lado, el término “reserva cerebral” hace referencia a una forma pasiva de reserva que toma en cuenta características propias del individuo tales como el tamaño cerebral, el número de neuronas o la densidad sináptica; se define en función del daño cerebral posible de sostener sin que se supere el umbral en el cual se hace evidente la disfunción. Por otro lado, otros autores guardan el concepto de “reserva cognitiva” para referirse a un aspecto más activo de reserva, en el que el sujeto enfrenta “activamente” la patología cerebral mediante la utilización de redes neurona-

les o estrategias alternativas. En esta revisión, se exponen los principales puntos de vista en torno al concepto de reserva cognitiva, las hipótesis que se postulan y las variables que intervienen.

Palabras clave: Reserva cognitiva, reserva neuronal, compensación, demencia Tipo Alzheimer

ABSTRACT

The idea of cognitive reserve stems from the repeated observation that there does not appear to be a direct relationship between the degree of brain pathology or brain damage and the clinical manifestation of that damage; many studies have demonstrated that higher levels of educational and occupational attainment, or of intelligence, and are good predictors of which individuals can sustain greater brain damage before demonstrating functional deficit. Reserve has been established as a mechanism that explains those differences. Many studies have attempted to determine whether there is a relation between some measure of reserve, such as education, and the prevalence of Alzheimer Disease (AD). They have observed higher prevalence of AD in individuals with lower education.

Two models have been suggested to explain the neurophysiologic substrate of cognitive reserve. The passive models, defined in terms of the amount of damage that can be sustained before reaching a threshold for clinical expression, and the active hypothesis that see the brain as “actively” attempting to cope with or compensate for pathology. Cognitive reserve may be based on more efficient utilization of brain networks or of enhanced ability to recruit alternate brain networks as needed. This review attempts to present a theoretical account, the main points of view and the variables involved on cognitive reserve.

Key Words: Neuronal reserve, cognitive reserve, compensation, Alzheimer’s disease.

OBJETIVOS

Esta revisión tiene como objetivo presentar las principales aproximaciones teóricas de la reserva cognitiva, definir el concepto y las variables intervinientes en su conformación y mantenimiento a lo largo de los años, y, asimismo, plantear los diferentes aspectos relacionados con su potencial rol protector frente a la patología cerebral.

DESARROLLO

2.1 CONCEPTO DE RESERVA FUNCIONAL

La reserva funcional es el conjunto de “desviaciones” fisiológicas tendientes a mantener el normal funcionamiento de los sistemas orgánicos mediante procesos de autorregulación. Habitualmente, todo órgano tiene una gran reserva para situaciones de emergencia; en tanto las demandas de la situación o la magnitud de la patología no sobrepasen los recursos, los fenómenos de compensación no se agotan. Cuando los desequilibrios que produce la injuria no pueden compensarse, esta regulación se pierde y aparece la enfermedad. Geschwind utiliza el término de neuroplasticidad para referirse al proceso de adaptación del cerebro frente a nuevas situaciones y a la posibilidad de restablecer el equilibrio alterado después de una lesión (1).

La idea de la existencia de una reserva neuronal comenzó a forjarse a partir de frecuentes observaciones en las que no parecía haber una relación directa entre el grado o magnitud del daño cerebral y las manifestaciones clínicas de esa patología. Desde entonces han surgido diferentes modelos teóricos para intentar explicarla.

2.2 MODELOS DE RESERVA FUNCIONAL CEREBRAL

La reserva cerebral conlleva el supuesto de que existen diferencias individuales en la manera de hacer frente a la patología. Los modelos formulados pueden dividirse en dos grandes grupos: por un lado tenemos aquéllos que la consideran como un proceso básicamente pasivo, y por el otro los que presuponen que el cerebro compensa en forma activa la patología.

2.3 MODELO PASIVO: RESERVA CEREBRAL O CAPACIDAD DE RESERVA CEREBRAL (CRC)

Varios autores propusieron modelos pasivos de reserva, entre ellos Katzman (2), quien habla de “reserva cerebral”, Mortimer et al. (3) que utilizan el término “reserva neuronal” y Satz, que en 1993 (4) retoma el modelo del umbral. Sostiene que la reserva cognitiva depende de las características propias o constitucionales del individuo, tales como el tamaño del cerebro, el número de neuronas, la densidad sináptica y la inteligencia innata. Los mecanismos por los cuales se establecería esta reserva cerebral en cada individuo estaría genéticamente determinada (5). Dennis et al. (6), por su parte, entienden la reserva cerebral como el tejido nervioso disponible para el cambio adaptativo, es decir, la materia prima pasible de plasticidad en respuesta a los eventos ocurridos durante la vida.

El modelo del umbral (7) gira en torno al concepto teórico de “capacidad de reserva cerebral” (CRC) y en el hecho de que existen diferencias individuales en dicha capacidad. En este paradigma, la CRC es directamente proporcional a la magnitud de la injuria que puede sufrir un individuo antes de que la misma se manifieste clínicamente. Dicho de otro modo existiría un umbral

crítico por sobre el cual aparecerían los déficits. Así, una lesión cerebral, podría ser evidente en un sujeto si ésta excede el umbral y no hacerse perceptible en otro con mayor CRC (4) (figura 1). Por lo tanto, las diferencias individuales en el número de neuronas y/o densidad sináptica, o bien la relación anátomo-funcional entre ellas son las responsables de la aparición, más temprana o más tardía, de las alteraciones cognitivas (8).

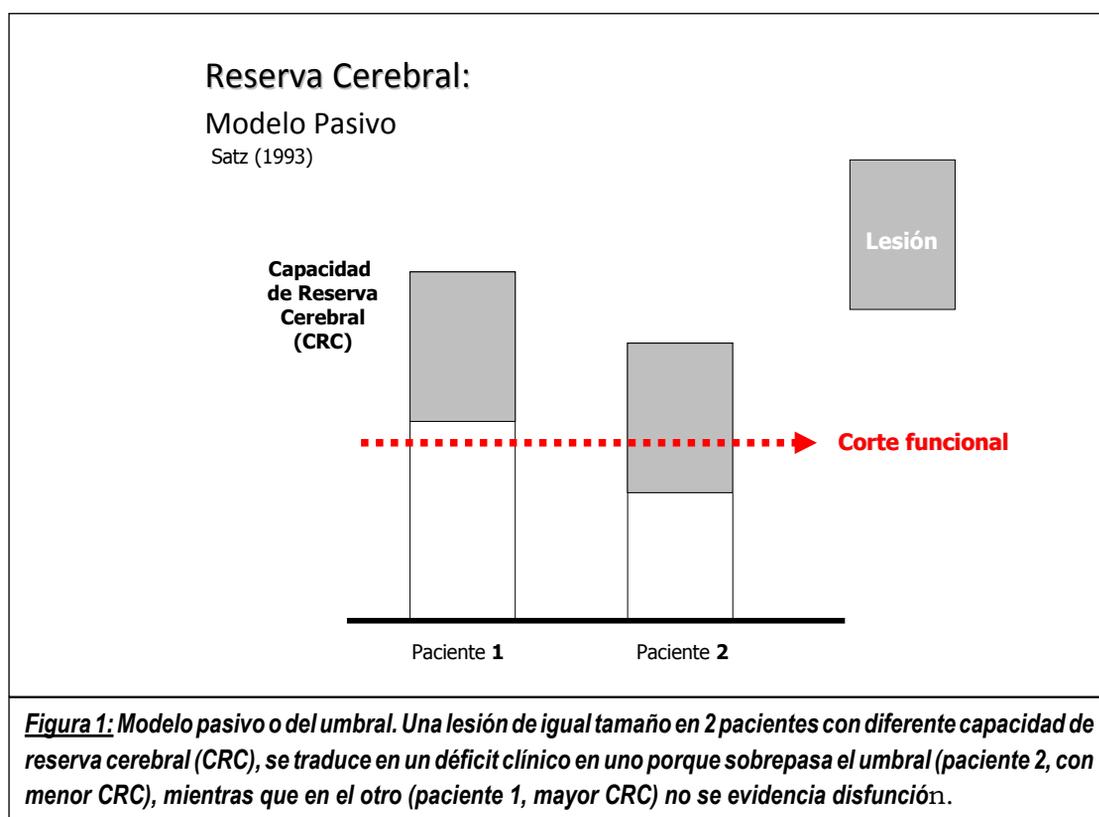
2.4 MODELO ACTIVO: RESERVA COGNITIVA

Los modelos activos utilizan el término “reserva cognitiva” para referirse a la capacidad del cerebro de compensar, en forma activa, la patología cerebral.

Este concepto hace referencia a la influencia que ejercen experiencias tales como los años de escolaridad y el tipo de ocupación en el desempeño cognitivo de un individuo. Alvarez y Rodríguez (8) la definieron como la capacidad de activación progresiva de redes neuronales en respuesta a demandas crecientes. La reserva cognitiva, a través del reclutamiento de redes neuronales

adicionales, permitiría potenciar el rendimiento cognitivo, lo que se reflejaría clínicamente en la utilización de estrategias cognitivas alternativas (2, 9-12). De esta manera, los sujetos con mayor reserva estarían más capacitados para enfrentar exigencias superiores y para procesar las tareas más eficazmente (10) que aquéllos con menor reserva, o dicho de otro modo, un individuo con mayor capacidad para apelar a redes neuronales alternativas o a diferentes estrategias cognitivas en respuesta a requerimientos crecientes (tarea compleja o daño cerebral), tendría mayor reserva cognitiva (figura 2).

En trabajos más recientes, Yaakob Stern, (7,13) postuló que, en la implementación de la reserva cognitiva, existirían dos facetas complementarias: la reserva neuronal y la compensación neuronal. La reserva neuronal (o reserva cognitiva propiamente dicha) sería el mecanismo que utilizan habitualmente los individuos sanos para resolver tareas complejas, y pondría de manifiesto las diferencias individuales en la capacidad de enfrentar las dificultades crecientes. Por otro lado, la compensación neuronal se pondría en juego ante situaciones de disrupción o alteración de





las redes neuronales previamente utilizadas: mediante el reclutamiento de estructuras cerebrales adicionales o estrategias cognitivas alternativas, enfrentaría -o compensaría- el daño cerebral. Este mecanismo es el que ocurre en el envejecimiento y en diferentes patologías cerebrales.

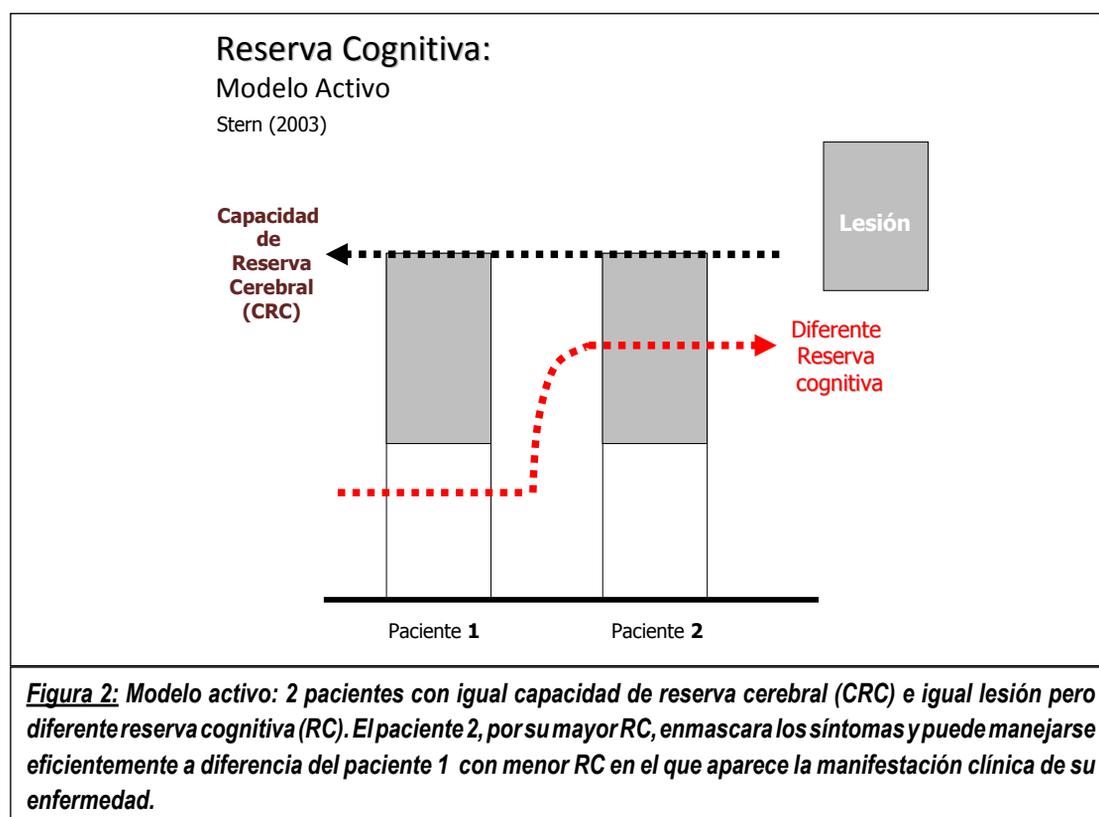
Se ha sugerido que la reserva cognitiva sería el nexo que vincula la baja escolaridad o sus sucedáneos con un mayor riesgo de “padecer” un síndrome demencial, y los altos niveles de escolaridad con un efecto “protector” ante la aparición de procesos patológicos (8). La suposición de que la escolaridad o factores equivalentes proveerían al individuo de una cierta capacidad (una mayor tolerancia biológica y/o cognitivo-conductual) que amortiguaría los efectos perjudiciales de la edad avanzada o de ciertas enfermedades o disfunciones cerebrales (2,4,9), provino de una serie de trabajos en los que se observó que no había una correlación entre el grado de injuria cerebral y las manifestaciones clínicas de la misma. Aparentemente, las características morfológicas del cerebro humano (concepto de plasticidad neuronal) serían sensibles a los efectos de influencias vitales que interactúan activamente a lo largo de la vida

del sujeto (2,4,9,14,15).

La reserva cerebral y la cognitiva interactúan entre si: los factores genéticos o constitucionales con los que el sujeto nace (reserva cerebral) lo predisponen a un tipo determinado de búsqueda intelectual que, en el mejor de los casos, lo enfrentaría a mayores desafíos y, en consecuencia, a la necesidad de contar con estrategias y habilidades disponibles, y eficiencia y flexibilidad en la resolución de problemas (reserva cognitiva), lo que a su vez redundaría en una mayor densidad sináptica, y por ende, mayor reserva cerebral.

2.5. RESERVA COGNITIVA EN EL ENVEJECIMIENTO Y EN LA PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

Cuando se produce una patología cerebral, ya sea por una enfermedad, una injuria o por la declinación propia del envejecimiento, el cerebro tiende activamente a compensarla. Llamamos “compensación” al intento activo de mejorar el rendimiento cognitivo utilizando estructuras cerebrales o redes neuronales no utilizadas habitual-



mente por los individuos sanos bajo exigencias semejantes (16,17). Existen diferencias individuales en la capacidad de enfrentar y compensar la aparición de estas alteraciones cognitivas; los sujetos con mayor reserva tendrían más posibilidades adaptativas respecto de los que presentan una menor reserva.

El rol de la reserva cognitiva se ha estudiado en diversas condiciones neurológicas tales como la demencia, epilepsia, enfermedad de Parkinson, traumatismo craneo encefálico y HIV; sin embargo, los primeros trabajos se centraron en relacionar el impacto de la misma sobre la enfermedad de Alzheimer.

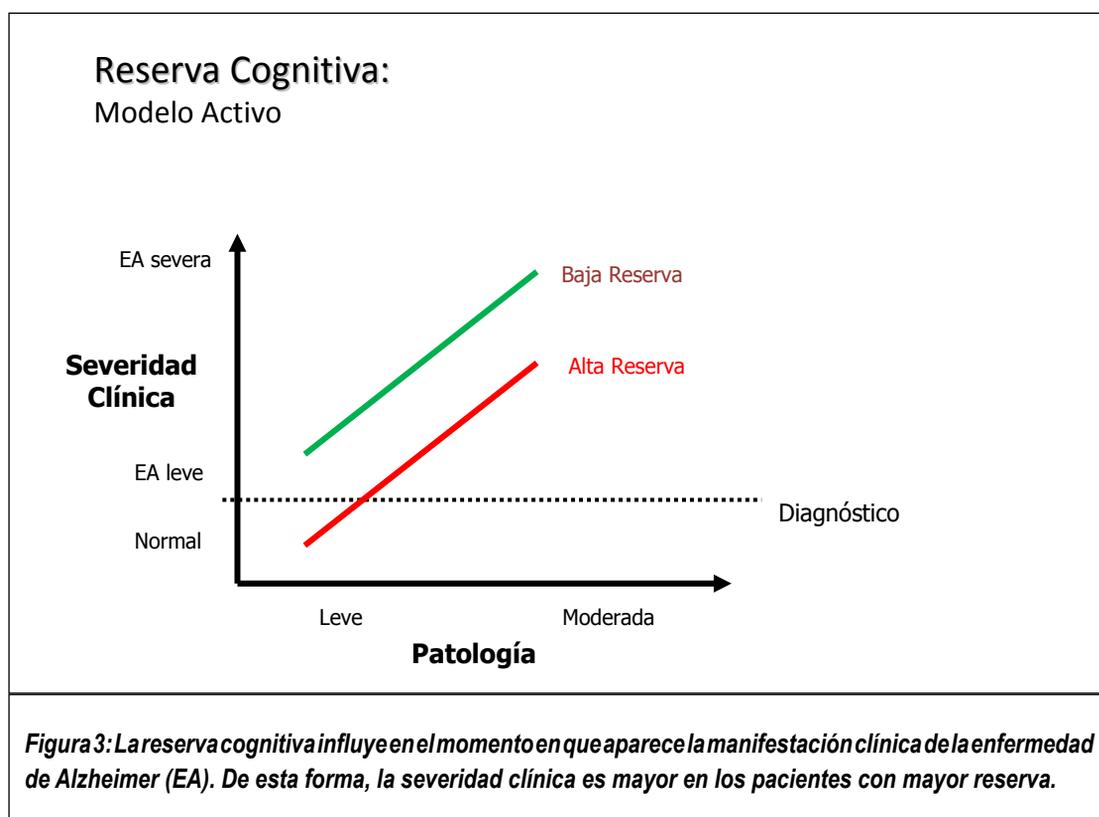
Diferentes líneas de investigación (2,10,12,15,18-20) sugieren que la reserva cognitiva incide sobre la manifestación clínica de la Demencia Tipo Alzheimer (figura 3).

Stern et al. (15) estudiaron un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer, apareados por severidad de demencia, y observaron que aquéllos cuyos trabajos involucraban mayor grado de complejidad, más habilidades interper-

sonales y mayores demandas físicas, tenían más déficits en el flujo sanguíneo parietal, sugiriendo una patología subyacente más avanzada, no acorde con la manifestación clínica de la misma. En otros trabajos realizados con neuroimágenes funcionales (15,21), se vio que, ante una misma tarea, los pacientes con enfermedad de Alzheimer mostraban una mayor activación (más marcada y más extensa) que los controles sanos. Bajo este punto de vista, se podría decir que los pacientes “compensaban” la patología cerebral reclutando áreas suplementarias o activando más las áreas habitualmente involucradas en dicha tarea.

En un estudio realizado con adultos mayores sanos (sin sintomatología clínica de trastornos cognitivos) (9) se encontró que el aumento edad-específico del volumen periférico de líquido céfalo-raquídeo (considerado como marcador de atrofia cerebral difusa) era significativamente mayor en los sujetos con niveles altos de escolaridad. Esta observación sería consistente con la hipótesis de que la reserva cognitiva retrasaría las manifestaciones clínicas de la atrofia cortical.

Dentro de la misma línea, distintos trabajos



concluyeron que agrupando pacientes por grado de deterioro clínico, aquéllos con mayor nivel de escolaridad y mejores ocupaciones tenían más avanzada la patología cerebral característica de la enfermedad de Alzheimer (12,16,19).

En resumen, todos estos hallazgos sugieren que, a igualdad de patología subyacente, el momento en el cual emergen las manifestaciones clínicas dependería del grado o nivel de reserva cognitiva del individuo. Dicho de otro modo, la reserva cognitiva no modifica el deterioro cerebral, el proceso histopatológico subyacente continúa inexorablemente, pero compensaría el déficit incipiente encubriendo, durante un determinado tiempo, la expresión de los síntomas; en consecuencia, ejercería sus efectos protectores habilitando a los individuos con mayores recursos (mayor reserva) a “resistir” el impacto de la injuria cerebral sosteniendo el funcionamiento cognitivo.

2.6. *MODELOS ANIMALES*

La reserva cognitiva también se ha estudiado a través de modelos animales.

Van Dellen et al. (22) observaron que ratones transgénicos portadores del gen de la enfermedad de Huntington, criados en un ambiente enriquecido, mostraron un retraso significativo en la aparición de los signos clínicos de la enfermedad, y un mayor volumen cerebral en comparación con los que habían sido criados en jaulas estándares. Aparentemente, la exposición a estas condiciones ambientales promovería cambios estructurales y funcionales en el cerebro como el aumento de la neurogénesis y, consecuentemente, diferentes alternativas de respuesta (23-26).

El primero en darse cuenta de los beneficios del enriquecimiento ambiental fue Donald Hebb, que observó que ratas criadas en libertad tenían un mejor rendimiento en pruebas de memoria espacial que ratas en condiciones estándar (en jaulas sin objetos)(27).

Asimismo, Ambrè et al. (28) investigaron el efecto del ambiente enriquecido sobre la expresión cerebral de la patología amiloidea característica de la enfermedad de Alzheimer. Para ello estudiaron 18 ratones transgénicos de la línea TgCRND8, (con doble mutación del precursor de la proteí-

na amiloidea APP695), manteniéndolos en jaulas estándares (n=9) y bajo condiciones enriquecidas (n=9) desde los 30 días hasta los 5 meses de edad.

Estos autores observaron que los cerebros de los animales alojados en el medio enriquecido tuvieron una reducción significativa del depósito de placas amiloides en comparación con aquellos mantenidos en jaulas normales.

Otro aspecto que se ha estudiado a través de modelos animales es el impacto terapéutico del ambiente enriquecido después de un accidente cerebro vascular o de un traumatismo de cráneo (29). Se ha visto que esta condición mejora significativamente las funciones motoras y cognitivas después de un traumatismo de cráneo experimental (30, 31).

El sistema de enriquecimiento consiste, habitualmente, en diversos objetos como tubos, rueda giratoria, pelotas, cascabeles, etc., los cuales se cambian diariamente y proveen la posibilidad de estar en presencia de estímulos novedosos e interactuar con ellos. Los beneficios del ambiente enriquecido se han observado a nivel celular, conductual e incluso en la expresión de genes.

Asimismo, investigaciones realizadas con roedores jóvenes, evaluaron la relación entre la actividad física y la corticogénesis (32), y encontraron que existe una asociación entre la cantidad de ejercicio físico y la inducción de factores de crecimiento neuronal. Estos resultados serían consistentes con la observación de que los adultos mayores que realizan actividad física tienen un mejor rendimiento cognitivo (33).

2.7. *VARIABLES INTERVINIENTES EN LA RESERVA COGNITIVA*

En un comienzo, se vinculó el grado de reserva cognitiva con el nivel de escolaridad y existen numerosos estudios que muestran el efecto protector de esta variable (14). Intuitivamente, se lo podría relacionar con procesos de plasticidad; es conocida la importancia de la estimulación cognitiva en las primeras décadas de la vida de un individuo, cuando se sientan las bases de la arquitectura cerebral (aumentando la densidad sináptica y estableciéndose gran parte de las redes neuronales).

Actualmente se considera que existen infinidad de variables que influyen en el desarrollo, mantenimiento y/o potenciación de la reserva cognitiva a lo largo de la vida de un sujeto; sin embargo, no existen estudios concluyentes en lo que respecta a la relevancia de cada uno de los componentes intervinientes.

La carga genética, las capacidades innatas, las influencias tempranas, los factores socioeconómicos, la nutrición (34,35) la educación, la ocupación o el puesto laboral, las actividades de ocio (36), el compromiso social e intelectual y la actividad física (33,37), son algunos de los factores que se han propuesto a lo largo de los últimos años. Haan et al., (38) proponen que las relaciones sociales incrementarían la reserva cognitiva al exigir a los sujetos la puesta en marcha de recursos y capacidades a fin de lograr una mayor y mejor comunicación.

El aprendizaje de idiomas también ha sido considerado como una actividad que contribuiría a aumentar la reserva cognitiva.

Katzman (2) sugiere que la escolaridad aumenta la densidad de las sinapsis cerebrales, demorando, por lo tanto, el comienzo de las manifestaciones clínicas de una patología incipiente. Por otro lado, otros autores proponen que el nivel de escolaridad alcanzado podría estar reflejando capacidades innatas, lo cual produciría en forma directa un aumento de la densidad sináptica neocortical e, indirectamente, promovería un patrón de conducta (búsqueda intelectual o recreativa) fisiológicamente beneficioso que redundaría en una activación neuronal persistente (9-11,15,39).

Richards et al. (37) señalaron que en el Estudio Británico de cohortes de 1946, se encontraron relaciones significativas entre las actividades de ocio y el rendimiento cognitivo, y entre el ejercicio físico y la función mnésica. Asimismo, Crowe et al. (40), observaron que la participación en actividades intelectuales o culturales estaba asociada a un menor riesgo de padecer Demencia Tipo Alzheimer.

Richards y Sacker, (37) sugieren que además de los componentes fundamentales como la inteligencia y los logros educativos, la reserva cognitiva también refleja la influencia de una combinación de factores que mejoran la salud física

y mental, que a su vez aumentan y mantienen la indemnidad cerebral.

2.8 MEDIDA DE RESERVA COGNITIVA

La elección de una medida representativa del grado de reserva cognitiva dependerá de los modelos teóricos con los que se maneje el investigador. Por lo tanto, aquellos autores que adhieran al concepto de reserva cerebral, el tamaño del cerebro y/o la cantidad de conexiones sinápticas serían medidas eficaces de reserva. Sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en que ciertas variables socioculturales no pueden soslayarse; el nivel de escolaridad alcanzado ha sido el factor más ampliamente utilizado.

La jerarquía de la ocupación principal (de acuerdo a datos reclutados en censos o encuestas) fue también tomada en cuenta por diversos trabajos (10,12,21,43). Asimismo, la estimación de la "inteligencia premórbida" (por medio del test de lectura o algunos de los subtems del Test de inteligencia para adultos -WAIS) (41) es considerada una medida más fidedigna de reserva; Stern et al. (42) proponen que la cultura refleja más fielmente los logros intelectuales que los años de escolaridad formal.

Se ha observado que niveles altos de escolaridad y ocupación, contribuyen tanto por separado como sinérgicamente, a aumentar la reserva (14,15,44-46).

En resumen, la medida de reserva cognitiva variará en función al modelo teórico adoptado y, consecuentemente a las variables elegidas.

2.9. NEUROIMÁGENES FUNCIONALES

Las neuroimágenes funcionales son herramientas útiles para estudiar la actividad cerebral basal (sin estímulos adicionales) y frente a diferentes ejercicios cognitivos.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) proporciona una medida de la actividad metabólica cerebral. Si la misma se combina con pruebas cognitivas, se puede observar cómo varía la actividad cerebral en respuesta a la estimulación (activación diferencial).

Scarmeas et al. (36) fueron los primeros en estudiar la relación existente entre la reserva cognitiva y la actividad cerebral diferencial en pacientes con Demencia Tipo Alzheimer (DTA) y controles normales. Como medida de reserva utilizaron una combinación de los puntajes del Test de lectura para adultos (NART, del inglés National Adult Reading Test), del subtest de vocabulario de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler y los años de escolaridad. Encontraron que la asociación entre ambas variables difería en los controles normales respecto de los pacientes con DTA. Esta observación fue interpretada como una respuesta adaptativa del cerebro frente a la patología propia de la DTA.

Alexander et al. (12) investigaron la relación entre la inteligencia premórbida y el metabolismo cerebral de glucosa en pacientes con enfermedad de Alzheimer apareados por severidad clínica. Hallaron que la estimación de la inteligencia premórbida se correlacionaba inversamente con el metabolismo cerebral de glucosa en algunas regiones específicas del cerebro. Este hallazgo sugiere que el nivel de inteligencia alcanzado repercute sobre el momento en que se manifiestan clínicamente los síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

En síntesis, las neuroimágenes, poniendo en evidencia los diferentes patrones de activación cerebral, y/o la activación diferencial permitirían conocer los mecanismos subyacentes a la reserva cognitiva y la correlación entre la actividad cerebral y el rendimiento cognitivo de los sujetos estudiados.

2.10. BASES NEUROBIOLÓGICAS

El rendimiento cognitivo de la edad adulta está determinado, en primera instancia, por las capacidades intelectuales -innatas y adquiridas- alcanzadas durante la niñez (47).

Estos logros de las etapas tempranas constituyen el nivel basal, y perdurarán a lo largo de la adultez. Por otro lado, las experiencias vividas en las etapas posteriores de la vida contribuyen, de manera independiente, al grado de reserva cognitiva que tendrá el individuo en un momento determinado (48).

Existen numerosas evidencias de que los fac-

tores ambientales modifican distintos aspectos de la actividad neuronal. Gollin (49) define la neuroplasticidad como el potencial para el cambio, la capacidad de adaptarse a las demandas de un contexto particular. Bergado (50), por su lado, considera al sistema nervioso central (SNC) como un producto nunca terminado.

Los primeros estudios sobre neurogénesis, fueron realizados por Rosengweig et al. alrededor de los años 60 (51). Estos experimentos mostraron que ratas criadas en ambientes enriquecidos (jaulas con laberintos, escaleras y objetos diversos) tenían una corteza cerebral más desarrollada, con más conexiones sinápticas y un mayor número de dendritas.

Otros trabajos, realizados bajo las mismas condiciones experimentales, observaron que estos animales presentaban una mayor neurogénesis y mayores niveles de factores neurotróficos (28,29).

3. CONCLUSIONES

La relación entre el bajo nivel educacional y el riesgo aumentado para la presentación de un cuadro demencial ha sido descrita en numerosas publicaciones, sin embargo, sólo recientemente se ha echado luz sobre el nexo que vincula estas dos variables. La hipótesis de la reserva cognitiva postula que la educación, entre otros factores, proporciona una mayor tolerancia a los procesos patológicos cerebrales en tanto se requiere de una mayor pérdida neuronal para que la enfermedad se manifieste. Otros componentes que participan en la conformación de la reserva cognitiva son las actividades laborales y de ocio, los compromisos sociales, la nutrición y el ejercicio físico (52,53). Algunos autores sugieren que además de la inteligencia y los logros educativos, la reserva cognitiva también refleja la influencia de una combinación de factores que mejoran la salud física y mental, que a su vez aumentan y mantienen la indemnidad cerebral (54,55). La reserva cognitiva no es un fenómeno pasivo que permanece estable durante el desarrollo. Stern, en su última revisión, (56) asume que experiencias de vida producirían modificaciones anatómicas a nivel de las redes neuronales, siendo por tanto un proceso dinámico que evoluciona con la edad, y que tiene implicancias cruciales a la hora de enfrentar una disfunción cerebral.

Declaración sobre conflictos de intereses:
Esta revisión fue realizada bajo subsidios del CO-
NICET (PH y RFA) y del CIS-GCBA (RFA). No

hay otro conflicto de intereses. Los puntos de vista expresados en este trabajo son los personales de los autores y no son referencias institucionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geschwind N. *Mechanism of change alter brain*. En F. Nottebohm (ed) *Hope for a Neurology*, 457 (1-11), 1985. New York Academy of Sciences.
2. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:13-20.
3. Mortimer, J.A., Schuman, L., & French, L. Epidemiology of dementing illness. In Mortimer, J.A.&Schuman, L.M. (Eds.) *The epidemiology of dementia: Monographs in epidemiology and biostatistics* (pp. 323-333), 1981. New York: Oxford University Press.
4. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 1993; 7:273-295.
5. Carnero-Pardo C. Educación, demencia y reserva cerebral. *Rev Neurol*, 2000; 31(6): 584-592.
6. Dennis M., Spiegler B.J. and Hetherington R. News Survivors for the New Millennium: Cognitive Risk and Reserve in Adults with Childhood Brain Insults. *Brain and Cognition*, 1981; 42: 102-105.
7. Stern Y., Habeck C., Moeller J., et al. Brain Networks Associated with Cognitive Reserve in Healthy Young and Old Adults. *Cerebral Cortex*, 2005;15:394-402.
8. Rodríguez Álvarez M., y Sánchez Rodríguez J.L. Reserva cognitiva y demencia. *Anales de psicología* 2004; 20(2) (diciembre):175-186.
9. Coffey C.E., Saxton J.A., Ratcliff G., et al. Relation of education to brain size in normal aging. Implications for the reserve hypothesis. *Neurology*, 1999; 53:189-196.
10. Stern Y., Steven A., Ming-Xin T. Et al. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*, 1999; 53:1942-1947.
11. Unverzagt F.W., Hui S.L., Farlow M.R., Hall K.S. and Hendrie H.C. Cognitive decline and education in mild dementia. *Neurology*, 1998; 50(1):181-185.
12. Alexander G.E, Furey M.L., Grady C.L., et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 1997; 154:165-172.
13. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002; 8: 448-460.
14. Stern Y., Gurland B., Tatamichi T.K., et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:1004-1010.
15. Stern Y., Alexander G.E., Prohovnik I, et al. Relationship between lifetime occupation and parietal flow: Implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 1995; 45:55-60.
16. Becker J.T., Mintun M.A., Aleva K., et al. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1996;46:692-700.
17. Deutsch G., Halsey J.H., Harrell L.E. Exaggerated cortical blood flow reactivity in early Alzheimer's disease during successful task performance. *J Clin Exp Neuropsych* 1993; 15,71.
18. Letenneur L., Gilleron V., Commenges D., et al. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project.

Neurology and Neurosurgery Psychiatry, (February)1999; 66:177-183.

19. Stern Y., Tang M.X., Denaro J., et al. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Ann Neurol* 1995;37:590-595.

20. Mori E., Hirono N., Yamashita H., et al. Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1997; 154:18-24.

21. Stern Y., Alexander G.E., Prohovnik I., et al. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992; 32:371-375.

22. Van Dellen, A., Blakemore, C., Deacon, R., et al. Delaying the onset of Huntington's disease in mice. *Nature*, 2000; 404, 721-722.

23. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997a; 94:10409-10414.

24. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 1997b; 386: 493-495.

25. Kozorovitskiy Y., Gould, E. Adult Neurogenesis: A Mechanism for Brain Repair? *J Clin Exp Neuropsychol*, 2003; 25: 721-733.

26. Van Praag H., Christie B.R., Sejnowski T.J. et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999; 96:13427-13431.

27. Jan D. Plasticidad Cerebral, el enriquecimiento ambiental como modelo. fuente:<http://cerebrodarwin.blogspot.com>; 2008.

28. Ambreè O., Leimer U., Herring A. et al. Reduction of Amyloid Angiopathy and A β Plaque Burden after Enriched Housing in TgCRND8 Mice Involvement of Multiple Pathways. *Am J of Pathology*, 2006; 169, 2.

29. Nilsson M., Pekny M. Enriched

environment and astrocytes in central nervous System regeneration. *J Rehabil Med*, 2007; 39: 345-352.

30. Kozlowski D.A., Nahed B.V., Hovda D.A., et al. Paradoxical effects of cortical impact injury on environmentally enriched rats. *J Neurotrauma*, 2004;21: 513-519.

31. Passineau M.J., Green E.J., Dietrich W.D. Therapeutic effects of environmental enrichment on cognitive function and tissue integrity following severe traumatic brain injury in rats. *Exp Neurol*, 2001;168: 373-384.

32. Gomez-Pinilla F., So V. y Kesslak J.P. Spatial learning and physical activity contribute to the induction of fibroblast growth factor: Neural substrates for increased cognition associated with exercise. *Neuroscience*, 1998; 85: 53-61.

33. Kramer A.F., Hahn S., Cohen N.J., et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 1999;400: 418-419.

34. Gale C.R., Martyn C.N., Cooper C. Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *British Medical Journal*, 1996;312, 608-611.

35. Jama J.W., Launer N.J., Wittman J.C., et al. Dietary antioxidants and cognitive function in a population-based sample of older persons. The Rotterdam Study, *American of Epidemiology*, 1996;144, 275-280.

36. Scarmeas N., Levy G., Tang M., et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer Disease. *Neurology*. 2001; 57: 2236-2242.

37. Richards M., Hardy R., Wadsworth M. Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Social Science and Medicine*, 2003;65, 785-792.

38. Haan M.N., Mungas D., González H.M., et al. Cognitive functioning and dementia prevalence in older latinos: cardiovascular and cultural correlates. *Neurobiol Aging*, 2000; 21 (1), 35.

39. Plassman R.L., Welsh K.A., Helms B.S., et al. Intelligence and education as predictors of cognitive state in late life: a 50-year follow-up. *Neurology* 1995; 45: 1446-1450.

40. Crowe M., Andel R., Pedersen N.L., et al. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 2003;58:249-255.
41. Wechsler D. Test de inteligencia para adultos (WAIS) Paidós, Buenos Aires, 1988.
42. Stern Y., Scarmeas N., Habeck C. Imaging cognitive reserve. *Int J of Psychology*, 2004;39 (1):18-26.
43. Stern R.A., Silva S.G., Chaisson N., et al. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Archives of Neurology*, 1996; 53:148-153.
44. Evans D.A., Beckett L.A., Albert M.S., et al. Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Annals of Epidemiology*, 1993;3: 71-77.
45. Mortel K.F., Meyer J.S., Herod B., et al. Education and occupation as risk factors for dementia of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia*, 1995;6:55- 62.
46. Rocca W.A., Bonaiuto S., Lippi A., et al. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology*, 1990; 40:626- 631.
47. Deary I.J., Whalley L.J. Lemmon H., et al. The stability of individual differences in mental ability from childhood to old age: follow-up of the 1932 Scottish mental survey. *Intelligence*, 2000; 28: 49-55.
48. Lawrence J., Whalley I., Deary J., et al. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Research Reviews*, 2004; 3:369-382.
49. Gollin E.S. *Developmental and plasticity*. En Gollin B.S. *Developmental plasticity: behavioral and biological aspects of variation in developmental*, 1985. Nueva York: Academic Press.
50. Bergado Rosado J.A., Almaguer Melián J. Mecanismos celulares de la neuroplasticidad. *Rev Neurol*, 2000; 31: 1074 - 95.
51. Rosenzweig R., Mollgaard K., Diamond M.C., Bennet E.L. "Negative as well as positive synaptic changes may store memory". *Psychological Review*, 1972; 79:93-6.
52. Verghese J., Lipton R., Katz M., et al. Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly. *The New England Journal of Medicine*, 2003;348: 2508-2516.
53. Mortimer, J.A., Graves, A.B. Education and other socioeconomic determinants of dementia and Alzheimer 's disease. *Neurology*, 1993; 43(4), S39-S44.
54. Zamarrón Cassinello M.D., Tárraga Mestre L., Fernández Ballesteros R. Plasticidad cognitiva en personas con la Enfermedad de Alzheimer que reciben programas de estimulación cognitiva. *Psichotema*, 2008; 20(3):432-437).
55. Stern Y. The Concept of Cognitive Reserve:A Catalyst for Research. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2003; 25(5): 589-593.
56. Stern Y. Cognitive Reserve. *Neuropsychologia*, 2009; 47:2015-2028