

# Reserva cognitiva y el riesgo de desarrollar demencia: Pautas para la evaluación clínica

Dr. Nilton Custodio<sup>a,b</sup>, Dr. Diego Garcés G.<sup>c</sup>, Dr. David Lira<sup>a,b</sup>, Lic. Patricia Cortijo<sup>b</sup>

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas ha cobrado mucho interés en la investigación, el concepto de la reserva cognitiva (RC), que es la capacidad del cerebro adulto para minimizar las manifestaciones clínicas de los procesos neurodegenerativos<sup>1</sup>. Existen diversos factores asociados al constructo RC, siendo algunos de los más estudiados la educación<sup>2</sup>, el cociente intelectual, la actividad laboral, así como la ocupación profesional, las aficiones, alimentación y actividad física<sup>2-5</sup>.

Se ha descrito que una RC alta es un factor protector contra las manifestaciones clínicas de procesos degenerativos. Debido a esto se han propuesto métodos para medir objetivamente la RC en la práctica clínica, sin embargo no se ha logrado un consenso sobre cuál es el método que debe ser utilizado<sup>1,2</sup>.

En este breve artículo revisaremos las definiciones de términos relacionados y algunos de los métodos utilizados en la evaluación clínica de la RC.

**Palabras claves:** Reserva cognitiva, reserva cerebral, enfermedad de Alzheimer, envejecimiento, educación.

**Key words:** Cognitive reserve, brain reserve, Alzheimer's disease, aging, education.

- 
- a. Servicio de Neurología. Clínica Internacional (Lima).
  - b. Unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo y prevención de demencia. Clínica Internacional (Lima).
  - c. Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia (Lima).

### RESERVA COGNITIVA: DEFINICIÓN Y MODELOS

La idea de RC surge a partir de la observación reiterada de la poca correlación que existe entre la patología neurológica y sus manifestaciones clínicas. Uno de los ejemplos más conocidos es el estudio de Katzman<sup>1</sup>, quien describe diez casos de mujeres de la tercera edad con características clínicas cognitivas normales, a las que se les encontró, en la necropsia, la enfermedad de Alzheimer (EA) avanzada. Para poder explicar esta incongruencia entre la clínica y la patología se propuso la teoría de la reserva, que ha ido evolucionando con el tiempo. Katzman<sup>1</sup> propuso que estas pacientes no expresaron manifestaciones clínicas de EA porque sus cerebros eran de un tamaño mayor al promedio, proporcionándoles cierta reserva, por lo que acuñó el término “reserva cerebral”.

La reserva cerebral representa un “modelo pasivo”, que explica que la reserva de los pacientes para soportar daño neurológico depende de la masa cerebral y el número de neuronas. Este modelo supone que existe un umbral para soportar el daño neurológico, y que una vez pasado este umbral empiezan a manifestarse los síntomas<sup>3</sup>. Para el estudio de este tipo de reserva cognitiva se han diseñado investigaciones centradas principalmente en el uso de técnicas de neuroanatomía estructural o anatomía patológica. En estos trabajos se ha comprobado que los pacientes con EA de un mayor nivel educativo o actividad intelectual (es decir, con mayor reserva cognitiva) presentan mayor atrofia cerebral y cambios microscópicos propios de la enfermedad, en comparación con otros pacientes con EA clínicamente similares, pero con menores niveles de reserva cognitiva. Estos resultados reflejan una mejor “resistencia cerebral” (evidenciada por un funcionamiento clínico al mismo nivel) en las personas con mayor reserva cognitiva, a pesar de sufrir un proceso neurodegenerativo más avanzado<sup>4</sup>. De esta manera, cuando un paciente con alta reserva cognitiva manifieste los primeros síntomas de la enfermedad, tendrá mayor afectación cerebral, lo que se traducirá en una progresión más rápida de la enfermedad y, por lo tanto, mayor mortalidad<sup>11</sup>.

Tras observar que la educación<sup>2</sup> y ocupación del paciente participan en el proceso de formación de la reserva, surge el “modelo activo” de la RC. Este modelo sugiere que el cerebro está permanentemente adaptándose al daño neurológico utilizando procesos cognitivos pre-existentes o compensatorios. En ese sentido, sujetos con mayor RC tendrán una mejor adaptación al daño neurológico. Finalmente sabemos que independientemente del tamaño del cerebro, o del número de neuronas, el mismo daño o patología tendrán efectos muy diferentes de persona a persona<sup>5-7</sup>.

Este modelo activo de RC ofrece una explicación sobre por qué los estudios muestran que el nivel intelectual alto, los logros educativos y laborales son mejores predictivos de que un individuo pueda soportar mayor daño antes de presentar

sintomatología. Las técnicas de elección para el estudio de la variante activa de la RC suelen ser las de neuroimagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMf). Mediante estas técnicas se puede estudiar la actividad cerebral durante la realización de una tarea, para intentar explicar la relación entre la gravedad del daño cerebral y el funcionamiento clínico de los pacientes.

Otra línea de investigación en el campo de la RC propone el estudio conjunto de sus dos variables, estructural y funcional, buscando las relaciones existentes entre ellas. Se encontró que en sujetos ancianos sanos, una mayor RC se asociaba a mayor volumen cerebral y su uso más eficiente durante pruebas cognitivas, es decir, necesitaban menos activación para realizar correctamente una tarea, que aquellos sujetos con menor RC<sup>5,6</sup>.

Stern<sup>7</sup> sugiere que la RC puede implementarse de dos maneras: reserva neural y compensación neural. La reserva neural se refiere a las conexiones menos susceptibles al daño, probablemente por tener mayor capacidad o eficiencia. Estas conexiones, que se usan de manera normal cuando se tienen mayores demandas de trabajo, pueden ser utilizadas también para adaptarse al daño neurológico. Por otro lado, la compensación neural se refiere al proceso por el que el sujeto utiliza estructuras o conexiones cerebrales que un sujeto sano no utiliza normalmente.

El estudio de RC es de gran relevancia para el diagnóstico de EA en la fase pre-clínica o prodrómica, pues se ha descrito que distintos niveles de RC podrían modificar el curso de la enfermedad<sup>12</sup>. Siendo esto así, cuando un paciente con una RC alta manifieste los primeros síntomas de la enfermedad, tendrá un compromiso cerebral mayor que el de una persona con RC baja, lo cual se traducirá en una progresión más rápida de la enfermedad y, por lo tanto, mayor morbi-mortalidad<sup>13</sup>, lo que nos lleva a reconocer otro concepto, el de la “declinación cognitiva rápida”.

### MEDICIÓN CLÍNICA DE LA RESERVA COGNITIVA

Para los seguidores de la teoría de la reserva cerebral, las medidas anatómicas, como el volumen cerebral, la circunferencia de la cabeza, el número de sinapsis o de ramificaciones dendríticas, son consideradas medidas efectivas. Sin embargo se han definido diferentes variables que tienen influencia en la RC haciendo que pacientes con signos imagenológicos o patológicos de EA avanzada se muestren clínicamente poco o nada afectados<sup>1,3</sup>.

Debido a que la RC es un factor importante de estudio, se han propuesto algunos instrumentos para medirla. El más relevante es el *Lifetime of Experiences Questionnaire* (LEQ) de Valenzuela y Sachdev (2007)<sup>15</sup>, que estima la RC mediante la medida de la realización de diferentes actividades a lo largo de la vida. La estructura del cuestionario está subdividida en tres etapas (adulto-joven, mediana edad y mayores de 65 años) en las que se evalúan para cada edad diferentes actividades subdivididas en dos categorías: intelectuales (educación formal y cursos de formación) y no intelectuales (practicar deporte, tocar música, viajar, leer, etc.). El LEQ es un método muy eficiente que mide de forma exhaustiva la RC, pero su administración requiere de aproximadamente 30 minutos, por lo que hace difícil su aplicación en la clínica.

Dentro de las variables más estudiadas se encuentran los años de escolaridad, el cociente intelectual, la ocupación profesional, las aficiones, la alimentación y la actividad física. Debido a que la RC es influenciada por varios factores, se piensa que la RC no es fija, y que en un punto cualquiera de la vida de una persona, la RC es el resultado de una combinación de eventos, por lo que estos son los parámetros mejor definidos para la construcción de la RC. Rami y col.<sup>16</sup> elaboraron un cuestionario para evaluar la RC (CRC) a partir de ocho ítems, incluyendo escolaridad del individuo evaluado, escolaridad de los padres, ocupación, formación musical, dominio de idiomas, frecuencia de lectura y la práctica de juegos intelectuales (Tabla 1). Los dos últimos ítems no han sido tan ampliamente estudiados, sin embargo se consideran en el CRC por ser actividades cognitivamente estimulantes<sup>14</sup>. Para obtener la puntuación total del CRC, se suman los resultados de cada ítem, y se considera un máximo de 25 puntos. A puntuaciones más elevadas, mayor reserva cognitiva. El tiempo de administración medio del cuestionario es de 2 minutos aproximadamente y, en el caso de los pacientes con EA, se administra bajo la supervisión de un familiar que corrobore las respuestas. El CRC ha demostrado tener alta correlación con pruebas neuropsicológicas tanto en el grupo control como en pacientes con EA, por lo cual, resulta ser una herramienta útil, sencilla y eficaz para determinar el nivel de RC en un tiempo menor que el que requeriría el LEQ, por lo que se puede utilizar ampliamente en la práctica clínica.

Otra prueba validada para la estimación de la RC es la *Cognitive Activities Scale* (CAS)<sup>14</sup>, escala que evalúa las actividades cognitivas de un individuo a lo largo de su vida. Para ello cuenta con 25 ítems que miden la frecuencia con la que se han desempeñado siete actividades cognitivas en diferentes periodos de la vida. Los resultados de esta validación muestran que hay una correlación positiva entre las actividades cognitivas realizadas a lo largo de la vida y la educación, en su contribución a la RC, por lo que esta prueba

puede ser utilizada para obtener una aproximación indirecta de la medida de la RC.

La mayor parte de estudios encuentran una asociación entre los cuestionarios de RC y las puntuaciones obtenidas en las pruebas que evalúan funciones ejecutivas, principalmente en el grupo de pacientes con EA. Estos resultados podrían ir a favor de trabajos previos que han estudiado la relación entre la reserva cognitiva y el rendimiento neuropsicológico, y han descrito correlaciones entre la reserva y rendimiento cognitivos en pruebas de fluencia semántica, velocidad perceptiva y función visuoespacial<sup>17</sup>, pero principalmente en pruebas que evalúan funciones ejecutivas y de velocidad de procesamiento<sup>18</sup>. En estudios previos, se encontraron asociaciones entre la RC y áreas frontales. Se ha descrito en numerosas ocasiones que las áreas frontales son las que se afectan de forma más temprana como consecuencia del envejecimiento<sup>19</sup>. Además de una mayor atrofia cortical<sup>20</sup>, también se puede observar deterioro de la sustancia blanca de esta región<sup>21</sup>, lo que repercute en el rendimiento cognitivo de pruebas que implican tareas ejecutivas, como la velocidad en el procesamiento de la información o la memoria de trabajo<sup>22</sup>.

Jones *et al.*<sup>11</sup> señalan que las pruebas para medir reserva cognitiva tienen una importante limitación, ya que los resultados de las pruebas neuropsicológicas están influenciados por medios alternativos, distintos al concepto de la RC, como puede ser el envejecimiento normal, factores socioeconómicos, o los distintos problemas de salud, por mencionar algunos. Dicho esto, se recomienda que las pruebas para medir RC incluyan datos demográficos como edad y educación, así como datos antropométricos como circunferencia de la cabeza y volumen intracraneal total, de manera que se puedan articular el modelo activo y el pasivo de RC.

## ESTUDIOS DE IMÁGENES CEREBRALES EN RESERVA COGNITIVA

Dado que el modelo pasivo de la RC se basa en la capacidad del cerebro para soportar daño gracias a su volumen, este enfoque utiliza las técnicas de tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RM) para su medición objetiva y se ha encontrado que en pacientes clínicamente compatibles con EA, los que tienen mayor reserva cerebral tienen mayor atrofia, y es a partir de entonces que surge el concepto de "resistencia cerebral".

Las técnicas de elección para el estudio del modelo activo de la RC, suelen ser las de neuroimagen funcional, como PET y RMf. Utilizando estas técnicas se pueden evaluar la actividad

| ESCOLARIDAD   |   | ESCOLARIDAD DE LOS PADRES  |   |
|---|---|--|---|
| Sin estudios  | 0 | No escolarizados   | 0 |
| Lee y escribe de manera autodidacta                         | 1 | Básica o primaria  | 1 |
| Básica (<6 años)  | 2 | Secundaria o superior  | 2 |
| Primaria (≥6 años)  | 3 |  |   |
| Secundaria (≥9 años)  | 4 |  |   |
| Superior (diplomatura/licenciatura)                         | 5 |  |   |
| CURSOS DE FORMACIÓN   |   | OCUPACIÓN LABORAL  |   |
| Ninguno   | 0 | No cualificado (incluye 'sus labores')                             | 0 |
| Uno o dos   | 1 | Cualificado manual   | 1 |
| Entre dos y cinco   | 2 | Cualificado no manual<br>(incluye secretariado, estudios técnicos) | 2 |
| Más de cinco  | 3 | Profesional (estudios superiores)                                  | 3 |
|   |   | Directivo  | 4 |
| FORMACIÓN MUSICAL   |   | IDIOMAS (mantiene una conversación)                                |   |
| No toca ningún instrumento ni escucha música frecuentemente | 0 | Solamente el idioma materno  | 0 |
| Toca poco (aficionado) o escucha música frecuentemente      | 1 | Dos idiomas (incluye catalán, gallego, euskera, castellano) *      | 1 |
| Formación musical reglada                                   | 2 | Dos/tres idiomas (uno diferente al catalán, gallego o euskera) *   | 2 |
|   |   | Más de dos idiomas   | 3 |
| ACTIVIDAD LECTORA   |   | JUEGOS INTELECTUALES (ajedrez, puzzle, crucigramas)                |   |
| Nunca   | 0 | Nunca o alguna vez   | 0 |
| Ocasionalmente (incluye diario/un libro al año)             | 1 | Ocasional (entre 1 y 5 al mes)                                     | 1 |
| Entre dos y cinco libros al año                             | 2 | Frecuente (más de 5 al mes)  | 2 |
| De 5 a 10 libros al año                                     | 3 |  |   |
| Más de 10 libros al año                                     | 4 |  |   |

**Tabla 1:** Cuestionario de reserva cognitiva

\* Tomada de una publicación extranjera. Puede incluir quechua, aymara y español.

cerebral durante la ejecución de una tarea dada. Stern propone que los estudios de activación cognitiva pueden ayudar a dilucidar la naturaleza de la RC<sup>8</sup>. La lógica de su propuesta parte del hecho de que una imagen funcional puede mostrar diferencias sobre la forma en que se realizan diversas tareas teniendo en cuenta su teoría de las redes neurales. Una buena aproximación es la comparación de las imágenes funcionales de sujetos sanos y de pacientes con EA y ver si los pacientes con EA utilizan patrones de activación compensatorios.

Stern *et al.*<sup>8</sup> buscaron esta alteración de las redes utilizando la PET a la vez que se sometía al sujeto a una prueba de reconocimiento verbal. Encontraron que los adultos mayores

sanos y tres pacientes con EA utilizaban las mismas redes neurales, compatible con la idea de la reserva neural. Mientras que once de los pacientes con EA utilizaban redes alternativas, lo cual es a su vez compatible con la teoría de la compensación neural por falla de las redes normales.

En vivo, estudios con PET han mostrado un incremento de la captación del ligando de amiloide al Carbono 11, conocido como componente Pittsburgh B (11C-PIB) en pacientes con EA y deterioro cognitivo leve (DCL), especialmente en las cortezas de los lóbulos frontal, parietal y temporal, así como en el cíngulo posterior, lo cual indica incremento de amiloide en estas áreas<sup>23, 24</sup>. Además, se ha demostrado un aumento significativo en la captación de 11C-PIB por PET en la corteza

frontal de pacientes con EA leve y altos niveles de instrucción, comparados con pacientes con EA de bajos niveles de instrucción y el mismo estadio de la enfermedad<sup>25</sup>. Ello podría indicar que la educación podría proveer reserva cognitiva y expresión clínica más tardía de la enfermedad antes que protección contra EA. De acuerdo a estudios por RMf, se ha demostrado que en adultos mayores, altos niveles de instrucción están asociados con mayor activación diseminada de la corteza frontal, comparada con adultos mayores de bajos niveles de instrucción, sugiriendo redes compensatorias de la función cognitiva. Es posible que los cambios patológicos en el grupo de individuos con altos niveles de instrucción se hayan desarrollado más tempranamente, en comparación con los individuos de bajo nivel de instrucción, o que los cambios cerebrales en el grupo de alto nivel de instrucción se hayan desarrollado más rápidamente. La diferencia en la reserva cognitiva entre individuos podría resultar de factores genéticos o de la estimulación mental a lo largo de la vida debido a la educación, o a ambos factores. Además de la hipótesis de la reserva cognitiva, existen otras explicaciones alternativas para la baja incidencia de EA entre individuos con alto nivel de instrucción, pues de hecho, mejores niveles de instrucción están frecuentemente asociados con estilos de vida saludables, menor probabilidad de enfermedades, y baja probabilidad de exposición a tóxicos, lo que cual contribuye con la diferenciación entre los grupos de acuerdo al nivel de instrucción, como ya fue sugerido en mortalidad cardiovascular<sup>26</sup>.

## CONCLUSIONES

La RC confiere cierta resistencia a las enfermedades neurodegenerativas, sin embargo, es importante mencionar que una RC alta puede enmascarar un cuadro de EA, por lo que los primeros síntomas aparecerían en un periodo avanzado de la enfermedad, lo cual elevaría la morbimortalidad. Evaluar la RC al inicio de los síntomas es importante para hacer el diagnóstico y establecer el pronóstico. Al ser la RC un factor que retrasa la aparición de síntomas y que en cierto modo podría modificar la historia natural de la enfermedad, sería importante tratar de establecer un diagnóstico preclínico en pacientes con mayor riesgo genético o ambiental.

Las imágenes cerebrales funcionales pueden contribuir mucho en la investigación, sin embargo su utilidad en la práctica clínica a nivel local sería cuestionable debido al costo y disponibilidad de estas técnicas.

A pesar de que no hay un consenso para evaluar la reserva cognitiva, las pruebas mencionadas en este artículo (LEQ, CRC, CAS) han demostrado tener buenas correlaciones con las diferentes pruebas neuropsicológicas, por lo que debe quedar a criterio del clínico decidir qué prueba utilizar según sea conveniente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Katzman R, Aronson M, Fuld P, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*. 1989; 25: 317–324.
2. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993; 43:13–20.
3. 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.
4. Riley KP, Snowden DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: Findings from the Nun Study. *Ann Neurol* 2002; 51: 567-77.
5. Sole-Padullés C, Bartres-Faz D, Junque C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1114-24.
6. Bartres-Faz D, Sole-Padullés C, Junque C, Rami L, Bosch B, Bargallo N, et al. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol Psychol* 2009; 80: 256-9.
7. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002; 8: 448–460.
8. 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.
9. Stern Y, Moeller JR, Anderson KE, et al. Different brain networks mediate task performance in normal aging and AD: defining compensation. *Neurology*. 2000; 55:1291–1297.
10. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20:112-117
11. Jones R, Manly J, Glymour M, et al. Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17:593-601
12. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol* 2010; 51:471-480.

13. 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: 590-595.
14. Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA. Assessment of lifetime participation in cognitively stimulating activities. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25: 634-642.
15. Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med* 2007; 37:1015-25.
16. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, et al. Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en una población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2011; 52:195-201.
17. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 742-8.
18. Brickman AM, Siedlecki KL, Muraskin J, Manly JJ, Luchsinger JA, Yeung LK, et al. White matter hyperintensities and cognition: testing the reserve hypothesis. *Neurobiol Aging* 2009; [Epub ahead of print].
19. Grady CL, Springer MV, Hongwanishkul D, McIntosh AR, Winocur G. Age-related changes in brain activity across the adult life span. *J Cogn Neurosci* 2006; 18: 227-41.
20. Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain JM, Briggs SD, et al. Selective aging of human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex* 1997; 7: 268-82.
21. Davis SW, Dennis NA, Buchler NG, White LE, Madden DJ, Cabeza R. Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *Neuroimage* 2009; 46: 530-41.
22. Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology* 2000; 14: 224-32.
23. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55:306-319.
24. Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, et al. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [<sup>11</sup>C] PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67:1575-1580.
25. Kemppainen NM, Aalto S, Karrasch M, 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; 63:112-118.
26. Springer MV, McIntosh AR, Winocur G, Grady CL. The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology* 2005; 19:181-192.