



## REVISIÓN

## ¿Previene la actividad intelectual el deterioro cognitivo? Relaciones entre reserva cognitiva y deterioro cognitivo ligero

Cristina Lojo-Seoane<sup>a,\*</sup>, David Facal<sup>a,b</sup> y Onésimo Juncos-Rabadán<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento Psicología Evolutiva e da Educación, USC, Santiago de Compostela, España

<sup>b</sup> Fundación INGEMA, San Sebastián, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 13 de enero de 2012

Aceptado el 9 de febrero de 2012

On-line el 26 de mayo de 2012

## Palabras clave:

Reserva cognitiva

Deterioro Cognitivo Ligero

Actividades cognitivas

Educación

Prevención

## RESUMEN

En esta revisión, se profundiza en el papel que tiene la reserva, medida a través de diferentes indicadores, en la aparición del DCL y en su progresión a demencia. Los estudios revisados ofrecen soporte a la hipótesis de que la reserva influye en la manifestación de los síntomas de deterioro cognitivo y, al menos parcialmente, en su progresión a demencia. Se discute el papel de indicadores de reserva como el nivel educativo, la complejidad laboral y la actividad cognitiva en estos procesos. Así mismo, se presenta un modelo que defiende que las personas con DCL y bajo nivel de reserva mostrarían un deterioro más pronunciado al inicio del proceso de deterioro, frente a las de alto nivel de reserva que presentarían este deterioro pronunciado al final del proceso, gracias al papel protector de la reserva. Se plantea la necesidad de más investigación empírica que ayude a consolidar este modelo teórico.

© 2012 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Does intellectual activity prevent cognitive impairment? Relationships between cognitive reserve and mild cognitive impairment

## ABSTRACT

An in-depth review is presented of the role that cognitive reserve plays in the emergence of (mild cognitive impairment (MCI), and its progression to dementia by using different indicators. The studies reviewed provide support to the hypothesis that the reserve influences the manifestation of symptoms of cognitive impairment and at least partially, in its progression to dementia. The role of indicators of reserve are discussed, such as educational level, work complexity and cognitive activity in these processes. A model is also presented that argues that people with MCI and low reserves show a steeper decline early in the process of deterioration, compared to the high level of reserve this marked deterioration would have at the end of the process, due to the protective role of this reserve. This raises the need for more empirical research to help consolidate this theoretical model.

© 2012 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La reserva cognitiva<sup>1</sup> ha sido definida como la adaptación del cerebro a una situación de lesión utilizando recursos cognitivos preexistentes de procesamiento, o bien recursos de compensación mediante la activación de nuevas redes neuronales. Esto permitiría tolerar mejor los efectos de la patología asociada a la demencia, soportando mayor cantidad de neuropatología antes de llegar a la manifestación de la enfermedad<sup>2</sup>. Desde un enfoque pasivo, la reserva está relacionada con aspectos neurobiológicos y deriva del

tamaño o número de neuronas y ha sido llamada reserva cerebral<sup>3</sup>. Podría ser definida como la cantidad de cerebro que se mantiene intacta cuando existe un daño antes de llegar a un umbral en el que la persona manifiesta síntomas clínicos.

Teniendo en cuenta estos enfoques interrelacionados, se considera que la reserva se desarrolla como resultado de aspectos neurobiológicos como el volumen cerebral y/o de los efectos de las experiencias de vida, tales como la educación, la complejidad laboral, la actividad física, las actividades de ocio, el estilo de vida, el bilingüismo y la actividad cognitiva<sup>4</sup>. En todo caso, se trata de un constructo hipotético, del que no disponemos de medidas directas, por lo que el enfoque de investigación más común es generar modelos de variables latentes que recojan estadísticamente la relación conjunta de múltiples variables asociadas

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cristina.lojo@usc.es](mailto:cristina.lojo@usc.es) (C. Lojo-Seoane).

a la reserva, o «proxies», con la presencia o no de deterioro cognitivo<sup>5</sup>.

La educación es la variable asociada a reserva más estudiada y, aunque la mayoría de los estudios apoyan que el nivel educativo alto retrasa la aparición de demencia, se encuentran divergencias en cuanto a la evolución de los síntomas una vez que manifiestan la enfermedad. Existe una amplia evidencia de que las personas con mayor nivel educativo, una vez presentados los síntomas, mostrarían un declive más rápido<sup>2,6-9</sup>. Este declive no se debe asociar de forma directa, sin embargo, con una mortalidad más elevada, puesto que la muerte en las personas con Enfermedad de Alzheimer (EA) tiene un origen multifactorial, incluyendo no solo la manifestación de la neuropatología sino también la salud física general y mecanismos compensatorios entre los que sí se incluiría la educación<sup>10</sup>.

En la literatura reciente adquieren importancia las relaciones entre las variables relacionadas con la experiencia de la vida y la reserva cognitiva, mientras otras variables como el volumen cerebral pierden peso<sup>4</sup>. Un medio ambiente enriquecido con actividades de estimulación cognitiva y física, pueden tener efectos a nivel molecular, celular y comportamental, convirtiéndose en mecanismos facilitadores de una mayor reserva cerebral y cognitiva<sup>11</sup>. En esta línea, algunos autores utilizan el NART, que es un test de medida de la inteligencia cristalizada, como una medida de enriquecimiento medioambiental conseguido a través de la influencia de variables como el nivel educativo y la complejidad laboral<sup>12</sup>.

La hipótesis de la reserva ha sido muy estudiada en su relación con el retraso de la manifestación de los síntomas de la EA u otras demencias. Un número considerablemente menor de trabajos estudia su relación con el Deterioro Cognitivo Ligero (DCL), entendiéndose este como el estado intermedio entre el envejecimiento normal y la probable EA<sup>13,14</sup>. La clasificación de DCL de Petersen et al. atiende a los siguientes criterios: presencia de quejas de memoria, deterioro en el área de memoria en relación a la edad del paciente, función cognitiva general preservada, actividades de la vida diaria intactas y ausencia de demencia. Dentro del grupo que cumple estos criterios, pueden establecerse distintos subtipos de DCL, teniendo en cuenta el número y el tipo de procesos cognitivos afectados: DCL amnésico (DCLa) o no amnésico, de tipo multidominio o unidominio.

Según el estudio de Petersen et al.<sup>15</sup> el 16% de las personas sin patología con edades comprendidas entre 70 y 89 años desarrollan DCL, en su mayoría DCLa. La relevancia de su detección y diagnóstico se debe a su relación con un estado prodrómico de la EA y otras demencias, habiéndose encontrado que el 83% de los participantes con DCL evolucionan a demencia<sup>16</sup>. Por lo tanto, un paradigma central en la investigación sobre DCL es la búsqueda de marcadores que ayuden a su diagnóstico<sup>17-20</sup>. La revisión de Lonie, Tierney y Ebmeier<sup>17</sup> sobre la aplicación de instrumentos de detección de DCL y EA temprano, que incluye 21 trabajos realizados desde la publicación de los criterios de Petersen en 1999, concluye que instrumentos como el ACE-R, el MoCA, el protocolo del CERAD, y el Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) pueden utilizarse exitosamente como instrumentos de detección, si bien no mostraron ser útiles para realizar inferencias precisas sobre el curso y resultado final del DCL. En nuestro contexto, nuestro grupo de investigación ha demostrado la sensibilidad del CAMCOG en la detección del DCL<sup>19</sup> y no solo la puntuación total del CAMCOG se considera apta para el diagnóstico, sino que también son relevantes como marcadores específicos del DCL las puntuaciones en las áreas cognitivas de orientación, lenguaje, memoria, pensamiento abstracto y función ejecutiva. En este mismo estudio, también ha demostrado ser sensible en la detección del DCL la prueba de aprendizaje verbal España-Complutense TAVEC (versión española del CVLT). El TAVEC puede utilizarse como herramienta de cribado que permite la obtención de información específica relativa al rendimiento en memoria, siendo una buena herramienta de

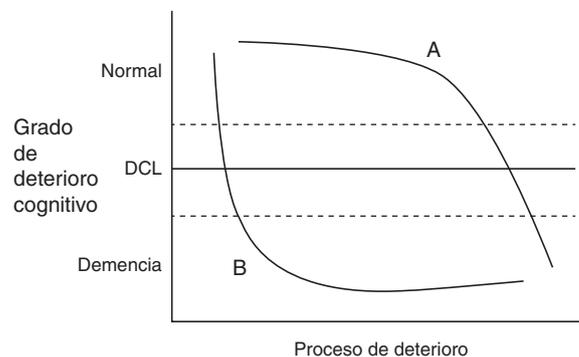


Figura 1. Evolución de 2 personas con DCL teniendo en cuenta su reserva cognitiva.

diagnóstico de DCL aun cuando el rendimiento cognitivo general de la persona evaluada pudiese encontrarse dentro de la normalidad. Otro instrumento que ha demostrado su potencial interés para el diagnóstico del DCL es la Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), compuesta por varias tareas informatizadas de memoria episódica, memoria operativa o velocidad de procesamiento. En un estudio piloto con 41 personas mayores de 50 años<sup>20</sup>, observamos que el emparejamiento retardado teniendo en cuenta un modelo (DMS) y el aprendizaje de pares asociados (PAL), así como las de rapidez de respuesta motriz y latencia en las respuestas de reconocimiento de patrones (PRM), pueden ser buenos indicadores del diagnóstico del DCL.

La relación entre DCL y reserva cognitiva se puede explicar a partir de un modelo que expresa el proceso de deterioro y lo asocia con determinados niveles de reserva cognitiva. En este modelo se integraría el modelo del umbral sobre reserva cognitiva<sup>3</sup> con el concepto de DCL como estado intermedio entre el envejecimiento cognitivo normal y el deterioro cognitivo propio de las demencias. Según el modelo que proponemos (fig. 1) el eje vertical representa el grado de deterioro cognitivo en 3 grandes estadios (envejecimiento normal, DCL y demencias), y el eje horizontal representa el proceso de evolución temporal. La curva A representaría el proceso de evolución de personas con alto nivel de reserva cognitiva y la curva B el de personas con bajo nivel de reserva cognitiva. La curva B muestra una pendiente más pronunciada en su inicio, indicando un proceso más rápido de deterioro entre el envejecimiento normal y el DCL y entre el DCL y las demencias. En la curva A la pendiente inicial es menos pronunciada indicando el papel protector de la reserva cognitiva entre envejecimiento normal, el DCL y el inicio de demencias, mientras que la pendiente final es más pronunciada que en la curva B indicando una caída mayor en el grado de deterioro.

El presente trabajo pretende hacer una revisión de los estudios realizados sobre reserva cognitiva y DCL, de cara a dar respuesta a 3 de las principales preguntas que se plantean sobre el tema: ¿La reserva cognitiva retrasa la aparición del DCL en el proceso de envejecimiento? ¿En qué medida la reserva cognitiva influye en la progresión del DCL a la EA y otras demencias? ¿Cuáles de los indicadores que definen el concepto de reserva cognitiva son los más relevantes en el estudio del DCL y de su progresión a las demencias? Para ello se realizó una búsqueda en las bases de datos PsycInfo y Medline utilizando los descriptores de «mild cognitive impairment» (deterioro cognitivo ligero), «cognitive reserve» (reserva cognitiva), «educational attainment» (nivel educativo), «occupational attainment» (complejidad laboral) y «cognitive activity» (actividad cognitiva). Se encontraron un total de 22 artículos que relacionan de forma explícita la reserva cognitiva o alguna de las variables asociadas a ella con el DCL (ver en tabla 1 por orden cronológico). A continuación se presentará una revisión de los estudios seleccionados sobre la relación que tienen distintos factores asociados a la reserva cognitiva con el DCL.

**Tabla 1**

Trabajos que estudian la relación reserva cognitiva y DCL

Autores	N	Edad	Marcadores de deterioro	Medidas de reserva	Hallazgos
Tuokko et al. (2003) <sup>32</sup>	10263	+65	Buschke Cued Recall, Subtest de información de la escala Wechsler de memoria, RAVLT y retención visual de Benton	- Años de escolarización - Nivel educativo (alto > 10 años, medio de 7 a 10 años, bajo < 7 años), - Inteligencia (alta CI > 102,2, media CI entre 90,74 y 101,19 y baja CI < 90,74) - Complejidad laboral (baja obreros y trabajadores de servicios, y alta para directivos, oficiales y profesionales)	Menor incidencia de demencia en individuos de alto funcionamiento podría deberse a sesgo en la evaluación
Wolf et al. (2004) <sup>21</sup>	181	31-75	- MMSE, WAIS (información, dígitos, similitudes, diseño de bloques, símbolos y dígitos), Trail Making Test, reconocimiento de palabras	- Volumen intracraneal (VIC) medido mediante resonancia magnética funcional	En el DCL, el VIC tendía a ser intermedio entre el grupo control y el grupo de demencia
Mejía et al. (2004) <sup>35</sup>	314	+ 65	- MMSE, Blessed y Pfeffer	- Nivel educativo: analfabetos, bajo (1-4 años), medio (5-9) y alto (+9)	Nivel educativo influye en rendimiento cognitivo y funcional
Fritsch et al. (2005) <sup>44</sup>	395	M = 75	- MMSE, IQCODE.	- Inteligencia y nivel de actividad obtenidos a través de los archivos de estudiantes y anuarios	CI alto y mayor nivel de actividad en la juventud reduce riesgo de daño cognitivo en la vejez
Verghese et al. (2006) <sup>22</sup>	437	+75	- Blessed (información-memoria-concentración), (WAIS), memoria de Fuld, Depresión de Zung,	- Actividades de ocio (leer, escribir, crucigramas, juegos de cartas, discusiones de grupo y tocar música);	A mayor participación en actividades cognitivas menor riesgo de DCLa
Wilson et al. (2007) <sup>23</sup>	627	M = 80,4	- Análisis de secciones cerebrales (amiloide, ovillos y cuerpos de Lewy). - MMSE	- Actividades cognitivas: leer el periódico, jugar al ajedrez, ir a bibliotecas o asistir a una obra de teatro	Actividad cognitiva frecuente maximiza la adaptación a los cambios patológicos
Garibotto et al. (2008) <sup>40</sup>	458	46-80	- Rendimiento batería cognitiva - MMSE, batería cognitiva, escala depresión de Hamilton, inventario neuropsiquiátrico de Cummings, FDG-PET	- Años de educación. - Complejidad laboral según protocolo NEST-DD):	Las personas en fase predemencia con mayor educación/complejidad laboral muestran menor actividad metabólica con el mismo rendimiento
Solé-Padullés et al. (2009) <sup>24</sup>	44	+65	- Resonancia magnética estructural y funcional para medir el volumen cerebral	- Inteligencia (subtest de vocabulario de la WAIS) - Nivel educativo: informal (0), primarios (1), secundarios (2), superior o universitario (3) - Complejidad laboral, actividades cognitivas, deportivas y de la vida social, (0-19 puntos)	Personas con más reserva muestran mayor atrofia en relación a su volumen intracraneal
Rolstad et al. (2009) <sup>28</sup>	147	57-73	- Rendimiento en batería cognitiva - Análisis CSF t-tau y Aβ42	- Nivel educativo: bajo (< 15 años) y alto (> 15 años)	Participantes con DCL con mayor nivel educativo que evolucionan a demencia muestran más patología amiloide
Querbes et al. (2009) <sup>27</sup>	382	68-82	- MMSE, Trail making test B, RAVLT - Índice de espesor normalizado (IEN) medido con resonancia magnética	- Nivel educativo bajo (< 15 años) y alto (> 15 años)	A menor nivel educativo, mayor probabilidad de progresión de síntomas
Rolstad et al. (2009) <sup>29</sup>	66	55-72	- Batería cognitiva. - CSF t-tau y Aβ42	Nivel educativo bajo (< 10 años), medio (10-14 años) y alto (> 14 años)	El nivel educativo se asociaría con el rendimiento cognitivo, pero no con la tasa de declive en el proceso de deterioro
Radanovic et al. (2009) <sup>38</sup>	178	+64	Fluidez semántica	Nivel educativo: 4- 8 años y más de 8 años de educación	Fluidez poco discriminativa de DCL al tener en cuenta nivel educativo
Cohen et al. (2009) <sup>34</sup>	66	63-82	- MMSE, CDR - Rendimiento en batería cognitiva - Aβ42 con TEP	Exploran metabolismo basal como medida indirecta de la reserva cerebral, mediante TEP	En DCL existe correlación positiva entre Aβ2 metabolismo basal
Bosch et al. (2010) <sup>25</sup>	45	+65	- Organización y actividad cerebral (Resonancia magnética estructural y funcional)	- Inteligencia (subtest de vocabulario de la WAIS) - Nivel educativo: informal (0), primarios (1), secundarios (2), superior o universitario (3) - Complejidad laboral, actividades cognitivas, deportivas y de la vida social, (0-19 puntos)	Reorganización neurofuncional se observan en las pruebas de neuroimagen en dominio cognitivo no deteriorado

Tabla 1 (Continuación)

Autores	N	Edad	Marcadores de deterioro	Medidas de reserva	Hallazgos
Rolstad et al. (2010) <sup>37</sup>	495	55-72	- Rendimiento en batería cognitiva - Análisis CSF, t-tau y Aβ42	- Nivel educativo: alto (> 12 años) y bajo (< de 12 años)	Participantes con menor educación tienen concentraciones de t-tau más altas que los de mayor educación
Allegri et al. (2010) <sup>16</sup>	239	64-81	- MMSE, batería de memoria y cognitiva	Nivel educativo: bajo (< 12 años) y alto (> 12 años)-	Principales factores de riesgo de evolución a demencia: educación < 12 años y CI < 111
Kawano et al. (2010) <sup>39</sup>	716	+50	- Fluidez, recuerdo demorado de historias, WAIS, dígitos- símbolos y Stroop,	- Nivel educativo: bajo (<9 años) o alto (> 9 años)	A mayor educación menor deterioro en fluidez semántica
Chetelat (2010) <sup>26</sup>	149	+65	- MMSE, batería cognitiva. - Resonancia magnética y escáner PiB-PET	- Volumen cerebral	El efecto de la deposición Aβ42 podría retrasarse en personas con mayor volumen cerebral
Wilson et al. (2010) <sup>30</sup>	1157	+65	- Recuerdo de historias del Boston, subtest dígitos-símbolos del WAIS y MMSE	- Participación en actividades cognitivas: ver TV, escuchar radio, leer, jugar a las cartas, ajedrez, crucigramas u otros puzzles y visitar museos	Tasa de declive global en personas sin deterioro se reduce un 52% por cada punto adicional en escala de actividad cognitiva
Arenaza et al. (2011) <sup>31</sup>	64	21-81	- MMSE - Imagen por tensor de difusión para analizar la integridad de la sustancia blanca	- Inteligencia (Subtest de vocabulario WAIS) - Puntuación conjunta de educación y ocupación - Actividades de ocio y cognitivas (leer, escribir, escuchar música) - Actividades físicas (deportes o pasear) - Participación en actividades sociales o grupos, asociaciones y trabajo voluntario,	Personas con DCLa con mayor reserva tienen mayor reducción de la integridad de la sustancia blanca y mayor probabilidad de progresar de DCLa a EA
Vemuri et al. (2011) <sup>12</sup>	399	70-80	- Resonancia magnética (t-tau y Aβ42) - Escala de evaluación de EA y MMSE, RAVLT, denominación de Boston y Trail Making Test	número de errores en el test nacional americano de lectura para adultos (NART)	La prueba de lectura, los biomarcadores y la carga de amiloide explican de forma independiente toda la variabilidad en el rendimiento cognitivo general de sujetos con daño cognitivo
Villeneuve et al. (2011) <sup>36</sup>	72	61-80	- MMSE, escala de demencia de Mattis, batería de memoria y cognitiva - Análisis de la sustancia blanca con resonancia magnética estructural	- Años de educación: alta (> 13 años), baja (< 13 años)	Los participantes con DCL con alto nivel educativo y sin lesiones en la sustancia blanca mostraron un mejor rendimiento amnésico

### ¿La reserva cognitiva retrasa la aparición del deterioro cognitivo ligero en el proceso de envejecimiento?

Wolf, Julin, Gertz, Winblad y Wahllud<sup>21</sup> fueron los primeros en relacionar de forma explícita reserva cerebral con DCL en 2004. En un estudio con 181 participantes divididos en grupos DCL, EA y demencia vascular, evaluaron mediante resonancia magnética el volumen Intracraneal (VIC), observando que en los participantes que tenían EA o demencia vascular, el VIC es significativamente más pequeño ( $r=0,334$ , 95% CI=0,065; 0,547). Concluyen que el VIC, como estimador del volumen cerebral, es un factor que altera la expresión de los síntomas tanto en la EA como en demencia vascular. En cuanto a la influencia que tiene el VIC en personas con DCL, no encontraron diferencias significativas respecto a los participantes controles, sin embargo, si observaron que el VIC en DCL tendía a ser intermedio entre el grupo control y el grupo de demencia, y que un VIC pequeño incrementaba significativamente el riesgo de deterioro cognitivo.

El primer estudio identificado que contempla la influencia del constructo de reserva cognitiva en el retraso de los síntomas de DCL, es el de Verghese et al., de 2006<sup>22</sup>. Estos autores analizan la influencia de la participación en actividades de ocio en el riesgo de desarrollar DCLa. Para ello, entrevistaron una muestra de 437 participantes que, inicialmente, no presentaban demencia ni DCL, preguntándole sobre la frecuencia con la que participaban en 6 actividades de ocio. Los resultados indican que una mayor participación en actividades cognitivas se asocia con menor riesgo de desarrollar DCLa. La tasa de estimación de DCLa es significativamente mayor en aquellos participantes que tenían un punto en la escala (HR= 0,95) que en aquellos con más de 14 puntos (HR=0,46), permaneciendo esta diferencia significativa después de ajustar la influencia de la edad, el sexo, la educación o la presencia de síntomas depresivos. Los autores hacen énfasis en que las actividades de ocio pueden influir en diversas fases del proceso de demencia, incluso, antes de hacerse patente el deterioro de la memoria, lo que podría explicarse por el efecto de enmascaramiento de los síntomas que tiene la reserva cognitiva a través de un estilo de vida activo y saludable.

Wilson, Scherr, Schneider, Tang y Bennet<sup>23</sup>, utilizaron la actividad cognitiva como variable que influye en la reserva cognitiva y que podía predecir la incidencia de DCL en 627 adultos cognitivamente normales que pertenecían al grupo de participantes en el proyecto Rush Memory and Aging, de las cuales 199 (31,7%) desarrollaron DCL. Se utilizó un cuestionario ad-hoc sobre actividad cognitiva (pasadas y recientes), y diferentes pruebas de evaluación cognitiva, complementadas con un examen posmortem del cerebro de aquellos participantes que murieron durante el estudio. Los resultados indicaron que una actividad cognitiva frecuente se relacionaba con una reducida incidencia de DCL (RR= 0,71; 95% CI: 0,58, 0,87). Sin embargo, las medidas obtenidas del análisis del amiloide, los ovillos, los cuerpos de Lewy y los infartos no fueron asociadas con las medidas de actividad cognitiva. Los autores interpretan que una actividad cognitiva frecuente ayudaría a mantener la eficiencia de los sistemas neuronales retrasando así la aparición de los síntomas de deterioro.

Desde un enfoque más biológico, Solé-Padullés et al.<sup>24</sup> estudiaron la relación entre las variables de reserva cognitiva, la actividad cerebral y las características estructurales cerebrales en 44 participantes mayores de 65 años: 16 controles, 12 DCL de tipo amnésico (DCLa) y 16 con EA leve. Se observaron correlaciones negativas significativas entre el volumen cerebral y una de las medidas de reserva cognitiva, el subtest de vocabulario WAIS, en los grupos de DCL ( $r=-0,58$ ;  $p<0,05$ ) y EA ( $r=0,73$ ;  $p<0,05$ ). Los participantes de estos grupos con mayor puntuación en esta subescala del WAIS mostraban un proceso neuropatológico más

avanzado, reflejado en una mayor atrofia del cerebro en relación con su volumen intracraneal.

Más recientemente, el mismo grupo ha publicado un segundo estudio en el que se centran en la reorganización funcional del cerebro<sup>25</sup>, estudiando a 15 controles, 15 con DCL y 15 diagnosticados de EA. El objetivo que persiguen es determinar si la reorganización de los recursos cerebrales puede ser observada al realizar una tarea correspondiente a un dominio cognitivo no afectado, en este caso, la comprensión verbal. Complementariamente, estudian si la actividad en las regiones que mostraron desactivación en tareas inducidas, estaban influenciadas por la reserva cognitiva. En los grupos de participantes con DCLa y EA se observaron correlaciones positivas entre la medida de reserva cognitiva y el nivel de oxígeno en sangre, tanto en áreas de activación (mayor nivel de activación) como de desactivación (menor nivel de desactivación), mientras que en el grupo de personas mayores sin deterioro cognitivo las correlaciones eran negativas. En el grupo con DCLa, las diferencias con este grupo control se produjeron en áreas del hemisferio derecho, incluyendo el cerebelo derecho. Estos hallazgos proporcionan evidencia inicial de que la reorganización neurofuncional relacionada con la reserva cognitiva en participantes con DCLa y EA se puede ver también cuando se considera un dominio cognitivo preservado y en áreas en las que no se produce una activación, sino una desactivación asociada a la tarea. La reorganización cerebral facilitada por la reserva cognitiva estaría reflejando mecanismos compensatorios comportamentales.

Chételat et al.<sup>26</sup> intentaron, recientemente, responder a la pregunta de por qué hay personas que no muestran deterioro cognitivo a pesar de presentar depósitos de A $\beta$ 42. Para ello, exploraron mediante resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones (TEP) con el compuesto B de Pittsburgh a 149 sujetos incluidos en el Australian Imaging Biomarker Lifestyle Study. Los participantes fueron clasificados en 4 grupos: control, deterioro cognitivo subjetivo, DCL y EA. Los datos de la resonancia fueron comparados entre casos con alta y baja acumulación de proteínas A $\beta$ 42 para cada grupo. Además compararon los datos de los participantes con deterioro y de los controles que tenían alta acumulación de A $\beta$ 42. Los resultados indicaron un gran volumen de materia gris en el lóbulo temporal, que estaría asociado con mejor memoria episódica, tanto en participantes sanos que mostraban depósitos de A $\beta$ 42 como en los que no. Sin embargo, en participantes con deterioro cognitivo (deterioro cognitivo subjetivo, DCL y EA), se encontró una atrofia significativa en la materia gris en casos en los que la acumulación de A $\beta$ 42 era alta. Los autores concluyen que el mayor volumen cerebral y, por lo tanto, de materia gris, puede influir en el retraso del efecto del deterioro en la cognición, apoyando la hipótesis de la reserva cerebral.

Como se ha observado, estos estudios ofrecen soporte a la hipótesis de que la reserva cerebral y cognitiva influye en el retraso de la manifestación de los síntomas de deterioro cognitivo<sup>2</sup>. Por un lado, las técnicas de neuroimagen prueban que personas con mayor volumen cerebral tienen una menor manifestación de síntomas de deterioro cognitivo y, por otro, se puede ver este efecto protector asociado también a las medidas de reserva cognitiva. El retraso en la manifestación de los síntomas de deterioro se debería según esta hipótesis al efecto protector o compensatorio que ejerce la reserva cerebral o cognitiva.

### ¿En qué medida la reserva cognitiva influye en la progresión del deterioro cognitivo ligero a la enfermedad de Alzheimer y otras demencias?

Como acabamos de indicar, existen trabajos que defienden el supuesto de que la manifestación de los síntomas patológicos se retrasa en personas con alta reserva. Sin embargo, aún están por

determinar con exactitud los mecanismos a través de los cuales influye la reserva cognitiva en la progresión de los síntomas una vez manifestado DCL. Para dar respuesta a esta cuestión son necesarios estudios que se centren en la progresión longitudinal del deterioro dentro del continuo envejecimiento cognitivo normal-DCL-demencia. Afortunadamente, este tipo de estudios ha empezado a dar fruto en los últimos años y así, a continuación, reseñamos 8 publicaciones centradas en el análisis de esa progresión.

Querbes et al.<sup>27</sup> examinaron 130 participantes controles sanos, 122 con DCLa y 130 con EA. Del grupo de los DCL, 72 participantes evolucionaron a EA a los 24 meses. Elaboraron un método de medida del espesor cortical del que se obtenía un índice. Estos autores estudiaron la relación entre el índice de espesor cortical normalizado, el nivel educativo y el proceso de conversión a demencia. El índice de espesor normalizado predijo correctamente la evolución a EA del 76% de los participantes con DCLa. Además, los participantes con DCL que progresaron después de un año a EA, mostraron un nivel educativo significativamente mayor que los convertidos antes de un año.

Rolstad et al.<sup>28</sup> pretendieron comprobar la aplicabilidad de los biomarcadores en el estudio de la reserva cognitiva en personas con DCL y su evolución. Para ello, examinaron una muestra de 112 participantes con DCL y 35 controles, correspondientes al estudio de DCL de Göteborg. Los participantes con DCL que permanecieron estables y tenían mayor educación, rindieron mejor cognitivamente y tuvieron mayores niveles de concentración de A $\beta$ 42 (687,1 ng/l, DT=198,5) y menores niveles de t-tau (320,1 ng/l; DT=153,9), respecto a los participantes que progresaron a demencia (A $\beta$ 42=488,33 ng/l; DT=155,7; T-tau=643,12; DT=467,5). Aquellos que progresaron a demencia y que tenían mayor educación presentaban menores niveles de concentración de A $\beta$ 42 que los participantes con menor educación pero el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas fue muy similar. Estos autores apoyarían, por tanto, la hipótesis del enmascaramiento de los síntomas pero ponen en duda que se produzca un enlentecimiento de la tasa de declive. En otro estudio que realizaron<sup>29</sup> con 66 participantes incluidos en el estudio de Göteborg mencionado<sup>28</sup>, se centraron en comparar las concentraciones A $\beta$ 42 en función de la reserva cognitiva de estos participantes comparando esos resultados con una medición realizada 2 años después. Las concentraciones A $\beta$ 42 en la evaluación de seguimiento decrecieron significativamente en participantes con alta y media reserva (media=469,6 ng/l y alta=334,2 ng/l) pero no en los que tienen baja reserva. Teniendo en cuenta estos resultados, los autores concluyen que el nivel educativo se asociaría con el rendimiento cognitivo, pero no con la tasa de declive en el proceso de deterioro.

Wilson et al.<sup>30</sup> realizaron evaluaciones cada 3 años a 1.157 participantes de un estudio longitudinal de cohorte (Chicago Health and Aging Project) que no tenían demencia y que informaron de las actividades cognitivas en las que participaban. De estos participantes, 395 desarrollaron DCL y 148 desarrollaron EA, el resto de participantes no presentaron deterioro en su evolución durante el estudio (5,7 años de media). La tasa de declive global en personas que no tenían deterioro cognitivo fue reducida un 52% por cada punto adicional en la escala de actividad cognitiva. En el grupo con DCL la tasa de declive no estaba relacionada con la actividad cognitiva, mientras que en el grupo con EA la media de declive por año incrementó un 42% por cada punto en la escala de actividad cognitiva. Los autores concluyen que las actividades estimulantes para la mente en personas mayores parecen comprimir la morbilidad cognitiva asociada con EA a través de un enlentecimiento de declive cognitivo antes del principio de demencia y acelerándolo después, si bien esta comprensión de la morbilidad no se manifestaría de modo directo en el grupo con DCL. Sin embargo, al usar medidas compuestas no es posible establecer diferencias entre el tipo de actividades ni las funciones cognitivas implicadas.

Allegri et al.<sup>16</sup> estudiaron los factores de riesgo de progresión mediante un estudio longitudinal (estudio CEMIC) con una cohorte de 239 participantes con DCL que fueron evaluados y seguidos durante 5 años. En 3 años, el 34,7% de los participantes con DCL habían evolucionado a demencia. Los factores de riesgo para aquellos que habían progresado eran: tener menos de 12 años de educación, una puntuación en el MMSE menor de 27, una puntuación en el test de denominación de Boston menor de 51, un CI menor que 111, una edad sobre 75 años, falta de ocupación en la jubilación y presencia de intrusiones en el recuerdo episódico. La mayoría de los factores de riesgo de progresión de DCL a demencia que identifica el grupo de Allegri et al. están relacionados con la reserva cognitiva, en concreto realizaron un análisis factorial en el que el primer factor incluía la educación, la puntuación en el MMSE y la puntuación en el test de Boston (26,2% de la varianza explicada) y el segundo factor la falta de ocupación en la jubilación (15% de la varianza explicada). Los autores sugieren que el estudio de estos factores de riesgo, incluyendo las variables relacionadas con la reserva cognitiva, pueden aportar una importante evidencia para guiar el proceso de toma de decisiones en la actividad clínica y también en la política de salud pública.

En otro reciente estudio, Arenaza et al.<sup>31</sup> utilizan imágenes con tensor de difusión obtenidas de 18 jóvenes, 15 mayores sanos, 16 DCLa y 15 EA. Se estudia la reserva de forma extensa, incluyendo el CI (subtest de vocabulario de WAIS), la puntuación conjunta de educación y ocupación (puntuación con un rango de 0 a 7, en el que educación informal puntúa 0, primaria 1, secundaria 2, superior 3, ocupación no cualificada 0, manual cualificada 1, cualificada no manual o técnico 2, profesional universitario 3 y director 4) y las actividades de ocio, cognitivas, físicas y sociales. Las correlaciones entre la reserva y la integridad de la materia blanca fueron ajustadas por edad, género, rendimiento en memoria y volumen cerebral. Los resultados mostraron que los participantes sin deterioro cognitivo presentaron correlaciones negativas más altas entre reserva e integridad de la materia blanca que los pacientes con un DCLa y EA en áreas relacionadas con la edad, como la del giro del cuerpo calloso. Para pacientes con DCLa, fueron encontradas asociaciones negativas entre reserva y anisotropía fraccional (en zonas que suelen dañarse con la edad) en varias vías mayores, siendo más acusada que en el grupo de EA. Aunque los resultados longitudinales de este estudio necesitan ser interpretados con cautela debido a la muestra reducida de pacientes con DCL, después de 2 años de seguimiento, todos los pacientes que progresaron a EA tuvieron puntuaciones en reserva altas, sugiriendo un vínculo entre la reducción de la integridad de la materia blanca, que es mayor en pacientes con más reserva, y el riesgo de progresión a EA.

Tuokko, Garret, McDowell, Silverberg y Krisstjansson<sup>32</sup> hacen una advertencia sobre el sesgo que se puede cometer al confundir marcadores de reserva, como variables mediadoras, con los propios resultados de incidencia y prevalencia del deterioro, debido a la mayor exposición o familiaridad con los contenidos de los test. Estos autores analizaron datos longitudinales del Canadian Study of Health and Aging (CSHA) y clasificaron a 10.263 participantes mayores de 65 años en alto y bajo funcionamiento teniendo en cuenta el nivel educativo, la inteligencia y la complejidad laboral. Los resultados muestran que relativamente pocos de los mayores de alto funcionamiento evolucionaron a demencia tras un período de 5 años (21,8% con alto nivel educativo, 18,9% con alta complejidad laboral y 16,8% de los sujetos con alto CI), pero, en contra de lo esperado, no se encontraron diferencias en la tasa de deterioro entre los participantes que tenían DCL en la primera evaluación en relación a su grado de funcionamiento/reserva cognitiva.

De estos estudios se deduce que el enlentecimiento en la evolución de los síntomas relacionado con un nivel de reserva alto no solo tiene un papel en el retraso de la manifestación de los

síntomas de DCL, sino que el mismo efecto de enmascaramiento se puede observar durante el período de evolución que se produce hasta llegar a la manifestación de la demencia. Sin embargo, la literatura todavía no ha especificado satisfactoriamente cómo la reserva influye en la tasa de declive encontrándose en algunos estudios un enlentecimiento del proceso<sup>27</sup> y en otros un enlentecimiento al principio pero una progresión más rápida una vez presentada la demencia en participantes con alta reserva cognitiva<sup>29</sup>. Existe todavía necesidad de investigación longitudinal sobre el efecto de la reserva en la progresión a demencia, la cual sería todavía más evidente en aquellas áreas de estudio de la reserva en las que la evidencia es menor, como el estudio de los efectos de la actividad cognitiva, y en concreto de la estimulación cognitiva, en la progresión del DCL<sup>33</sup>.

Por otro lado, la literatura alerta sobre el posible sesgo que la propia variabilidad de la reserva cognitiva en las poblaciones objeto de estudio podría suponer para la correcta evaluación de la progresión de DCL a demencia<sup>32</sup>. En este sentido, los estudios longitudinales de conversión deberían permitir, a medio plazo, evitar la circularidad en los hallazgos relacionados con la reserva cognitiva, a través de estudios prospectivos que incluyan la variable tiempo.

### ¿Cuáles de los indicadores que definen el concepto de reserva cognitiva son los más relevantes en el estudio del deterioro cognitivo ligero y de su progresión a las demencias?

Además de estudios con indicadores de reserva cerebral<sup>34</sup>, diversas variables o proxies se han asociado en la literatura con el aumento de la reserva cognitiva. El nivel educativo<sup>16,24,25,27,29,31,35-40</sup> la complejidad laboral<sup>24,25,31,40</sup>, la inteligencia<sup>24,25,31,42-44</sup> y las actividades cognitivas<sup>23,30,33,41,44</sup> han demostrado su influencia en el retraso de la aparición de los síntomas de demencia.

De estas, el nivel educativo es la variable más frecuentemente utilizada, y ha servido clásicamente como indicador de reserva cognitiva. Mejía, Gutiérrez, Villa y Ostrosky-Solis<sup>35</sup> estudiaron la influencia del nivel educativo en la sensibilidad, especificidad y detección de pruebas de cribado cognoscitivo en comparación con una evaluación clínica previa. El rendimiento en las pruebas de cribado seleccionadas difería significativamente entre los participantes con DCL de acuerdo a su nivel educativo. La utilización de estas pruebas para el diagnóstico dio lugar a un gran número de participantes que cumplían los criterios de Petersen para DCL y que eran clasificados como controles.

Además de su influencia en aquellas variables que han servido tradicionalmente para clasificar a los participantes de acuerdo a su estatus cognitivo, el nivel educativo, como indicador de reserva, ha sido estudiado también en su influencia en otras variables relevantes. Así, Radanovic et al.<sup>38</sup> y Kawano et al.<sup>39</sup> comparan la precisión de las medidas de fluidez en relación al nivel educativo de los participantes. En su trabajo, Radanovic et al.<sup>37</sup> encuentran que 2 tareas de fluidez semántica (animales y frutas) discriminaban adecuadamente los participantes con DCL con alto nivel educativo de los participantes con EA (FVa: área bajo la curva =  $0,82 \pm 0,05$ ,  $p < 0,0001$ ; FVf: área bajo la curva =  $0,85 \pm 0,05$ ,  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, ninguna de las 2 tareas diferenció DCL con nivel educativo bajo de EA. De manera complementaria, Kawano et al.<sup>39</sup> encontraron que los resultados de fluidez semántica fueron significativamente más bajos ( $p < 0,02$ ) en el grupo que tenía de 0 a 9 años de educación ( $M = 13,17$ ) que en el grupo de más de 9 años de educación ( $M = 14,52$ ), mientras que en fluidez fonológica no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de DCL según su perfil educacional. De esta manera, con estos 2 estudios se confirma, no solo la influencia del nivel educativo en el

rendimiento en fluidez semántica, sino también su relevancia a la hora de emplear la fluidez como marcador de deterioro cognitivo.

Un indicador de reserva muy relacionado con el nivel educativo es la complejidad laboral, entendida como la cantidad de recursos cognitivos necesarios para el desempeño de la actividad profesional ejercida la mayor parte de la vida. Trabajando con ambos indicadores, Garibotto et al.<sup>40</sup> estudian su influencia en el metabolismo de la glucosa cerebral. Para ello, midieron con FDG-PET a 72 participantes con DCLa, 242 con EA y 144 personas cognitivamente sanas. El nivel educativo se estudió a través del número de años completados de educación formal y la complejidad laboral a través del protocolo del estudio NEST-DD, que clasifica este indicador según las siguientes categorías: 1. no ocupación; 2. trabajo no cualificado; 3. trabajo doméstico; 4. trabajador/a cualificado, comercial, funcionario de nivel bajo o trabajador/a autónomo; 5. funcionario nivel medio, encargado, profesor o especialista; 6. funcionario de nivel alto, gerente, profesor con posición académica relevante o trabajador/a autónomo con alta responsabilidad. Los participantes con demencia o que evolucionaron a demencia y que contaban tanto con mayores niveles educativos como de complejidad laboral presentaban, con un rendimiento cognitivo similar, una reducción del metabolismo de la glucosa significativamente mayor. En esta misma línea, Vemuri et al.<sup>12</sup> evaluaron la influencia de una medida de enriquecimiento proporcionada por el nivel educativo y la complejidad laboral en el rendimiento cognitivo utilizando el número de errores en el NART. Incluyeron en su estudio 109 sujetos cognitivamente normales, 192 DCLa y 98 con EA. En sujetos con deterioro cognitivo el test de lectura correlacionaba con la mayoría de medidas cognitivas.

La actividad cognitiva, como se ha indicado, también ha sido una variable asociada a reserva frecuentemente utilizada, tanto por su relación con otras variables de reserva, como el nivel educativo, como por su relevancia teórico-práctica<sup>41</sup>. En los trabajos de Wilson<sup>23,30</sup> se defiende que las actividades cognitivas ayudan a mantener la eficiencia de los sistemas neuronales de forma independiente y, por tanto, a hacer frente a los cambios patológicos asociados al deterioro cognitivo de manera más efectiva. Sin embargo, si bien estos autores han podido comprobar que las actividades cognitivas influyen negativamente en la tasa de declive de las personas que no presentan deterioro, no se ha demostrado que tenga influencia en la tasa de declive de los participantes con DCL a demencia.

La inteligencia también destaca como variable a tener en cuenta, incluso, hay autores que, la consideran un indicador más apropiado, al reflejar de forma más directa la capacidad de reserva cerebral<sup>42,43</sup>. Sumowski, Wylie, Peluca y Chiaravallotihan<sup>43</sup> observan que el enriquecimiento intelectual, como indicador de reserva cognitiva, está asociado con una mejor eficiencia cerebral. Fritsch et al.<sup>44</sup> combinan en su estudio estos 2 indicadores de reserva, la actividad cognitiva y la inteligencia, relacionando el rendimiento y la actividad cognitiva en la juventud con la presencia de DCL o demencia en la vejez. Para ello, realizaron un estudio retrospectivo con un total de 396 personas graduadas en un mismo instituto con una media de edad de 75 años. Los resultados indicaron que un alto CI y una mayor actividad cognitiva en la adolescencia fueron asociados con un menor riesgo de deterioro. El análisis de regresión indica que existe la mitad de riesgo de deterioro para las personas que se desvían un punto por encima de la media de CI que para las personas que están en la media (CI = 0,51, 95% intervalo de confianza = 0,32-0,79). Además, también se encuentra menor riesgo de deterioro para las personas que participaron en 2 o más actividades por año, frente a las que participaron en menos (CI = 0,32, 95% intervalo de confianza = 0,12-0,84). Los resultados muestran asociaciones independientes de los 2 indicadores con el deterioro, siendo ligeramente mayor en el caso de la inteligencia.

En su conjunto, estos estudios destacan la importancia de las principales variables asociadas a la reserva cognitiva, como

modificadoras o enmascaradoras de la manifestación de los síntomas de deterioro, incluyendo el rendimiento en tareas cognitivas. A través de estos indicadores o proxies, podemos obtener una aproximación al concepto y a la medida de reserva cognitiva que, a pesar de ser indirecta<sup>5</sup>, puede ser eficaz en el estudio y la prevención del DCL. Como se ha expuesto, el nivel educativo se presenta en todos los estudios como una variable sólida como indicadora de la protección contra el declive cognitivo general y también en áreas cognitivas concretas como la memoria. Además, destaca como una variable relevante desde la detección precisa del DCL y durante todo el proceso de deterioro. La complejidad laboral y la participación en actividades cognitivas desde la juventud también destacan como importantes indicadores de reserva, mostrando tanto un efecto protector independiente contra el deterioro como un efecto conjunto con el nivel educativo.

## Conclusión

El objetivo de la presente revisión se ha centrado en dar respuesta a 3 cuestiones. Por un lado, actualizar la evidencia científica que nos aclare si, realmente, la reserva cognitiva puede retrasar el inicio del DCL en el proceso de envejecimiento. Otro punto importante se centra en conocer la influencia de la reserva a través del proceso de deterioro, desde que una persona se encuentra cognitivamente normal hasta que manifiesta síntomas clínicamente relevantes de demencia. De esta manera, también se pretende aclarar cuáles son las variables relacionadas con la reserva más utilizadas y más relevantes en la investigación, y como esos indicadores deben de ser tenidos en cuenta tanto en la evaluación y detección del DCL, como en su posible evolución a demencia.

La educación, ampliamente estudiada, parece ser un factor protector clave contra el DCL en los últimos años de la vida, suficientemente robusto para mantener su influencia en diferentes contextos y con diferentes sistemas de evaluación<sup>39</sup>. Además de la educación, la actividad cognitiva se destaca en la investigación como variable relevante para el mantenimiento del rendimiento cognitivo. Un estilo de vida activo, que incluya actividades cognitivas (leer, escribir, escuchar música, pintar...), físicas (pasear) y sociales (participación en actividades sociales, voluntariado...) y que se practiquen con cierta frecuencia durante la vida pueden retrasar la aparición de patología asociada al deterioro cognitivo<sup>23,30</sup>. Esto podría explicarse por el efecto de enmascaramiento de los síntomas que tiene la reserva cognitiva, construida mediante un estilo de vida activo y saludable<sup>22</sup>.

En relación a la transición de DCL a EA y, en general, para la detección del deterioro cognitivo en las personas mayores, se debería tener en cuenta el papel que juega la reserva cognitiva en las evaluaciones cognitivas, controlando en la medida de lo posible el efecto de la actividad intelectual a lo largo del ciclo vital, para que no enmascare los síntomas de una demencia<sup>21,22</sup>.

Wilson, Scherr, Schneider, Tang y Bennet<sup>23</sup> interpretan que una actividad cognitiva frecuente ayudaría a mantener la eficiencia de los sistemas neuronales, mejorando la adaptación a los cambios patológicos producidos. Así mismo, no solo la reserva cognitiva, sino también la reserva cerebral, a través del efecto de variables como la educación y la complejidad laboral, reducirían la severidad y retrasarían la expresión clínica de la patología asociada a la EA<sup>21,39</sup>. La reorganización cerebral facilitada por la reserva cognitiva podría reflejar mecanismos compensatorios comportamentales en el sentido que las personas con patología pero con mayor reserva cognitiva, ante una determinada tarea, al no poder activar exitosamente aquellas áreas que activaría una persona sin patología, compensan la función activando otra distinta<sup>25</sup>.

Teniendo en cuenta los resultados, se puede concluir que la actividad intelectual tiene un impacto en el DCL, ya que los datos

muestran que las personas con mayor reserva cognitiva (mayor nivel de educación, mayor nivel de inteligencia, mayor número de actividades cognitivas...) compensan con mayor facilidad las funciones que poco a poco resultan dañadas fruto del comienzo del deterioro cognitivo.

En la figura 1 hemos presentado un modelo que representa el deterioro cognitivo, así como el proceso de evolución temporal de ese deterioro a través de 2 curvas, una para las personas con alto nivel de reserva que se caracteriza por una pendiente inicial menos pronunciada, que indicaría el papel protector de la reserva, y otra para las personas con bajo nivel de reserva, en el que la pendiente es más pronunciada en su inicio. Los resultados incluidos en esta revisión parecen apoyar, al menos parcialmente, este modelo. Sin embargo, es necesario añadir más evidencia y también profundizar desde el punto de vista longitudinal en este modelo, observando los efectos de cada una de las variables de reserva a través del tiempo. De cara a futuras investigaciones, será relevante tener mayor información del efecto que produce cada una de las actividades intelectuales en el DCL de forma independiente, a través de una mejor operativización de las mismas<sup>45</sup>. Esto no solo ayudará a la propia investigación, ya que se podrá disminuir el sesgo de evaluación<sup>32</sup> y obtener un diagnóstico más preciso de DCL<sup>17,37</sup>, sino que también aportará información para el planteamiento de programas de entrenamiento o la dedicación a actividades de la vida diaria que ayuden a las personas a maximizar la autonomía y la calidad de vida el mayor tiempo posible<sup>4</sup>. Así mismo, su conocimiento permitirá guiar el proceso de toma de decisiones en la actividad asistencial y, complementariamente, guiar la toma de decisiones sobre políticas públicas en este área<sup>16</sup>.

## Financiación

Este trabajo se enmarca dentro del proyecto «Estudio longitudinal sobre marcadores cognitivos en el envejecimiento cognitivo normal, el Deterioro cognitivo ligero y la Enfermedad de Alzheimer», financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, Gobierno de España, (Ref PSI2010-22224-C03-01).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores queremos agradecer al Dr. Unai Díaz Orueta, sus valiosos comentarios y sugerencias.

## Bibliografía

1. Stern Y. Imaging cognitive reserve. En: Stern Y, editor. Cognitive reserve: Theory and applications. Filadelfia, PA, US: Taylor & Francis; 2007. p. 251-63.
2. 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 Neuropsych Soc*. 2006;12:147-52.
3. Stern Y. The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *J Clin Exp Neuropsych*. 2003;25:589-93.
4. Díaz-Orueta U, Buiza-Bueno C, Yanguas-Lezaun J. Reserva cognitiva: Evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:150-5.
5. Jones RH, Manly J, Glymour MM, Rentz DM, Jefferson AL, Stern Y. Conceptual and Measurement Challenges in Research on Cognitive Reserve. *J Int Neuropsych Soc*. 2011;17:1-9.
6. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation. cognitive reserve? *Neurology*. 1999;53.
7. Stern Y. What is cognitive reserve? theory and research application of the reserve hypothesis. *J Int Neuropsych Soc*. 2002;8:448.
8. Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL, McCann JJ, Gilley DW, et al. Education and the course of cognitive decline in alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63:1198-202.
9. Carnero C, Del Ser T. La educación proporciona reserva cognitiva en el deterioro cognitivo y la demencia. *Neurología*. 2007;22:78-85.

10. Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2009;21:25-32.
11. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Mechanisms mediating brain and cognitive reserve: Experience- dependent neuroprotection and functional compensation in animal models of neurodegenerative diseases. *Prog Neuro-Psychoph*. 2011;35:331-9.
12. Vemuri P, Weigand SD, Przybelski SA, Knopman DS, Smith GE, Trojanowski JQ, et al. Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain*. 2011;134:1479-92.
13. Petersen RC. Normal aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurologist*. 1995;1:326-44.
14. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment clinical characterization and outcome. *Arch Neurol-Chicago*. 1999;56:303-8.
15. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The mayo clinic study of aging. *Neurology*. 2010;75:889-97.
16. Allegri RF, Taragano FE, Krupitzki H, Serrano CM, Dillon C, Sarasola D, et al. Role of cognitive reserve in progression from mild cognitive impairment to dementia. *Dement Neuropsychol*. 2010;4:28-34.
17. Lonie JA, Tierney KM, Ebmeier KP. Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24:902-15.
18. De Jager CA, Schrijnemaekers ACMC, Honey TEM, Budge MM. Detection of MCI in the clinic: Evaluation of the sensitivity and specificity of a computerised test battery, the Hopkins Verbal Learning Test and the MMSE. *Age Ageing*. 2009;38:455-60.
19. Rodríguez N, Juncos- Rabadán O, Facal-Mayo D. Discriminación mediante marcadores cognitivos del deterioro cognitivo leve frente al envejecimiento normal. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;43:291-8.
20. Facal D, Rodríguez N, Juncos-Rabadán O, Caamaño JM, Sueiro J. Utilización del CANTAB para el diagnóstico del deterioro cognitivo leve. Un estudio piloto con una muestra española. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:79-84.
21. Wolf H, Julin P, Gertz H, Winblad B, Wahlund L. Intracranial volume in mild cognitive impairment, alzheimer's disease and vascular dementia: Evidence for brain reserve? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:995-1007.
22. Verghese J, LeValley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M, Hall C, et al. Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*. 2006;66:821-7.
23. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, Tang Y, Bennett DA. Relation of cognitive activity to risk of developing alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:1911-20.
24. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué 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.
25. Bosch B, Bartrés-Faz D, Rami L, Arenaza-Urquijo EM, Fernández-Espejo D, Junqué C, et al. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild alzheimer's disease. *Cortex*. 2010;46:451-61.
26. Chételat G, Villemagne VL, Pike KE, Baron J, Bourgeat P, Jones G, et al. Larger temporal volume in elderly with high versus low beta-amyloid deposition. *Brain*. 2010;133:3349-58.
27. Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie J, Démonet J, Duret V, et al. Early diagnosis of alzheimer's disease using cortical thickness: Impact of cognitive reserve. *Brain*. 2009;132:2036-47.
28. Rolstad S, Nordlund A, Eckerström C, Gustavsson MH, Zetterberg H, Wallin A. Biomarkers in relation to cognitive reserve in patients with mild cognitive impairment—Proof of concept. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27:194-200.
29. Rolstad S, Nordlund A, Eckerström C, Gustavsson MH, Zetterberg H, Wallin A. Cognitive reserve in relation to abeta42 in patients converting from MCI to dementia—A follow-up report. *Dement Geriatr Cogn*. 2009;28:110-5.
30. Wilson RS, Barnes LL, Aggarwal NT, Boyle PA, Hebert LE, Mendes de Leon CF, et al. Cognitive activity and the cognitive morbidity of alzheimer disease. *Neurology*. 2010;75:990-6.
31. Arenaza-Urquijo EM, Bosch B, Sala-Llonch R, Solé-Padullés C, Junqué C, Fernández-Espejo D, et al. Specific anatomic associations between white matter integrity and cognitive reserve in normal and cognitively impaired elders. *Am J Geriatr Psychiatr*. 2011;19:33-42.
32. Tuokko H, Garrett DD, McDowell I, Silverberg N, Kristjansson B. Cognitive decline in high-functioning older adults: Reserve or ascertainment bias? *Aging Ment Health*. 2003;7:259-70.
33. Vidovich MR, LAutenschlager NT, Flicker L, Clare L, Almeida OP. The PACE Study: A randomised clinical trial of cognitive activity (CA) for older adults with mild cognitive impairment (MCI). *Trials*. 2009;10:114.
34. Cohen AD, Price JC, Weissfeld LA, James J, Rosario BL, Bi W, et al. Basal cerebral metabolism may modulate the cognitive effects of Aβ in mild cognitive impairment: An example of brain reserve. *J Neurosci*. 2009;29:14770-8.
35. Mejía S, Gutiérrez LM, Villa AR, Ostrosky-Solis F. Cognition, functional status, education, and the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment in spanish-speaking elderly. *Appl Neurophysiol*. 2004;11:194-201.
36. Villeneuve S, Massoud F, Bocti C, Gauthier S, Belleville S. The nature of episodic memory deficits in MCI with and without vascular burden. *Neuropsychologia*. 2011;49:3027-35.
37. Rolstad S. High education may offer protection against tauopathy in patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2010;21:221-8.
38. Radanovic M, Diniz BS, Mirandez RM, Da Silva Novaretti TM, Kneese Flacks M, Yassuda MS, et al. Verbal fluency in the detection of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease among Brazilian Portuguese speakers: the influence of education. *Int Psychogeriatr*. 2009;21:1081-7.
39. Kawano N, Umegaki H, Suzuki Y, Yamamoto S, Mogi N, Iguchi A. Effects of educational background on verbal fluency task performance in older adults with alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr, Special Issue: Focus on training in psychogeriatrics*. 2010;22:995-1002.
40. Garibotto V, Borroni B, Kalbe E, Herholz K, Salmon E, Holtorf V, et al. Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD FDG-PET evidence. *Neurology*. 2008;71:1342-9.
41. Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, Katz MJ, Derby CA, Verghese J. Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. *Neurology*. 2009;73:356-61.
42. Schmand B, Smit JH, Geerlings MI, Lindeboom J. The effects of intelligence and education on the development of dementia: A test of the brain reserve hypothesis. *Psychol Med*. 1997;27:1337-44.
43. Sumowski JF, Wylie GR, DeLuca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain*. 2009;1-13.
44. Fritsch T, Smyth K, McClendon M, Ogrocki P, Santillan C, Larsen J, et al. Associations between Dementia/Mild cognitive impairment and cognitive performance and activity levels in youth. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1191.
45. Hess TM, Ennis GE. Age differences in the effort and costs associated with cognitive activity. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2011, doi: 10.1093/geronb/gbr129.