

# Reserva cognitiva y demencias: Limitaciones del efecto protector en el envejecimiento y el deterioro cognitivo

DAVID TOLOZA RAMÍREZ<sup>1</sup>, DIANA MARTELLA<sup>2</sup>

## Limited protective effects of cognitive reserve on the progression of cognitive impairment

*Aging constitutes a series of physical, physiological and cognitive changes, affecting independence in the activities of daily living. During this stage, neurodegenerative diseases and cognitive impairment are common. Cognitive Reserve allows to face neuropathological changes and maintain cognitive function in the presence of brain damage. However, there are cases where a high cognitive reserve fails to attenuate and delay the effects of neuropathology, allowing the progression of cognitive damage to advanced stages. The objective of this systematic review is to identify evidence where high cognitive reserve does not limit the effects of cognitive impairment. Results indicate that the protective effect of cognitive reserve occurs only in the presence of minimal cognitive impairment, but not at later stages.*

(Rev Med Chile 2019; 147: 1594-1612)

**Key words:** Aging; Cognitive Dysfunction; Cognitive Reserve; Dementia.

<sup>1</sup>Universidad Austral de Chile.

Valdivia, Chile.

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Chile.

Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener  
conflictos de interés.

Recibido el 27 de abril de 2019,  
aceptado el 9 de octubre de  
2019.

Correspondencia a:

David Toloza Ramírez

Vicuña Mackenna 58,

Providencia, Santiago, Chile.

david.toloza@me.com

Diana Martella

Pedro de Valdivia 425,

Providencia, Santiago, Chile.

diana.martella@uautonoma.cl

El envejecimiento es un proceso heterogéneo, universal e irreversible, y constituye el factor de riesgo predominante para la mayoría de las enfermedades y condiciones que limitan la salud<sup>1</sup>. Este proceso es desigual en hombres y mujeres, siendo éstas quienes tienen una mayor esperanza de vida a nivel mundial<sup>2</sup>. En la actualidad como sociedad se experimenta un proceso de envejecimiento acelerado de la población lo cual se respalda en un bajo índice de natalidad y mortalidad, aumentando la esperanza de vida. En consideración, los adultos mayores comprenden el segmento de más rápido crecimiento. En 2016 las personas longevas correspondían a 0,5 millones a nivel mundial, lo cual considera a 7,5% de personas mayores a 65 años<sup>3</sup>. A nivel mundial 8,5% de la población tiene 60 años o más, constituyendo 617 millones de adultos mayores<sup>4</sup>. En consideración, se estima un aumento de las cifras por sobre el triple hacia el año 2050, conformando dos mil millones de adultos mayores<sup>5</sup>.

En los últimos 45 años Chile ha experimentado un crecimiento considerable de adultos mayores, y se estima que la sociedad crecerá en una tasa superior a 4% anual en los próximos 6 años. Así, los adultos mayores pasarán a constituir de 10% total de habitantes en 2010 a 20% en 2038<sup>6</sup>.

Junto al envejecimiento ocurren cambios fisiológicos, funcionales y moleculares, que repercuten a nivel de sistema nervioso, cardiovascular, respiratorio, digestivo y renal<sup>7</sup>. Las enfermedades con mayor prevalencia e incidencia durante el envejecimiento son las enfermedades neurodegenerativas (p.e., demencias) y cardiovasculares<sup>8</sup>.

Considerando la aparición de patologías y/o cambios propios de la edad, las personas longevas representan el mejor modelo para estudiar los diferentes mecanismos cerebrales que se activan en presencia de daño o patologías. Dentro de los cambios biológicos que suceden en el cerebro, la atrofia cerebral, reducción del flujo sanguíneo y del metabolismo son los más observados<sup>9</sup>. Estos

cambios estructurales se relacionan directamente y están al base del deterioro cognitivo observado en el envejecimiento y tradicionalmente se pensaba que eran irreversibles. En realidad, hay una gran heterogeneidad en la manifestación del envejecimiento cognitivo, y a veces no se observa una relación entre patología cerebral y síntomas clínicos.

Un factor explicativo podría ser la reserva<sup>10</sup>, un constructo hipotético que se centra en la habilidad del cerebro para tolerar cambios que se producen en el envejecimiento normal o patológico, de tal manera que se observa una relación inversa entre reserva y el deterioro cognitivo y funcional. En particular, Stern<sup>11</sup> propone dos modelos complementarios de reserva: la reserva cerebral y reserva cognitiva. La primera hace referencia a un modelo pasivo y se relaciona con cambios en el tamaño cerebral, en el número de neuronas y en la densidad sináptica<sup>12,13</sup>. Como consecuencia, un cerebro de mayor tamaño tendrá mayor funcionamiento cognitivo y una mayor reserva cerebral puede prolongar los estadios preclínicos de una demencia<sup>14</sup>. Por otro lado, la reserva cognitiva (RC) hace referencia a un modelo más activo o funcional, que se relaciona con la habilidad de reclutar redes cerebrales alternativas y/o adicionales, en compensación de las dañadas, para realizar una tarea de manera eficaz o para mantener un estado clínico dentro de la "normalidad", un proceso que se conoce como compensación<sup>11,15-17</sup>. La RC está estrechamente relacionada con la neuroplasticidad, que se puede definir como la capacidad del sistema nervioso en responder a una estimulación intrínseca o ambiental, reorganizando su estructura, función y conexiones y que depende no solo de la edad, si no también del contexto ambiental de la persona mayor<sup>18</sup>.

La educación, el nivel ocupacional, el estatus socioeconómico y el coeficiente intelectual son factores que se consideran predictores de la RC y de la capacidad del cerebro de hacer frente a un daño cerebral sin que los síntomas sean evidentes<sup>19</sup>.

Muchas son las evidencias según las cuales la RC es un factor protector para varias enfermedades entre las cuales destaca la demencia de tipo Alzheimer (EA)<sup>20</sup>. En un estudio realizado en 45 pacientes con EA se evidenció que personas con mayor nivel educacional necesitan mayor atrofia cerebral para manifestar el mismo nivel de deterioro cognitivo que aquellos con menor educación.

Los hallazgos se sustentan en que personas con mayor nivel educacional mostraron volúmenes reducidos de sustancia gris en la corteza entorrinal y polos temporales, regiones clásicamente afectadas por EA, no obstante, mostraron mejor rendimiento en las pruebas cognitivas aplicadas que aquellos con menor nivel educacional<sup>21</sup>.

En otro estudio de neuroimagen los pacientes con un alto nivel de escolaridad mostraban mayor atrofia cerebral (menor volumen de sustancia gris). Esto sugiere que a través del mecanismo protector de RC, se puede soportar mayor carga patológica y pese a esto, mantener un adecuado funcionamiento cognitivo<sup>22</sup>.

En un estudio longitudinal y de neuroimagen sobre pacientes con demencia con cuerpos de Lewy, tras analizar el efecto de un alto nivel de escolaridad sobre la cognición, se concluyó que ésta no contribuye a los efectos cognitivos en demencia. No obstante, mientras mayor es la escolaridad de los pacientes, mayores son los beneficios en el rendimiento de habilidades visuoespaciales y en tareas de recuperación verbal<sup>23</sup>.

Para estudiar los efectos de la RC en demencia frontotemporal, se reclutaron 32 pacientes quienes fueron sometidos a resonancia magnética funcional en reposo para analizar la conectividad cerebral y su correlación con la RC. Tras un seguimiento de dos años, se observó que altos índices de RC favorecen la conectividad cerebral funcional, y que este grupo requiere mayor carga patológica para generar desconexiones cerebrales y consecuentemente, manifestar sintomatología cognitiva. Además, los autores indicaron que cuando existe mayor RC se produce una activación previa a la enfermedad (de casi 20 años), de los mecanismos compensatorios para enfrentar la carga patológica y disminuir las manifestaciones clínicas una vez expresado el cuadro<sup>24</sup>. Estos resultados han sido confirmados por otros autores, quienes respaldan que las actividades de ocio durante la vida así como un alto nivel de escolaridad, contribuyen a aumentar la RC, no obstante, generan un menor flujo sanguíneo cerebral a nivel de corteza frontal bilateral y temporal izquierda<sup>25</sup>.

Si bien la RC ha sido asociada a mejores resultados tanto cognitivos como funcionales frente a procesos patológicos como demencia tipo Alzheimer, también existe evidencia de su asociación con demencias expresadas en lesión vascular y enfermedad de Parkinson.

Pese a la cantidad de evidencias respecto al rol benéfico de la RC, cabe destacar que los estudios sobre la hipótesis de RC sufren de algunas limitaciones, sobre todo de tipo metodológica. En primer lugar, los estudios tienen un carácter retrospectivo, dada la imposibilidad de tener evidencia neuro y anatomopatológica en pacientes vivos<sup>26</sup>. Faltan estudios longitudinales que den evidencias del rendimiento cognitivo de los pacientes antes de la enfermedad.

Por otro lado, no se ha profundizado casos donde la alta RC no protege frente al proceso demencial que conomita con otros trastornos neurocognitivos<sup>10,27</sup>. Se establece que a mayor RC mayor es el mecanismo protector contra el desarrollo de trastornos psiquiátricos incluida la depresión. No obstante, existe evidencia que pese a una mayor RC no se logra evitar el deterioro acelerado en procesos demenciales que presentan comorbilidad con síntomas depresivos, fallando la hipótesis del modelo de reserva propuesto inicialmente<sup>28</sup>. Existe una interrelación entre las variables de RC, pero pese a existir sinergia entre ellas, sus efectos son independientes y se ven afectados en base a los acontecimientos y circunstancias a lo largo de la vida, en especial cuando se desarrollan demencias junto a otras afecciones<sup>29</sup>.

Por lo tanto, el objetivo general de este estudio es analizar la literatura respecto a casos donde no se observa un efecto positivo de la RC en disminuir signos y síntomas del deterioro cognitivo e identificar factores comunes que expliquen las limitaciones de la RC.

La hipótesis es que la RC no tiene un efecto protector en cuadros de demencia en fase avanzada y en comorbilidad con otras patologías.

## Método

Se realizó una revisión sistemática de tipo descriptivo, considerando criterios y diagrama de flujo establecido por la declaración PRISMA<sup>30</sup>. Las referencias bibliográficas fueron consultadas en las bases de datos: PubMed y ScienceDirect. Ambas bases consideraron en la búsqueda los términos MeSH en inglés: [cognitive reserve] AND [aging, dementia, cognitive impairment, neurodegenerative disease, vascular dementia, neuropsychiatric symptoms, cortical thickness, cerebral blood flow].

Los criterios de inclusión consideraron: a) artículos científicos entre los años 2008 y 2018, incluyendo datos aportados por Paul Satz (1993); b) artículos en inglés y español; c) artículos originales y revisiones bibliográficas; d) estudios realizados en población adulta mayor de 60 años y más con demencia o deterioro cognitivo patológico. Finalmente, los criterios de exclusión establecidos fueron: a) reportes de caso; b) población adulta mayor de 60 años y más con delirium. En consideración, todos los artículos seleccionados para ser incluidos, fueron analizados de forma cualitativa resultando 66 artículos finales.

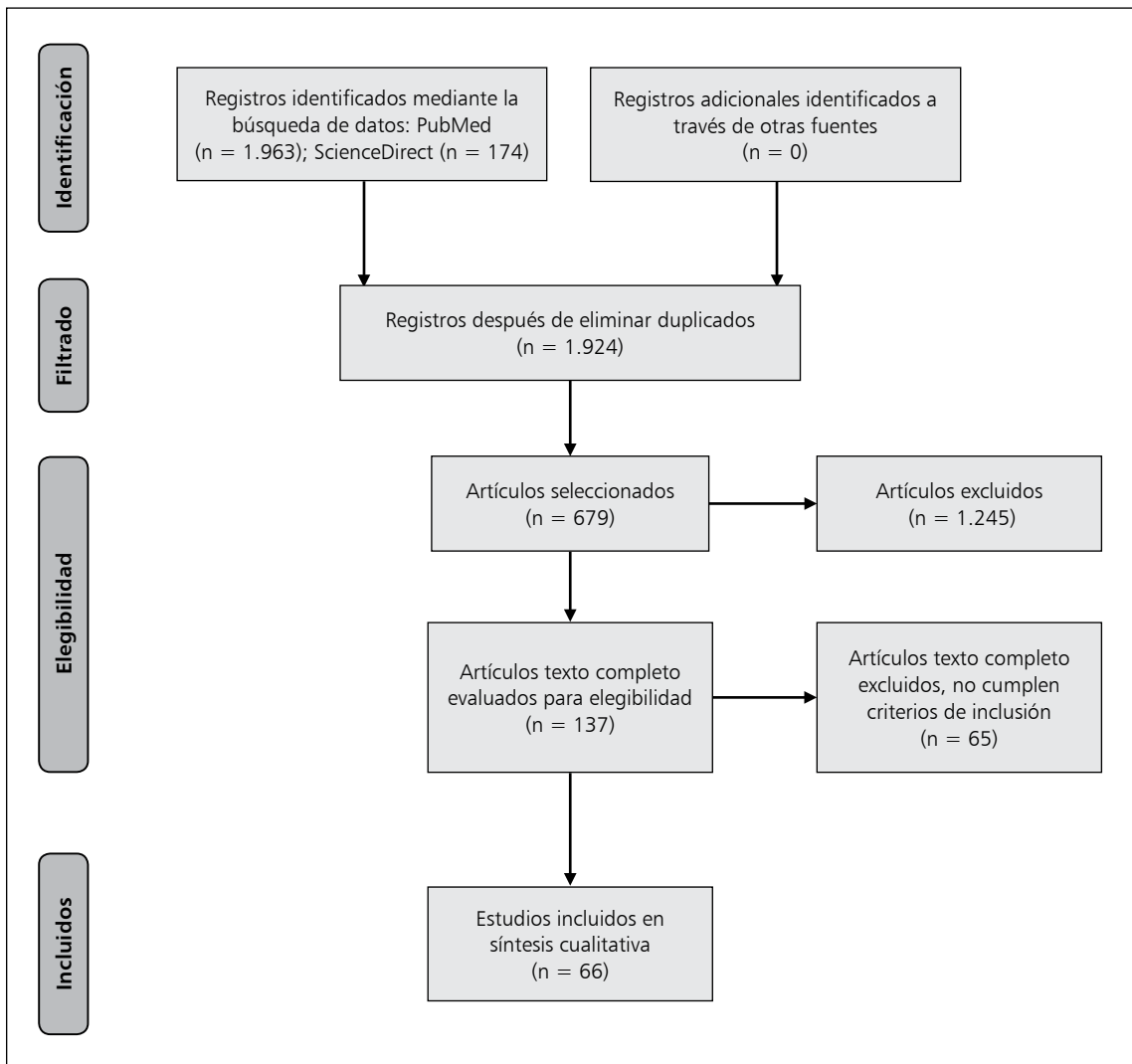
## Resultados y Discusión

El proceso de selección se ilustra en un diagrama de flujo establecido por la declaración PRISMA (Figura 1). Se identificaron 2.137 títulos en total, los cuales fueron filtrados a 1.924 tras eliminar los duplicados. Posteriormente, según criterios de elegibilidad se obtuvieron 679 artículos, seleccionando 137 de texto completo en base a los criterios de inclusión. Finalmente, considerando las exclusiones se analizaron 66 artículos. En la Tabla 1 se presenta un resumen de los estudios que respaldan los hallazgos.

### Demencias y RC

Respecto a los estudios analizados, se reportan casos de EA donde una alta RC no logra atenuar la sintomatología cognitiva en demencia<sup>31</sup>. Los resultados sugieren que la alta RC sólo tiene efectos protectores en deterioro cognitivo, y que en demencias obvia regiones de importancia como el hipocampo, encargado de la memoria a corto plazo.

Existen diferencias significativas en relación a la RC y el estadio de enfermedad. En base a ello, la alta RC favorece un rol protector sólo en estadios pre demencia, ya que, pese a los niveles de atrofia cerebral alcanzada, se mantiene un buen funcionamiento cognitivo en atención, ejecución, memoria y capacidad visuoespacial<sup>32</sup>. Por tanto, una alta RC sólo tendría un potencial benéfico para retrasar o desacelerar el deterioro cognitivo previo a una demencia, ya que una vez instaurada los déficits a nivel de memoria y otros procesos cognitivos no logran ser atenuados.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la obtención de artículos informados en la revisión.

### Escolaridad y RC

Analizando el impacto de la educación sobre el grosor cortical en pacientes con deterioro cognitivo y demencia vascular subcortical, se observó que, tras correlacionar un alto nivel de escolaridad y alta RC, éstas no logran atenuar el significativo adelgazamiento cortical experimentado en demencia vascular. Esto permitiría inferir que los efectos protectores de la RC sobre la cognición disminuyen frente a una gran atrofia cerebral<sup>33</sup>. Estos hallazgos son consistentes con estudios previos de demencia vascular, donde se observó

que las repercusiones cognitivas no logran ser atenuadas debido a una disminución considerable en los volúmenes de sustancia gris<sup>34,35</sup>.

Comparando población sin patología cognitiva y deterioro cognitivo, se observó que un alto nivel de escolaridad en deterioro cognitivo se asoció a una corteza cerebral más delgada. Por ende, no se sustenta la hipótesis de que la RC potencia el engrosamiento cortical, previniendo así el declive cognitivo y una posible evolución a demencia<sup>36</sup>. Estos resultados son similares a los obtenidos en estudios previos, pero en pacientes con EA<sup>37,38</sup>.

Tabla 1. Cuadro resumen estudios analizados

Título	Autores	Año	Población	Instrumentos/ medidas	Resultados
Sex Modifies the APOE-Related Risk of Developing Alzheimer's Disease	Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD	2014	8.084 sujetos, con deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer	MMSE	APOE4 otorga un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer en mujeres
Physiology Considerations in the Geriatric Patients	Alvis BD, Hughes CG	2015	Población geriátrica	No se reportan	El Sistema nervioso experimenta un declive y pérdida de volumen en el envejecimiento
Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline	Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, Orgogozo JM, Stern Y, Dartigues JF	2014	1.326 sujetos, con enfermedad de Alzheimer	MMSE IST DSST IADL MCS	La alta reserva cognitiva logra proteger contra el deterioro cognitivo en demencia tipo Alzheimer sólo en un período de 7 años aproximadamente
Cognitive status in the oldest old and centenarians: a condition crucial for quality of life methodologically difficult to assess	Arosio B, Ostan R, Mari D, Damanti S, Ronchetti F, Arcudi S, Scurti M, Franceschi C, Monti D	2017	Deterioro cognitivo, demencias	No se reportan	Los cambios fisiológicos en el envejecimiento son producto de adaptaciones moleculares, celulares y psicológicas
Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging	Barrés-Faz D, Arenaza-Urquijo EM	2011	Demencia	No se reportan	La exposición a entornos con alta reserva cognitiva confiere mayor plasticidad cerebral
Lower cerebral blood flow is associated with faster cognitive decline in Alzheimer's disease	Benedictus MR, Leeuwis AE, Binnewijzend MA, Kuijter JP, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM, Prins ND	2016	88 sujetos, con demencia tipo Alzheimer	MMSE RM	Un flujo sanguíneo cerebral más bajo en demencia Tipo Alzheimer, se asocia con un deterioro cognitivo acelerado
Lifestyle Activities Protect Against Cognitive Decline in Aging? A Review	Christie GJ, Hamilton T, Manor BD, Farb NAS, Farzan F, Sixsmith A, Temprado JJ, Moreno S	2017	Demencia, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer	No se reportan	El logro educacional y la ocupación contribuyen a la reserva cognitiva ayudando a compensar síntomas de demencia
Sex Differences in Autophagy Contribute to Female Vulnerability in Alzheimer's Disease	Congdon EE	2018	Enfermedad de Alzheimer	No se reportan	Las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar Alzheimer y en mayor severidad
Promoting Successful Cognitive Aging: A Comprehensive Review	Daffner KR	2010	Demencia, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer	No se reportan	Factores como el riesgo vascular, trastornos del sueño y ánimo, alteraciones metabólicas y ciertos fármacos reducen la reserva cognitiva

Tabla 1. Cuadro resumen estudios analizados (continuación)

Título	Autores	Año	Población	Instrumentos/medidas	Resultados
Effects of cognitive reserve depend on executive and semantic demands of the task	Darby RR, Brickhouse M, Wolk DA, Dickerson BC	2017	470 sujetos, con deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer	AVLT LMT TMT A y B MMSE	Sujetos con alta reserva cognitiva tuvieron mejor rendimiento en tareas semánticas, pero no en tareas visuoespaciales
Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura	Díaz-Orueta U, Buiza-Bueno C, Yanguas-Lezaun J	2010	Envejecimiento y enfermedad de Alzheimer	No se reportan	Se deben considerar los programas de estimulación cognitiva como un aporte para tratar y atrasar evoluciones a demencia
The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates	Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, Monti D, Capri M, Salvioli S	2018	Envejecimiento, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson	No se reportan	Las enfermedades neurodegenerativas son más prevalentes en mujeres, y existiría influencia de factores hormonales en su expresión
Differential effects of cognitive reserve and brain reserve on cognition in Alzheimer disease	Groot C, van Loenhouud AC, Barkhof F, van Berckel BNM, Koene T, Teunissen CC, Scheitens P, van der Flier WM, Ossenkuppele R	2018	663 sujetos, con enfermedad de Alzheimer (estadios de demencia y pre demencia)	VAT TMT A ST MMSE RM	El efecto de la reserva cognitiva sobre los síntomas cognitivos se expresa con mayor fuerza en estadios pre demencia, teniendo un efecto opuesto sobre demencias instauradas
Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis	Irvine K, Laws KR, Gale TM, Kondel TK	2012	Enfermedad de Alzheimer y déficits cognitivos	No se reportan	Las mujeres con enfermedad de Alzheimer se deterioran más rápido que los hombres, debido a la influencia de hormonal de los estrógenos
The impact of education on cortical thickness in amyloid-negative subcortical vascular dementia: cognitive reserve hypothesis	Jung NY, Cho H, Kim YJ, Kim HJ, Lee JM, Park S, Kim ST, Kim EJ, Kim JS, Moon SH, Lee JH, Ewers M, Na DL, Seo SW	2018	92 sujetos, con deterioro cognitivo vascular y demencia vascular subcortical	MMSE RM PET	Sujetos con mayor nivel educacional y mayor reserva cognitiva presentaron un adelgazamiento cortical severo
Sex differences in Parkinson's disease: features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics	Jurado-Coronel JC, Cabezas R, Ávila Rodríguez MF, Echeverría V, García-Segura LM, Barreto GE	2018	Enfermedad de Parkinson	No se reportan	Las mujeres con enfermedad de Parkinson tienen mayor tendencia a la depresión y ansiedad, y mayor prevalencia de síntomas motores y no motores

Tabla 1. Cuadro resumen estudios analizados (continuación)

Título	Autores	Año	Población	Instrumentos/ medidas	Resultados
Link between Aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the Aluminum and amyloid cascade hypotheses	Kawahara M, Kato-Negishi M	2011	Enfermedad de Alzheimer	No se reportan	El Aluminio es una neurotoxina que puede causar deficiencia cognitiva y demencia
Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis	Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL, Martin LT, Kubzansky L, Harrington H, Poulton R, Caspi A	2009	1.037 sujetos, con síntomas neuropsiquiátricos	WISC-R	La baja reserva cognitiva, dada por un coeficiente intelectual bajo, es predictora de síntomas neuropsiquiátricos en edad avanzada
Risk of dementia associated with cardiometabolic abnormalities and depressive symptoms: a longitudinal cohort study using the English longitudinal study of ageing	Kontari P, Smith KJ	2018	4.859 sujetos, con demencia tipo Alzheimer, depresión y anomalías cardiometabólicas	IQCODE EFT FV	Sujetos con síntomas depresivos y enfermedades crónicas tuvieron mayor riesgo de desarrollar demencia
Influence of education on cognitive performance and dopamine transporter binding in dementia with Lewy bodies	Lamotte G, Morello R, Lebasnier A, Agostini D, Bouvard G, De La Sayette, Defer GL	2016	56 sujetos, con demencia con cuerpos de Lewy	SPECT RM TC MMSE TMT A FV FCR	La educación superior puede tener un efecto protector sobre el rendimiento visuoespacial y las estrategias de recuperación verbal
Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease	Laws KR, Irvine K, Gale TM	2016	Deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer	No se reportan	Las habilidades cognitivas se ven más afectadas en mujeres con enfermedad de Alzheimer
Lower cerebral blood flow in subjects with Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and subjective cognitive decline using two-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging	Leijenaar JF, van Maurik IS, Kuijjer J, van der Flier WM, Scheltens P, Barkhof F, Prins ND	2017	172 sujetos, con enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo subjetivo y deterioro cognitivo patológico	MMSE RM	Sujetos con demencia Tipo Alzheimer evidencian un bajo flujo sanguíneo cerebral en regiones inferiores, y peor funcionamiento cognitivo
Cerebral gray matter volume reduction in subcortical vascular mild cognitive impairment patients and subcortical vascular dementia patients, and its relation with cognitive deficits	Li M, Meng Y, Wang M, Yang S, Wu H, Zhao B, Wang G	2017	60 sujetos, con deterioro cognitivo vascular y demencia vascular subcortical	MMSE MoCA ADLS CDR HIS GDS TMT AVLT SDMT FV RM	Sujetos con deterioro cognitivo vascular mostraron disminución en volumen de sustancia gris en hipocampo, giro parahipocampal y giro temporal superior



Tabla 1. Cuadro resumen estudios analizados (continuación)

Título	Autores	Año	Población	Instrumentos/medidas	Resultados
Education increases reserve against Alzheimer's disease-evidence from structural MRI analysis.	Liu Y, Julkunen V, Paajanen T, Westman E, Wahlund LO, Aitken A, Sobow T, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Muehlboeck S, Spenger C, Lovestone S, Simmons A, Soinen H; AddNeuroMed Consortium	2012	355 sujetos, con deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer	RM MMSE CDR	En sujetos con Alzheimer y mayor nivel educacional, el grosor cortical es menor en el giro temporal, parietales inferior y superior y corteza occipital lateral
Fármacos anticolinérgicos y deterioro cognitivo en el anciano	López-Matons N, ConillBadell D, Obrero Cusidó G, Gil Saladié D, Padrós Selma J, Martín-López A	2015	610 sujetos, con deterioro cognitivo	ACBS IB ILB MMSE	La exposición a fármacos anticolinérgicos empeora el rendimiento cognitivo y funcional
Cognitive reserve hypothesis in frontotemporal dementia: evidence from a brain SPECT study in a series of Greek frontotemporal dementia patients	Maiovis P, Ioannidis P, Gerasimou G, Gotzamani-Psarakou A, Karacostas D	2018	80 sujetos, con demencia frontotemporal	SPECT	Actividades de ocio y alta escolaridad, aumentan la reserva cognitiva y generan un menor flujo sanguíneo cerebral
Role of environmental contaminants in the etiology of Alzheimer's disease: a review	Manivannan Y, Manivannan B, Beach TG, Halden RU	2015	Enfermedad de Alzheimer	No se reportan	Existe evidencia de que causas ambientales y genéticas contribuyen al desarrollo de Alzheimer
Continuing education for the prevention of mild cognitive impairment and Alzheimer's-type dementia: a systematic review protocol	Matyas N, Auer S, Gisinger C, Kil M, Keser Aschenberger F, Klerings I, Gartlehner G	2017	Deterioro cognitivo y demencia tipo Alzheimer	No se reportan	No se reportan
Brain and cognitive reserve: Translation via network control theory	Medaglia JD, Pasqualetti F, Hamilton RH, Thompson-Schill SL, Bassett DS	2017	Trastorno cerebral y demencia	No se reportan	La teoría del control de red permite la comprensión de recuperación cognitiva, pero no se ha ampliado al estudio de reserva cognitiva como mecanismo resiliente
Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences	Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA	2014	Demencia y enfermedad de Alzheimer	No se reportan	La prevalencia de enfermedad de Alzheimer, así como la estructura y funcionamiento cerebral varían según sexo y género



Tabla 1. Cuadro resumen estudios analizados (continuación)

Título	Autores	Año	Población	Instrumentos/ medidas	Resultados
10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study	Mirza SS, Wolters FJ, Swanson SA, Koudstaal PJ, Hofman A, Tiemeier H, Ikram MA	2016	3.325 sujetos, parte del Rotterdam study con síntomas depresivos	MMSE GMS CAMDEX HADS-D CES-D	La depresión podría ser un pródromo de la demencia y aumentar su prevalencia
Naming is not explaining: Future directions for the "cognitive reserve" and "brain maintenance" theories	Nilsson J, Lövdén M	2018	Demencia	No se reportan	La reserva cognitiva no tiene una definición operativa, por lo que se debe profundizar en su estudio
Palliative and end-of-life care for heart failure patients in an aging society	Okumura T, Sawamura A, Murohara T	2018	Envejecimiento	No se reportan	Existe una alta prevalencia de población envejecida en Asia y se espera existan mejoras en los cuidados paliativos a futuro
Gender, aging and longevity in humans: An update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine	Ostan R, Monti D, Gueresi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G.	2016	Envejecimiento	No se reportan	El desarrollo de medicinas de género es crucial para comprender los principales mecanismos del envejecimiento, y para el tratamiento de enfermedades no transmisibles
Relationship between education, leisure activities, and cognitive functions in older adults	Park S, Choi B, Choi C, Kang JM, Lee JY.	2018	210 sujetos, adultos mayores sobre 60 años	MMSE	Las actividades de ocio modulan la función cognitiva, pero depende el tipo de actividad ejecutada
Lifestyle modulators of neuroplasticity: How physical activity, mental engagement, and diet promote cognitive health during aging	Phillips C.	2017	Envejecimiento y deterioro cognitivo	No se reportan	La modificación en los estilos de vida contribuye a la función cognitiva y a la reserva cognitiva
Higher education is not associated with greater cortical thickness in brain areas related to literacy or intelligence in normal aging or mild cognitive impairment	Pillai JA, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, Dale AM, Salmon DP, Galasko D, Fennema-Notestine C, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	2012	629 sujetos, con deterioro cognitivo	MMSE CDR RM	La educación no atenúa los déficits cognitivos experimentados pese a contribuir a una alta reserva cognitiva
Neuropsychological predictors of dementia in late-life major depressive disorder	Potter GG, Wagner HR, Burke JR, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC	2013	179 sujetos, con depresión aguda y con o sin demencia	MADRS MMSE CERAD	Los adultos mayores con depresión y afecciones en memoria y funciones ejecutivas tienen mayor riesgo de desarrollar demencia

Tabla 1. Cuadro resumen estudios analizados (continuación)

Título	Autores	Año	Población	Instrumentos/ medidas	Resultados
Cognitive reserve in granulin-related Frontotemporal dementia: From preclinical to clinical stages	Premi E, Gazzina S, Bozzali M, Archetti S, Alberici A, Cercignani M, Bianchetti A, Gasparotti R, Turla M, Caltagirone C, Padovani A, Borroni B	2013	32 sujetos, con demencia frontotemporal con y sin mutaciones de granulina	RM DRS	La reserva cognitiva modula la conectividad funcional en pacientes con demencia frontotemporal, y tiene efectos sobre la red ejecutiva
Aging without dementia is achievable: Current evidence from epidemiological research	Qiu C, Fratiglioni L	2018	Demencia, enfermedad de Alzheimer	No se reportan	La demencia podría evitarse en edades avanzadas, y la reserva cognitiva contribuye a atenuar el cuadro
Pathways to Brain Aging and Their Modifiers: Free-Radical-Induced Energetic and Neural Decline in Senescence (FRIENDS) Model-A Mini-Review	Raz N, Daugherty AM	2018	Envejecimiento	No se reportan	El modelo FRIENDS supone que la causa principal del envejecimiento cognitivo es generalizada y comprende una disminución crónica de recursos energéticos disponibles
Principales efectos de la reserva cognitiva sobre diversas enfermedades: una revisión sistemática	Reynoso-Alcántara V, Silva-Pereyra J, Fernández-Harmony T, Mondragón-Maya A	2018	Deterioro cognitivo, accidente vascular cerebral, esclerosis múltiple y virus de la inmunodeficiencia humana	No se reportan	La reserva cognitiva puede retrasar y atenuar el deterioro cognitivo, por tanto, se deben implementar estrategias que promuevan la reserva cognitiva en todas las etapas de la vida
Worldwide demography of centenarians	Robine JM, Cubaynes S	2017	Envejecimiento	No se reportan	La longevidad repercute socialmente a nivel mundial y se evidencia un incremento considerable de adultos mayores en el mundo
Clinical dementia severity associated with ventricular size is differentially moderated by cognitive reserve in men and women	Sapkota S, Ramirez J, Stuss DT, Masellis M, Black SE	2018	723 sujetos, con deterioro cognitivo, demencia con cuerpos de Lewy, deterioro cognitivo vascular, demencia tipo Alzheimer y demencia frontotemporal	CDR WAIS NART-R RM	El impacto de la demencia sobre las funciones cognitivas es mayor en mujeres pese a la consideración de la reserva cognitiva

Tabla 1. Cuadro resumen estudios analizados (continuación)

Título	Autores	Año	Población	Instrumentos/ medidas	Resultados
Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory	Satz P	1993	Envejecimiento, demencia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de parkinson	No se reportan	El nivel intelectual ha sido estudiada como una medida indirecta que aporta a la capacidad de reserva, pero debería estudiarse su efecto independiente
Neuroanatomical correlates of cognitive reserve in Alzheimer disease	Serra L, Cercignani M, Petrosini L, Basile B, Perri R, Spanò B, Marra C, Giubilei F, Carlesimo GA, Caltagirone C, Bozzali M	2011	45 sujetos, con deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer	CDR SST FCR SDMT MMSE RM	Sujetos con alto nivel educacional mostraron volúmenes reducidos de sustancia gris y mejor rendimiento en habilidades visoespaciales
Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and Atherosclerosis	Shabir O, Berwick J, Francis SE	2018	Demencia, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer y aterosclerosis.	No se reportan	Los cambios patológicos en el acoplamiento neurovascular se asocia a déficits cognitivos y enfermedad de Alzheimer.
Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease	Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, Wang J, Wang MC, Moghekar A, Miller MI, Albert M; BOICARD Research Team	2017	349 sujetos, con enfermedad de Alzheimer	CDR WAIS-R BNT RM	La mayor reserva cognitiva se asoció con un declive cognitivo más rápido después del inicio de los síntomas de deterioro cognitivo
Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging	Steffener J, Stern Y.	2012	Enfermedad de Alzheimer	No se reportan	La implementación neural de la reserva cognitiva puede ayudar a identificar los focos de intervención en pacientes
Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia	Stella F, Radanovic M, Balthazar ML, Canineu PR, de Souza LC, Forlenza OV	2014	Deterioro cognitivo, demencia, enfermedad de Alzheimer	No se reportan	Los síntomas neuropsiquiátricos se asocian a mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y posteriormente, demencia
Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease	Stern Y	2012	Demencia y enfermedad de Alzheimer	No se reportan	La reserva cognitiva no es un entidad fija, ya que puede ser modificada en base a cambios en estilo de vida y comportamientos

Tabla 1. Cuadro resumen estudios analizados (continuación)

Título	Autores	Año	Población	Instrumentos/ medidas	Resultados
Cognitive reserve	Stern Y	2009	Demencia, envejecimiento y enfermedad de Alzheimer	No se reportan	Las exposiciones a lo largo de la vida favorece la reserva cognitiva y media los cambios cerebrales en enfermedad de Alzheimer
Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS	Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Druлович J, DeLuca J, Filippi M	2014	40 sujetos, con esclerosis múltiple	SDMT PASAT SRT SRT* RM	Sujetos con mayor reserva tanto cognitiva como cerebral, logran retrasar la aparición del deterioro cognitivo hasta en 4,5 años
Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder	Talarowska M, Zajączkowska M, Galecki P	2015	210 sujetos, con trastorno depresivo	TMT A y B ST FV CVLT WAIS-R HDRS	Impacto negativo de los síntomas depresivos sobre el rendimiento de diversas funciones cognitivas
Cognitive reserve in aging	Tucker Am, Stern Y	2011	Envejecimiento y enfermedad de Alzheimer	No se reportan	Las personas con mayor reserva cognitiva requieren mayor atrofia cerebral y mayor disminución del grosor cortical para manifestar síntomas clínicos
Brain reserve and dementia: a systematic review	Valenzuela MJ, Sachdev P	2006	Envejecimiento, demencia y enfermedad de Alzheimer	No se reportan	El riesgo de demencia fue menor en sujetos con mayor reserva
Neuroimaging approach to capture cognitive reserve: Application to Alzheimer's disease	van Loenhoud AC, Wink AM, Verfaillie SCJ, Twisk J, Barkhof F, van Berckel B, Scheltens P, van der Flier WM, Ossenkoppele R	2017	511 sujetos, con enfermedad de Alzheimer	MMSE VAT TMT A y B ST BNT RM PET	Sujetos con un alto nivel de escolaridad presentan mayor atrofia cerebral (menor volumen de sustancia gris)
Gender differences in healthy life years within the EU: An exploration of the "health-survival" paradox.	Van Oyen H, Nusselder W, Jagger C, Kolip P, Cambois E, Robine JM	2013	Envejecimiento	SILC	Las mujeres presentan mayor esperanza de vida y mayor prevalencia de discapacidad

Tabla 1. Cuadro resumen estudios analizados (continuación)

Título	Autores	Año	Población	Instrumentos/ medidas	Resultados
The impact of cognitive reserve on neurocognitive performance in major depressive disorder	Venezia RG, Goriyn M, Burke AK, Oquendo MA, Mann JJ, Keilp JG	2018	412 sujetos, con y sin trastorno depresivo mayor	HDRS BDI BHS WAIS-III BSRT BVRT WCST	Los trastornos depresivos inciden en la velocidad del procesamiento de información, la memoria verbal y visual, y en las funciones ejecutivas
Envejecimiento y cuidados a largo plazo en Chile: desafíos en el contexto de la OCDE.	Villalobos Dintrans P.	2017	Envejecimiento.	No se reportan	Se espera una evolución demográfica importante de adultos mayores de 65 años y más en los próximos 20 años
Effect of education on Alzheimer's disease-related neuroimaging biomarkers in healthy controls, and participants with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A cross-sectional study	Wada M, Noda Y, Shinagawa S, Chung JK, Sawada K, Ogyu K, Tarumi R, Tsugawa S, Miyazaki T, Yamagata B, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakajima S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	2018	3.735 sujetos, con deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer	RM PET MMSE CDR	El nivel educacional tiene un efecto protector en Deterioro Cognitivo, pero no en enfermedad de Alzheimer
Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging	Wilson RS, Boyle PA, Yu L, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA	2013	1.651 sujetos, con deterioro cognitivo	CAQ	La actividad cognitive constante a lo largo de la vida favorece un deterioro cognitivo más lento
Comprehensive public health action for our aging world: The quintessence of public health policy	Yasobant S	2018	Envejecimiento	No se reportan	El número de personas mayores aumenta rápidamente y las políticas y programas orientados a este grupo de la población son limitados

Tabla 1. Cuadro resumen estudios analizados (continuación)

Título	Autores	Año	Población	Instrumentos/ medidas	Resultados
Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the Victoria longitudinal study	Zahodne LB, Glymour MM, Sparks C, Bontempo D, Dixon RA, MacDonald SW, Manly JJ	2011	1.014 sujetos, con deterioro cognitivo	VPV ME MT FV	La educación se relacionó con habilidades de velocidad del procesamiento, memoria de trabajo, fluidez verbal y memoria episódica
The influence of gender on phenotype and disease progression in patients with Huntington's disease	Zielonka D, Marinus J, Roos RA, De Michele G, Di Donato S, Putter H, Marcinkowski J, Squitieri F, Bentivoglio AR, Landwehrmeyer GB	2013	1.267 sujetos, con enfermedad de Huntington	UHDRS TFC ST FV	Mujeres con enfermedad de Huntington experimentan rápido deterioro, sobre todo en los dominios de independencia, motricidad y funcionalidad
Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: Cognitive reserve in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy	Zieren N, Duering M, Peters N, Reyes S, Jouvent E, Hervé D, Gschwendtner A, Mewald Y, Opherk C, Chabriat H, Dichgans M	2013	313 sujetos, con deterioro cognitivo vascular	TMT A y B FV WAIS-R FCSRT RM	La educación tuvo un impacto independiente en el rendimiento cognitivo de sujetos con deterioro cognitivo vascular de grado leve a moderado

Nota: MMSE: Mini Mental State Examination. IST: Isaacs Set Test. DSST: Digit Symbol Substitution Test. IADL: Instrumental Activities of Daily Living. MCS: Memory Complaints Scale. RM: Resonancia Magnética. AVLT: Auditory Verbal Learning Test. LMT: Logical Memory Test. TMT A: Trail Making Test Part A. TMT B: Trail Making Test Part B. VAT: Visual Association Test. ST: Stroop Test. PET: Tomografía por emisión de positrones. WISC-R: Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. IQCODE: Informat Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. EFT: Executive Function Tests. FV: Fluidez Verbal. SPECT: Tomografía Computada por emisión de fotón único. TC: Tomografía Computada. FCR: Figura Compleja de Rey. MoCA: Montreal Cognitive Assessment. ADLS: Activity of Daily Living Scale. CDR: Clinical Dementia Rating. HIS: Hachinski Ischemic Scale. GDS: Geriatric Depression Scale. SDMT: Test de Símbolos y Dígitos. ACBS: Anticholinergic Burden Scale. IB: Índice de Barthel. ILB: Índice de Lawton y Brody. GMS: Geriatric Mental Status Schedule. CAMDEX: Cambridge Examination for Mental Disorders in the Elderly. HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression. CES-D: Center for Epidemiologic Depression Scale. MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. CERAD The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. DRS: Dementia Rating Scale. WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale. NART-R: North American Adult Reading Test-Revised. SST: Short Story Test. WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. BNT: Boston Naming Test. PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test. SRT: Selective Reminding Test. SRT\*: Spatial Recall Test. CVLT: California Verbal Learning Test. HDRS: Hamilton Depression Rating Scale. SILC: Statistics of Living and Income Survey. BDI: Beck Depression Inventory. BHS: Beck Hopelessness Scale. WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition. BSRT: Buschke Selective Reminding Test. BVRT: Benton Visual Retention Test. WCST: Wisconsin Card Sorting Test. CAQ: Cognitive Activity Questionnaire. VPV: Velocidad procesamiento verbal. ME: Memoria Episódica. MT: Memoria Episódica. MT: Memoria Episódica. UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale. TFC: Total Functional Capacity Scale. FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test.

La RC está determinada por diferentes factores que contribuyen a potenciar su efecto frente a neuropatología, entre estos destacan el nivel de escolaridad, dominio de más de un idioma, nivel intelectual, actividades de ocio y logro ocupacional alcanzado. Diversos estudios consideran estos factores por separado donde el alto nivel de escolaridad es protagonista<sup>39,40</sup>. Pese a esto, tras correlacionar la escolaridad con actividades de ocio, no se ha observado un rol benéfico en el rendimiento cognitivo de adultos mayores. En consideración, tal parece que el tipo de actividad recreativa a estudiar sería clave para explorar el impacto sobre demencias instauradas<sup>41</sup>.

### *Género, Volumen Cerebral y RC*

Enfermedades neurodegenerativas y patologías psiquiátricas tienden a manifestarse de forma diferente según el sexo y volumen cerebral. Esto puede sustentarse en las diferencias en cuanto a la composición cromosómica u hormonal, lo cual puede incidir en la manifestación y progreso de una patología como ocurre en la enfermedad de Parkinson, de Huntington, de Alzheimer y en la Esquizofrenia. En base a ello, se establece una prevalencia mayor de demencia tipo Alzheimer en mujeres por sobre hombres<sup>42-45</sup>.

En un estudio longitudinal se analizó la RC (durante dos años) en función del sexo y el volumen ventricular en pacientes con EA, deterioro cognitivo vascular, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal. Los resultados sugieren diferencias significativas en función del género: hombres con una alta RC y un gran volumen ventricular, variaron levemente el grado de severidad de la demencia tras dos años de iniciado el estudio, lo cual no se reflejó en mujeres, donde la demencia evolucionó a compromiso cognitivo severo<sup>46</sup>. Los hallazgos son consistentes con otros estudios en pacientes con demencia tipo Alzheimer, donde la prevalencia fue mayor en mujeres, y las repercusiones cognitivas progresaron rápidamente a un estado de deterioro cognitivo avanzado<sup>47-49</sup>.

La alta RC no logra potenciar un engrosamiento cortical en demencias, y así las modificaciones en la sustancia gris y blanca, repercuten en el funcionamiento cognitivo. En base a esto, se ha postulado que implementar programas de estimulación cognitiva de manera precoz en sujetos con predisposición a demencia potenciaría el grosor cortical, permitiendo a la RC actuar en los

primeros estadios de demencia sobre la memoria, atención y función ejecutiva<sup>50-52</sup>.

### *Factores Ambientales y RC*

La incidencia de factores ambientales en demencia sugiere un impacto negativo sobre la cognición, favoreciendo así una rápida evolución del cuadro en términos de deterioro. Los contaminantes en el aire, el agua, el suelo y los alimentos, así como en las drogas, pueden estimular el desarrollo de demencias e incluso acelerar sintomatológicamente el cuadro. La exposición a contaminantes ambientales junto con la bioacumulación durante la vida, inducen neuroinflamación y neuropatología, lo cual promueve un declive cognitivo precoz y una progresión rápida a un estado demencial. En estos hallazgos la alta RC cognitiva no logra un potencial benéfico, puesto que, el deterioro cerebral se exacerbaría debido a la bioacumulación de contaminantes externos. Existe evidencia de alteraciones en las vías y los metabolismos asociados con demencia que justificaría este supuesto, respaldando que los factores ambientales afectan un proceso demencial e incluso estados pre demenciales<sup>53,54</sup>.

Es frecuente no establecer relaciones entre información genética y factores ambientales, los cuales en conjunto pueden afectar la RC, independiente de las variables que contribuyen a una mayor protección frente a procesos demenciales. En forma adicional, los hábitos alimenticios, de sueño, de personalidad y la exposición a eventos estresantes deberían ser claves para estudiar las repercusiones cognitivas en la población. Por consiguiente, se debería estudiar la RC desde diversas aristas, tanto neurofisiológicas como cognitivas<sup>14</sup>.

### *Fármacos y RC*

Se ha reportado que el uso de fármacos con actividad anticolinérgica promueve un rápido deterioro en el rendimiento cognitivo e incluso, precipita cuadros demenciales. Así, el acelerado declive cognitivo y funcional tendría un correlato farmacológico que explicaría por qué una alta RC no logra atenuar el impacto en las funciones cognitivas<sup>55,56</sup>.

Por tanto, el mecanismo neuroprotector de la RC es atenuado por efectos farmacológicos y patologías concomitantes (p.e., depresión). En consideración, existen fármacos que reducen el rol de la RC, favoreciendo su agotamiento precoz



y repercusiones cognitivas en demencias. No obstante, la RC logra un potencial benéfico en estadios de pre demencia y deterioro cognitivo<sup>57-59</sup>.

### **Rendimiento Cognitivo y RC**

Se ha reportado que una alta RC tiene un efecto positivo sobre la velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, fluidez verbal y memoria episódica. Sin embargo, no existe una relación entre mayor RC y moderación en el declive de estas funciones. En síntesis, la población con mayor RC posee un mejor rendimiento cognitivo que aquellos con menor RC, no obstante, en términos de deterioro no existen diferencias<sup>60</sup>. En esta línea, la RC a través de la relación patología-funcionamiento cognitivo, tendría por objetivo retrasar la aparición de los síntomas clínicos, pero no de reducir el declive cognitivo en demencias<sup>61</sup>.

La sintomatología neuropsiquiátrica que conomita en demencias (especialmente EA y demencia vascular), disminuye el rendimiento cognitivo pese a la alta RC, impactando negativamente sobre la memoria, fluidez verbal y funciones frontales. Así, cuando los síntomas depresivos están presentes en un proceso demencial, la función de la RC se ve atenuada y con ello, se evidencia una progresión del cuadro a un estado de deterioro global<sup>62-64</sup>.

Estudios en sujetos con demencia y alta RC han observado una disminución en el flujo sanguíneo, lo cual repercute en las estructuras cerebrales y en la cognición. Esto ha generado que en demencia tipo Alzheimer un bajo flujo sanguíneo en regiones cerebrales inferiores y posteriores promueva un rápido deterioro cognitivo<sup>65-67</sup>.

### **Conclusión**

Los factores contribuyentes a una alta RC parecen compensar sólo los declives cognitivos pre demencia, agotando los mecanismos compensatorios en procesos demenciales instaurados. Por tanto, tal parece que la RC sólo puede actuar en estados de demencia leve o inicial, fracasando su rol neuroprotector en demencias avanzadas.

Las demencias repercuten en la calidad de vida de los adultos mayores y en su independencia. En consideración, la RC contribuye a atenuar la carga neuropatológica en diversos procesos demenciales. No obstante, aún es necesario estudiar e identificar aquellos factores con que la RC logre prolongar su

efecto benéfico a estadios de demencia avanzados, permitiendo así contribuir a mantener ciertas funciones cognitivas que tengan un impacto directo en la calidad de vida de la población afectada. Por consiguiente, identificar y trabajar sobre aquellos factores comunes que atenúan el rol benéfico de la RC, es clave para abordar como profesionales de salud, la población con demencia.

**Reconocimientos:** Esta tesis es parte del trabajo final de magíster de David Toloza Ramírez, adscrito al programa de post grado en Neurociencias de la Universidad Autónoma de Chile, y se enmarca dentro del proyecto Fondecyt Regular N1181472 (Gobierno de Chile).

### **Referencias**

- Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 61.
- Van Oyen H, Nusselder W, Jagger C, Kolip P, Cambois E, Robine JM. Gender differences in healthy life years within the EU: an exploration of the "health-survival" paradox. *Int J Public Health* 2013; 58 (1): 143-55.
- Robine JM, Cubaynes S. Worldwide demography of centenarians. *Mech Ageing Dev* 2017; 165 (Pt B): 59-67.
- Yasobant S. Comprehensive public health action for our aging world: the quintessence of public health policy. *J Int Med Res* 2018; 46 (2): 555-6.
- Okumura T, Sawamura A, Murohara T. Palliative and end-of-life care for heart failure patients in an aging society. *Korean J Intern Med* 2018; 33 (6): 1039-49.
- Villalobos Dintrans P. Envejecimiento y cuidados a largo plazo en Chile: desafíos en el contexto de la OCDE. *Rev Panam Salud Publica* 2017; 41: e86.
- Alvis BD, Hughes CG. Physiology Considerations in the Geriatric Patients. *Anesthesiol Clin* 2015; 33 (3): 447-56.
- Ostan R, Monti D, Guerresi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G. Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin Sci (Lon)* 2016; 130 (19): 1711-25.
- Raz N, Daugherty AM. Pathways to Brain Aging and Their Modifiers: Free-Radical-Induced Energetic and Neural Decline in Senescence (FRIENDS) Model - A Mini-Review. *Gerontology* 2018; 64 (1): 49-57.
- Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11 (11): 1006-12.

11. Stern Y. Cognitive Reserve. *Neuropsychologia* 2009; 47 (10): 2015-28.
12. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993; 7 (3): 273-95.
13. Qiu C, Fratiglioni L. Aging without Dementia is Achievable: Current Evidence from Epidemiological Research. *J Alzheimers Dis* 2018; 62 (3): 933-42.
14. Bartrés-Faz D, Arenaza-Urquijo EM. Structural and Functional Imaging Correlates of Cognitive and Brain Reserve Hypotheses in Healthy and Pathological Aging. *Brain Topogr* 2011; 24: 340-57.
15. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006; 36 (4): 441-54.
16. Nilsson J, Lövdén M. Naming is not explaining: future directions for the “cognitive reserve” and “brain maintenance” theories. *Alzheimers Res Ther* 2018; 10 (1): 34.
17. Medaglia JD, Pasqualetti F, Hamilton RH, Thompson-Schill SL, Bassett DS. Brain and Cognitive Reserve: Translation via Network Control Theory. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 75: 53-64.
18. Reynoso-Alcántara V, Silva-Pereyra J, Fernández-Harmony T, Mondragón-Maya A. Principales efectos de la reserva cognitiva sobre diversas enfermedades: una revisión sistemática. *Psiquiatr Biol* 2018; 25 (2): 53-67.
19. Arosio B, Ostan R, Mari D, Damanti S, Ronchetti F, Arcudi S, et al. Cognitive status in the oldest old and centenarians: a condition crucial for quality of life methodologically difficult to assess. *Mech Ageing Dev* 2017; 165 (Pt B): 185-94.
20. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology* 2014; 82 (20): 1776-83.
21. Serra L, Cercignani M, Petrosini L, Basile B, Perri R, Spanò B, et al. Neuroanatomical correlates of cognitive reserve in Alzheimer Disease. *Rejuvenation Res* 2011; 14 (2): 143-51.
22. van Loenhoud AC, Wink AM, Groot C, Verfaillie SCJ, Twisk J, Barkhof F, et al. A Neuroimaging Approach to Capture Cognitive Reserve: Application to Alzheimer’s Disease. *Hum Brain Mapp* 2017; 38 (9): 4703-15.
23. Lamotte G, Morello R, Lebasnier A, Agostini D, Bouvard G, De La Sayette V, et al. Influence of education on cognitive performance and dopamine transporter binding in dementia with Lewy bodies. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 146: 138-43.
24. Premi E, Gazzina S, Bozzali M, Archetti S, Alberici A, Cercignani M, et al. Cognitive Reserve in Granulin-Related Frontotemporal Dementia: from Preclinical to Clinical Stages. *PLoS One* 2013; 8 (9): e74762.
25. Maiovis P, Ioannidis P, Gerasimou G, Gotzamani-Psarrakou A, Karacostas D. Cognitive Reserve Hypothesis in Frontotemporal Dementia: Evidence from a Brain SPECT Study in a Series of Geek Frontotemporal Dementia Patients. *Neurodegener Dis* 2018; 18 (2-3): 69-73.
26. Díaz-Orueta U, Buiza-Bueno C, Yanguas-Lezaun J. Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2010; 45 (3): 150-5.
27. Tucker AM, Stern Y. Cognitive Reserve in Aging. *Curr Alzheimer Res* 2011; 8 (4): 354-60.
28. Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL, Martin LT, Kubzansky L, Harrington H, et al. Childhood IQ and Adult Mental Disorders: A Test of the Cognitive Reserve Hypothesis. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (1): 50-7.
29. Steffener J, Stern Y. Exploring the Neural Basis of Cognitive Reserve in Aging. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822 (3): 467-73.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6 (7): e1000097.
31. Wada M, Noda Y, Shinagawa S, Chung JK, Sawada K, Ogyu K, et al. Effect of Education on Alzheimer’s Disease-Related Neuroimaging Biomarkers in Healthy Controls, and Participants with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis* 2018; 63 (2): 861-9.
32. Groot C, van Loenhoud AC, Barkhof F, van Berckel BNM, Koene T, Teunissen CC, et al. Differential effects of cognitive reserve and brain reserve on cognition in Alzheimer disease. *Neurology* 2018; 90 (2): e149-56.
33. Jung NY, Cho H, Kim YJ, Kim HJ, Lee JM, Park S, et al. The impact of education on cortical thickness in amyloid-negative subcortical vascular dementia: cognitive reserve hypothesis. *Alzheimers Res Ther* 2018; 10 (1): 103.
34. Zieren N, Duering M, Peters N, Reyes S, Jouvent E, Hervé D, et al. Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: cognitive reserve in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurobiol Aging* 2013; 34 (2): 400-07.
35. Li M, Meng Y, Wang M, Yang S, Wu H, Zhao B, et al. Cerebral gray matter volume reduction in subcortical vascular mild cognitive impairment patients and subcortical vascular dementia patients, and its relation with cognitive deficits. *Brain Behav* 2017; 7 (8): e00745.
36. Pillai JA, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, Dale AM, Salmon DP, et al. Higher Education is Not Associated

- with Greater Cortical Thickness in Brain Areas Related to Literacy or Intelligence in Normal Aging or Mild Cognitive Impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34 (9): 925-35.
37. Liu Y, Julkunen V, Paajanen T, Westman E, Wahlund LO, Aitken A, et al. Education increases reserve against Alzheimer's disease-evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology* 2012; 54 (9): 929-38.
  38. Darby RR, Brickhouse M, Wolk DA, Dickerson BC. Effects of cognitive reserve depend on executive and semantic demands of the task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88 (9): 794-802.
  39. Christie GJ, Hamilton T, Manor BD, Farb N, Farzan F, Sixsmith A, et al. Do Lifestyle Activities Protect Against Cognitive Decline in Aging? A Review. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 381.
  40. Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plast* 2017; 2017: 3589271.
  41. Park S, Choi B, Choi C, Kang JM, Lee JY. Relationship between education, leisure activities, and cognitive functions in older adults. *Aging Ment Health* 2018: 1-10.
  42. Congdon EE. Sex Differences in Autophagy Contribute to Female Vulnerability in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* 2018; 12: 372.
  43. Jurado-Coronel JC, Cabezas R, Ávila Rodríguez MF, Echeverría V, García-Segura LM, Barreto GE. Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. *Front Neuroendocrinol* 2018; 50: 18-30.
  44. Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD. Sex Modifies the APOE-Related Risk of Developing Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 2014; 75 (4): 563-73.
  45. Zielonka D, Marinus J, Roos RA, De Michele G, Di Donato S, Putter H, et al. The influence of gender on phenotype and disease progression in patients with Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19 (2): 192-7.
  46. Sapkota S, Ramirez J, Stuss DT, Masellis M, Black SE. Clinical dementia severity associated with ventricular size is differentially moderated by cognitive reserve in men and women. *Alzheimers Res Ther* 2018; 10 (1): 89.
  47. Irvine K, Laws KR, Gale TM, Kondel TK. Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34 (9): 989-98.
  48. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 37-48.
  49. Laws KR, Irvine K, Gale TM. Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease. *World J Psychiatry* 2016; 6 (1): 54-65.
  50. Matyas N, Auer S, Gisinger C, Kil M, KeserAschenberger F, Klerings I, et al. Continuing education for the prevention of mild cognitive impairment and Alzheimer's-type dementia: a systematic review protocol. *Syst Rev* 2017; 6 (1): 157.
  51. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacquemin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain* 2014; 137 (Pt 4): 1167-75.
  52. Wilson RS, Boyle PA, Yu L, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA. Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging. *Neurology* 2013; 81 (4): 314-21.
  53. Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. *Int J Alzheimers Dis* 2011; 2011: 276393.
  54. Manivannan Y, Manivannan B, Beach TG, Halden RU. Role of Environmental Contaminants in the Etiology of Alzheimer's Disease: A Review. *Curr Alzheimer Res* 2015; 12 (2): 116-46.
  55. Daffner KR. Promoting Successful Cognitive Aging: A Comprehensive Review. *J Alzheimers Dis* 2010; 19 (4): 1101-22.
  56. López-Matons N, ConillBadell D, Obrero Cusidó G, Gil Saladié D, Padrós Selma J, Martín-López A. Fármacos anticolinérgicos y deterioro cognitivo en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2015; 151 (4): 141-4.
  57. Kontari P, Smith KJ. Risk of dementia associated with cardiometabolic abnormalities and depressive symptoms: a longitudinal cohort study using the English longitudinal study of ageing. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 34 (2): 289-98.
  58. Mirza SS, Wolters FJ, Swanson SA, Koudstaal PJ, Hofman A, Tiemeier H, et al. 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study. *Lancet Psychiatry* 2016; 3 (7): 628-35.
  59. Stella F, Radanovic M, Balthazar ML, Canineu PR, de Souza LC, Forlenza OV. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2014; 27 (3): 230-5.
  60. Zahodne LB, Glymour MM, Sparks C, Bontempo D, Dixon RA, MacDonald SW, et al. Education Does Not Slow Cognitive Decline with Aging: 12-Year Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17 (6): 1039-46.
  61. Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, Wang J, Wang MC, Moghekar A, et al. Cognitive reserve and long-term change

- in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2017; 60: 164-72.
62. Venezia RG, Gorlyn M, Burke AK, Oquendo MA, Mann JJ, Keilp JG. The impact of cognitive reserve on neurocognitive performance in Major Depressive Disorder. *Psychiatry Res* 2018; 270: 211-8.
63. Potter GG, Wagner HR, Burke JR, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC. Neuropsychological predictors of dementia in late-life major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21 (3): 297-306.
64. Talarowska M, Zajączkowska M, Galecki P. Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub* 2015; 27 (1): 38-49.
65. Shabir O, Berwick J, Francis SE. Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis. *BMC Neurosci* 2018; 19 (1): 62.
66. Leijenaar JF, van Maurik IS, Kuijter J, van der Flier WM, Scheltens P, Barkhof F, et al. Lower cerebral blood flow in subjects with Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and subjective cognitive decline using two-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017; 9: 76-83.
67. Benedictus MR, Leeuwis AE, Binnewijzend MA, Kuijter JP, Scheltens P, Barkhof F, et al. Lower cerebral blood flow is associated with faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *Eur Radiol* 2016; 27 (3): 1169-75.