¿QUÉ ES ESA COSA LLAMADA RESERVA COGNITIVA?

Alberto Rábano

Quisiera aprovechar el título de este artículo para dedicarle un pequeño homenaje al libro de Alan F. Chalmers, traducido al castellano como "¿Qué es esa cosa llamada ciencia?", y que constituye una de las mejores introducciones que conozco a la teoría y filosofía de la ciencia. Ciertamente, el homenaje no es casual, porque en ese libro se intenta, y en gran medida se logra, definir y acotar un ámbito de conocimiento tan amplio, general y de límites tan imprecisos como el que podemos representarnos a partir del término "ciencia". Con la noción de "reserva cognitiva" ocurre algo parecido, o si se quiere más grave, o también podríamos decir que mejor, porque se trata de un concepto inacabado, en evolución, como la ciencia de la que forma parte.

Desde hace más de una década la noción de reserva cognitiva se ha convertido en un recurso cómodo y versátil para referirse vagamente a lo que queda indemne en un cerebro dañado por un proceso patológico demenciante, y que permite al sujeto mantenerse dentro de unos límites funcionales (cognitivos) normales. Si lo consideramos en términos, no de la actualidad, sino de la potencialidad del daño, el mismo concepto puede interpretarse como aquello que ofrece resistencia a una lesión patológica, o a su traducción en unas manifestaciones clínicas (el trastorno cognitivo y la demencia). En realidad, esta noción deriva de un concepto previo más genérico, el de reserva cerebral, del que sería su expresión más o menos específica, referida a los trastornos cognitivos y la demencia. Se trata, así, de un concepto estático, que hace referencia, por analogía con lo que ocurre, p.ej., con la función pulmonar, cardiaca o renal cuando se va deteriorando progresivamente, a algo que tiene que ver con la cantidad o la masa de tejido cerebral sano que queda. Cuanto más cantidad de tejido sano de partida, pensaríamos, mayor reserva cerebral y cognitiva, y tanto más tardará en manifestarse clínicamente un proceso demenciante debido a un daño progresivo del tejido.

Esta noción intuitiva de la reserva cognitiva es una buena aproximación, pero todavía demasiado vaga, y nos sugiere aún más preguntas: ¿Tenemos todos la misma cantidad de reserva cognitiva? ¿Cuándo y cómo se produce en el desarrollo cerebral? ¿Se trata de algo fijo y estático, o es modificable a lo largo de la vida? Y, sobre todo, ¿qué es exactamente, es sólo cantidad de tejido sano o algo que está en el tejido? Es notable que la primera vez que se invocó el concepto de reserva cognitiva en un estudio fue para intentar explicar unos hallazgos discordantes en una investigación con tejido cerebral postmórtem. Se trataba de uno de los primeros estudios en los que era posible analizar el tejido cerebral de pacientes con demencia o de individuos sanos que habían sido bien evaluados clínicamente unos meses antes de fallecer. Este modelo de estudio es el que más nos ha enseñado sobre los cambios que se producen en el cerebro en relación con la demencia, y por ello también sobre cómo tenemos que diagnosticar las distintas enfermedades (Enfermedad de Alzheimer, Demencia con cuerpos de Lewy, Demencia frontotemporal, Demencia vascular, etc.) en el cerebro postmórtem (criterios neuropatológicos de diagnóstico). En aquel estudio participaron 137 personas que habían pasado los últimos años de su vida en una residencia. La mayoría de ellos había sufrido

demencia, y en la mayoría de los casos el diagnóstico definitivo (postmórtem) fue de E. de Alzheimer. Sin embargo, entre los casos que no habían padecido demencia había 10 que tenían en el cerebro las mismas lesiones que los pacientes con demencia por E. de Alzheimer. En estos 10 casos, el peso del cerebro era superior, y había datos que sugerían que el tejido podía contener más neuronas o neuronas más grandes que los cerebros de pacientes con E. de Alzheimer y demencia (Katzman R *et al*., 1988). Se interpretó, así, que estos pacientes habrían tenido en vida una mayor reserva cerebral o cognitiva, que les habría protegido de la demencia, a pesar de tener en su cerebro lesiones que dan lugar a demencia en la mayoría de las personas.

Así, pues, esto que llamamos reserva cognitiva es algo variable de unas personas a otras, y tiene que ver con el tejido cerebral. Ya podemos decir, para precisar más, que es lo que diferencia a dos cerebros que tienen lesiones de la misma intensidad, p. ej. de Enfermedad de Alzheimer, cuando en un caso el paciente estaba previamente demenciado, y en el otro se encontraba cognitivamente normal.

Desde entonces hemos aprendido mucho más sobre este tipo de discordancias clínico-patológicas, o entre lo que el paciente manifiesta en vida y lo que vemos en su tejido postmórtem. Esto se lo debemos principalmente a los estudios longitudinales de envejecimiento, como el promovido por el *Medical Research Council* británico, el Estudio Longitudinal de Envejecimiento de Baltimore, o el Estudio de las Órdenes Religiosas de Chicago. En todos ellos participan personas mayores sin demencia, a las que se les realizan revisiones anuales a lo largo de décadas. Con los años, una proporción de estas personas desarrollan demencia, mientras que el resto se mantiene cognitivamente normal. Una proporción de los participantes (más del 80%) donan su cerebro para investigación, de modo que tras su fallecimiento puede compararse su estado clínico y su evolución con los hallazgos en el tejido cerebral postmórtem. Estos estudios han permitido perfilar mejor la cuestión, y ahora sabemos que más del 30% de las personas mayores que fallecen sin demencia tienen en su cerebro lesiones que en otras personas son causa de demencia. Así, ligado al concepto de reserva cognitiva, se ha propuesto el de E. de Alzheimer asintomática: la que padecen aquellas personas que desarrollan las lesiones características en el cerebro, pero no el trastorno cognitivo asociado.

Los estudios longitudinales de envejecimiento nos han proporcionado además mucha información sobre la forma y el estilo de vida de estas personas, lo que nos permite preguntarnos, sobre la base de este concepto más dinámico de reserva cognitiva, por los factores que han modulado su mayor resistencia a la demencia. Diversos estudios han puesto de manifiesto de una forma muy consistente que las personas que han recibido más años de educación formal (medida en años de formación académica) tienen menor riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer. Una de las diferencias más importantes que se han observado, retrospectivamente, entre los pacientes con patología de Alzheimer con demencia y los pacientes con patología de Alzheimer sin demencia (lo que hemos llamado Enfermedad de Alzheimer asintomática), es que estos últimos suelen haber tenido más años de educación formal. Algo similar sucede con las actividades de ocio, la actividad física y con el tamaño de las redes sociales (esto último, referido al número de personas con que cada individuo se

relaciona habitualmente). El concepto de reserva cognitiva ha ido englobando todas estas observaciones, de modo que podemos considerar que las personas que a lo largo de su vida han tenido una vida más rica en términos educativos, de actividades de ocio y actividad física, y de relaciones sociales, son capaces de soportar mejor la carga de la patología de Alzheimer, lo que se traduce en un retraso en la manifestación clínica de la enfermedad.

En este punto podemos presentar ya las definiciones más actuales de los conceptos que comentamos, tal como aparecen en una reciente revisión de uno de los máximos expertos en el campo (Stern Y, 2009):

Reserva cerebral: Diferencias individuales en el cerebro, que permiten a algunas personas soportar la patología cerebral mejor que otras.

Reserva cognitiva: Diferencias individuales en las formas en que las personas procesan tareas cognitivas, que les permiten soportar la patología cerebral mejor que otras.

Así, pues, la reserva cognitiva no sólo tiene que ver con un punto de partida diferente para cada persona como resultado del desarrollo cerebral, sino que es modificable por la experiencia a lo largo de la vida. De hecho, el conocimiento de los factores que pueden aumentar la reserva cognitiva ha servido para evaluar y poner en marcha medidas preventivas frente a la E. de Alzheimer que han mostrado un cierto grado de efectividad (revisado en Valenzuela MJ, 2008). La reserva cognitiva es, pues, modificable y puede ser uno de los objetivos más importantes en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

Lo que es modificable en el ser humano lo es aún más, y de una forma más controlada, en animales de experimentación. Así es como, finalmente, hemos ido sabiendo que los animales experimentales sometidos a ambientes más ricos en estímulos o a programas específicos de actividad física o estimulación cognitiva pueden llegar a desarrollar cerebros más grandes, más eficaces, y más ricos en conexiones entre sus neuronas. Estos animales ofrecen también una mayor resistencia a las situaciones experimentales que inducen la Enfermedad de Alzheimer (revisado en Nithianantharajah J & Hannan AJ, 2009).

¿Puede el ser humano sufrir modificaciones equivalentes a las que observamos en los modelos de experimentación animal? Sabemos que sí, sin duda. Hace unos años los taxistas de Londres nos proporcionaron una prueba sorprendente de los efectos de la experiencia y el aprendizaje sobre el cerebro humano. En el aprendizaje de un itinerario espacial, como el que tiene que construir continuamente un taxista a partir de su experiencia, como en todos los procesos que conocemos como memoria episódica, interviene el hipocampo, una formación cerebral que, precisamente, es especialmente vulnerable a la Enfermedad de Alzheimer. Distintos estudios de neuroimagen han demostrado que los taxistas de Londres tienen un hipocampo más desarrollado, más grande, que los conductores de autobús (que hacen itinerarios fijos) o que el resto de la población de Londres. Además, el tamaño del hipocampo es mayor en los taxistas que llevan más años trabajando, lo que indica que el efecto de la experiencia es mantenido.

Sólo nos queda preguntarnos si el desarrollo específico de determinadas áreas o estructuras del cerebro puede defendernos de la E. de Alzheimer y de otras enfermedades que producen

demencia. No sabemos todavía si los taxistas de Londres tienen menos riesgo de padecer Alzheimer, pero un hecho descubierto recientemente nos devuelve a nuestras primeras definiciones de reserva cognitiva y a nuestra búsqueda de la base objetiva de este concepto en el tejido cerebral. Se trata de una de las últimas observaciones realizadas en el Estudio Longitudinal de Envejecimiento de Baltimore. Ha sido posible estudiar ya un gran número de cerebros postmórtem con reserva cognitiva alta; recordemos: aquellos que, aún conteniendo abundante patología de Alzheimer, proceden de individuos que no habían llegado a desarrollar una demencia. En varias regiones cerebrales, entre ellas el hipocampo, las neuronas de estos cerebros son más grandes que las de los pacientes con patología de Alzheimer y demencia. Hay motivos fundados para pensar que este mayor tamaño (hipertrofia) de las neuronas, como ya intuyó R. Katzmann hace unos años, está relacionado con la capacidad de estas personas para mantener una función cognitiva conservada.

Como se ha indicado anteriormente, sabemos bastante sobre los factores que a lo largo de la vida pueden favorecer el aumento de la reserva cognitiva. Pero la Medicina siempre busca atajos, y tenemos ahora vías para saber cómo se podría aumentar la reserva cognitiva con medicamentes que, p.ej., pudieran aumentar el tamaño de las neuronas o el número de conexiones entre ellas.

En una de sus frases más citadas, Santiago Ramón y Cajal nos dice que “todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro”. Ahora sabemos que Cajal se refería ya entonces, con certera intuición, a esa cosa que hoy llamamos reserva cognitiva.

Bibliografía citada:

Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, Renbing X, Peck A. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. Ann Neurol. 1988 Feb;23(2):138-44.

Nithianantharajah J and Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: Mental and physical activity as modulators of brain disorders. Progr Neurobiol. 2009 (xxx).

Stern Y. Cognitive reserve. Neuropsychologia. 2009; 47: 2015-2028.

Valenzuela MJ. Brain reserve and the prevention of dementia. Curr Opin Psichiatry. 2008; 21: 296-302.