

Milena Vásquez [1]

Angélica Rodríguez [2]

Juan Sebastián Villarreal [3]

Juan Andrés Campos [4]

*Relación entre la Reserva Cognitiva y el Enriquecimiento Ambiental:
Una revisión del Aporte de las Neurociencias a la comprensión del
Envejecimiento Saludable*

*Relationship between Cognitive Reserve and the Environmental
Enrichment: A review of the Contribution of neuroscience to the
understanding of Healthy Aging*

*Relação entre a Reserva Cognitiva e o Enriquecimento Ambiental:
Uma revisão da Contribuição das Neurociências à compreensão do
Envelhecimento Saudável*

[1] Máster en Neurociencias Básicas y Aplicadas. Docente investigador Facultad de psicología. Universidad de San Buenaventura de Medellín. Extensión Ibagué. E-mail: milena.vasquez@usbmed.edu.co
Dirección postal: Carrera 5 # 24 -12

[2] Estudiante de Psicología - Universidad de San Buenaventura de Medellín

[3] Estudiante de Psicología - Universidad de San Buenaventura de Medellín

[4] Estudiante de Psicología - Universidad de San Buenaventura de Medellín

Resumen

El presente trabajo se trata de una revisión que finaliza con una propuesta teórica de la relación entre la teoría de la Reserva Cognitiva (RCog) y el modelo animal de Enriquecimiento Ambiental (EE), proponiendo una analogía teórica con fundamento empírico entre los indicadores más fiables de la RCog y los cuatro componentes del modelo de EE. Se realiza una revisión de los antecedentes de ambos conceptos, se presenta evidencia de estudios sobre RCog y sobre el efecto del EE sobre el cerebro y la cognición en la vejez y se finaliza con la relación entre los constructos. Se concluye que existe evidencia empírica de ésta relación, que puede extraerse a través de la analogía de los componentes del EE con estudios de estimulación sensorial, cognitiva, física y social que incluyen a los indicadores más fiables de la RCog. Se sugiere profundizar en los efectos de la exposición temprana e incluso tardía a ambientes enriquecidos sobre la RCog en adultos, resaltando la relevancia social de estos estudios en beneficio del diseño de programas de prevención y promoción de la salud en el adulto mayor.

Palabras clave: Envejecimiento; Declive cognitivo, Reserva cognitiva; Reserva cerebral; Enriquecimiento Ambiental; Neurociencia cognitiva, Revisión teórica.

Abstract

This paper is a review that ends with a theoretical proposal of the relationship between the theory of Cognitive Reserve (CogR) and the Environmental Enrichment (EE) animal model, proposing a theoretical analogy with empirical basis among the most reliable indicators of the CogR and the four components of the EE model. A review of the history of both concepts was performed, it presents evidence of studies on CogR and the effect of EE on the brain and cognition in old age and ends with the relationship between the constructs. We conclude that there is empirical evidence of this relationship, which can be extracted through the analogy of the components of EE with studies of sensory, cognitive, physical and social stimulation that include the most reliable indicators of the CogR. It is suggested further research on the effects of early exposure and even late to enriched environments on the CogR in adults, highlighting the social relevance of these studies for the benefit of prevention programs and health promotion in the elderly.

Key words: Cognitive Decline, Cognitive Reserve; Cerebral Reserve; Environmental Enrichment; Cognitive Neurosciences, Theoretical Review.

Resumo

O presente trabalho se trata de uma revisão que finaliza com uma proposta teórica da relação entre a teoria da Reserva Cognitiva (RCog) e o modelo animal de Enriquecimiento Ambiental (EE), propondo uma analogia teórica com fundamento empírico entre os indicadores mais fidedignos da RCog e os quatro componentes do modelo de EE. Se realiza uma revisão dos antecedentes de ambos conceitos, se apresenta evidência de estudos sobre RCog e sobre o efeito do EE sobre o cérebro e a cognição na velhice e se finaliza com a relação entre os construtos. Conclui-se que existe evidência empírica nesta relação, que pode obter-se através da analogia dos componentes do EE com estudos de estimulação sensorial, cognitiva, física e social que incluem aos indicadores mais confiáveis da RCog. Sugere-se aprofundar nos efeitos da exposição prematura e inclusive tardia a ambientes enriquecidos sobre a RCog em adultos, ressaltando a relevância social destes estudos em benefício do desenho de programas de prevenção e promoção da saúde em adultos ancianos.

Palavras chaves: Envelhecimento, Declive cognitivo, Reserva Cognitiva, Reserva cerebral, Enriquecimiento Ambiental, Neurociência Cognitiva, Revisão Teórica.

Según May (2011), el cerebro mantiene la capacidad genuina de reorganizarse tanto estructural como funcionalmente a lo largo de toda la vida, premisa bajo la cual se parte para el desarrollo de esta revisión, en la que si bien se reconoce que con el envejecimiento se presentan cambios anatomo-funcionales a nivel cerebral (Gil, 2007; en Motta, 2009), al mismo tiempo se identifica evidencia (Richards, Hardly & Wadsworth, 2003; Rodríguez & Sánchez, 2004; Ngandu, 2006; Steffener & Stern, 2012) de que estos cambios neurofisiológicos pueden verse atenuados por factores protectores tanto a lo largo de la vida como en la etapa misma del envejecimiento.

Según Mora (2013), el envejecimiento cerebral y cognitivo depende del uso y entrenamiento al que se somete el sistema nervioso humano, a través del entrenamiento físico, sensorial, cognitivo y social. El cerebro no envejece igual en todos los seres humanos, ya que pueden existir similitudes a nivel neuropatológico entre dos personas, pero a nivel cognitivo-funcional puede haber gran distancia entre ellos; lo que conlleva a concluir que el declive cognitivo no necesariamente es

directamente proporcional al envejecimiento cerebral normal o patológico.

Para explicar este planteamiento y abordar el tema del envejecimiento saludable, la presente revisión se ocupará de comprender y explorar la relación entre dos paradigmas contemporáneos acuñados por la neurociencia: la Teoría de la Reserva Cognitiva (RCog) y el Modelo de Enriquecimiento Ambiental (EE, por sus siglas en inglés), así como su aplicación al proceso de identificación y promoción de los factores protectores que reducen el riesgo de deterioro cognitivo y demencias durante el envejecimiento. El interés en éstas aproximaciones surge por dos grandes razones, no han sido exploradas suficientemente dentro de la investigación humana y la evidencia científica disponible presenta resultados exitosos que merecen la pena ser tenidos en cuenta a la hora de hablar de envejecimiento saludable y patológico (Kempermann, Gast, & Gage, 2002; Jankowsky & otros, 2005).

Modelo de Reserva Cognitiva (RCog)

Reserva cerebral: antecedente del concepto de RCog

Satz presenta en 1993, el concepto "Capacidad de Reserva Cerebral" (Brain Reserve Capacity) como un modelo capaz de operacionalizar la forma como funcionaria la teoría del umbral del daño cerebral adquirido revisada por él mismo. La teoría del umbral plantea que los seres humanos tienen un umbral crítico frente al daño cerebral, es decir dos personas que sufren el mismo daño cerebral podrían disparar los síntomas en tiempos e intensidades diferentes según este umbral. La capacidad de reserva cerebral, explica las diferencias en la reserva neural de cada individuo, la cual determinará el "cuándo" y el "cuánto" de los síntomas producto de una lesión, así una vez se agota o disminuye la reserva cerebral del sujeto por debajo del umbral crítico, se dispararán los síntomas clínicos y/o los déficits en el rendimiento cognitivo asociados a la lesión cerebral (Stern, 2003; Rodríguez & Sánchez, 2004).

Steffener, Reuben, Rakitin y Stern (2011), afirman que la reserva cerebral implica una variabilidad anatómica interindividual en las redes cerebrales primarias que subyacen a la realización de cualquier tarea y que puede ser útil para afrontar cualquier patología atenuando su sintomatología. De esta manera podría establecerse una relación indirecta entre la Capacidad de Reserva Cerebral y la vulnerabilidad al daño. Evidencia reciente a favor de la reserva cerebral como factor protector capaz de aumentar la tolerancia a los efectos del daño neurológico se encuentra disponible (Tate et al., 2011; Taki et al., 2011; Foubert-Samier, Catheline, Amieva, et al., 2012; Arenaza-Urquijo, Landeau, La Joie, et al., 2013) aceptando el concepto como un factor de base anatómica que puede ser usado, en presencia o ausencia de daño neurológico, como estrategia funcional del sistema nervioso para afrontar los factores genéticos, biológicos o ambientales que puedan afectarle.

El concepto de RCog, surge a partir del de reserva cerebral y dado que con frecuencia suelen confundirse han sido distinguidos por Stern (2002) sin desconocer la relación estrecha entre ellos. Tras el planteamiento del modelo de umbral de Satz (1993),

Stern en 2002, propone el concepto de RCog, al hallar que no existe una relación necesariamente directa entre el grado y cantidad de patología cerebral y la manifestación e intensidad de los síntomas clínicos, siendo ello explicado más allá de las diferencias anatómicas del cerebro (mayor o menor tamaño).

Así, la reserva cerebral hace referencia a cómo propiedades como el tamaño cerebral y las relaciones anátomo-funcionales alternativas entre regiones cerebrales, pueden mediar la manifestación de los síntomas de una patología cerebral, mientras que la RCog según Stern (2002) se define como la variabilidad entre el nivel de daño cerebral ya existente y el nivel de rendimiento cognitivo en un individuo, determinada por la existencia de una variabilidad en el desarrollo y uso de redes cognitivas alternativas que hacen frente a la lesión. Así la RCog se considera una variable independiente capaz de modificar la relación entre la patología y la manifestación sintomática de la misma (Jones, Manly, Glymour, Rentz, Jefferson & Stern, 2011).

Existe una relación estrecha entre la RCog y la reserva cerebral, por lo que la reserva cognitiva resulta de la capacidad individual, normal y progresiva de optimizar o aumentar el rendimiento a través del reclu-

tamiento diferencial de ciertas redes cerebrales (reserva cerebral), que promueven el uso de estrategias cognitivas alternativas. Según Stern (2002, 2003), si una persona utiliza una red cerebral más eficiente y es capaz de hacer uso de estrategias cognitivas alternativas en respuesta al aumento de las demandas ambientales o biológicas, presentará una mayor RCog que atenuará los síntomas de una patología cerebral o incluso de aquella propia del envejecimiento normal.

Según Stern, el uso alternativo de redes y programas cognitivos alternativos, es lo que sustenta el concepto de RCog, denominando ésta la hipótesis activa o de Software, en contraposición a la hipótesis pasiva o de Hardware que sostiene que son las diferencias anatómicas, como la mayor cantidad de neuronas, su tamaño, la densidad sináptica o riqueza en las conexiones neurales, las que funcionan como indicadores del grado de reserva cognitiva (Stern, 2002, Mayor, Amador & Ramírez, 2008, Valenzuela, 2008).

Siguiendo esta distinción, Stern (2002) presenta la RCog como la capacidad de optimizar o maximizar el rendimiento cognitivo a través del reclutamiento diferencial y modulado de redes cerebrales, que posiblemente reflejan el uso de estrategias y programas cognitivos

alternativos; así, si un individuo es capaz de usar redes cognitivas alternativas, redes cerebrales alternativas también se fortalecerán. Lo importante de esta capacidad humana principalmente funcional y no anatómica, es que puede estar mediada por factores biológicos, pero principalmente emerge según las demandas y exigencia de las tareas a las que el individuo esté expuesto, es decir depende en gran medida del contexto.

Factores mediadores de la Reserva Cognitiva

Siguiendo a Jones et al. (2011), la teoría de reserva de Stern (2002, 2003) es consistente con la teoría general de plasticidad cognitiva del envejecimiento cognoscitivo, la cual supone una continua adaptación neural a las demandas del ambiente a través de la remodelación de neuronas, el establecimiento de nuevas conexiones sinápticas y la neurogénesis, así mismo se presenta una adaptación cognitiva relacionada con la adquisición de nuevas habilidades, por lo que las diferencias en esta plasticidad dependen de determinados factores y se manifiestan a través de la reserva cerebral y cognitiva (Willis, Schaie & Martin, 2008).

Así, se ha postulado que la RCog depende de factores personales que alteran el desempeño y que pueden hacer más o menos resistente al individuo a las manifestaciones del daño cerebral adquirido. La educación, el nivel ocupacional, el estatus socio-económico y posiblemente la inteligencia pueden ser predictores de una alta RCog y por tanto predictores de la capacidad del cerebro para experimentar el daño cerebral sin que los déficits funcionales se hagan evidentes (Del Ser, Hachinsky, Merskey & Muñoz, 1999; Stern, 2003; Steffener et al., 2011).

Tucker y Stern (2011), plantean que la RCog, esta mediada por la participación en actividades de ocio a lo largo de la vida y la capacidad intelectual, factores que pueden incluso retrasar la manifestación de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, pues se ha demostrado que el aumento de la RCog secundario a un estilo de vida saludable, reduce la prevalencia de esta enfermedad; genera flexibilidad estratégica, reflejada en capacidades ejecutivas más eficientes y mejora el rendimiento en funciones como la atención y la memoria.

Así, se habla de una posible flexibilidad entrenada a lo largo de la vida según las experiencias de la persona, cuyo cerebro haría una especie de aprove-

chamiento de las diferencias individuales en términos de habilidades, que generaran una reacción cerebral de resistencia al daño. Actividades de índole físico, social e intelectual facilitan el funcionamiento cognitivo que puede favorecer la RCog y podrían retrasar el deterioro cognitivo asociado con el avance de la edad (Richards et al., 2003).

Dentro de las variables que median el desarrollo de la RCog, Rodríguez y Sánchez (2004) presentan la educación, la historia vital (condiciones materiales, relación con padres, salud física en la infancia), las actividades de entretenimiento (tocar un instrumento, realizar manualidades, tejer, aprender cocina, viajar, hacer actividad física), el estilo de vida (relaciones sociales, vínculos afectivos), la actividad laboral (ocupación, profesión, actividad intelectual), los hábitos nutricionales y las diferencias en el estatus socio-económico. Aunque diversas investigaciones apoyan estos resultados (Richards et al., 2003; Manly, Touradji, Tang & Stern, 2003; Saczynski et al., 2010), este conjunto heterogéneo de factores aún se encuentran en estudio con el fin de determinar su verdadera influencia sobre la RCog.

Medición de la RCog

Valenzuela (2008), presenta cuatro perspectivas o formas de entender la RCog, dos de estas visiones ya se han planteado en el apartado anterior como visión “hardware” y “software”, sin embargo estos autores las denominan respectivamente: perspectiva neurobiológica (Katzman et al., 1988 en Valenzuela, 2008), perspectiva cognitiva (Stern, 2002) y agregan otras dos, denominadas perspectiva computacional y perspectiva comportamental. La perspectiva computacional se refiere a la reserva como la capacidad de realizar adaptaciones compensatorias frente al daño cerebral a través de redes alternativas, funcionales y flexibles.

La perspectiva conductual de la RCog adoptada por Valenzuela (2008), se refiere a la variabilidad entre el rendimiento cognitivo de personas mentalmente activas y personas promedio, planteando que ésta variabilidad se encuentra mediada por la actividad mental compleja a lo largo de la vida producto de la presencia de factores protectores a los que ha estado expuesto el individuo. Dicha perspectiva permite entender la medición de la RCog, considerando variables mediadoras, como el nivel educativo, ocupacional, la actividad mental

y el nivel de inteligencia (Valenzuela & Sachdev, 2006). Se considera que la presencia de estos factores serían indicadores de una alta RCog (Rami et al., 2011).

El efecto de dichos mediadores de la RCog desde la perspectiva conductual se relaciona con las otras tres perspectivas. De manera que, desde la perspectiva de hardware se mide el efecto de la RCog sobre el sistema nervioso central a través de técnicas de neuroimagen, principalmente Tomografía Axial Computarizada (TAC) o Resonancia Magnética Cerebral (RMC) (Stern, 2002; Scarmeas et al., 2003; Liu et al., 2012), explorando los cambios neuroanatómicos estructurales en relación con el volumen cerebral asociado a la cantidad de neuronas, sinapsis, redes y/o degeneración neuronal. Desde la perspectiva de software, se evalúa la RCog a través del uso de neuroimagen funcional, entre las de mayor elección se encuentran la Resonancia Magnética Funcional (RMf) y la Tomografía por emisión de positrones (PET) (Scarmeas et al., 2003, Stern et al., 2005; Steffener et al., 2011), correlacionando éstas con pruebas neuropsicológicas para la exploración del funcionamiento de los diferentes dominios cognitivos (atención, memoria, funciones ejecutivas, etc).

La medición del constructo en la investigación

aplicada constituye un desafío, pues tal como afirman Jones et al, (2011), la RCog es difícil de estudiar porque es un constructo hipotético y no existen medidas directas de la variable. La perspectiva conductual ofrece la posibilidad de estudiar la RCog a través de indicadores indirectos, asociados con otras variables a nivel cognitivo y cerebral.

La complejidad de la RCog ha llevado a diversas propuestas para su medición, sin observarse acuerdo sobre la más fiable (León, García & Roldán-Tapia, 2011). Por lo cual, Jones et al. (2011) sugieren que debe aceptarse la reserva como un constructo hipotético, por tanto mientras no se identifique una medida directa, es conveniente considerar un enfoque de análisis de datos variables “latentes” que contribuyan a probar las teorías acerca del papel de la RCog, estos datos pueden incluir medidas personales-contextuales (educación, capacidad intelectual, estatus socio-económico).

Por ello, y desde la perspectiva conductual, se han hecho esfuerzos para desarrollar cuestionarios de medición de la RCog teniendo en cuenta los factores que han demostrado mayor validez. Como ejemplos se puede citar a Valenzuela y Sachdev (2007), quienes basados en la evidencia que soporta que factores como la

educación, el nivel ocupacional y el estilo de vida mentalmente activo, constituyen indicadores fiables de la RCog, diseñaron y validaron el "Lifetime of Experiences Questionnaire" (LEQ), escala que evalúa la realización de diferentes actividades en tres etapas de la vida: adultez joven, adultez media y vejez; en cada etapa se incluyen variables tanto intelectuales como no intelectuales (educación, cursos de formación, deportes, música, lectura etc). El cuestionario ha mostrado ser válido y confiable (alfa de 0,66 y test – retest de $r = 0,98$) en la medición compleja de la actividad mental a lo largo de la vida y se ha constituido uno de los más importantes para la medición de la RCog y el desarrollo de otros instrumentos a partir de el mismo (Valenzuela, Sachdev, Wen, Chen & Brodaty, 2008; Valenzuela, Brayne, Sachdev & Wilcock, 2011), una de las limitaciones radica en la extensión y el tiempo que toma su aplicación.

Más recientemente, Rami et al. (2011) han desarrollado una escala de medición de la RCog denominada Cuestionario de Reserva Cognitiva (CRC) como alternativa más rápida en la evaluación clínica, ya que el LEQ se compone de 30 ítems que requieren un tiempo considerable para su aplicación con el que no se cuenta en la consulta y en especial con el tipo

de población adulta mayor atendida. Este cuestionario ha sido validado en población española sana y con enfermedad de Alzheimer leve, se compone de ocho ítems que incluyen la medición del nivel de escolaridad personal y de los padres, cursos de formación, Ocupación laboral, Formación musical, idiomas, actividad lectora y juegos intelectuales, estableciendo cuatro categorías de RCog: rango inferior, medio-bajo, medio-alto y superior según las puntuaciones obtenidas. El cuestionario ha resultado ser útil para explorar la RCog y fácil de aplicar.

Si bien se está avanzando en la construcción de instrumentos de medición de la RCog los investigadores aún usan mediciones separadas de los indicadores de la variable como se verá más adelante.

Reserva cognitiva y envejecimiento.

La vejez conlleva unos cambios particulares neurobiológicos, entre ellos la disminución de reservas de oxígeno en el cerebro (Freer & Castro-Arce, 2000), del tamaño del cerebro entre un 10% y un 15% (Duque, 2003), un ensanchamiento de los surcos y aumento ventricular (Román & Sánchez, 1998), disminución de la plasticidad neuronal, atrofia cortical y de algunos

núcleos subcorticales (Izquierdo, 2001); así mismo estos cambios afectan la cognición llevando a enlentecimiento y disminución en la eficiencia del funcionamiento cognitivo, disminución de la capacidad de aprendizaje y mayor tasa de olvido, entre otras (Ardila & Roselli, 2007).

La RCog se ha propuesto como un modelo útil para atenuar el impacto de estos cambios (Richards & Sacker, 2003). Siguiendo el estudio de Scarmeas et al. (2003) comparando adultos jóvenes con adultos mayores sanos, se ha encontrado que estos últimos con alta reserva cognitiva poseen cerebros capaces de generar una respuesta diferencial como mecanismo para hacer frente a los cambios propios del envejecimiento, así el rendimiento entre adultos jóvenes y adultos mayores sanos con alta RCog se observa similar, lo que varía es la red utilizada para alcanzar el objetivo en la tarea, así en una tarea de memoria por ejemplo, el último grupo refleja el uso de redes neurales alternativas en regiones derechas en especial en el cuneus de la región occipital, en comparación con jóvenes que usan las regiones parietal y temporal izquierdas.

Otros estudios muestran lo anterior presentando evidencia a nivel neurobiológico y neuropsicológico de que la RCog puede favorecer el envejecimiento sano y retrasar la enfermedad, reflejado ello, en una mejor co-

nectividad neuronal y un óptimo rendimiento cognitivo (Scarmeas et al., 2003; Scarmeas & Stern, 2003; Stern et al., 2005; Ríos, Romero & Ramírez, 2008; Meléndez, Mayordomo & Sales, 2012; Soto-Añari, Flores-Valdivia & Fernández-Guinea, 2013). Cabe destacar que la RCog es capaz de manifestarse solo en presencia de patología o bien cuando los declives propios del envejecimiento empiezan a hacerse evidentes histopatológicamente y funcionalmente, por ello el envejecimiento normal es una condición óptima para aplicar el concepto de RCog en el ámbito de la prevención de la enfermedad.

La evidencia refleja que la educación, el nivel socio-económico, el nivel ocupacional y la inteligencia, se consideran indicadores de RCog en adultos mayores sanos (Stern, 2002; Mortimer & Graves, 1993; Valenzuela & Sachdev, 2006). Quizás el factor más fuerte asociado a la RCog ha sido el nivel educativo, Stern (2002) y Liu et al (2012) encuentran una relación positiva entre la educación y el aumento de la densidad sináptica y el grosor cortical, sugerentes de nuevas redes neuronales, y explican cómo la educación promueve la generación de nuevas estrategias mentales que favorecen la RCog en sujetos sanos en comparación con sujetos

con enfermedad de Alzheimer y menor nivel educativo. Bennett et al (2003), apoyan estos hallazgos, al encontrar una relación inversa entre el nivel educativo y la patología cerebral del envejecimiento normal (placas neuríticas) y directa entre la educación y el rendimiento cognitivo (mayor velocidad del procesamiento de la información).

Turrell et al. (2002), presentan hallazgos que refieren una correlación entre los años de escolaridad y un óptimo funcionamiento cognitivo. Así mismo, Soto-Añari et al. (2013), presentan evidencia en una muestra de 87 sujetos sanos de que otras actividades intelectuales como el nivel de lectura se correlacionan con un mejor funcionamiento cognitivo, incluso constituyen mejores predictores que la educación.

De forma opuesta, investigación reciente como la de Reed et al. (2011), encuentra que actividades cognitivas de ocio en la vida adulta pueden ser mejores predictores de la RCog que actividades intelectuales como el nivel educativo, mientras que Scarmeas, Albert, Manly y Stern (2006), hallan asociaciones entre un alto nivel educativo en pacientes con Alzheimer y mayor deterioro cognitivo, evidenciándose inconsistencias en los hallazgos acerca del factor educación.

En relación con el estatus socio-económico, Fotenos, Mintun, Snyder, Morris, y Buckner (2008), encontraron que existe una relación positiva con el volumen cerebral, así, individuos privilegiados económicamente presentaban una menor reducción del volumen cerebral sin llegar a desarrollar demencia, contrario a aquellos de bajo nivel socioeconómico que la desarrollaron levemente y que presentaron una mayor pérdida del volumen cerebral. No obstante, Valenzuela y Sachdev (2006), presentan el estatus socio-económico como un factor dependiente de la educación y el nivel ocupacional, sin que exista una relación directa con la RCog.

Respecto a la capacidad intelectual, Ceci (1991), en acuerdo con el estudio de Sacker (2003), evidencian que hay una relación estrecha entre este factor y la educación, de manera que la esta última promueve un mejor rendimiento en pruebas de inteligencia general. Sin embargo, desde una perspectiva contraria, Gottfredson (2004) y Gottfredson y Deary (2004), proponen que la educación, así como el estatus socio-económico, son mediados por el nivel de inteligencia, y que medir solo el nivel educativo como indicador de la reserva cognitiva es errado y genera ambigüe-

dad, por lo cual se sugiere la adopción de un modelo de múltiples indicadores para predecir el nivel de RCog y su relación con envejecimiento.

Finalmente, poco estudios tienen en cuenta de forma aislada la complejidad ocupacional como indicador de RCog, Andel, Vigen, Mack, Clark y Gatz (2006) y Ríos, et al., (2008), toman en cuenta este factor, sumado a la educación para estimar el índice de RCog, sin embargo el primer estudio evidencia que a mayor RCog mayor declive cognitivo en adultos con demencia, argumentando un agotamiento de la RCog con la enfermedad que lleva a la aceleración del declive, contrario al segundo estudio en el que en adultos mayores sanos con alta RCog, estos factores se asociaron con un mejor rendimiento en velocidad de procesamiento. No obstante, ambos estudios refuerzan la idea de que la RCog podría tanto retrasar la aparición de demencia, como acelerar el declive cognitivo una vez se desarrolla.

En definitiva, existe cierta evidencia de los indicadores que han resultado ser más fiables en la medición de la RCog, que se recoge en estudios acerca de los efectos cognitivos y cerebrales observados en la comparación de adultos mayores con alta y baja reserva, así como entre adultos mayores y adultos

jóvenes, sin embargo falta consistencia en los resultados sobre el nivel de aportación que tiene cada uno de los factores y no se establece acuerdo entre los autores acerca de qué indicadores incluir en las investigaciones acerca de la RCog (Tabla 1), se requieren estudios que presenten no solo la relación entre un factor y la RCog, sino que evidencien la dirección y fuerza de esta relación. La evidencia científica soporta que un modelo multifactorial debe tenerse en cuenta a la hora de medir la RCog, por lo cual el nivel educativo, el nivel socio-económico, la ocupación y el nivel de inteligencia en un sujeto deben explorarse como posibles indicadores, no obstante elementos socio-demográficos no pueden ser suficientes para explicar cómo los seres humanos son capaces de hacer frente a los declives físicos, sin que sus manifestaciones cognitivas y funcionales se hagan evidentes incluso hasta el final de la vida. Es decir, ¿es suficiente tener un alto nivel académico, un alto nivel socio-económico y un buen trabajo u ocupación para desarrollar esta capacidad natural en el ser humano?, aquí se sugiere que no del todo, y se ha elegido el Paradigma de Enriquecimiento Ambiental en roedores para explicar por qué y cuáles son los aportes de éste a la potenciación de la RCog en los seres humanos.

Modelo de Enriquecimiento Ambiental (EE)

Se denomina Enriquecimiento Ambiental, cuyas siglas son EE por su nombre en inglés "Environmental Enrichment", a un paradigma clásico de alojamiento animal mencionado por primera vez por Donald Hebb en 1947 (en Rampon et al, 2000), con el cual pretende explicar el efecto de la experiencia y el ambiente sobre el cerebro y sus funciones, en animales expuestos a ambientes enriquecidos (May, 2011) bajo la presencia de cuatro componentes de estimulación: a) físico; b) cognitivo; c) sensorial y d) social (Redolat & Mesa-Gresa, 2012) de ésta manera se comparan los efectos sobre animales expuestos al EE y animales en condiciones de alojamiento estándar en laboratorio. Los estímulos que representan los diferentes componentes del modelo son, a nivel motor, subir escaleras, correr en una rueda de actividad, entrar y salir de un túnel; sensorial, exposición a estímulos visuales, auditivos, somestésicos y propioceptivos; cognitivo, manipulación de objetos, construcción de mapas espaciales; exploración del ambiente y retos de diferente complejidad; y social, interacción y convivencia con otros animales en la jaula. Un elemento clave y transversal a todos los compo-

nentes es la novedad en los estímulos los cuales deben ser cambiados cada día o cada tercer día para favorecer el aprendizaje (Petrosini et al., 2009).

Según Rampon et al. (2000), Hebb realizó estudios experimentales con roedores en ambientes enriquecidos, hallando cambios significativos a nivel neurobiológico y conductual evidentes en la mejora del rendimiento en su capacidad de aprendizaje y memoria. Sin embargo, solo hasta 1962 se registran publicaciones de trabajos sobre el efecto de la experiencia sobre la anatomía cerebral (Rosenzweig, Krech, Bennett & Diamond, 1962). La aplicación del paradigma es descrito por van Praag, Kempermann y Gage (2000), quienes explican que el animal puede ser sometido a tres condiciones de alojamiento diferentes para evaluar los efectos de cada uno sobre el cerebro y la conducta, estos ambientes varán según el tamaño del alojamiento (30 x 18cm, 48 x 26 cm, 86 x 76 cm), los estímulos contenidos en él (sin estimulación, se introduce una rueda de actividad y en la última se introducen todos los componentes de enriquecimiento) y la interacción social (un animal, 4 animales y finalmente hasta 14 roedores en el último ambiente). Según exponen los autores, el efecto

del EE depende de la interacción de los cuatro componentes, ya que cada uno por separado no ha demostrado tener suficiente efecto.

Este paradigma ha sido útil para defender la idea de May (2011) acerca de que la plasticidad cerebral ocurre a lo largo de toda la vida y no sólo durante los primeros años del desarrollo. Estudios animales y recientemente humanos demuestran que incluso durante la vejez la actividad mental, tal como el bilinguismo o el entrenamiento musical (Herdener et al., 2010; Stein et al., 2012) y la actividad física frecuente (van Pragg, Kempermann & Gage, 2000; Rampon et al, 2000, Kobilo et al., 2011), estimulan cambios estructurales y funcionales en el cerebro, potenciando la RCog.

Bajo esta premisa, se ha elegido el modelo de EE para explicar como en la adultez mayor, determinados factores ambientales a los que se expone una persona durante la vida pueden favorecer su capacidad cerebral y cognitiva, previniendo el declive cognitivo y la progresión de enfermedades neurodegenerativas.

Cambios observados tras la exposición al modelo de EE

Desde hace tiempo se vienen ya considerando los efectos del ambiente sobre la conducta y la cognición. Desde la medicina social, Alexander, Coombs y Hadaway (1978), pusieron en evidencia el efecto del ambiente sobre la autoadministración de morfina en ratas aisladas en condiciones estandar y en ratas viviendo en grupo en cajas de mayor tamaño, encontrando un incremento significativamente mayor en la autoadministración de morfina en las ratas aisladas y un decremento en el consumo de morfina de los animales alojados socialmente, aportando en la comprensión del efecto de las condiciones de vivienda sobre la conducta. Así mismo, se ha observado como las condiciones de vida en sociedad afectan la expresión génica favoreciendo condiciones fisiológicas como una mejor respuesta inmune y una mejor adaptación (Tung et al., 2012).

Estos estudios contribuyen a la evidencia indirecta del modelo de EE, que si bien no han sido llevados a la investigación humana, han revelado que el

alojamiento en ambientes enriquecidos induce *cambios neurobiológicos y conductuales* (Mesa-Gresa, Pérez-Martínez & Redolat, 2013; Freret et al., 2012).

Entre los cambios neurobiológicos se ha encontrado un incremento del tamaño cerebral, aumento del grosor cortical, de la densidad sináptica e incremento de células gliales (van Pragg, Kempermann & Gage, 2000 y Diamond, 2001 en Mesa-Gresa, Pérez-Martínez, & Redolat-Iborra, 2012) incremento de factores tróficos, así como reorganización estructural (Pham et al, 1999), aumento de la neurogenesis en el hipocampo hasta el final de la vida, uno de los hallazgos más sólidos en la actualidad (Kempermann, Kuhn y Gage, 1997; Peña, 2007).

A nivel neuroquímico se ha encontrado una atenuación del deterioro de la neurotransmisión glutamatérgica basal en el hipocampo propia del envejecimiento y reversión del déficit del receptor N-Metil de Aspartato del que depende la potenciación a largo plazo (LTP) (Freret et al., 2012). Por otro lado se ha observado potenciación de la liberación del neurotransmisor dopamina en la corteza cerebral (Bowling, Rowlett & Bardo, 1993), así como en el núcleo acumbens del sistema mesolímbico en ratas adultas (Segovia,

Del Arco, De Blas, Garrido, & Mora, 2010), cuyo efecto principal favorecería la disminución de la conducta impulsiva y el control motor.

Siguiendo a Mesa-Gresa, Pérez-Martínez y Redolat-Iborra, (2012) en animales estos cambios pueden observarse con tan solo 3 o 4 semanas de la exposición al EE, aunque según Brenes, Padilla y Fornaguera (2009), podría requerirse un tiempo más prolongado para lograr un mantenimiento de los mismos a largo plazo.

A nivel macroscopico, Jakkamsetti, Chang y Kilgard (2012), en su reciente estudio con roedores, revelan una reorganización de la corteza cerebral temporal tras la exposición al EE.

Siguiendo a van Pragg, Kempermann y Gage (2000), se han planteado dos hipótesis explicativas de los mecanismos que subyacen a los cambios neuroanatómicos y neuroquímicos, Walsh y Cummins (1975), plantean la hipótesis del "arousal", afirmando que es la novedad de los estímulos la que induce los cambios neurobiológicos, mientras que la hipótesis del "aprendizaje-memoria" propuesta por Rosenzweig y Bennett, (1996) afirma que son los mecanismos celulares que subyacen al aprendizaje y favorecen

la LTP, los que explicarían dichos cambios. Si bien ésta es la hipótesis más acogida, los hallazgos aún son insuficientes como evidencia para aceptarla.

La medida de los cambios conductuales se obtiene a través de indicadores de componentes emocionales y cognitivos presentes en los animales y reflejan lo que puede ocurrir en el cerebro humano bajo el efecto del EE. Ferré et al (1994) han encontrado cambios en aspectos "motivacionales", medidos a través del tiempo que los animales pasan explorando los agujeros de una tabla, evidenciando mayor conducta exploratoria en los animales criados bajo EE. Así mismo, usando el paradigma del laberinto elevando en cruz, se ha observado mayor control de la ansiedad en los animales, Pham et al (1999), refieren que ratas expuestas a EE presentan mejores puntuaciones en aprendizaje espacial y en locomoción en campo abierto que aquellas criadas en condición estándar. Meshi et al. (2006) y Blázquez (2011), reafirman no solo una mejoría en el aprendizaje espacial, sino en la memoria operativa y en la transferencia de la información.

El modelo de EE en animales ha sido útil para estudiar los efectos protectores de estos factores ambientales en la prevención del deterioro cognitivo y

promoción de la RCog. Dado que la principal limitación del modelo es su transferencia a estudios en humanos por la dificultad de controlar factores externos además de los componentes del modelo, se ha convertido en un reto para los investigadores evaluar tales efectos y comprender mejor las bases neurobiológicas de la RCog en humanos (Redolat, 2013). Según Fabiani (2012 en Redolat, 2013) el efecto de los componentes del EE puede asemejarse al efecto que tienen los factores mediadores de la RCog sobre el cerebro humano y los estudios en estimulación mental y sensorial en humanos pueden ayudar a transferir la investigación en EE a los seres humanos (Oliveira, 2010). Aquí se plantea como éste paradigma puede ser análogo y a la vez complementario de los indicadores de la RCog.

Relación entre RCog y EE

La RCog, se activa durante el proceso de envejecimiento y es crucial para determinar el nivel de declive cognitivo de un individuo sano o el deterioro de un individuo con patología cerebral, el EE parece ser un paradigma capaz de complementar la explicación de dicha RCog.

Como se mencionó antes, entre los factores que han demostrado relacionarse positivamente con la RCog se encuentran la capacidad intelectual, el nivel educativo, las actividades ocupacionales, de ocio y de entrenamiento, y de forma indirecta el estatus socio-económico (Manly et al., 2003; Scarmeas & Stern, 2003; Richards et al., 2003; Saczynski et al., 2010; Steffener & Stern, 2012), estos factores pueden ser análogos de forma intrínseca a los componentes de estimulación del EE en animales (sensorial, cognitivo, físico y social), permitiendo aplicar el modelo no sólo a la identificación de los indicadores de la RCog como factores protectores, si no también a la intervención a través de la creación de programas basados en los cuatro componentes para la prevención del declive cognitivo y atenuación del deterioro en las enfermedades degenerativas.

Existe evidencia neurobiológica y cognitiva de que el cerebro aún en proceso de envejecimiento, conserva la plasticidad y continua siendo sensible a los efectos de la estimulación a través de la actividad física y cognitiva a lo largo de toda la vida (Mora, Segovia, & del Arco, 2007), confirmado esto por Harati et al (2011), quienes presentan evidencia de la mejoría en habilidades cognitivas en roedores tras la exposición a los

cuatro componentes del modelo de EE, incluso durante el envejecimiento. Así pues, hipotetizando que ésta conclusión puede extrapolarse a los seres humanos y atendiendo a la capacidad aún latente en el adulto mayor de generar redes neurales alternativas a través de la RCog, emerge la posibilidad de establecer una analogía entre el paradigma de EE y los indicadores más fiables de la RCog en humanos, ya que, siguiendo a Peña (2007), los mecanismos que explican la RCog son los mismos involucrados en los cambios neurobiológicos y conductuales producto del EE.

Si bien, en seres humanos no existe investigación directa en la aplicación del modelo de EE y sus componentes, es posible encontrar estudios en entrenamiento cognitivo y estimulación sensorial que incluyen de forma no explícita, los componentes sensorial y cognitivo del modelo (Derwinger, Neely & Bäckman, 2005; Valencia et al., 2008) y aunque algunos no ofrecen evidencia neurofuncional de los hallazgos, constituyen soporte parcial en humanos de lo planteado por el modelo de EE, por lo cual se considera que estudios en RCog han tenido en cuenta indirectamente los componentes del EE, al identificar sus indicadores, educación, actividad ocupacional, actividades de ocio, capacidad intelectual, funcionamiento

social y asociarlos con el rendimiento cognitivo y las características neurobiológicas del sujeto (Richards et al., 2003; Stern, 2003, Steffener & Stern, 2012).

Realizando un análisis por componentes del modelo, a nivel de estimulación sensorial, la experiencia temprana o tardía con actividades como la música, la pintura, la escultura o las manualidades estimulan la función perceptual que se busca con la introducción del *componente sensorial* en el EE, el cual, en animales se desarrolla a partir de la exposición a diversos sonidos, formas, colores y texturas (Petrosini et al, 2009) y que de forma analoga podría representar el factor “entrenamiento” considerado indicador de la RCog. Al respecto Hernández (2003), en un estudio con 88 individuos con enfermedad de Alzheimer (EA) en el cual se administró una combinación entre tratamiento farmacológico y tratamiento cognitivo utilizando el sustrato sensitivo a través de imágenes y música, concluyó que quienes recibieron solo tratamiento cognitivo mejoraron significativamente su rendimiento en comparación con quienes no recibieron tratamiento y los que recibieron solo tratamiento farmacológico. En la misma línea Ozdemir y Akdemir (2009), se propusieron indagar el efecto de la musicoterapia, la pintura de cuadros, esculturas y la orientación tiempo-espacio

sobre el estado cognitivo, el nivel de ansiedad y depresión en 27 pacientes con EA, encontrando que la estimulación multisensorial tiene efectos positivos sobre el estado cognitivo y afectivo, mantenidos durante tres meses siguientes al tratamiento.

Investigación más reciente realizada por Karatay y Akkuş (2011), soporta lo anterior en un estudio en el que se realizó estimulación multisensorial en adultos mayores de 60 años con deterioro cognitivo, el programa incluía libros de lectura, periódico, actividades de pintura y actividad física. Los resultados mostraron un aumento significativo del rendimiento cognitivo y disminución de las puntuaciones en inventarios de depresión y ansiedad. Sin embargo, entre las limitaciones se puede contar que no es posible conocer el peso de cada uno de estos elementos en el mejoramiento del rendimiento y no existe evidencia neurobiológica de los cambios.

Un ejemplo más complejo a nivel de estimulación sensorial cercano al modelo de EE en humanos se halla en el método de estimulación multisensorial Snoezelen, que consiste en el diseño de entornos especiales para personas con discapacidad, demencias y Alzheimer, desarrollado y aplicado especialmente en Europa.

Según Rodríguez y Llauradó (2010), se trata de espacios configurados por elementos sensoriales táctiles, gustativos, olfativos, vibratorios, vestibulares, visuales y auditivos a través de diversos aparatajes como cama de agua, colchonetas vibratorias, bola de espejos giratoria y estímulos olfativos, gustativos y auditivos, como por ejemplo la música, que según Van Weert y Bensing (2009), en un estudio de medición de sus efectos en adultos mayores con demencia, favorecen estados emocionales positivos y cambios conductuales a nivel de disminución de agresividad. Así mismo, van Diepen et al., (2002), en un estudio piloto en pacientes con demencia, estudiaron el efecto de un curso de 4 semanas de Snoezelen en 10 pacientes con demencia, observando cambios a nivel conductual en cuanto a disminución de agitación. Así, este método ha mostrado cierta evidencia del efecto favorable de la estimulación multisensorial en humanos sobre la conducta y el bienestar emocional, sin embargo, aún no hay evidencia de su efecto sobre aspectos cognitivos y neurobiológicos y no se aplica a adultos en proceso de envejecimiento normal. Además de centrarse en la estimulación sensorial, como uno de los elementos del EE, más no tiene en cuenta componentes cognitivos, físicos y sociales.

El segundo componente del modelo es la estimulación cognitiva, en el paradigma de EE se representa con retos y material novedoso y complejo al que se expone al animal, estos incluyen, laberintos, túneles y nidos que se van renovando cada día o máximo cada tercer día para despertar curiosidad en el animal y necesidad de exploración, en éste componente la novedad y complejidad son elementos determinantes (Elliott & Grunberg, 2005; Nithianantharajah & Hannan, 2006; Petrosini et al., 2009) y podría bien asociarse, a las exigencias de la educación y la ocupación en humanos como indicadores de la RCog.

En los seres humanos actividades tales como aprender un segundo idioma, aprender nuevas técnicas informáticas, resolver juegos basados en estrategias y acertijos, alcanzar un nivel educativo alto, leer a diario, tener una ocupación o profesión cognitivamente exigente, pueden ser factores representativos del componente cognitivo del EE. Diversos estudios en adultos mayores (Qiu et al, 2003; Verghese et al., 2006; Wang et al., 2006; Gollan, Fennema-Notestine, Montoya, & Jernigan, 2007; Schweizer, Ware, Fischer, Craik, & Bialystok, 2012) presentan evidencia de la influencia de la educación, la ocupación, el bilingüismo y las actividades cognitivas de ocio sobre el rendimiento cognitivo, así

como de su contribución sobre la optimización del funcionamiento cerebral del individuo y la disminución del riesgo de deterioro cognitivo y demencia en la adultez mayor.

Adultos que hablan más de un idioma podrían retrasar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer hasta 4 o 5 años y presentar un mejor rendimiento en procesos de función ejecutiva en comparación con monolingües (Schweizer et al., 2012; Bialystok, Craik, Binns, Osher, & Freedman, 2014), adultos mayores con ocupaciones intelectuales, presentan mejor rendimiento cognitivo y sufren menor riesgo de desarrollar demencia que personas cuyas ocupaciones a lo largo de la vida fueron manuales y operativas (Qiu et al 2003). Los hallazgos aún son inconsistentes y otros como Launer, Dinkgreve, Jonker, Hooijer y Lindeboom (1993) y Glymour, Tzourio y Dufouil (2012), cuestionan la correlación e influencia directa de factores como el nivel educativo y el estilo de vida sobre el rendimiento cognitivo, sugiriendo que se requieren estudios que aclaren los mecanismos que explican ésta relación, así como su incidencia sobre el deterioro cognitivo.

La actividad física representa el tercer componente del paradigma y también se presenta como un indicador fuerte de RCog y se ha considerado su efecto

positivo sobre la prevención del declive cognitivo en la vejez. En el modelo de EE, se introduce una rueda de actividad al interior de los compartimentos donde habita el animal, adicionalmente se miden los movimientos de exploración dentro de la gran jaula para conseguir el alimento y abordar los nuevos retos que se introducen a diario en la misma. van Praag (2009) y Voss, Vivar, Kramer y van Praag (2013) reconocen el conjunto de evidencia que ha ido acumulándose sobre el efecto benéfico del ejercicio físico sobre el cerebro animal y humano, citando como efectos neurobiológicos, el aumento de la neurogénesis, la supervivencia celular, la plasticidad sináptica y la optimización de la función vascular. Mora (2013), presenta la actividad física como uno de los factores más importantes del estilo de vida promotor de un envejecimiento cerebral sano y exitoso y capaz de retrasar la aparición de déficits cognitivos relacionados con la edad. Evidencia de estudios como los de Colcombe et al. (2003); Heyn, Abreu, y Ottenbacher, (2004); y Hogan, Mata y Carstensen (2013), permiten concluir que la actividad física realizada a lo largo de la vida, pero incluso en etapas tardías de la misma favorece cambios positivos inmediatos y a largo plazo a nivel cognitivo, afectivo y neurobiológico en personas mayores, demostrándose un incremento

en el rendimiento cognitivo, así como un retraso en la aparición de síntomas de deterioro cognitivo y demencia, en algunos casos efectos independiente de la edad, el sexo y el nivel educativo.

El último componente del modelo corresponde a la interacción social, en el cual todos los anteriores factores no son experimentados por un animal aislado, sino por un animal en convivencia con otros, el número en promedio es de 12 animales por jaula, controlando que no sean pocos como para ser insuficientes para formar una comunidad ni muchos para generar hacinamiento, dependiendo del tamaño de la jaula de 8 a 16 animales se consideran útiles para el enriquecimiento social (Nithianantharajah & Hannan, 2006; Petrosini, 2009). En esta línea, estudios con roedores aislados y en interacción social (Douglas, Varlinskaya, & Spear, 2004; Pereda-Pérez et al., 2013), evidencian una mejoría en la capacidad de aprendizaje espacial y memoria en animales estimulados socialmente, así como una reducción a largo plazo del volumen de neuronas hipocámpicas en animales adultos sometidos a aislamiento social, asociado ello con alteraciones en la memoria.

Por su parte, en humanos se ha encontrado que personas mayores con alto compromiso social dentro de una comunidad y con historia de mayores contactos sociales, presentan mejor rendimiento en pruebas de memoria, función ejecutiva e inteligencia (Bassuk, Glass, & Berkman, 1999; Seeman et al., 2011), lo que refleja quizás, la exigencia de la interacción social a nivel cognitivo dada la complejidad de los intercambios que pueden darse entre las personas, demandando ello mayores recursos cognitivos y generando redes neurales alternativas en la solución de problemas y adaptación al contexto, favoreciendo así la RCog.

Así mismo, la falta de apoyo social y la ausencia de participación en grupos sociales se ha asociado con deterioro cognitivo, estudios longitudinales en adultos mayores sanos como los de Gleit et al. (2005), James, Wilson, Barnes y Bennett (2011) y Seeman et al. (2011), encuentran que las personas con menores contactos sociales presentan mayores errores en tareas cognitivas y pueden reducir su tasa de declive cognitivo en un 70% en contraste con aquellos que no tienen éste estilo de vida. Siguiendo a Krueger et al. (2009), tanto la actividad social como el apoyo social se relacionan

con una mejor función cognitiva, por tanto éste componente aunque el último en describirse no es el menos importante dentro del modelo de EE.

Conclusiones

Así pues, se dispone de cierta evidencia empírica en humanos de la relación entre ambos constructos, a través de la analogía de los componentes del EE con estudios en adultos mayores acerca de los efectos de la estimulación sensorial, cognitiva, física y social que incluyen a los indicadores más fiables de la RCog. A través de esta analogía es posible encontrar que existe un efecto favorable de la exposición a los componentes aislados del modelo de EE en humanos sobre la cognición y el cerebro que pueden reflejarse durante la vejez a través de la activación de la RCog (Heyn, Abreu & Ottenbacher, 2004; Manly et al., 2003; Qiu et al., 2003; Verghese et al., 2006; Schweizer et al., 2012; Saczynski et al., 2010; Seeman et al., 2011; Karatay & Akkuş, 2011). No obstante, siguiendo a van Praag, Kempermann y Gage (2000), la clave del EE para lograr dichos efectos tiene que ver con la integración de

los cuatro componentes en la exposición de los animales a los ambientes enriquecidos, lo cual no se ha evidenciado en las diferentes formas de estimulación mental que se han venido trabajando en humanos hasta el momento, pues métodos como el Snoezelen (Rodríguez & Llauradó; 2010; Van Weert & Bensing, 2009) que se consideran programas basados en ambientes complejos utilizan principalmente el componente sensorial y quizás cognitivo, pero no tienen en cuenta el componente físico y social en la estimulación, además de no aplicarse a población sana, pues ha mostrado sus efectos en población con patología neurológica.

Aún con las limitaciones metodológicas existentes para reproducir los estudios del efecto del EE en humanos, los hallazgos acerca de la integración de los diferentes componentes del modelo de EE en animales han sido favorables y su aplicación indirecta en humanos a través de los programas de estimulación sensorial, cognitiva y física en humanos, han demostrado ser útiles para el abordaje de fenómenos como el envejecimiento normal y patológico, permitiendo comprender cómo la exposición a ambientes complejos puede favorecer tanto la reserva cerebral como cognitiva evidenciando ventaja en el rendimiento y funcionamiento

en comparación con individuos no expuestos a tales ambientes (Leal-Galicia, Castañeda-Bueno, Quiroz-Báez & Arias, 2008; Harati et al, 2011; Leger et al, 2012). De esta manera, si la evidencia empírica refleja un impacto positivo de la estimulación a través de los componentes aislados del modelo de EE en humanos, la investigación integrada de los cuatro componentes puede conducir a hallazgos relevantes, no sólo frente a la comprensión, sino también a la promoción del envejecimiento saludable.

Sin embargo, no sólo es fundamental desarrollar investigación en humanos que integre los componentes del modelo de EE, sino también que permita establecer si la exposición a ambientes enriquecidos durante etapas tempranas de la vida contribuyen tanto como podría contribuir la exposición a estos ambientes durante la adultez mayor, ya que no hay suficiente investigación al respecto en humanos (Herdener et al., 2010); Stein et al., 2012), aunque se ha puesto en evidencia en estudios animales como los de Rampon et al. (2000) y Kobilin et al., 2011); al respecto cabe preguntarse entonces, si una persona que ha vivido la mayor parte de su vida en un contexto pobre o incluso estandar, ¿podría con la exposición a un ambiente enriquecido en la vejez beneficiarse biológica, cognitiva

y conductualmente? Quizás esto daría mayor soporte a los programas actuales dirigidos al adulto mayor y les ofrecerían los elementos claves para contribuir con la RCog y retrasar el declive propio de esta etapa de la vida.

Las implicaciones de estos estudios, pueden ser prometedoras en el campo aplicado y terapéutico en la medida en que permiten comprender la plasticidad cerebral a lo largo de toda la vida y contribuir al desarrollo de programas y planes de intervención basados en los factores protectores del declive característico del envejecimiento propuestos por el modelo de EE y relacionados con los indicadores de la RCog.

A partir de la evidencia disponible se sugiere el desarrollo de investigación retrospectiva a través del diseño y evaluación de los efectos de programas de estimulación para adultos mayores en proceso de envejecimiento normal, ya que la mayoría están destinados a pacientes con deterioro cognitivo y demencias, en el que se incluyan los cuatro componentes del modelo de EE, sensorial, cognitivo, físico y social de forma integral, y se evalúe la RCog pre y postratamiento, utilizando medidas cognitivas, conductuales e incluso neurobiológicas, de manera que se pueda establecer el impacto de los factores mediadores de la RCog

que configuran ambientes complejos a lo largo de la vida como la educación, la capacidad intelectual, las actividades de estimulación intelectual, la ocupación y el nivel socioeconómico; así como evidenciar el efecto de la exposición a ambientes enriquecidos en la etapa misma del envejecimiento en donde la RCog se activa para hacer frente al declive cognitivo y funcional producto de los cambios neurobiológicos propios de esta etapa y pone en juego la plasticidad cerebral que según Mora, Segovia y del Arco (2007) argumentan, se desarrolla a lo largo de toda la vida.

Lo anterior es relevante si se tienen en cuenta que cada año en el mundo hay un aumento de la población adulta mayor y con ello el incremento de las repercusiones del envejecimiento a nivel individual, tanto físico como mental, lo que conlleva grandes costos sociales y económicos en los diferentes países. En Latinoamérica, urge la atención de este grupo poblacional que se ha constituido como vulnerable, teniendo en cuenta las condiciones precarias en las que gran parte de ellos viven ya sea por el abandono familiar y/o social. La carencia de condiciones óptimas de vida a nivel de alimentación, vivienda, salud, ingresos económicos, actividad laboral y redes de apoyo, sin

contar que aún existe una amplia proporción de adultos analfabetas, contradice por completo las condiciones en las que se esperaría viviera un adulto mayor y que la ciencia ha demostrado con cierto grado de validez contribuyen a la calidad de vida del individuo. En estas condiciones se ignora la capacidad innata que tiene el cerebro para reorganizarse tanto estructural como funcionalmente a través de la estimulación ambiental incluso en etapas tardías de la vida (May, 2011), así como su capacidad para compensar o atenuar los declives naturales del envejecimiento (Freer & Castro-Arce, 2000; Duque, 2003; Ardila y Roselli, 2007) y permitir la adaptación a las demandas de la sociedad según sus experiencias vitales. Ante este panorama, la aplicación de los resultados de la investigación desde esta perspectiva se hace fundamental.

Esta revisión sienta la importancia de propiciar investigación aplicada desde las neurociencias, partiendo de la relación entre la RCog y el modelo de EE de manera que se promueva en la población general una mayor atención basada en la evidencia científica hacia aspectos como la educación, las actividades físicas y cognitivas de ocio, los espacios sociales y las oportunidades laborales calificadas e intelectuales que

estimulen las capacidades humanas y promuevan el bienestar y calidad de vida en todas las etapas del desarrollo, pero en especial en la vejez, etapa que particularmente en el contexto Latinoamericano se tiende a caracterizarse subjetivamente como un período de “pérdida” física, cognitiva, productiva y funcional. Así los planes gubernamentales podrán encontrar apoyo en la ciencia para identificar y promover de manera integral los factores protectores que demuestran tener efectos sobre la calidad de vida del adulto mayor, activando su rol dentro de la sociedad y promoviendo planes interdisciplinarios de prevención y promoción que abarquen las distintas esferas humanas, entre ellas la salud mental.

Es cierto que hace falta ampliar la investigación y dar respuesta a múltiples cuestionamientos acerca de la relación entre estos dos conceptos, sin embargo aquí, se abre la puerta a los investigadores para realizar futura investigación animal y humana que aporte a la comprensión y atención de una población que continúa aumentando en el mundo y cuya vulnerabilidad es creciente, la población adulta mayor.

Received: 23/05/2014

Accepted: 16/10/2014

Tabla 1. Resumen de evidencia de los factores tenidos en cuenta como mediadores de la Reserva Cognitiva en el envejecimiento

Estudio	Factor de RCog	Covariables	Muestra	Neuro-imagen	Resultados
Turrell et al., 2002	<ul style="list-style-type: none"> Educación Estatus socio-económico 	<ul style="list-style-type: none"> Atención Función ejecutiva Memoria Fluidez verbal Estado mental global 	468 hombres entre 58 y 64 años de Finlandia.	-	<ul style="list-style-type: none"> Mayor nivel socio-económico, mejor rendimiento cognitivo Educación limitada, peor rendimiento cognitivo
Scarmeas et al., (2003)	<ul style="list-style-type: none"> Educación Capacidad Intelectual 	<ul style="list-style-type: none"> Memoria de reconocimiento 	17 adultos jóvenes y 19 mayores de 65	PET	<ul style="list-style-type: none"> Rendimiento equivalente entre adultos mayores y jóvenes, pero activación cerebral de regiones alternativas en adultos mayores con alta RCog, en comparación con jóvenes.
Richards, Hardy, & Wadsworth, 2003	<ul style="list-style-type: none"> Actividades de tiempo libre Actividad física 	<ul style="list-style-type: none"> Memoria verbal 	43 y 53 años. 1919 hombres y mujeres	-	<ul style="list-style-type: none"> Correlación positiva entre actividades de tiempo libre y rendimiento en memoria. Actividad física evidencia efecto protector del deterioro de la memoria.
Manly et al., 2003	<ul style="list-style-type: none"> Educación 	<ul style="list-style-type: none"> Memoria inmediata y memoria con retraso. 	136 adultos mayores de 65 años.	-	<ul style="list-style-type: none"> Bajos niveles de educación, correlacionan con disminución de memoria inmediata y con retraso.
Bennett et al., 2003	<ul style="list-style-type: none"> Educación 	<ul style="list-style-type: none"> Velocidad perceptual Memoria episódica Placas neuríticas Placas difusas Ovillos neurofibrilares 	130 sacerdotes católicos	-	<ul style="list-style-type: none"> Menos placas neuríticas y difusas por cada año más de escolaridad. El nivel de placas seniles y de función cognitiva difiere por años de educación formal.
Stern et al., 2005	<ul style="list-style-type: none"> Educación Capacidad intelectual 	<ul style="list-style-type: none"> Memoria de reconocimiento Vocabulario 	17 sujetos sanos mayores y 20 sujetos jóvenes.	PET	<ul style="list-style-type: none"> Rendimiento equivalente entre adultos mayores y jóvenes, pero activación cerebral de regiones alternativas en adultos mayores con alta RCog, en comparación con jóvenes.
Ngandu, 2006	<ul style="list-style-type: none"> Educación Estatus socio-económico 	<ul style="list-style-type: none"> Memoria episódica Memoria semántica Estado mental global Funciones ejecutivas Velocidad psicomotora 	1.449 individuos de 65 a 79 años	IRM,	<ul style="list-style-type: none"> Bajo nivel educativo asociado con presencia de APOE cuya presencia aumenta el riesgo de demencia. Bajo nivel de ingresos económicos, mayor riesgo a sufrir demencia.

Estudio	Factor de RCog	Covariables	Muestra	Neuro-imagen	Resultados
Andel et al., 2006	<ul style="list-style-type: none"> Educación Complejidad ocupacional 	<ul style="list-style-type: none"> Cognición global 	171 pacientes con diagnóstico de EA.	-	<ul style="list-style-type: none"> Mayor RCog predice mayor declive cognitivo en pacientes con EA. En la EA la RCog se agota, y al agotarse se acelera el deterioro
Scarmeas et al., 2006	<ul style="list-style-type: none"> Educación Estatus socio-económico Actividades cognitivas de ocio (lectura, llevar un diario, visitar una librería, ir a un concierto, escribir cartas) 	<ul style="list-style-type: none"> Memoria episódica Memoria semántica Memoria de trabajo Habilidad visoespacial Velocidad perceptual Fluidez verbal. Placas neuríticas Placas difusas Ovillos neurofibrilares Peso del cerebro 	652 sujetos mayores sanos	-	<ul style="list-style-type: none"> Relación positiva entre el nivel de escolaridad y el rendimiento cognitivo, y relación negativa con neuropatología. El estatus socio-económico no mostró tener efecto Las actividades cognitivas de ocio mostraron ser más determinantes que la educación en la RCog y su relación con el rendimiento cognitivo y la patología
Fotinos et al., 2008	<ul style="list-style-type: none"> Estatus socio- económico 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios estructurales en el cerebro Volumen del cerebro 	362 adultos sin demencia de entre 18 y 93 años	IRM	<ul style="list-style-type: none"> Mayor estatus socio-económico se asocia con menor volumen cerebral, en sujetos sin demencia. Aquellos privilegiados económicamente presentan mayor RCog evidente en ausencia de síntomas clínicos de demencia a pesar de la pérdida cortical.
Ríos, Romero & Ramírez, 2008	<ul style="list-style-type: none"> Educación Capacidad intelectual Complejidad ocupacional 	<ul style="list-style-type: none"> Velocidad de procesamiento de información 	24 adultos mayores de 65 años hombres y mujeres y 24 jóvenes entre 20 y 30.	-	<ul style="list-style-type: none"> Alta RCog en adultos mayores se asocia con mejor velocidad de procesamiento que en adultos con baja RCog, pero bajos en relación con los jóvenes.
Saczynski et al., 2010	<ul style="list-style-type: none"> Actividad social 	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo de demencia 	2514 hombres mayores japoneses- americanos	-	<ul style="list-style-type: none"> Baja participación social incrementa el riesgo de demencia
Melendez et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> Educación Estatus socio-económico Capacidad intelectual Actividades de ocio 	<ul style="list-style-type: none"> Estado cognitivo global 	178 adultos sanos mayores de 65 años 23 sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (DCL)	-	<ul style="list-style-type: none"> Alta RCog se asocia con menor deterioro cognitivo Baja RCog muestra rendimiento similar al grupo con DCL
Liu et al., (2012).	<ul style="list-style-type: none"> -Educación 	<ul style="list-style-type: none"> Grosor cortical 	EA (n=121) DCL (n=121) y controles sanos (n=113) emparejados por edad	RM	<ul style="list-style-type: none"> Alto grado de educación predice mayor grosor cortical y mejor capacidad para compensar efectos del daño cerebral.
Soto-Añari, et al., (2013).	<ul style="list-style-type: none"> -Nivel de lectura. 	<ul style="list-style-type: none"> Todas las funciones cognitivas 	87 sujetos clasificados en nivel de lectura bajo y alto.	-	<ul style="list-style-type: none"> Bajo nivel de lectura, menor rendimiento cognitivo a nivel general, Bajo nivel de lectura, déficit en velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas.

Referencias

- Alexander, B. K., Coombs, R. B., & Hadaway, P. F. (1978). The effect of housing and gender on morphine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 58(2), 175-179. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00426903>
- Ardila, A. & Rosselli, M (2007). *Neuropsicología Clínica*. México D.F. México: Manual Moderno.
- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A., ... & Chételat, G. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *NeuroImage*, 83, 450-457. Doi:10.1016/j.neuroimage.2013.06.053
- Bassuk, S. S., Glass, T. A., & Berkman, L. F. (1999). Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Annals of internal medicine*, 131(3), 165-173. Doi: 10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00002
- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., De Leon, C. M., Arnold, S. E., ... & Bienias, J. L. (2003). Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*, 60(12), 1909-1915. Doi: 10.1212/01.WNL.0000069923.64550.9F
- Bialystok, E., Craik, F. I., Binns, M. A., Osher, L., & Freedman, M. (2014). Effects of Bilingualism on the Age of Onset and Progression of MCI and AD: Evidence From Executive Function Tests. *Neuropsychology*, 28 (2), 290-304. Doi: 10.1037/neu0000023
- Blázquez R. G. (2011). *Enriquecimiento ambiental en ratones 3xTgAD (modelo de Alzheimer): perfiles cognitivos y emotivos (Tesis Doctoral)*. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.
- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., Aggarwal, N. T., Arnold, S. E., Cochran, E. J. , Berry-Kravis, E. , Bienias, J. L. (2003). Apolipoprotein E epsilon4 allele, AD pathology, and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Neurology*, 60(2), 246-252. Doi: 10.1212/01.WNL.0000042478.08543.F7

- Bowling, S. L., Rowlett, J. K., & Bardo, M. T. (1993). The effect of environmental enrichment on amphetamine-stimulated locomotor activity, dopamine synthesis and dopamine release. *Neuropharmacology*, 32(9), 885-893. Doi: 10.1016/0028-3908(93)90144-R
- Ceci, S.J. (1991). How much does schooling influence general intelligence and its cognitive components? A reassessment of the evidence. *Developmental Psychology*, 27:703–22. Doi: 10.1037/0012-1649.27.5.703
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Raz, N., Webb, A. G., Cohen, N. J., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2003). Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58 (2), 176-180. Doi: 10.1093/gerona/58.2.M176
- Del Ser, T., Hachinsky, V., Merskey, H. & Muñoz, D.G, (1999). An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain*, 122 (1), 2309-2319. Doi: 10.1093/brain/122.12.2309
- Derwinger, A., Neely, A. S., & Bäckman, L. (2005). Design your own memory strategies! Self-generated strategy training versus mnemonic training in old age: an 8-month follow-up. *Neuropsychological Rehabilitation*, 15(1), 37-54. Doi: 10.1080/09602010343000336
- Douglas, L. A., Varlinskaya, E. L. & Spear, E. (2004). Rewarding properties of social interactions in adolescent and adult male and female rats: impact of social versus isolate housing of subjects and partners. *Developmental psychobiology*, 45(3), 153-162. Doi: 10.1002/dev.20025
- Duque, J. E. (2003). Relaciones neurobiológicas y envejecimiento. *Revista de Neurología*, 36(6), 549-554. Recuperado de: file:///C:/Users/User/Downloads/articulo1__48__.pdf
- Elliott B.M & Grunberg N.E. (2005) Effects of social and physical enrichment on open field activity differ in male and female Sprague-Dawley rats. *Behavior Brain Research* 165 (2):187–196. Doi: 10.1016/j.bbr.2005.06.025
- Ferré, P., Escorihuela, R. M., Fernández-Teruel, A., Núñez, J.F., García, E., González, B., Castellano, B., & Tobeña Pallarés, A., (1994). Reducción del impacto del estrés y prevención de déficits asociados con el envejecimiento en ratas: la estimulación postnatal y el enriquecimiento ambiental. *Anales de Psicología*, 10(2), 111-125.
- Foubert-Samier, A., Catheline, G., Amieva, H., Dilharreguy, B., Helmer, C., Allard, M., & Dartigues, J. F. (2012). Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 423.e15–423.e25. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.023.

- Fotinos, A. F., Mintun, M. A., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2008). Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Archives of Neurology*, 65(1), 113-120. Doi:10.1001/archneuro.2007.27
- Freret, T., Billard, J. M., Schumann-Bard, P., Dutar, P., Dauphin, F., Boulouard, M., & Bouet, V. (2012). Rescue of cognitive aging by long-lasting environmental enrichment exposure initiated before median lifespan. *Neurobiology of aging*, 33(5), 1005.e1–1005.e10. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.028
- Freer, E., & Castro-Arce, R. (2000). El oxígeno: molécula esencial y causa de envejecimiento. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 21(3-4), 181-187. Recuperado de <http://www.scielo.sa.cr/scielo.php>
- Glei, D. A., Landau, D. A., Goldman, N., Chuang, Y. L., Rodríguez, G., & Weinstein, M. (2005). Participating in social activities helps preserve cognitive function: an analysis of a longitudinal, population-based study of the elderly. *International Journal of Epidemiology*, 34(4), 864-871. Doi: 10.1093/aje/kwr509
- Glymour, M. M., Tzourio, C., & Dufouil, C. (2012). Is cognitive aging predicted by one's own or one's parents' educational level? Results from the Three-City Study. *American journal of epidemiology*, 175 (8), 750-759. Doi: 10.1093/aje/kwr509
- Gollan, T. H., Fennema-Notestine, C., Montoya, R. I., & Jernigan, T. L. (2007). The bilingual effect on Boston Naming Test performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(02), 197-208. Doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617707070038>
- Gottfredson, L.S. (2004). Intelligence: Is it the epidemiologists' elusive "fundamental cause" of social class inequalities in health. *Journal of Personality and Social Psychology*, 86 (1):174–199. Doi: <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.86.1.174>
- Gottfredson, L.S. & Deary, I.J. (2004). Intelligence predicts health and longevity, but why? *Current Directions in Psychological Science*; 13(1):1–4. Doi: 10.1111/j.0963-7214.2004.01301001.x
- Harati, H., Majchrzak, M., Cosquer, B., Galani, R., Kelche, C., Cassel, J. C., & Barbelivien, A. (2011). Attention and memory in aged rats: impact of lifelong environmental enrichment. *Neurobiology of Aging*, 32(4), 718-736. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.03.012
- Herdener, M., Esposito, F., di Salle, F., Boller, C., Hilti, C. C., Habermeyer, B., ... & Cattapan-Ludewig, K. (2010). Musical training induces functional plasticity in human hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 30(4), 1377-1384. Doi:10.1523/JNEUROSCI.4513-09.2010

- Hernández, C. R. (2003). Estudio sobre los efectos del tratamiento combinado (fármaco y estimulación cognitiva) en la recuperación de la funciones cognitivas en la enfermedad de Alzheimer. Universidad Complutense de Madrid, España.
- Heyn, P., Abreu, B. C., & Ottenbacher, K. J. (2004). The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 85(10), 1694-1704. Doi: 10.1016/j.apmr.2004.03.019
- Hogan, C. L., Mata, J., & Carstensen, L. L. (2013). Exercise holds immediate benefits for affect and cognition in younger and older adults. *Psychology and aging*, 28(2), 587.
- Redolat, R. I. (2013). La estimulación mental como factor potenciador de la reserva cognitiva y del envejecimiento activo. *Información Psicológica*, 104 (1), 72-83. Recuperado de: <http://www.informaciopsicologica.info/OJSmottif/index.php/leonardo/article/view/31/22>
- Izquierdo, A. (2001). Envejecimiento cerebral normal. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 2(4): 197-202. Recuperado de: <http://ceupromed.ucol.mx/morfo/articulos/articulos/envejecimiento.pdf>
- Jakkamsetti, V., Chang, K. Q., & Kilgard, M. P. (2012). Reorganization in processing of spectral and temporal input in the rat posterior auditory field induced by environmental enrichment. *Journal of Neurophysiology*, 107(5), 1457-1475. Doi: 10.1152/jn.01057.2010.
- James, B. D., Wilson, R. S., Barnes, L. L., & Bennett, D. A. (2011). Late-life social activity and cognitive decline in old age. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(6), 998. Doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617711000531>
- Jankowsky, J.L., Melnikova, T., Fadale, D.J., Xu, G.M., Slunt, H.H., Gonzáles, V., Youkin, L.H., Youkin, S.G., Borchelt, D.R. y Savonenko, A.V. (2005). Environmental enrichment mitigates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 25, 5217-5224. Doi: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5080-04.2005>
- Jones, R. Manly, J. Glymour, M. Rentz, D., Jefferson, A. & Stern, J. (2011). Conceptual and Measurement Challenges in Research on Cognitive Reserve. *Journal International Neuropsychology Society*, 17 (4), 593–601. Doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617710001748>
- Karatay, G., & Akkuş, Y. (2011). The effectiveness of a stimulation program on cognitive capacity among individuals older than 60. *Western Journal of Nursing Research*, 33(1), 26-44. Doi: 10.1177/0193945910371628

- Kempermann, G., Gast D., & Gage, F.H.(2002). Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Annals of Neurology*, 52(2), 135-143. Doi: 10.1002/ana.10262
- Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386(6624), 493-495. Recuperado de: http://classes.biology.ucsd.edu/bggn231.WI09/Feb25_Kempermann.pdf
- Kobilo, T., Liu, Q. R., Gandhi, K., Mughal, M., Shaham, Y., & van Praag, H. (2011). Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learning & Memory*, 18(9), 605-609. Doi:10.1101/lm.2283011
- Krueger, K. R., Wilson, R. S., Kamenetsky, J. M., Barnes, L. L., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2009). Social engagement and cognitive function in old age. *Experimental aging research*, 35(1), 45-60. Doi:10.1080/03610730802545028
- Launer, L. J., Dinkgreve, M. A., Jonker, C., Hooijer, C., & Lindeboom, J. (1993). Are age and education independent correlates of the Mini-Mental State Exam performance of community-dwelling elderly?. *Journal of Gerontology*, 48(6), P271-P277. Doi: 10.1093/geronj/48.6.P271
- Leal-Galicia, P., Castañeda-Bueno, M., Quiroz-Baez, R., & Arias, C. (2008). Long-term exposure to environmental enrichment since youth prevents recognition memory decline and increases synaptic plasticity markers in aging. *Neurobiology of learning and memory*, 90(3), 511-518. Doi: 10.1016/j.nlm.2008.07.005
- Leger, M., Bouet, V., Freret, T., Darmaillacq, A. S., Dacher, M., Dauphin, F., ... & Schumann-Bard, P. (2012). Environmental enrichment improves recent but not remote memory in association with a modified brain metabolic activation profile in adult mice. *Behavioural Brain Research*, 228 (1), 22-29. Doi: 10.1016/j.bbr.2011.11.022
- León, I., García, J., & Roldán-Tapia, L. (2011). Construcción de la escala de reserva cognitiva en población española: estudio piloto. *Revista de Neurología*, 52(11), 653-660. Recuperado de: <https://medes.com/publication/66988>
- Liao YC., Liu RS., Teng EL., Lee YC., Wang PN., Lin KN., et al. (2005). Cognitive reserve: a SPECT study of 132 Alzheimer's disease patients with an education range of 0–19 years. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. Karger, 20(1), 8–14. Doi: 10.1159/000085068

- Liu, Y., Julkunen, V., Paajanen, T., Westman, E., Olof, E., Aitken, A. Sobow, T, et al. (2012) Education increases reserve against Alzheimer's disease—evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology*, 54, 929–938. Doi: 10.1007/s00234-012-1005-0
- Manly, J., Touradji, P., Tang, M.X. & Stern, Y. (2003). Literacy and Memory Decline Among Ethnically Diverse Elders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 680-690. Doi:10.1076/jcen.25.5.680.14579.
- May, A. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends in cognitive sciences*, 15(10), 475-482. Doi: 10.1016/j.tics.2011.08.002
- Mayor, J.H; Amador, F.J. & Ramírez, I. (2008). La reserva cognitiva mejora la velocidad de procesamiento de los componentes centrales del tiempo de reacción en adultos mayores pero no en jóvenes. *Revista Cubana de Salud y Trabajo*, 9 (1): 7-18. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/revistas/rst/vol9_1_08/rst02108.pdf
- Melendez Moral, J. C., Mayordomo Rodríguez, T., & Sales Galán, A. (2012). Comparación entre ancianos sanos con alta y baja reserva cognitiva y ancianos con deterioro cognitivo. *Universitas Psychologica*, 12(1), 73-80. Recuperado de: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revPsycho/article/view/1715>
- Mesa-Gresa, P., Pérez-Martínez, A., & Redolat-Iborra, R. (2012). Nicotina y modelos animales: ¿qué nos aporta el paradigma de enriquecimiento ambiental? *Adicciones*, 24(2), 87-94. Recuperado de <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3938675>
- Mesa-Gresa, P., Pérez-Martínez, A., & Redolat, R. (2013). Behavioral effects of combined environmental enrichment and chronic nicotine administration in male NMRI mice. *Physiology & behavior*. 10: 293-316. Doi: 10.1016/j.physbeh.2013.03.010
- Meshi, D., Drew, M. R., Saxe, M., Ansorge, M. S., David, D., Santarelli, L., ... & Hen, R. (2006). Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. *Nature Neuroscience*, 9(6), 729-731. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nn1696>
- Mortimer, J. A., & Graves, A. B. (1993). Education and other socioeconomic determinants of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 43(8), 39-44. Recuperado de: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1994-06380-001>
- Mora, F. (2013). Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(1), 45. Recuperado en: <http://www.dialogues-cns.org/wp-content/uploads/2013/04/DialoguesClinNeurosci-15-45.pdf>

- Mora, F., Segovia, G., & del Arco, A. (2007). Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Research Reviews*, 55(1), 78-88. Doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.03.011
- Motta, M. (2009). Estimulación cognitiva: un reto en Colombia. Editorial. *Acta Neurol Colomb*. 25 (4), 241-243. Recuperado de: http://acnweb.org/acta/acta_2009_25_4_241-243.pdf
- Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2006). Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(9), 697-709. Doi: 10.1038/nrn1970
- Ngandu, T. (2006). Lifestyle-Related Risk Factors in Dementia and Mild Cognitive Impairment : A population-Based Study. Stockholm, Sweden: Karolinsha University Press. Recuperado de: <http://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/37964>
- Oliveira, A. R. (2010). O envelhecimento, a doença de Alzheimer e as contribuições do Programa de Enriquecimento Instrumental (PEI). *Cuadernos de neuropsicología*, 4(1), 31-41. Recuperado de http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S0718-41232010000100003&script=sci_arttext
- Tung, J., Barreiro, L. B., Johnson, Z. P., Hansen, K. D., Michopoulos, V., Toufexis, D., ... & Gilad, Y. (2012). Social environment is associated with gene regulatory variation in the rhesus macaque immune system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(17), 6490-6495. Doi: 10.1073/pnas.1202734109
- Ozdemir, L., & Akdemir, N. (2009). Effects of multisensory stimulation on cognition, depression and anxiety levels of mildly-affected alzheimer's patients. *Journal of the neurological sciences*, 283(1), 211-213. Doi: 10.1016/j.jns.2009.02.367
- Peña, Y. (2007). El enriquecimiento Ambiental en ratas: efectos diferenciales en función del sexo. Doctoral dissertation, Tesis doctoral de la Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Biología celular.
- Pham, T. M., Ickes, B., Albeck, D., Söderström, S., Granholm, A., & Mohammed, A. H. (1999). Changes in brain nerve growth factor levels and nerve growth factor receptors in rats exposed to environmental enrichment for one year. *Neuroscience*, 94(1), 279-286. Doi: 10.1016/S0306-4522(99)00316-4
- Pereda-Pérez, I., Papovic, N. Otorola, B. Popavonic, M. Madrid, J. Rol, M. & Venero, C. (2013). Long-term social isolation in the adulthood results in CA1 shrinkage and cognitive impairment. *Neurobiology of learning and memory*, 106, 31-39. Doi: 10.1016/j.nlm.2013.07.004.

- Petrosini, L., De Bartolo, P., Foti, F., Gelfo, F., Cutuli, D., Leggio, M. G., & Mandolesi, L. (2009). On whether the environmental enrichment may provide cognitive and brain reserves. *Brain research reviews*, 61(2), 221-239. Doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.07.002
- Qiu, C., Karp, A., von Strauss, E., Winblad, B., Fratiglioni, L., & Bellander, T. (2003). Lifetime principal occupation and risk of Alzheimer's disease in the Kungsholmen project. *American journal of industrial medicine*, 43(2), 204-211. Doi: 10.1002/ajim.10159
- Rami, L., Valls-Pedret, C., Bartrés-Faz, D., Caprile, C., Solé-Padullés, C., Castellví, M., ... & Molinuevo, J. L. (2011). Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 52(4), 195-201. Recuperado de: <https://medes.com/publication/64203>
- Rampon, C., Jiang, C. H., Dong, H., Tang, Y. P., Lockhart, D. J., Schultz, P. G., ... & Hu, Y. (2000). Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(23), 12880-12884. Recuperado de: <http://web.stanford.edu/class/nbio250/ArrayReadings/RamponPNAS2000.pdf>
- Redolat, R., & Mesa-Gresa, P. (2012). Potential benefits and limitations of enriched environments and cognitive activity on age-related behavioural decline. *Behavioral Neurobiology of Aging*, 10, 293-316 (pp. 293-316). Doi: 10.1007/7854_2011_134
- Reed, B. R., Dowling, M., Tomaszewski Farias, S., Sonnen, J., Strauss, M., Schneider, J. A., ... & Mungas, D. (2011). Cognitive activities during adulthood are more important than education in building reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(4), 615. Doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617711000014>
- Richards, M., & Deary, I. J. (2005). A life course approach to cognitive reserve: a model for cognitive aging and development?. *Annals of neurology*, 58(4), 617-622. Doi: 10.1002/ana.20637
- Richards, M., Hardy, R., & Wadsworth, M. (2003). Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Social Science and Medicine*, 65, 785-792. Doi: 10.1016/S0277-9536(02)00075-8
- Richards, M., & Sacker, A. (2003). Lifetime antecedents of cognitive reserve. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 614-624. Doi: 10.1076/jcen.25.5.614.14581.

- Ríos, J. H. M., Romero, F. J. A., & Ramírez, I. (2008). La reserva cognitiva mejora la velocidad de procesamiento de los componentes centrales del tiempo de reacción en adultos mayores pero no en jóvenes. *Revista Cubana de Salud y Trabajo*, 9(1), 7-18. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/revistas/rst/vol9_1_08/rst02108.pdf
- Rodríguez, Á. M., & Sánchez, R. J. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de psicología*, 20(2), 175-186. Recuperado de: <http://digitum.um.es/jspui/bitstream/10201/8036/1/Reserva%20cognitiva%20y%20demencia.pdf>
- Rodríguez, M. J. C., & Llauradó, M. C. (2010). Estimulación multisensorial en un espacio snoezelen: concepto y campos de aplicación. *Revista Española sobre Discapacidad Intelectual*, 50(4), 1. Recuperado de: <http://www.isna-mse.org/pdf/Spanish/Maria+Cid+2010+article+snoezelen.pdf>
- Román, F. & Sánchez, P. (1998). Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento normal. *Anales de psicología*; 14 (1), 27-43. Recuperado de: <http://digitum.um.es/jspui/handle/10201/10150>
- Rosenzweig, M.R., Krech, D., Bennett, E.L. y Diamond, MC. (1962). Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: a replication and extension. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 55, 429-437. Doi: <http://dx.doi.org/10.1037/h0041137>
- Rosenzweig, M. R., & Bennett, E. L. (1996). Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research*, 78, 57-65. Doi: 10.1016/0166-4328(95)00216-2
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7(3), 273-295. Doi: <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.7.3.273>
- Saczynski, J., Pfeifer, L., Masaki, K., Korf, E., Laurin, D., White, L. & Launer, L. (2010). The effect of social engagement on incident dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *American Journal of Epidemiology*; 163 (5): 433-440. Doi: 10.1093/aje/kwj061
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Hilton, J., Flynn, J., Van Heertum, R. L., ... & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *Neuroimage*, 19 (3), 1215-1227. Doi: 10.1016/S1053-8119(03)00074-0
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section A, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 625-633. Doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576.

- Scarmeas, N., Albert, SM., Manly, JJ. & Stern, Y. (2006). Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77:308–16. Doi:10.1136/jnnp.2005.072306
- Seeman, T. E., Miller-Martinez, D. M., Merkin, S. S., Lachman, M. E., Tun, P. A., & Karlamangla, A. S. (2011). Histories of social engagement and adult cognition: Midlife in the US study. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66(suppl 1), i141-i152. Doi: 10.1093/geronb/gbq091
- Segovia, G., Del Arco, A., De Blas, M., Garrido, P., & Mora, F. (2010). Environmental enrichment increases the in vivo extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens: a microdialysis study. *Journal of neural transmission*, 117(10), 1123-1130. Doi: 10.1007/s00702-010-0447
- Schweizer, T. A., Ware, J., Fischer, C. E., Craik, F. I., & Bialystok, E. (2012). Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. *Cortex*, 48(8), 991-996. Doi: 10.1016/j.cortex.2011.04.009
- Soto-Añari, M., Flores-Valdivia, G., & Fernández-Guinea, S. (2013). Nivel de lectura como medida de reserva cognitiva en adultos mayores. *Revista de Neurología*, 56(2), 79-85. Recuperado de: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/5602/bh020079.pdf>
- Stein, M., Federspiel, A., Koenig, T., Wirth, M., Strik, W., Wiest, R., ... & Dierks, T. (2012). Structural plasticity in the language system related to increased second language proficiency. *Cortex*, 48(4), 458-465. Doi: 10.1016/j.cortex.2010.10.007
- Steffener, J., & Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Imaging Brain Aging and Neurodegenerative Disease*, 1822(3), 467–473. Doi: 10.1016/j.bbadis.2011.09.012
- Steffener, J., Reuben, A., Rakitin, B.V., & Stern, Y. (2011). Supporting performance in the face of age-related neural changes: testing mechanistic roles of cognitive reserve. *Brain Imaging and Behavior*, 5, 212–221. Doi: 10.1007/s11682-011-9125-4
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., . . . Van Heertum, R. (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex*, 15(4), 394–402. Doi: 10.1093/cercor/bhh142
- Stern, N. S. (2003). Cognitive Reserve and Lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 625-653. Doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576

- Stern, Y. (2003). The Concept of Cognitive Reserve: A Catalyst for Research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; 25 (5); 589–593. Doi:10.1076/jcen.25.5.589.14571
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460. Doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617702813248>
- Taki, Y., Kinomura, S., Sato, K., Goto, R., Wu, K., Kawashima, R., Fukuda, H. (2011). Correlation between gray/white matter volume and cognition in healthy elderly people. *Brain and Cognition*, 75 (2), 170–176. Doi: 10.1016/j.bandc.2010.11.008
- Tate, D. F., Neeley, E. S., Norton, M. C., Tschanz, J. T., Miller, M. J., Wolfson, L., ... & Bigler, E. D. (2011). Intracranial volume and dementia: Some evidence in support of the cerebral reserve hypothesis. *Brain research*, 1385, 151-162. Doi: 10.1016/j.brainres.2010.12.038
- Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). Cognitive Reserve in Aging. *Current Alzheimer Research*, 8(4), 354-360. Doi: 10.2174/156720511795745320
- Valencia, C., López-Alzate, E., Tirado, V., Zea-Herrera, M. D., Lopera, F., Rupprecht, R., & Oswald, W. D. (2008). Efectos cognitivos de un entrenamiento combinado de memoria y psicomotricidad en adultos mayores. *Revista de neurología*, 46(8), 465-471. Recuperado de: <http://web.intercom.es/jorgemas/cognicion1.pdf>
- Valenzuela, M. J. (2008). Brain reserve and the prevention of dementia. *Current opinion in psychiatry*, 21(3), 296-302. Doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f97b1f
- Valenzuela, M. & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and cognitive decline: A non-parametric systematic review. *Psychological Medicine*; 36(8):1065–1073. Doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291706007744>
- Valenzuela, M. & Sachdev, P. (2007). Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychological Medicine*, 37: 1015-25. Doi:10.1017/S003329170600938X
- Valenzuela, M. & Sachdev, P. (2009). Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(3), 179–187. Doi: 10.1097/JGP.0b013e3181953b57
- Valenzuela, M. J., Sachdev, P., Wen, W., Chen, X., & Brodaty, H. (2008). Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. *PloS one*, 3(7), e2598. Doi: 10.1371/journal.pone.0002598

- Valenzuela, M., Brayne, C., Sachdev, P., & Wilcock, G. (2011). Cognitive lifestyle and long-term risk of dementia and survival after diagnosis in a multicenter population-based cohort. *American journal of epidemiology*, 173(9), 1004-1012. Doi: 10.1093/aje/kwq476
- Van Diepen, E., Baillon, S. F., Redman, J., Rooke, N., Spencer, D. A., & Prettyman, R. (2002). A pilot study of the physiological and behavioural effects of Snoezelen in dementia. *The British Journal of Occupational Therapy*, 65(2), 61-66. Recuperado de: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/2004-12962-001>
- Van Praag, H. (2009). Exercise and the brain: something to chew on. *Trends in neurosciences*, 32(5), 283-290. Doi: 10.1016/j.tins.2008.12.007
- Van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(3), 191-198.
- Van Weert, J.C.M. y Bensing, J.M. (2009). Estimulación Multisensorial (Snoezelen) integrada en la asistencia de la demencia a largo plazo. *Informaciones Psiquiátricas*, 195-196 (1-2), 33-50. Doi: 10.1038/35044558
- Verghese, J., LeValley, A., Derby, C., Kuslansky, G., Katz, M., Hall, C., ... & Lipton, R. B. (2006). Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*, 66(6), 821-827. Doi: 10.1212/01.wnl.0000202520.68987.48
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F., & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in cognitive sciences*, 17(10), 525-544. Doi: 10.1016/j.tics.2013.08.001
- Wang, J. Y. J., Zhou, D. H. D., Li, J., Zhang, M., Deng, J., Tang, M., & Chen, M. (2006). Leisure activity and risk of cognitive impairment: the Chongqing aging study. *Neurology*, 66(6), 911-913. Doi: 10.1212/01.wnl.0000192165.99963.2a
- Walsh, R. N., & Cummins, R. A. (1975). Mechanisms mediating the production of environmentally-produced brain changes. *Psychological Bulletin*, 82, 66-80. Doi: 10.1037//0033-2909.82.6.986
- Willis, S. L., Schaie, K. W. & Martin, M. (2008). Cognitive Plasticity. En Bengtson, V., Silverstein, M., Putney, N. & Gans, D. (Ed), *Handbook of theories of aging* (295-322). New York: Springer.