



Relación entre nivel educativo y edad de aparición de la enfermedad de Alzheimer, revisión sistemática

Yenica Stefany Torres Zea

Jeisson Fernando Castiblanco Rodríguez

Universidad del rosario

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad CES

Facultad de Medicina

Maestría en Epidemiología

Bogotá D.C., noviembre de 2020



Relación entre nivel educativo y edad de aparición de la enfermedad de Alzheimer, revisión sistemática

Yenica Stefany Torres Zea
Yenica.torres@urosario.edu.co;
yenika182@gmail.com

Jeisson Fernando Castiblanco Rodríguez
Jeisson.castiblanco@urosario.edu.co;
fernando.castiblanco@urosario.edu.co

Trabajo de investigación para optar al título de
Magister en Epidemiología

Asesores

Diana Carolina Buitrago García
Adriana Amaya Sarachaga

Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad CES
Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología
Bogotá D.C., noviembre de 2020

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Dedicado a mi padre que desde el cielo me ha acompañado e inspirado en todo este proceso.

A mi madre por creer en mí; a mi Sebastián por todo su amor, apoyo y asesoría; a Marcela por su incondicional fe y motivación; y a mis hermanas, mis sobrinos y Florecita por su cariño sincero.

Stefany T.

Dedicado a mis padres, quienes nunca han dejado de apoyarme. A mi esposa quien me ha dado más de lo que merezco.

A la memoria de él...

Fernando C.

Contenido

Lista de tablas	8
Lista de figuras	9
Lista de anexos	10
Resumen	11
Abstract	12
1. Formulación del problema	13
1.1. Planteamiento del problema	13
1.2. Justificación	15
1.3. Pregunta de investigación	17
2. Marco teórico	18
2.1. Generalidades de la enfermedad de Alzheimer	18
2.1.1. Definición	18
2.1.2. Deterioro Cognitivo Leve.....	18
2.1.3. Características de la EA.....	19
2.1.4. Manifestaciones e implicaciones	20
2.2. Clasificación	21
2.2.1. Enfermedad de Alzheimer hereditaria (EAh)	21
2.2.2. Enfermedad de Alzheimer esporádica (EAe)	22
2.3. Fisiopatología y mecanismos de neuro-inflamación	23
2.3.1. Amiloide β ($A\beta$).....	23
2.3.2. Ovillos y enfermedad neurofibrilar	25
2.4. Genética	25
2.5. Diagnóstico	26
2.5.1. Criterios diagnósticos	27
2.5.2. Valoración clínica y pruebas neuropsicológicas	29
2.5.3. Imagenología	29
2.5.4. Biomarcadores	30
2.6. Factores de riesgo	30
2.7. Nivel educativo	31

3. Objetivos	33
3.1. Objetivo general	33
3.2. Objetivos específicos	33
4. Metodología	34
4.1. Tipo de estudio	34
4.2. Descripción de variables	34
4.3. Técnicas de recolección de la información	37
4.3.1. Búsqueda e identificación de estudios	37
4.3.2. Criterios de inclusión	37
4.3.3. Criterios de exclusión	38
4.4. Prueba piloto	38
4.5. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos	38
4.5.1. Selección de estudios	38
4.5.2. Extracción de datos.....	39
4.6. Riesgo de sesgo	39
4.6.1. Lista de verificación de evaluación crítica para estudios transversales analíticos	40
4.6.2. Lista de verificación de evaluación crítica para estudios de casos y controles.....	40
4.7. Manejo de datos no disponibles	41
4.8. Síntesis de datos	41
4.9. Subgrupos de análisis	41
4.10. Análisis de sensibilidad	41
4.11. Sesgo de publicación	42
4.12. Diferencias entre lo planteado en el protocolo y la revisión sistemática 42	
4.13. Registro de protocolo	42
5. Consideraciones éticas	43
6. Resultados	44
6.1. Estudios incluidos	46
6.1.1. Descripción de la metodología	46
6.1.2. Descripción de los participantes.....	47

6.1.3.	Nivel educativo de la población	50
6.1.4.	Edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer	51
6.1.5.	Edad de muerte y calidad de vida	52
6.1.6.	Riesgo de sesgo.....	52
6.2.	Estudios excluidos	55
7.	Discusión	57
7.1.	Fortalezas y limitaciones	59
7.2.	Recomendaciones para futuras investigaciones.....	60
8.	Conclusiones.....	61
	Agradecimientos.....	62
	Referencias Bibliográficas.....	63

Lista de tablas

Tabla 1 Descripción de variables del estudio.....	34
Tabla 2 Características de los estudios incluidos	48
Tabla 3 Resultados de la evaluación crítica para estudios transversales	53
Tabla 4 Resultados de la evaluación crítica para estudios de casos y controles...	55
Tabla 5 Razones de exclusión	56

Lista de figuras

Figura 1 Diagrama de flujo revisión sistemática.....45

Lista de anexos

Anexo 1 Estrategia de búsqueda	76
Anexo 2 Descripción herramienta de evaluación crítica para estudios transversales analíticos – JBI (61)	76
Anexo 3 Descripción herramienta de evaluación crítica para estudios de casos y controles – JBI (61).....	78
Anexo 4 Estudios excluidos	80

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología grave e insidiosa, que involucra un proceso neurodegenerativo catastrófico irreversible que termina con la muerte. El origen de la EA no obedece a una única razón etiológica, sino que obedece a diversas naturalezas que pueden ir desde las alteraciones a nivel genético, la influencia ambiental, los modos de vida y condiciones demográficas como el sexo y la escolaridad.

Objetivo: Describir la relación entre el nivel educativo y la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

Métodos: Revisión sistemática de literatura. Se realizó una búsqueda de estudios observacionales analíticos y literatura gris. El riesgo de sesgo se evaluó aplicando los instrumentos de evaluación crítica desarrolladas por el Instituto Joanna Briggs.

Resultados: Se seleccionaron siete estudios, seis emplearon diseño transversal y un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Ninguno de los estudios reporta herramientas de cálculo de muestra. El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se basó en los criterios del NINCDS, DSM – IV, y NIA-AA. El 70% de los sujetos de estudios fueron mujeres. El nivel educativo de los sujetos varió entre los 0 y 19 años de escolarización formal, siendo las mujeres, afroamericanos e hispanos los grupos poblacionales con menor nivel académico. La edad promedio de aparición de la demencia producida por enfermedad de Alzheimer osciló entre 67,3 y 86,5 años. No se encontraron diferencias significativas entre la edad de aparición de demencia entre hombres y mujeres.

Conclusiones: No hay consenso ni evidencia suficiente que permita asegurar una asociación entre el nivel educativo y la edad de aparición de la enfermedad de Alzheimer esporádica. Se hace necesario un mayor nivel de evidencia para establecer la asociación entre estas variables.

Palabras claves: Enfermedad de Alzheimer, nivel educativo, edad de inicio, demencia.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a serious and insidious pathology, which involves an irreversible catastrophic neurodegenerative process that ends with death. The origin of AD is not due to a single etiological reason but is due to various natures that can range from genetic alterations, environmental influence, lifestyles, and demographic conditions such as sex and education.

Objective: To describe the relationship between educational level and age of onset of Alzheimer's disease.

Methods: Systematic literature review. A search for analytical observational studies and a gray literature search was performed. The risk of bias was assessed by applying the critical appraisal instruments developed by the Joanna Briggs Institute.

Results: Seven studies were selected, six used a cross-sectional design and one a case-control study nested in a cohort. The educational level of the subjects varied between 0 and 19 years of formal schooling. The average age of onset of dementia caused by Alzheimer's disease ranged from 67.3 to 86.5 years.

Seven studies were selected, six used a cross-sectional design and a nested case-control study in a cohort. None of the studies report sample calculation. The diagnosis of Alzheimer's disease was based on the NINCDS, DSM-IV, and NIA-AA criteria. 70% of the study subjects were women. The educational level of the subjects ranged from 0 to 19 years of formal schooling. The women, African Americans and Hispanics being the population groups with the lowest academic level. The average age of onset of dementia caused by Alzheimer's disease ranged from 67.3 to 86.5 years. No significant differences were found between the age of onset of dementia between men and women.

Conclusions: There is no consensus or sufficient evidence to ensure an association between educational level and the age of onset of sporadic Alzheimer's disease. A higher level of evidence is necessary to establish the association between these variables.

Keywords: Alzheimer's disease, educational level, age of onset, dementia.

1. Formulación del problema

1.1. Planteamiento del problema

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología grave e insidiosa, que involucra un proceso neurodegenerativo catastrófico irreversible, caracterizado por la pérdida progresiva de las capacidades cognitivas iniciando con el deterioro de la memoria y el raciocinio, terminando con la muerte (1–3).

La EA es la principal causa de demencia en el mundo, se calcula que alrededor de 47 millones de personas padecen demencia, de los cuales entre un 60% y 70% de los casos están relacionados con enfermedad de Alzheimer. Solamente en los Estados Unidos se estima que la EA afecta a más de 5 millones de personas, lo cual ofrece una idea del impacto que tiene esta enfermedad a escala global (4,5).

Actualmente esta enfermedad afecta a cerca de 36 millones de personas alrededor del mundo y se estima que para el año 2050 esta cifra alcanzará los 115 millones.

Se calcula que la tasa de incidencia de la EA se acelera con el avance de la edad y pasa del 0,6% entre los 65 y 69 años al 8,4% en personas de 85 años o más, lo cual implica un desmedido crecimiento en la prevalencia que pasará del 1% en personas de 60 años, a cerca del 30% en sujetos de 85 años (5). En Colombia, la situación tiene un potencial agravante relacionado con el aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas asociadas con el incremento en la esperanza de vida al nacer (la expectativa de vida que para 1985 era de 71,5 años pasó a 77,9 años en 2010) y el envejecimiento de la población (la proporción de personas con 60 o más años de edad pasó del 5,99% en 1985 al 13,3% en 2018) (1,6–11).

La calidad de vida de las personas que padecen de enfermedad de Alzheimer se ve seriamente afectada desde sus inicios, ya que compromete una gran cantidad de

aspectos que van desde la limitación de la autonomía funcional, hasta la capacidad de tomar sus propias decisiones, situación que se ve cada vez más acentuada con el progreso de la enfermedad (3,4,7).

El impacto que tiene esta patología en las familias con algún miembro afectado es abrumador, ya que están ligadas con una serie de coacciones físicas, emocionales y económicas causantes de un elevado nivel de estrés, llegando a requerir un acompañamiento especial por parte de los servicios sociales y de salud. El grado de compromiso socioeconómico que conlleva esta patología es tal, que es la responsable de millonarios sobrecostos al sistema de salud en lo que respecta a los costos médicos directos, además de costos referidos a la atención prestada fuera del ámbito institucional. Para el 2015, el gasto económico que representó el tratamiento de la demencia en general, solamente para la región de las Américas, se estimó en 235.800 millones de dólares, mientras que los cálculos a nivel mundial señalan cifras entre los 604.000 y 818.000 millones de dólares anuales, lo que equivale al 1,1% del producto interior bruto (PIB) mundial (4,7,12,13).

El origen de la EA no obedece a una única razón etiológica, sino que obedece a diversas naturalezas que pueden ir desde las alteraciones a nivel genético, pasando por la influencia ambiental y los modos de vida, hasta las variables demográficas como el sexo y la escolaridad (1,4,5,14,15).

En este escenario, la determinación de factores sociodemográficos involucrados en el deterioro cognitivo que modifican el curso natural de la EA juega un papel de vital importancia para comprender la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, generando avances sustanciales para comprender las bases del deterioro cognitivo (1–3).

Varios estudios sugieren que el bajo nivel académico (educación formal igual o menor a 5 años) está asociado a un mayor riesgo de EA, tal como lo sugieren Barnes y colaboradores (16), quienes indican que aproximadamente el 19% de los casos mundiales de EA son potencialmente atribuibles al nivel educativo bajo; por

otro lado, algunas investigaciones concluyen que un mayor nivel educativo (educación formal igual o mayor a 9 años) actúa como factor de protección para el desarrollo de sintomatología de demencia al retrasar el desarrollo de la misma (17). No obstante, dichos estudios vinculan otras variables como el uso de fármacos anti inflamatorios no esteroideos, sexo, edad y ausencia del alelo ε4 del gen APOE, entre otros, además del nivel educativo como posibles factores que median en el proceso de deterioro neural, lo cual no permite establecer con certeza definitiva la asociación entre el grado de formación académica y la modificación de la edad de aparición de signos de enfermedad de Alzheimer (17–19)

Por lo anterior el objetivo del presente trabajo de investigación es describir la relación entre el nivel educativo y la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

1.2. Justificación

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología conocida por causar daño neurológico grave de manera progresiva e irreversible y ocasionar la muerte de los pacientes que la padecen; hasta el momento no se han logrado concretar sus causas y por tanto, ningún tratamiento ha conseguido frenar la evolución de esta enfermedad de manera oportuna (20).

Aclarar la asociación entre la EA y ciertos factores modificables como el nivel educativo, contribuirá a comprender una parte del complejo mecanismo por el que se desarrolla esta patología, y de esta manera, favorecerá también una intervención social que logre reducir de algún modo la incidencia de la EA a nivel mundial, además de permitir la racionalización de recursos del sistema de salud que se destinan anualmente a esta causa (7,12–14,21).

Actualmente existe un gran número de estudios que abordan la enfermedad de Alzheimer desde diferentes enfoques; sin embargo, aún no se ha concluido con

veracidad si existe una relación directa entre el desarrollo de esta y el bajo nivel educativo, lo cual representa un vacío académico que de ser llenado, puede ser altamente relevante para la sociedad, si se consideran las cifras que demuestran el acelerado crecimiento que tiene esta patología a medida que la población mundial envejece (1).

Se calcula que en el mundo cerca de 36 millones de personas padecen esta enfermedad y se proyecta que para el año 2050 esta cifra estará muy próxima a los 115 millones, es decir que se estima que en un periodo de alrededor de 30 años la cifra de personas que sufran de EA aumente en un 320%, cifra que representaría un gasto económico inmenso para cualquier sistema de salud y más aún para la estructura sanitaria colombiana (1,7,13).

Es así que según la última Encuesta Nacional en Demografía y Salud (ENDS) en Colombia, la educación presenta cifras críticas con un promedio estimado de tan solo 8 años de estudio, un aproximado de 17% de la población termina su educación secundaria y apenas un poco más de 20% alcanza estudios superiores (22); si se toma en cuenta que este es considerado uno de los factores determinantes más relevantes para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, la situación actual del país en materia educativa no solo es indicador de pobreza sino que también amenaza el estatus sanitario de una nación que se encuentra en la que fuera probablemente la más rápida transición demográfica de Latinoamérica (2,6,7,23).

Por lo anterior, el presente trabajo tendría el potencial de aportar evidencia relevante para futuras investigaciones que permitan dilucidar de mejor manera el mecanismo patogénico de la EA y la incidencia que sobre él tienen factores modificables tan esenciales como el nivel educativo.

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación entre el nivel educativo y la edad de aparición de la enfermedad de Alzheimer?

P: Pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), población general

I: Nivel educativo alto

C: Nivel educativo bajo

O: Aparición de síntomas de la EA

2. Marco teórico

2.1. Generalidades de la enfermedad de Alzheimer

2.1.1. Definición

La EA es una neuropatología grave e insidiosa, caracterizada por un proceso neurodegenerativo irreversible que lleva a un declive gradual en la memoria y otras funciones cognitivas superiores. Este deterioro neural está asociado con una franca atrofia cerebral determinada por la acumulación patológica de placas amiloides a nivel extracelular y presencia de ovillos neurofibrilares intracelulares (1,3,23).

Datos genéticos, bioquímicos y estudios neuropatológicos sugieren que la agregación de amiloide β es el proceso que determina el inicio de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, que continúa con la acumulación de placas amiloides extracelulares acompañadas de depósitos de ovillos neurofibrilares en las células neuronales (2,23,24).

Con el progreso de la enfermedad se produce atrofia cerebral caracterizada por ser simétrica e ir acompañada de la reducción del espesor, peso y volumen encefálico, generando la apariencia de aumento en la profundidad de los surcos y aumento del tamaño de los ventrículos. En el tejido cerebral se evidencian lesiones, principalmente constituidas por ovillos neurofibrilares y placas neuríticas (7,25).

2.1.2. Deterioro Cognitivo Leve

Según la Clínica Mayo (26), el deterioro cognitivo leve (DCL) llamado también con la sigla MCI por su nombre en inglés "Mild Cognitive Impairment", se define como la frontera entre el deterioro cognitivo esperado con el envejecimiento y el deterioro cognitivo causado por la demencia; puede ser considerado por algunos como un estadio precoz de demencia y aunque se asocia a la enfermedad de Alzheimer y en

menor proporción a otro tipo de demencias, no necesariamente el DCL desencadena la aparición de estas.

2.1.3. Características de la EA

En la actualidad no se cuenta con ningún tratamiento de índole curativo para esta enfermedad. De momento, la gran mayoría de tratamientos farmacológicos disponibles pretenden reducir el progreso de la enfermedad a través del aumento de la actividad de neurotransmisores, sin embargo, no logran detener el avance de esta, que continúa su escalada hasta la muerte de aquel quien la padece (1,15).

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un proceso de neuro-inflamación acompañada de una respuesta autoinmune desordenada, lo cual a su vez favorece la aparición de signos tempranos de deterioro cognitivo (23,27).

Dicho desorden en la respuesta autoinmune está determinado por la acción de polimorfismos en los genes que interfieren en la respuesta inmune frente a la acumulación de amiloide β lo cual se sospecha que puede contribuir a la patogénesis de la EA (23).

No obstante, varios estudios clínicos han generado evidencia sólida acerca del nivel de complejidad y multicausalidad de la enfermedad de Alzheimer, sugiriendo la existencia de mecanismos subyacentes involucrados en la patogénesis y el progreso de este desorden, desvirtuando progresivamente la simple suposición de causalidad lineal propuesta en la hipótesis original del amiloide (15).

Según Cacabelos et al. (28), a comienzos del siglo XX se evidenció que la EA afectaba en mayor medida a ciertas familias, lo cual sugirió en su momento un fuerte componente hereditario, no obstante, estas sospechas solo se pudieron comprobar con el paso de los años y el progreso de la ciencia en materia de investigación genética. Fue a través de estudios poblacionales y familiares en genética molecular que se pudo establecer la existencia de una enfermedad de Alzheimer de tipo hereditario (EAh) y otra de tipo esporádico (EAe).

A través de estos estudios se pudo comprobar que la EA es una enfermedad relacionada con el desarrollo de lesiones a nivel celular y fuertemente vinculada a alelos específicos que confieren un mayor riesgo de amiloidogénesis cerebral que confluye en una lisis neuronal prematura (23,28).

2.1.4. Manifestaciones e implicaciones

El deterioro cognitivo propio de la enfermedad es la principal manifestación clínica, sin embargo, esta siempre va acompañada de un alto desajuste conductual y emocional que tiene múltiples repercusiones, no solamente a nivel fisiológico, sino a nivel laboral, familiar y social (7,25).

Es importante señalar que el detrimento intelectual progresa en forma lineal, puede ser estacionario o continuo, pero dado el compromiso neurodegenerativo es irreversible y persistente (7).

Algunos autores aseguran que la injuria cognitiva tiene diversas manifestaciones clínicas y subclínicas de gran impacto, algunas de ellas afectan al individuo de manera temprana y tienen serias repercusiones para el desarrollo integral del individuo (5,7,25). Algunas de las áreas comprometidas tendrían manifestaciones como:

- Trastornos de la memoria: Manifestada como la disminución en la capacidad del sistema nervioso para evocar información de tiempo pasado y la dificultad para procesar, codificar y almacenar nuevos recuerdos
- Deterioro de las funciones ejecutivas: Hace referencia al detrimento de las capacidades individuales que posibilitan la ejecución de actividades propias de la vida diaria y la toma de decisiones cotidianas.
- Desatención: Expresada como la reducción en algún nivel de la capacidad de mantener un estado de alerta, o de focalizar un proceso atencional.

- Apraxia: Dificultad o torpeza en la relación con el entorno. Se manifiesta como la pérdida de fuerza, distonía, ataxia, alteraciones en los componentes de propiocepción y trastornos en la comprensión y articulación del lenguaje oral (disartria), acompañado de obnubilación de la conciencia.
- Agnosia: Trastorno neuro-sensitivo que dificulta el reconocimiento de elementos y estímulos del medio ambiente percibidos a través de los sentidos.
- Alteración del estado de ánimo: Manifestado principalmente por cambios emocionales que se inclinan hacia los extremos: depresión y euforia. En estadios iniciales los cambios son más sutiles, comprenden la apatía, cambios de humor y depresión que se evidencian con transformaciones conductuales y de personalidad.
- Enlentecimiento del procesamiento mental: Una de sus principales manifestaciones es la acalculia, o dificultad para comprender y ejecutar operaciones matemáticas.
- Delirio y alucinaciones.

2.2. Clasificación

En la EA se conocen tres factores de riesgo generales: el envejecimiento, la susceptibilidad genética y, variables ambientales y conductuales, lo cual nos permite clasificar la enfermedad de Alzheimer en dos tipos: enfermedad de Alzheimer esporádica (EAe) y enfermedad de Alzheimer hereditaria (EAh) (7).

2.2.1. Enfermedad de Alzheimer hereditaria (EAh)

Es la forma menos frecuente de la enfermedad dado que cerca del 10% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer la desarrollan. La EAh se asocia con una forma hereditaria de transmisión autosómica dominante, y se caracteriza por una

forma de aparición temprana o precoz de la enfermedad. Se sospecha que las variaciones del fenotipo pueden estar relacionadas con la edad de aparición de la enfermedad (7,29).

Estudios clínicos realizados en cohortes familiares de pacientes con EA han puesto en evidencia la susceptibilidad genética existente y la estrecha relación existente entre la patología y algunos genes tales como el alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (APOE), la proteína precursora de la amiloide β (APP) y la presenilina 1 y 2 (PSEN1 y PSEN2) (7,15,25,30).

2.2.2. Enfermedad de Alzheimer esporádica (EAe)

Este tipo de patología representa la mayor proporción de casos de EA y esta variación está fuertemente asociada con dos factores de riesgo: el estrés oxidativo y la inflamación relacionada con el sistema inmune, y el medio ambiente y los modos de vida. El estrés oxidativo y la apoptosis neuronal son dos procesos que tienen una función muy importante en la patogénesis de la enfermedad. Se ha documentado como los radicales libres en combinación con la amiloide β incrementan el daño oxidativo del cerebro a nivel neuronal, pues alteran la membrana lipídica y las proteínas del citoesqueleto, además de afectar el RNA y DNA nuclear (7,29). Existen genes en los que se ha descrito su relación directa con la EAe, tal es el caso del alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (APOE), en donde su presencia se asocia con un aumento en el riesgo de aparición de la enfermedad y una edad más temprana de manifestación clínica (5).

2.3. Fisiopatología y mecanismos de neuro-inflamación

2.3.1. Amiloide β ($A\beta$)

La amiloide β es un fragmento de la proteína precursora de amiloide (APP) que se forma como resultado de la división generada por las secretasas $\beta - \gamma$ (23). De las ocho isoformas conocidas de APP, las que están más relacionadas con la formación de $A\beta$ son las compuestas por 695, 751 y 770 aminoácidos (7).

La hipótesis del amiloide en la enfermedad de Alzheimer propuesta por John Hardy y Dennis Selkoe (24), postula que cambios en la APP conducen a un proceso en el cual se crean placas de depósito de amiloide que son suficientes para iniciar la cascada de procesos fisiopatológicos que desencadenan los cambios propios de la EA. Se podría plantear entonces que un exceso en la producción de $A\beta$ es una causa más que probable de la enfermedad de Alzheimer (15,23). Los depósitos de amiloide β dan lugar a la formación de placas neuríticas que se distribuyen sin un patrón específico por todo el cerebro (7).

La cascada amiloide es una de las hipótesis propuestas y probablemente la más aceptada durante mucho tiempo para intentar explicar la etiología de la enfermedad de Alzheimer, donde en un individuo normal, la proteína precursora de amiloide (APP) es clivada por la acción de la α -secretasa únicamente, pero en un paciente con EA se escinde de manera adicional por β - y γ -secretasas dando como resultado dos isoformas de péptido β - amiloide ($A\beta$): $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$.

Especialmente se ve una sobreproducción de $A\beta_{42}$, la isoforma considerada neurotóxica, también es la más hidrofóbica y tiende a formar agregados, lo que la hace el componente encontrado en mayor proporción en las placas seniles (31,32).

A partir de dicha acumulación del péptido $A\beta$, se activa una respuesta inflamatoria que pretende eliminar estos residuos mediante las microglías, células fagocíticas del sistema nervioso; y mediadores de inflamación como $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$ e $IFN-\gamma$. La

adición de los restos proteicos, los detritos inflamatorios, y los axones neuronales, dan origen a las llamadas placas neuríticas (PN) o placas seniles (33). El proceso inflamatorio producido por estas placas se vuelve crónico, activando mecanismos oxidativos y de esta manera constituye una de las formas de toxicidad neuronal de la EA; a su vez las citoquinas proinflamatorias estimulan la producción paralela de más oligómeros A β 42, por lo que se produce así un proceso patológico cíclico (31,34).

Es así que la neuro-inflamación se constituye como una alternativa importante a estudiar en la patogenia de la EA dado que al parecer los procesos inflamatorios no solo participan sino que empeoran esta patología (35), por ejemplo se han encontrado varios mediadores inmunológicos aumentados en el cerebro y líquido cefalorraquídeo de pacientes con Alzheimer y además se ha probado también que el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos reduce el riesgo de desarrollar EA, lo anterior prueba entonces la relevancia de la neuro-inflamación en el progreso de esta enfermedad (36–38)

Otro de los elementos implicados en la fisiopatología de la EA es la apolipoproteína E o APOE, glicoproteína involucrada en el transporte de lípidos en los tejidos. Sin embargo, su isoforma APOE4 se presenta como factor de riesgo para la EA, dado que se ha determinado que tener un solo alelo de APOE ϵ 4 está asociado con un aumento de entre 2 y 3 veces la susceptibilidad de desarrollar Alzheimer así como su ausencia también disminuirá la edad de aparición de 6-7 años (5,31) se cree además que esta isoforma es menos efectiva en la protección de las neuronas ante el estrés oxidativo y también parece unirse al A β en los depósitos cerebrales, lo que la hace un factor predisponente para la EA bastante relevante.

Si bien las características neuropatológicas de la EA son bien conocidas, la totalidad de los mecanismos involucrados no se han identificado claramente. Es por esto que hasta ahora no se ha logrado desarrollar un tratamiento que permita prevenir el desarrollo y la progresión de esta patología de manera efectiva (34).

En estudios más recientes se muestra que aunque se creía que el péptido beta amiloide y la tau fosforilada eran moléculas patológicas por sí mismas, al parecer no son más que una respuesta celular ante el estrés oxidativo, lo que de nuevo deja muchos interrogantes sin responder en cuanto a la fisiopatología de la EA (39).

2.3.2. Ovillos y enfermedad neurofibrilar

La enfermedad neurofibrilar se describe como la acumulación intracelular de la proteína Tau y se ha documentado que puede aparecer hasta 30 años antes de la aparición de los depósitos amiloides (30).

Los ovillos neurofibrilares están compuestos por agregados hiperfosforilados de la proteína Tau. Se consideran el componente principal de la enfermedad neurofibrilar. La presencia de ovillos neurofibrilares está fuertemente asociada con la progresión, severidad y aparición de signos clínicos de la EA: deterioro de la sinapsis, muerte neuronal, disminución en la neurotransmisión y la neuro-inflamación que determinan la gradual y continua disfunción cognitiva (2,7,23,24,30)

2.4. Genética

En la actualidad se ha estudiado más ampliamente la base genética de la enfermedad de Alzheimer dado que se han identificado varios factores genéticos que actúan como parte importante del desarrollo de esta.

Entre los factores genéticos más reconocidos se encuentran:

La forma de aparición temprana, aunque es clínicamente indistinta de la forma de aparición tardía, suele presentarse con un patrón de herencia Mendeliano y su progreso es más rápido. Tres genes encargados de la codificación de proteínas involucradas en la cascada amiloide (APP, PSEN1 y PSEN2), han sido asociados a la fisiopatología de la forma de aparición precoz (5,40)

También algunos estudios de asociación amplia del genoma (GWAS) han identificado una relación interesante entre componentes del sistema inmune innato y la incidencia de EA lo que requiere de un análisis más profundo (41).

Es así como algunas variantes presentadas en el gen del receptor TREM2, muestran alta prevalencia en pacientes con Alzheimer, el TREM2 es un receptor expresado en células mieloides y microglías, actúa como estimulador de la función fagocítica celular y a su vez actúa como un supresor de la producción de citoquinas e inflamación. Se ha hallado que la presencia de las variantes génicas de TREM2 triplica el riesgo de desarrollo de EA de inicio tardío (41).

Tal como lo dicen Rojo et al, el complemento actúa como uno de los componentes en la patogenia de la EA, en especial durante la etapa subclínica del proceso neurodegenerativo. Se sabe que el complejo de ataque de membrana está presente en las placas seniles, lo que lo implica como factor involucrado en este proceso (42).

Entre muchos otros, dos genes encargados de codificar proteínas reguladoras del sistema de complemento, CLU y CR1, fueron también identificados como factores de riesgo para el Alzheimer. CLU codifica para una lipoproteína que es capaz de expresarse en la mayoría de los tejidos del cuerpo y logra la modulación del complejo de ataque a la membrana; además, está involucrada en la formación de amiloide y la apoptosis celular (41).

Por el otro lado, el receptor 1 del complemento o CR1 es una proteína que al igual que la producida por CLU actúa como un regulador negativo del sistema del complemento (41).

2.5. Diagnóstico

Para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer no hay una única prueba, el diagnóstico depende del criterio médico y puede basarse en:

2.5.1. Criterios diagnósticos

Durante los últimos 35 años, han parecido variados criterios para diagnosticar la EA, tales como:

- NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*): publicados en 1984, son los criterios clásicos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. El proceso diagnóstico se realiza en dos pasos, siendo el primero la identificación de la demencia y el segundo, la aplicación del criterio diagnóstico. Este caracteriza el riesgo de padecer EA ante - mortem como "posible" o "probable", basados en la presentación clínica. El diagnóstico definitivo de EA solo se realiza en base a la confirmación histopatológica post - mortem. La clasificación de paciente con EA probable no requiere de la observación de declinación en su función social, pero sí toma en cuenta que en ausencia de otras causas sistémicas o encefálicas se presente deterioro cognitivo o pérdida de memoria (43,44).
- ICD-10 (*International Classification of Diseases-10th edition*): publicados en 1993, estos son algunos de los criterios diagnósticos más usados en la práctica clínica. Posee numerosas versiones, siendo la más reciente la del año 2019. En el apartado de Demencia en EA, describe cuatro tipos: temprana, tardía, mixta e inespecífica. De similar forma que el criterio anterior, la clasificación diagnóstica se basa en la presentación clínica de la enfermedad relacionada al deterioro cognitivo y pérdida de memoria. Reconoce patrones de inicio y progresión de la EA en ausencia de otras causas sistémicas o encefálicas (43,45).
- DSM-IV (*American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV*): publicados en 1994 (revisados en 2000), es el criterio más usado en el estudio de las enfermedades mentales. Al contrario del primero, este si requiere de la observación de declinación en la función social del paciente. Es similar a los anteriores desde el punto de vista que la clasificación diagnóstica

se basa en la presentación clínica de la enfermedad. De igual forma, este criterio es útil cuando la enfermedad ya está avanzada (43,44).

- *IWG (International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease)*: publicados en 2007 (revisados en 2010), fue un avance en la pesquisa de la EA dado que permitió el diagnóstico de la enfermedad antes que interfiera con la función social del paciente. En conjunto con los antecedentes clínicos se utilizan nuevos criterios no utilizados anteriormente como biomarcadores. La EA solo se restringe por estos criterios, a la fase clínica. La fase preclínica es subdividida en dos: portadores de una mutación autosómica dominante que decantará en EA y sujetos que presentan amiloidosis cerebral patente (43,46).
- *NIA-AA (National Institute of Aging-Alzheimer's Association)*: publicados en 2011, estos actualizan los criterios NINCDS-ADRDA de 1984. Este criterio al igual que el IWG, hace énfasis en la diferencia entre los cambios patológicos producto de la enfermedad y los signos clínicos de la EA, además de la naturaleza progresiva de esta. Se podría considerar a este criterio el camino a una definición mucho más biológica de la EA. En este criterio el diagnóstico no es realizado en forma clínica, en cambio, preconiza el uso de biomarcadores en los pacientes. Su mayor uso se da en estudios de tipo observacional y de intervención (43,47).
- Las versiones 5 del criterio DMS (DSM-V) y la versión 2 del criterio IWG (IWG-2): los criterios DSM-IV-TR e IWG recibieron actualizaciones en los años 2013 y 2014 respectivamente, renombrándose DSM-V e IWG-2. El primero reformula el criterio diagnóstico de las demencias, desordenes neurocognitivos graves y leves, dependiendo de 6 criterios diagnósticos (atención, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria, lenguaje y percepción motora o social). Se diagnostica como EA si la demencia se presenta en forma insidiosa y sigue un patrón de progresión en el tiempo, excluyendo otro tipo de etiología. Esta puede ser subdividida en "probable" y "posible", dependiendo de la presencia de mutaciones específicas o si existe clara evidencia de deterioro progresivo. Este

criterio establece que los biomarcadores no están validados, pero próximamente su uso podría extenderse a la práctica clínica.

El segundo introduce modificaciones relacionadas a diferenciar los biomarcadores pato-fisiológicos que tienden a ser invariables en su naturaleza (principalmente en fases sintomáticas de la enfermedad) de biomarcadores topográficos que tienden a ser más variables. En el criterio IWG, el uso de los biomarcadores no estaba restringido y podían ser usado en cualquier fase de la enfermedad, en esta actualización los marcadores de tipo topográfico se restringen a medir el progreso de la enfermedad (43,46).

2.5.2. Valoración clínica y pruebas neuropsicológicas

El especialista además de evaluar los antecedentes médicos y familiares del paciente debe examinar distintos ítems como razonamiento, memoria, conducta, estado de alerta, atención, lenguaje, orientación temporo - espacial, entre otros varios; para lo cual se utiliza una serie de pruebas llamadas neuropsicológicas que permiten medir el decline de las funciones mentales (48,49).

2.5.3. Imagenología

Las pruebas imagenológicas además de guiar al clínico ante el posible diagnóstico de EA, permite hacer diagnóstico diferencial y seguimiento a los pacientes. Entre las más comúnmente utilizadas se encuentran:

- La resonancia magnética: valora la atrofia cortical y es útil para detectar causas cerebrovasculares.
- Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT): mide la perfusión cerebral y por tanto es útil en el diagnóstico de demencias vasculares.
- Tomografía por emisión de positrones (PET): mide el metabolismo cerebral, es altamente sensible, poco específica (49,50).

2.5.4. Biomarcadores

Entre los biomarcadores más conocidos medidos en líquido cefalorraquídeo (LCR) están: beta amiloide 42 ($A\beta_{42}$), proteína Tau total (Tau-t) y proteína Tau fosforilada (Tau-p).

Se esperaría que un paciente con EA tenga una baja concentración de $A\beta_{42}$ y Tau-t y Tau-p aumentadas (49,51).

2.6. Factores de riesgo

La enfermedad de Alzheimer es una neuropatología de deterioro progresivo con etiología compleja y multifactorial que hasta el día de hoy no se ha logrado esclarecer por completo, donde componentes genéticos, ambientales y estilos de vida interactúan entre sí.

Como factores determinantes en la etiología de la EA se han establecido, entre muchos otros: la edad avanzada, sexo femenino, bajo nivel educativo, ausencia de actividad intelectual, excesiva respuesta al estrés manifestado por niveles elevados de cortisol, antecedentes familiares, traumas craneoencefálicos, depresión, dislipidemias, bajos niveles de ácido fólico, baja ingesta de frutas y verduras, sedentarismo, diabetes, hipertensión u otras patologías que causan alteraciones vasculares (5,25,29,40,52).

Aunque no hay un consenso respecto a este tema, se cree que el nivel educativo juega un papel importante en el desarrollo de la EA debido a diversos hallazgos que dieron lugar a la hipótesis de la reserva cognitiva (25).

2.7. Nivel educativo

Una mayor prevalencia de EA entre pacientes con un número menor de años de educación cursados indicaría que el nivel educativo juega un papel protector ante el desarrollo de dicha patología (53).

Además, un mayor nivel educativo se asocia generalmente a un mejor nivel socioeconómico, por tanto a su vez se asocia a un estilo de vida más consciente y saludable que protege al individuo de enfermedades neurológicas de origen vascular como el Alzheimer (54)

La hipótesis de la Reserva Cognitiva (CR – “Cognitive Reserve”) postula que el nivel educativo puede estimular y fortalecer la actividad neuronal dado que se activan progresivamente conexiones como respuesta al crecimiento intelectual de cada individuo que blindan al cerebro ante el daño natural ocasionado por el envejecimiento o por enfermedad y le permite de esta manera amortiguar o retrasar su deterioro (55–57). Es así como, se necesita mayor daño neurológico para que un paciente con una reserva cognitiva alta desarrolle una enfermedad en comparación con uno que tiene una menor reserva cognitiva.

Esta hipótesis contiene además otro concepto complementario llamado Reserva Cerebral (BR – “Brain Reserve”), se han agrupado bajo este nombre los aspectos cuantitativos de la actividad cerebral como por ejemplo tamaño del cerebro o cantidad de conexiones neuronales que actuarán también como mecanismo de compensación ante cualquier injuria neurológica (53,58,59). Consecuentemente, la reserva cerebral puede ser equiparada a un hardware sobre el que funciona un software llamado reserva cognitiva.

Una de los primeros indicios sobre la relación entre el nivel educativo y el desarrollo de patologías neurocognitivas aparecieron con el “Framingham Heart Study”, el cual señala que existe una reducción en el riesgo de desarrollar demencia entre las personas que cuentan con un nivel educativo igual o superior a secundaria sin

embargo, a la fecha, los mecanismos que contribuyen a la reducción del riesgo no están identificados en su totalidad (60). No obstante, al contrastar estos resultados con otros estudios que señalan un mayor riesgo de demencia en personas con bajo nivel educativo (17), se presenta una disyuntiva de no fácil abordaje para definir la frontera entre lo que se considera como un nivel educativo bajo y un nivel educativo alto; dos conceptos que pueden verse modificados según el contexto social y económico al cual se quieran aplicar.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Describir la relación entre el nivel educativo y la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer

3.2. Objetivos específicos

- ✓ Identificar las características de los estudios que describen la relación entre el nivel educativo y la edad de aparición de la enfermedad de Alzheimer.
- ✓ Describir la escolaridad o nivel educativo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer
- ✓ Describir la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer
- ✓ Evaluar la asociación entre nivel educativo y la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

4. Metodología

4.1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

4.2. Descripción de variables

A continuación, se presenta la tabla de descripción de variables objeto de análisis del presente estudio (**Tabla 1**).

Tabla 1 Descripción de variables del estudio

NOMBRE	DEFINICIÓN	RELACIÓN	NATURALEZA / CATEGORIZACIÓN	MEDIDA
VARIABLES DEL ESTUDIO				
TITULO	Título del documento científico	Independiente	Cualitativa nominal	Título del documento
AÑO DE PUBLICACIÓN	Año en el que se publicó el estudio	Independiente	Cuantitativa discreta	Años
REVISTA	Revista donde se publicó el estudio	Independiente	Cualitativa nominal	Revistas científicas
AUTORES	Autores del estudio publicado	Independiente	Cualitativa nominal	Investigadores científicos
ENTORNO	Ámbito en el cuál fue desarrollado el estudio	Independiente	Cualitativa nominal	-Instituciones de salud -Comunitario
PAÍS	País en el cual se desarrolla el estudio	Independiente	Cualitativa nominal	Países
TIPO DE ESTUDIO	Tipo de estudio epidemiológico aplicado en la investigación	Independiente	Cualitativa nominal	-Casos y controles -Cohortes -Transversales
TIPO DE PUBLICACIÓN	Tipo de documento	Independiente	Cualitativa nominal	-Artículo científico -Tesis -Informe -Congreso
FUENTE DE INFORMACIÓN	Origen de la información del estudio	Independiente	Cualitativa nominal	-Primaria -Secundaria -Terciaria

NOMBRE	DEFINICIÓN	RELACIÓN	NATURALEZA / CATEGORIZACIÓN	MEDIDA
UNIDAD DE ANÁLISIS	Elemento objeto de estudio	Independiente	Cualitativa nominal	-Individuos -Grupos
CALCULO DE TAMAÑO MUESTRAL	¿se realizó un cálculo para estimar el tamaño de la muestra?	Independiente	Cualitativa dicotómica	Si No
TAMAÑO DE LA MUESTRA	Número de sujetos de estudio incluidos en la investigación	Independiente	Cuantitativa discreta	Número de Sujetos de estudio
No. PACIENTES ALZHEIMER	Número de sujetos incluidos con EA	Independiente	Cuantitativa discreta	Número de sujetos con EA
PACIENTES PERDIDOS	Cantidad de pacientes perdidos durante seguimiento	Independiente	Cuantitativa discreta	Número de sujetos perdidos
FECHA DE INICIO	Fecha de inicio de investigación	Independiente	Cuantitativa discreta	Mes, Año
FECHA DE FINALIZACIÓN	Fecha de fin de la investigación	Independiente	Cuantitativa discreta	Mes, Año
DURACIÓN	Número de meses o años que duró el seguimiento	Independiente	Cuantitativa discreta	Número de meses o años
OBJETIVO	Objetivo general del estudio	Independiente	Cualitativa nominal	Objetivos
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Criterios tenidos en cuenta para reclutar participantes	Independiente	Cualitativa nominal	Características
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Criterios con que se excluyeron pacientes	Independiente	Cualitativa nominal	Características
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	Criterios clínicos utilizados para diagnosticar EA	Independiente	Cualitativa nominal	NINCDS-ADRDA o DSM-IV o CIE-10 u otros
COMITÉ DE ÉTICA	¿El estudio fue aprobado por un comité de ética?	Independiente	Cualitativa nominal	No Si ¿cuál?
MEDICIÓN CALIDAD DE VIDA	¿Se aplicó escala para medir la calidad de vida de los participantes?	Independiente	Cualitativa dicotómica	Si No
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				

NOMBRE	DEFINICIÓN	RELACIÓN	NATURALEZA / CATEGORIZACIÓN	MEDIDA
EDAD	Tiempo de vida de los sujetos de investigación	Independiente	Cuantitativa Discreta	Años
SEXO	Condición sexual orgánica que registra en el documento de identificación	Independiente	Cualitativa dicotómica	Hombre Mujer
RAZA o ETNIA	Características físicas o culturales que identifican a un grupo de personas	Independiente	Cualitativa nominal	-Negros -Caucásicos -Indígenas
AÑOS DE EDUCACIÓN CURSADOS	Máximo nivel alcanzado en el sistema de educación formal.	Independiente	Cuantitativa Discreta	Número de años estudiados
CLASIFICACIÓN NIVEL EDUCATIVO	Forma de clasificar el nivel educativo en cada estudio	Independiente	Cualitativa nominal	Años cursados o categorización
VARIABLES CLÍNICAS				
EDAD DE APARICIÓN DEL DEFECTO COGNITIVO LEVE – DCL	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el diagnóstico de DCL	Independiente	Cuantitativa Discreta	Años
EDAD DE APARICIÓN DE DEMENCIA POR EA	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la aparición de síntomas de demencia por EA	Dependiente	Cuantitativa Discreta	Años
EDAD DE MUERTE	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta su defunción	Independiente	Cuantitativa Discreta	Años
COMORBILIDADES	Enfermedades diferentes a EA reportada en los participantes	Independiente	Cuantitativa discreta	Enfermedades o trastornos

4.3. Técnicas de recolección de la información

4.3.1. Búsqueda e identificación de estudios

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos:

- MEDLINE (OVID)
- EMBASE (ELSEVIER)
- CENTRAL (COCHRANE LIBRARY)
- LILACS
- CINAHL

Esta se efectuó el 10 de diciembre de 2019 empleando términos Mesh, Emtree, DeCs y lenguaje natural sin restricción de idioma o año de publicación; la estrategia de búsqueda se encuentra en el **Anexo 1**.

Además de las bases de datos mencionadas anteriormente, como herramienta de búsqueda de literatura gris se realizó una búsqueda en OpenGrey (Greynet), el 20 de diciembre de 2019 para identificar estudios que no hayan sido reportados en las bases de datos de literatura indexada.

4.3.2. Criterios de inclusión

- Tipo de estudios: Se evaluaron estudios observacionales analíticos que valoraran el nivel educativo como factor determinante para la edad de aparición de la enfermedad de Alzheimer.
- Tipo de participantes: Pacientes con enfermedad de Alzheimer diagnosticados por más de un criterio diagnóstico: valoración clínica y pruebas neuropsicológicas, imagenología o biomarcadores.
- Tipo de exposición: Educación formal evaluada a través de la medición de los años escolares cursados.

- Desenlaces primarios: Edad de aparición de la demencia por enfermedad de Alzheimer.
- Desenlaces secundarios: Edad de muerte, modificación en la calidad de vida de los pacientes.

4.3.3. Criterios de exclusión

- Se excluyeron los estudios sobre demencia por otras causas diferentes a enfermedad de Alzheimer.
- Se excluyeron los estudios hechos exclusivamente en pacientes con enfermedad de Alzheimer de tipo familiar, debido a que esta variante generalmente provoca una edad de aparición más temprana de la EA.
- Se excluyeron reportes de caso o series de casos. Además, se excluyeron estudios de evaluación de pruebas diagnósticas.

4.4. Prueba piloto

Se realizó una prueba piloto al instrumento diseñado para la extracción de datos y a la herramienta de evaluación de sesgo JBL (61) para estudios transversales. Esto, con el fin de determinar si dichos instrumentos eran viables y permitían lograr los objetivos propuestos.

4.5. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

4.5.1. Selección de estudios

Mediante la aplicación web de libre distribución “Rayyan QCRI” (62), dos autores (FC y ST) revisaron de manera independiente los resultados de la búsqueda inicial teniendo en cuenta título y resumen de cada publicación. Se evaluó la elegibilidad de los estudios resultantes de dicho tamizaje a través de la revisión de los textos

completos y finalmente se procedió a la extracción de datos y la respectiva valoración de criterios de calidad.

Las discrepancias fueron resueltas por las asesoras DB y AA.

4.5.2. Extracción de datos

Cada autor (FC y ST) de manera independiente realizó la extracción de los datos correspondientes a: título del estudio, autores, año y revista de publicación, objetivo general, diseño del estudio, fuente de información, país de realización, entorno, duración, criterios de inclusión, tamaño de muestra, criterios diagnósticos, conclusiones. Además de datos demográficos y clínicos de los participantes como: edad, raza, sexo, nivel educativo, comorbilidades, edad de aparición del deterioro cognitivo leve, edad de inicio de la EA, edad de muerte.

Para la recolección de la información, el grupo investigador diseñó un instrumento específico en Microsoft Excel para evaluar las variables de interés mediante la consignación de la información obtenida de los artículos.

4.6. Riesgo de sesgo

Dos autores (FC y ST) evaluaron independientemente el riesgo de sesgo en cada uno de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, usando las listas de chequeo de evaluación crítica desarrolladas por el Instituto Joanna Briggs (JBI) para revisiones sistemáticas de etiología y riesgo (61). Los desacuerdos con respecto a preguntas específicas se resolvieron mediante discusión entre los revisores; y no se estableció como criterio de exclusión el resultado de esta evaluación.

Las herramientas propuestas por el *Joanna Briggs Institute* - JBI para revisiones de etiología y riesgo, contenidas en el manual para la síntesis de evidencia del JBI (63), son usadas en aquellas revisiones cuyo objetivo es evaluar la asociación entre factores de riesgo y algún desenlace en salud; y se basan en estudios observacionales. A partir de estas es posible determinar en qué medida los estudios han contemplado el potencial riesgo de sesgo en sus etapas de diseño, ejecución y análisis (61).

4.6.1. Lista de verificación de evaluación crítica para estudios transversales analíticos

Este instrumento aborda: el sesgo de selección derivado de una definición insuficiente de criterios de inclusión y exclusión; sesgo de información por medición no estandarizada de variables dependientes y/o independientes; además de sesgos de confusión por la no identificación y ajuste de estos factores.

En el *Anexo 2* se encuentra en detalle la herramienta.

4.6.2. Lista de verificación de evaluación crítica para estudios de casos y controles

Esta herramienta permite la valoración de: el sesgo de selección, causado por diferencias en la población de origen, baja comparabilidad y emparejamiento insuficiente entre los sujetos del grupo de casos y los sujetos del grupo de controles; el sesgo de información introducido por la medición de la exposición y/o de los desenlaces, de una manera no estandarizada y con protocolos distintos en los dos grupos; y el sesgo de confusión generado por la no aplicación de métodos para el control de estos factores.

En el *Anexo 3* se encuentra en detalle la herramienta.

4.7. Manejo de datos no disponibles

Se contactó a los autores de los estudios mediante correspondencia electrónica para completar la información faltante o no clara de las publicaciones y en algunos casos para obtener los artículos de texto completo cuando no se encontraban disponibles por otro medio; en el caso del estudio con diseño casos y controles (64), la información metodológica faltante se tomó de la publicación original realizada sobre la cohorte fuente de origen (65).

4.8. Síntesis de datos

Se planeó la realización de un meta análisis de proporciones aplicando un modelo de efectos aleatorios con transformación logit o doble arco-seno de Freeman-Tukey dependiendo del tamaño de muestra y las proporciones observadas (66–69).

4.9. Subgrupos de análisis

Un análisis observacional por subgrupos fue planificado para el desenlace primario *Edad de aparición de demencia por enfermedad de Alzheimer*, considerando el nivel educativo dentro de los límites propuestos por Ngandu et al. (17) y los criterios empleados para el diagnóstico.

4.10. Análisis de sensibilidad

Se planeó además, llevar a cabo un análisis de sensibilidad para determinar si el tamaño del efecto se veía afectado por el sesgo de publicación o por la inclusión de

estudios con riesgo de sesgo crítico, mediante diagramas de árbol y tablas resumen (70).

4.11. Sesgo de publicación

Se planeó evaluar el sesgo de publicación mediante una gráfica de embudo o “funnel plot” usando el método de Macaskill y colaboradores (71) modificado (72).

4.12. Diferencias entre lo planteado en el protocolo y la revisión sistemática

Después de evaluar la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios; se hallaron diferencias importantes en cuanto a las características de las poblaciones, tipos de estudio, medidas del desenlace y análisis de los datos; que hicieron que la síntesis cuantitativa de la información no fuera viable y, por consiguiente, los análisis planeados no pudieron llevarse a cabo. Se presenta entonces, solo la síntesis cualitativa de los resultados con énfasis en su calidad metodológica.

4.13. Registro de protocolo

El protocolo de esta revisión sistemática fue registrado en la base de datos PROSPERO (73) y publicado con el código de identificación: CRD42020158709.

5. Consideraciones éticas

Teniendo en cuenta lo dictado por la Resolución No. 8430 de 1993, mediante la cual se regula la investigación en el área de la salud en Colombia, y dado que la fuente de datos utilizada para este trabajo es secundaria, se determina que el presente es un estudio **sin riesgo** debido a que estos se definen como “aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos participantes” (74).

De acuerdo con esto, el comité de Investigación e Innovación de la Facultad de Medicina de la Universidad CES aprobó mediante el Acta No. 227 del 19 de noviembre de 2019, la realización de la presente revisión sistemática.

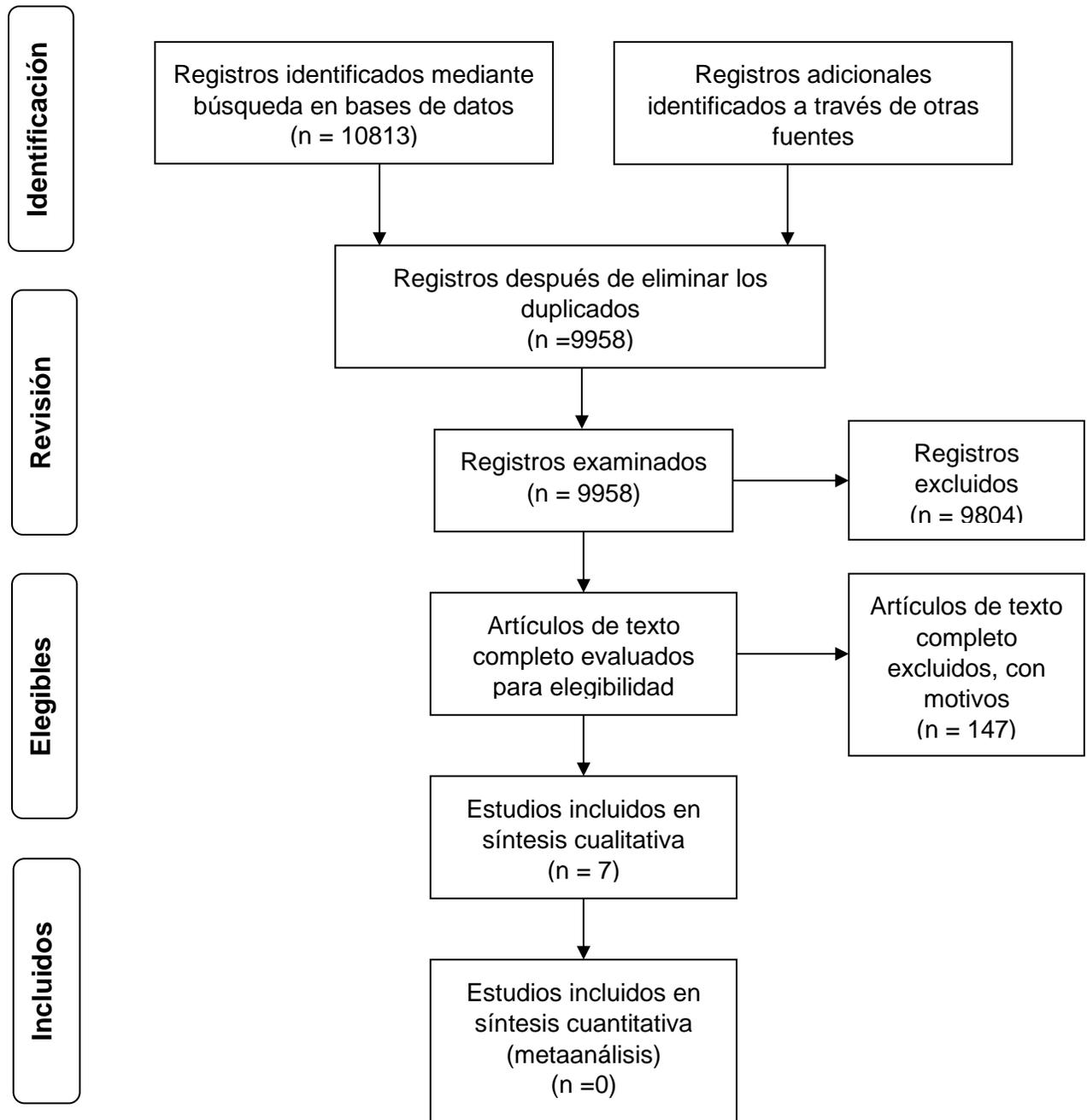
De igual forma, este documento es realizado teniendo en cuenta las disposiciones legales y jurídicas concernientes a los derechos de autor, dispuestas por los estatutos reglamentarios.

Por lo anterior, y en el ejercicio de las buenas prácticas de la legalidad colombiana, se tuvo en cuenta lo dispuesto en la Ley 23 del 28 de enero de 1982, en la cual se estipulan las condiciones necesarias para hacer efectivo el respeto a los derechos de autor y a la propiedad intelectual (75). Para dar cumplimiento a lo descrito en la normatividad anteriormente planteada, toda la información aquí plasmada, cuenta con el respaldo de las referencias bibliográficas que dan cuenta resumida de los autores y responsabilidades principales de la creación, publicación y difusión de la información.

6. Resultados

Utilizando la estrategia de búsqueda planeada (**Anexo 1**), se identificaron 10813 referencias de estudios publicados antes del 10 de diciembre de 2019 (Medline: 6604, EMBASE: 3220, CINAHL: 711, LILACS: 174, Cochrane Library:104, y OpenGrey: 0), conservando 9958 de estas después de eliminar duplicados; posteriormente fueron tamizadas por título y resumen, para luego valorar las 154 resultantes mediante sus artículos de texto completo y así finalmente seleccionar siete estudios (64,76–81) que se incluyeron en esta revisión (ver **Figura 1Figura 1**).

Figura 1 Diagrama de flujo revisión sistemática



6.1. Estudios incluidos

6.1.1. Descripción de la metodología

De los siete estudios incluidos, seis emplearon diseño transversal, y solo se identificó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. La publicación de estos se hizo entre los años 1993 y 2014, y el 42,8% fue publicado en los últimos 10 años.

El 57,1% de estos estudios fueron realizados en el continente americano, tres en los Estados Unidos y uno en Brasil. Europa tuvo participación con dos estudios, uno realizado en Francia, y otro estudio multicéntrico realizado en Reino Unido e Irlanda. También se incluyó un estudio del continente asiático, practicado en Taiwán.

La totalidad de los estudios incluyeron sujetos con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, donde el 85,7% fueron reclutados en centros hospitalarios y de investigación, y solo uno de ellos (64) utilizó visitas domiciliarias para el reclutamiento de los sujetos de investigación. En cuanto a los criterios empleados para el diagnóstico, el 71,4% de las investigaciones usaron los criterios del “*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association*” (NINCDS-ADRDA), los dos estudios restantes emplearon los criterios de “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” (DSM-IV) (81) y “*National Institute on Aging - Alzheimer’s Association*” (NIA-AA) (77).

En tres de estas investigaciones (76,79,81) no se reportó el tiempo de duración del estudio; en las restantes la duración varió considerablemente, con periodos que iban entre los 28 meses y los 20 años.

Ninguno de los estudios evaluados mencionó la aplicación de herramientas estadísticas para la realización de un cálculo muestral, lo cual no permitió la aplicación de análisis complementarios en este aspecto.

Las características de los estudios incluidos se resumen en la **Tabla 2**.

6.1.2. Descripción de los participantes

La totalidad de los estudios incluidos se realizaron con pacientes adultos, principalmente de la tercera edad, reclutados de instituciones de salud y que reciben un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer bajo criterios diagnósticos estandarizados (ver **Tabla 2**). Por la información descrita (64,77–81), se evidencia que aproximadamente el 70% de los participantes eran de sexo femenino; y poco más del 80% correspondía a pacientes caucásicos entre los estudios que contemplaron esta variable (76,78–80).

Además, solo tres investigaciones declararon la presencia de comorbilidades u otros antecedentes médicos entre sus participantes: historial de cirugías con anestesia general y traumas craneoencefálicos, depresión y dislipidemias en tratamiento (77); demencia vascular (78); infartos cerebrales y angiopatía congofílica (80). Así como solo tres de estos, evaluaron el historial familiar de EA (76,77,80) y la presencia del alelo $\epsilon 4$ del gen APOE (76,77,79).

Tabla 2 Características de los estudios incluidos

ESTUDIO	PAÍS	DISEÑO	OBJETIVO	ENTORNO	DURACIÓN DEL ESTUDIO	TAMAÑO DE MUESTRA	CRITERIOS DE DIAGNÓSTICOS	EDAD	SEXO	RAZA O ETNIA	NIVEL EDUCATIVO	EDAD DE APARICIÓN DE DEMENCIA POR EA *	HALLAZGOS
Duara et al., 1996 (76)	Estados Unidos	Transversal	Analizar la relación entre la edad de inicio de la EA y la presencia o ausencia de varios factores de riesgo en un grupo de pacientes	Centro Wien para la enfermedad de Alzheimer y los trastornos de la memoria (Florida)	Sin dato	Total: 197 Probable EA: 126 Posible EA: 71	NINCDS-ADRDA	Sin dato	Sin dato	Judíos Askenazis: 100 Judíos sefardíes: 2 Hispanos: 46 Caucásicos: 30 afroamericanos: 19	Afroamericanos: 7 ± 4 años Hispanos: 10 ± 5 años Judíos Askenazis: 12 ± 3 años Blancos no hispanos no judíos: 12 ± 3 años	Media: 75 ± 8 años Judíos asquenazíes: 77 ± 7 años Afroamericanos: 72 ± 8 años Hispanos: 72 ± 9 años Blancos no hispanos no judíos: 73 ± 9 años	Cuando los factores de riesgo potenciales (genero, educación, Historia familiar (HF) + y ApoE4+) fueron examinados en una regresión múltiple, HF+ y E4+ (pero no género ni educación) fueron significativos, ambos asociados con una edad de inicio menor.
Ferreira et al., 2014 (77)	Brasil	Transversal	Investigar qué factores de riesgo podrían estar relacionados con la edad de aparición de la EA en una muestra de pacientes con niveles educativos muy variables, teniendo en cuenta la puntuación de riesgo de Framingham como la única medida de riesgo vascular.	Sección de Neurología del Comportamiento en el Hospital universitario de la Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP)	28 meses	209	NIA-AA A todos los pacientes se les realizó una resonancia magnética o una tomografía computarizada.	Sin dato	Hombres: 68 Mujeres: 141	Sin dato	Media 4,2 años (DE+: 3,7; R: 0 - 15) Hombres: 5,3 ± 4,2 años Mujeres: 3,7 ± 3,3 años	Media 73,38 años (DE: 6,5; R: 60 - 88) Hombres: 72,85 ± 6,3 Mujeres: 73,64 ± 6,6	A partir de los resultados de los modelos de regresión múltiple practicados, se puede inferir que la escolaridad no influyó en la edad de aparición de la EA (p = 0.266). La actividad cognitiva y la salud vascular parecen disminuir el riesgo de EA incluso en los portadores de APOE - ε4, lo que explica en cierta medida por qué no todos los portadores de APOE - ε4 desarrollan EA.
Moritz et al., 1993 (78)	Estados Unidos	Transversal	Examinar la asociación de la educación con la edad de inicio de los síntomas, la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico en una gran muestra clínica de pacientes con enfermedad de Alzheimer.	Centros para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en California (San Diego, Downey, Los Ángeles, Sacramento, Berkeley, San Francisco)	5 años	Total:1658 Probable EA: 952 Posible EA: 340 Mixta EA/DV: 366	NINCDS-ADRDA se aplicó una amplia batería de pruebas neuropsicológicas	41-69: 297 70-74: 270 75-78: 292 79-83: 331 84-97: 251 Sin dato: 217	Hombres: 492 Mujeres: 1166	Caucásico: 1274 Afroamericano: 171 Hispanico: 142 Asiático: 50 Sin dato: 21	0-8 años: 395 casos 9-11 años: 204 casos 12 años: 447 casos ≥13 años: 551 casos Sin dato: 61 casos	Media 71,5 años (DE: 0,22) Hombres: 69,7 ± 0,41 Mujeres: 72,3 ± 0,25	Edad de inicio EA por años de educación: 0-8 años: Hombres: 72,2 ± 0,91 / Mujeres: 74,3 ± 0,45 9-11 años: Hombres: 71,5 ± 1,02 / Mujeres: 73,3 ± 0,68 12 años: Hombres: 69,3 ± 0,87 / Mujeres: 71,0 ± 0,45 ≥ 13 años: Hombres: 67,9 ± 0,61 / Mujeres: 71,0 ± 0,50 Los resultados de la regresión múltiple mostraron que, a medida que aumentó el nivel educativo, el promedio de la edad de inicio de EA disminuyó tanto en hombres como en mujeres (0,44 años y 0,38 años respectivamente, p = 0,0001)
Amieva et al., 2014 (64)	Francia	Casos y controles anidados en una cohorte	Comparar el patrón y la duración de las trayectorias clínicas antes de la demencia de Alzheimer en individuos con bajo y alto nivel educativo dentro de la cohorte PAQUID que implica 20 años de seguimiento.	Cohorte de 3777 mayores de 65 años captados a través de visita domiciliar y puestos en seguimiento	20 años	Casos: 442 Controles: 442 emparejados según edad, sexo y educación	NINCDS-ADRDA En cada visita de seguimiento, se administraron a los participantes varias pruebas y escalas de desempeño cognitivo, quejas cognitivas, habilidades funcionales y sintomatología depresiva	Sin dato	Hombres: 120 Mujeres: 322 para cada grupo (casos y controles)	Sin dato	Las personas sin escolaridad o escuela primaria incompleta se consideraron de baja educación (171 sujetos), mientras que aquellos que obtuvieron al menos el certificado primario (diploma de escuela primaria final - 6 años) o un nivel superior se consideraron de educación superior (271 sujetos).	Sujetos con nivel educativo alto: 86,5 años (DE = 5,4) Sujetos con nivel educativo bajo: 86,2 años (DE = 5,3 años)	La diferencia entre la edad de aparición de la demencia en sujetos con nivel educativo alto respecto a los de menor nivel educativo no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, se observó que los sujetos con educación superior, aunque desarrollan un leve deterioro cognitivo durante años antes de alcanzar el diagnóstico de EA, y entre los sujetos con un nivel educativo más bajo, el deterioro se da años después, los síntomas entre estos últimos son más graves mostrando el papel protector de la educación.

ESTUDIO	PAÍS	DISEÑO	OBJETIVO	ENTORNO	DURACIÓN DEL ESTUDIO	TAMAÑO DE MUESTRA	CRITERIOS DE DIAGNÓSTICOS	EDAD	SEXO	RAZA O ETNIA	NIVEL EDUCATIVO	EDAD DE APARICIÓN DE DEMENCIA POR EA *	HALLAZGOS
Lupton et al., 2010 (79)	Reino Unido e Irlanda	Transversal	Determinar los efectos de la educación, ocupación y la edad de jubilación sobre la edad de inicio (AOO) de la enfermedad de Alzheimer (EA)	Facultad de Medicina de la Universidad de Cardiff (Cardiff), Instituto de Psiquiatría (Londres), Trinity College (Dublín) y Universidad de Cambridge (Cambridge).	Sin dato	1320	NINCDS-ADRDA	Sin dato	Hombres: 382 Mujeres: 938	1320 caucásicos	Media 10,5 años (DE: 2,5; R: 0 – 23)	Media 75,6 años (DE: 6,8; R: 60 – 95)	Los resultados de los análisis de regresión múltiple no evidenciaron ningún efecto de la educación ($p=0.733$) o el empleo sobre la edad de inicio de EA, aunque esto puede deberse a una variación limitada en la población de estudio. En cambio, sí se observó que, con cada año adicional de empleo, la edad de inicio de la EA se retrasó 0,13 años. Un supuesto efecto de la educación para retrasar la edad de aparición de EA se puede ver opacado por la búsqueda de un diagnóstico más pronto en personas más educadas.
Bowler et al., 1998 (80)	Estados Unidos	Transversal	Evaluar el papel de la enfermedad cerebrovascular, el sexo, la educación, la ocupación, el año de nacimiento, la leucoaraiosis, la angiopatía congófilica, los antecedentes familiares y otros factores demográficos sobre la edad de inicio informada y la tasa de progresión de la enfermedad de Alzheimer.	Institución de salud	20 años	172	NINCDS-ADRDA En todos los casos se practicó tomografía o resonancia magnética junto con hematología básica, bioquímica, serología de sífilis, función tiroidea y concentraciones séricas de B-12 y folato. La EA definitiva se diagnosticó si la histopatología coincidía con los criterios CERAD.	72,2 (SD 9,2)	Hombres: 72 Mujeres: 100	172 caucásicos	La educación se calificó en una escala de cuatro puntos: 1 = sin educación formal (siete casos) 2 = no se graduó de la escuela secundaria (70 casos) 3 = escuela secundaria graduada (49 casos) 4 = educación universitaria o universitaria (28 casos). Faltaban datos en 18 casos	Pacientes con necropsia (n=69) 68,5 años (DE: 8,6), pacientes sin necropsia (n=97) 67,3 años (DE: 9,5), $p=0.401$.	La educación mostró un efecto modesto sobre la edad de inicio, sin embargo, esto podría reflejar un reconocimiento de los síntomas anterior entre los pacientes con mayor nivel educativo. No hay evidencia suficiente que muestre que las variables demográficas tienen un efecto real sobre la edad de inicio de la EA. Se concluye que ni la edad de inicio informada ni la tasa de progresión de la enfermedad de Alzheimer, con o sin enfermedad cerebrovascular coexistente, están influenciadas por la educación u ocupación y que las afirmaciones en sentido contrario, en cualquier dirección, han surgido debido a una metodología imperfecta y no reconocidas fuentes de error.
Pai et al., 2002 (81)	Taiwán	Transversal	Estudiar los síntomas incipientes de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y relacionarlos con la edad de inicio de la EA y el nivel educativo.	Clínica especial de neurología conductual en un centro médico de referencia	Sin dato	155	DSM-IV Todos los pacientes se sometieron a un examen de tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral.	Sin dato	Hombres: 63 Mujeres: 92	Sin dato	Media 5,3 años (DE: 5,2; R: 0 - 19).	Media 69 años (DE: 8; R: 48 - 88)	Ni el nivel educativo ($F=0.314$, $df=2$, $p=0.731$), ni el sexo ($F=0.304$, $df=1$, $p=0.582$) o su interacción ($F=2.166$, $df=2$, $p=0.118$) tuvieron efecto sobre la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer en este grupo de pacientes.

* EA: Enfermedad de Alzheimer
+ DE: Desviación Estándar

6.1.3. Nivel educativo de la población

Entre los estudios incluidos fue evidente una sustancial variación en los parámetros y su forma de evaluación. Así pues, la variable *nivel educativo* se presentó de distintas maneras: cuantificación del total de años de educación, promedio de años de educación formal cursados, clasificación según el máximo nivel de educación alcanzado o categorización según criterio de los investigadores.

Duara y colaboradores (76) presentan datos estratificados por raza, donde un grupo de 19 afroamericanos tuvieron el menor nivel educativo entre los grupos evaluados, con un promedio de 7 ± 4 años; los hispanos ocuparon el segundo lugar entre los grupos con menos años de educación formal con un promedio de 10 ± 5 años; y los grupos con mayor nivel educativo fueron los Judíos Askenazis y los blancos no hispanos-no judíos, ambos con un promedio educativo de 12 ± 3 años.

Ferreira et al. (77) por su parte, no hacen distinción étnica, pero sí por sexo, señalando que las mujeres tuvieron un promedio de $3,7 \pm 3,3$ años cursados; esto representa un 30,1% menos de años cursados si se compara con los $5,3 \pm 4,2$ años que en promedio cursan los hombres. El promedio global para esta población fue de 4,2 años con una desviación estándar de 3,7 y valores extremos entre los 0 y 15 años.

En cambio, en el estudio de Lupton y colaboradores (79), presentan de manera general el promedio de los años de educación formal en su población, de igual manera lo hacen Pai y colaboradores (81). Para el primer grupo, la escolaridad promedio fue de 10,5 años con una DE: 2,5 y valores extremos entre los 0 y 23 años; y para el segundo, fue de 5,3 años con una DE: 5,2 y valores extremos entre los 0 y 19 años.

Por otro lado, Moritz et al. (78) presentaron sus resultados categorizados conforme a la cantidad de años de educación cursados. De un total de 1658 sujetos, el 23,8% cursó entre 0 y 8 años de educación formal, el 12,3% tuvo entre 9 y 11 años de

escolaridad, el 26.9% fue a la escuela 12 años, y el 33,2% recibió educación formal durante 13 o más años; no se contó con este dato en el 3,6% de la muestra.

Amieva y colaboradores (64) clasificaron su población de estudio en dos categorías: el 38,6% de la población sin escolaridad o escuela primaria incompleta fue categorizado como de baja educación y el 61,4% que contó con al menos la educación primaria completa (6 años), fueron considerados como participantes con educación superior.

Finalmente, Bowler et al. (80), realizaron una clasificación del nivel educativo basada en el máximo nivel de educación formal alcanzado. De un total de 172 sujetos, el 40,6% no se graduó de la escuela secundaria, frente a un 28,4% que sí lo logró y el 4% no tuvo ningún tipo de educación formal. El 16,2% contó con educación universitaria, y el 10,4% de la población no fue clasificable por no disponibilidad del dato.

6.1.4. Edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer

La edad promedio de aparición de la demencia producida por enfermedad de Alzheimer que fue reportada por los estudios incluidos osciló ampliamente entre 67,3 y 86,5 años (ver **Tabla 2**).

Esta variable fue descrita entre grupos étnicos en los Estados Unidos por Duara y colaboradores (76), hallándose una menor edad de inicio de EA en hispanos y afroamericanos; por otra parte, se presentó una aparición más tardía de la EA entre las mujeres en comparación con el grupo de hombres (77,78); Y finalmente, se evidenció una mínima diferencia que beneficiaría a los sujetos de mayor nivel de educación con una edad de aparición de EA más tardía (64), sin embargo, otra publicación indicó contrariamente, que a medida que aumenta la escolaridad, la edad de inicio de la EA disminuye (78).

6.1.5. Edad de muerte y calidad de vida

Los desenlaces secundarios propuestos estuvieron relacionados con edad de muerte y modificación en la calidad de vida, sin embargo, ninguno de los estudios incluidos en la revisión examinó estas variables dentro de los parámetros objeto de su análisis.

6.1.6. Riesgo de sesgo

En esta revisión se incluyeron seis investigaciones de corte transversal (76–81) y una de tipo casos y controles anidada en una cohorte (64); de acuerdo a su diseño, los resultados de la evaluación crítica realizada se resumen en la **Tabla 3** y **Tabla 4** respectivamente; y se agrupan según el abordaje de cada tipo de sesgo:

Estudios de corte transversal

Sesgo de selección: en general, las investigaciones transversales incluidas no describieron con suficiente detalle, sus poblaciones de estudio (edad de participantes, nivel socioeconómico, comorbilidades, calidad de vida), su entorno, ni los criterios usados para reclutar a sus participantes.

Factores de confusión: los factores de confusión y las estrategias para controlarlos no fueron relevantes para el desarrollo ni el análisis de resultados de gran parte de los estudios transversales incluidos, encontrándose medianamente descritos en solo dos de ellos (78,81).

Sesgo de información: todos los estudios incluidos de este tipo de diseño, utilizaron criterios estandarizados para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer entre sus sujetos de estudio (ver **Tabla 2**); por el contrario, la determinación tanto del nivel educativo como de la edad de inicio de la EA, dependió de información brindada por

los cuidadores de los pacientes, con solo una excepción (77), donde la entrevista al cuidador se complementó con la revisión de registros clínicos.

Tabla 3 Resultados de la evaluación crítica para estudios transversales

	Duara et al., 1996 (76)	Ferreira et al., 2014 (77)	Moritz et al., 1993 (78)	Lupton et al., 2010 (79)	Bowler et al., 1998 (80)	Pai et al., 2002 (81)
1. ¿Los criterios de inclusión fueron claramente definidos?	?	?	?	?	?	?
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y su entorno?	-	?	+	?	-	-
3. ¿La exposición se midió de manera válida y confiable?	?	?	?	?	?	?
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la condición?	+	+	+	+	+	+
5. ¿Se identificaron los factores de confusión?	-	-	?	-	-	?
6. ¿Se establecieron estrategias para controlar los factores de confusión?	-	-	?	-	-	?
7. ¿Los desenlaces se midieron de manera válida y confiable?	-	?	-	-	-	-
8. ¿Se usó un análisis estadístico adecuado?	+	+	+	+	+	?

 = Si

 = Poco claro

 = No

También cabe resaltar que, los métodos estadísticos se consideraron adecuados para alcanzar los objetivos en la mayoría de los estudios incluidos, dado que los

análisis aplicados fueron principalmente regresiones múltiples (76–80), sin embargo, los análisis hechos por Pai y colaboradores (81) se basaron solo en análisis de varianzas (ver **Tabla 3**).

Estudio de casos y controles

Sesgo de selección: dado que el estudio de Amieva et al. (64) está anidado a una cohorte, tanto las características generales como la fuente de origen son comparables entre los grupos de casos y controles; además, se efectuó un apropiado emparejamiento (uno a uno) por edad, sexo y educación; y también, se realizó seguimiento por un periodo de 20 años.

Factores de confusión: Amieva y colaboradores (64) no analizan puntualmente la existencia de variables confusoras en su estudio ni los métodos usados para controlarlas.

Sesgo de información: en esta investigación (64) se usaron criterios estandarizados para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer aplicados de igual manera a los dos grupos, y aunque la medición del nivel educativo no está claramente descrita en esta publicación, la reseña metodológica de la cohorte PAQUID (población de origen) en la publicación de Dartigues y colaboradores (65) revela que la recolección de esta información se realizó a través de un cuestionario.

Se usó un modelo de efectos mixtos como método estadístico principal, que se consideró adecuado para analizar sus resultados (ver **Tabla 4**).

Tabla 4 Resultados de la evaluación crítica para estudios de casos y controles

	Amieva et al., 2014 (64)
1. ¿Los grupos fueron comparables (además de la presencia de la enfermedad en los casos o la ausencia de esta en los controles)?	
2. ¿Se emparejaron adecuadamente los casos y los controles?	
3. ¿Se utilizaron los mismos criterios para la identificación de casos y controles?	
4. ¿La exposición se midió de manera estándar, válida y confiable?	
5. ¿La exposición se midió de la misma manera en casos y controles?	
6. ¿Se identificaron los factores de confusión?	
7. ¿Se establecieron estrategias para controlar los factores de confusión?	
8. ¿Los desenlaces se evaluaron de manera estándar, válida y confiable tanto para los casos como para los controles?	
9. ¿Fue el período de exposición de interés lo suficientemente largo como para ser significativo?	
10. ¿Se usó un análisis estadístico adecuado?	

 = Si

 = Poco claro

 = No

6.2. Estudios excluidos

A partir de la revisión de los textos completos, se excluyeron 147 publicaciones (listadas en el **Anexo 4**) por las razones que se explican a continuación:

- Investigaciones que no diferencian el origen de la demencia en sus análisis.
- Estudios realizados exclusivamente en pacientes con Alzheimer de tipo familiar.
- Estudios con diseño de series de casos, reporte de caso o estudios que evalúan pruebas diagnósticas.
- Estudios que, a pesar de estudiar la educación como factor de riesgo, no describen la edad de aparición de la EA ni su posible modificación debida a este factor.
- Otros artículos correspondientes a una investigación ya incluida, previa confirmación con el autor.

A continuación, la **Tabla 5** sintetiza la cantidad de estudios excluidos y su razón de exclusión:

Tabla 5 Razones de exclusión

Razones de exclusión	Cantidad Excluidos
No se hizo diferenciación en el origen de la demencia estudiada	10
Se basó en pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar	3
Tipo de estudio	1
No se estudió la edad de inicio de la EA ni su modificación	131
Se realizó en la misma muestra que un estudio ya incluido	2
Total	147

7. Discusión

Esta revisión incluyó siete estudios observacionales analíticos, realizados en un total de 4153 pacientes con origen en países de tres distintos continentes, y diagnosticados con enfermedad de Alzheimer bajo criterios clínicos establecidos.

Dichas investigaciones mostraron alta variabilidad entre sí en cuanto a poblaciones de estudio, factores de riesgo medidos y métodos de análisis utilizados, lo que impidió realizar una síntesis cuantitativa de los resultados. Así también, se hallaron importantes limitaciones entre estos, dadas por un significativo riesgo de sesgo e imprecisiones metodológicas, que incluyen: descripción insuficiente del marco muestral, no consideración de factores de confusión dentro de los análisis, y medición de desenlace y exposición sujeta a posible sesgo de memoria.

Tras analizar los resultados de los estudios, no se logra concluir con certeza si el nivel educativo es capaz de modificar la edad de inicio de la EA, aunque en los análisis de al menos cinco de estos no hubo significancia en la relación de dichos factores.

En concordancia con dichas investigaciones (64,76,77,79,81), la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Meng y colaboradores (82) concluyó que un mayor nivel educativo no modifica la edad de inicio de la EA, a pesar de mostrar evidencia sólida acerca de la reducción causada por el alto nivel educativo sobre la prevalencia y la incidencia de este y otros tipos de demencia; esta última conclusión igualmente manifestada en la revisión sistemática de la evidencia publicada por Hersi y colaboradores (83).

Por otro lado, los resultados de Moritz (78) y Bowler et al. (80) presentaron una asociación de edad de inicio de EA menor en pacientes con mayor nivel educativo, hallazgo apoyado por algunos estudios similares (84,85); lo que posiblemente se justifica en el retraso del reconocimiento de los síntomas en los pacientes menos

educados más que en un franco retraso en la edad de inicio de la demencia ocasionado por su bajo nivel educativo.

Contradiendo lo anterior, un estudio realizado con pacientes de la cohorte Colombiana de EA autosómica dominante (86), así como otro realizado en pacientes con EA esporádica (87) entre otros varios estudios (88), asociaron un mayor nivel educativo con deterioro cognitivo posterior (en comparación con pacientes de menor nivel educativo), pero también con un declive acelerado después del diagnóstico de demencia, refrendando lo propuesto en la teoría de la reserva cognitiva y parte de los resultados expuestos por la investigación de Amieva et al. (64).

La revisión llevada a cabo por Barnes y colaboradores (16) sugiere que no solo la mitad de los casos de enfermedad de Alzheimer pueden ser atribuidos a factores de riesgo modificables, sino que el bajo nivel educativo podría contribuir con aproximadamente 19% de los casos de EA a nivel mundial, lo que paradójicamente no se ve reflejado en la edad de inicio de esta patología según lo manifiestan los estudios recopilados por la presente revisión.

En lo que corresponde a la metodología, la mayor parte de las investigaciones revisadas (64,76,78–80) usaron los criterios NINCDS-ADRDA (89) para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, cuya sensibilidad es buena, pero su especificidad se ha probado insuficiente (44,90), factor que podría haber diluido la asociación esperada entre la edad de inicio de la EA y el nivel educativo.

En ese mismo orden de ideas, algunos de estos estudios presentaron una variabilidad limitada en su población y un muestreo probablemente no representativo, lo que pudo impactar en el poder estadístico de sus resultados.

Se observó también que el nivel educativo varía según el grado de desarrollo del país en el que se realizó cada estudio y que los pacientes de sexo femenino representaron un aproximado del 70% del total de las muestras de estos, lo que podía haber cambiado de alguna manera el efecto sobre la edad de aparición de la

EA dado por el menor acceso a la educación que históricamente han obtenido las mujeres (91).

Además, debe considerarse la falta de claridad que existe sobre el papel de la educación como indicador de la reserva cognitiva, o si es insuficiente por sí misma y debe ser complementada con otros factores como la ocupación y el nivel socioeconómico (92).

7.1. Fortalezas y limitaciones

Esta revisión es la primera en evaluar el efecto de la educación sobre la edad de inicio de la demencia por enfermedad de Alzheimer.

Se realizó una búsqueda amplia, no se delimitó por año de publicación ni idioma; se complementó con una búsqueda de literatura gris; fueron incluidos estudios de países de distintos continentes.

Es importante resaltar que el protocolo de la presente revisión se registró en PROSPERO (73) antes de realizar la búsqueda y extracción de datos, con el objetivo de identificar la existencia de un posible sesgo de notificación y asimismo evitar la formulación de una hipótesis basada en la evidencia disponible más que en la relevancia clínica (93); por otro lado, el sesgo de información por datos faltantes quiso minimizarse contactando a los autores de los estudios; y el sesgo de publicación intentó minimizarse mediante la búsqueda complementaria de literatura gris, no obstante, la medición de este sesgo no fue posible debido a la insuficiencia de la información disponible.

Las principales limitaciones de esta revisión están determinadas por la escasez de investigaciones centradas en los factores que modifican específicamente la edad de aparición de la EA en pacientes con Alzheimer esporádico. La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión fueron de tipo transversal y obtuvieron los datos

tanto del nivel educativo como de la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer, a partir de entrevistas con el cuidador o miembros de la familia de cada paciente, lo que podría introducir un sesgo de información.

Lo anterior probablemente también se deba a que no existe un método único estandarizado para medir de manera precisa el inicio de los síntomas de la demencia por enfermedad de Alzheimer, por tanto, los informes de esta variable se tornan subjetivos.

Por otro lado, la evaluación de las 9958 referencias resultantes de la búsqueda inicial fue distribuida entre los dos revisores (FC y ST) y no se realizó una revisión por duplicado de estas, lo que pudo restringir la identificación de estudios potencialmente elegibles; cabe señalar además que, dada la escasez de evidencia disponible, el riesgo de sesgo no se pudo establecer como criterio de exclusión; por tanto, estas se constituyen también como evidentes limitaciones de la presente revisión sistemática.

7.2. Recomendaciones para futuras investigaciones

Se requieren más estudios y de un mayor nivel de evidencia, para determinar si existe una relación real entre el nivel educativo y la edad de aparición de la demencia por enfermedad de Alzheimer.

Además, es importante realizar investigaciones exhaustivas que permitan hallar una manera más objetiva de medir la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer sin la posible introducción de un sesgo de memoria.

Para futuros estudios es recomendable la ampliación de los indicadores de reserva cognitiva, evaluando además la influencia que tienen otros factores como la ocupación y el nivel socioeconómico sobre la edad de aparición de la demencia por EA.

8. Conclusiones

- No hay consenso entre los autores ni evidencia suficiente que permita asegurar si hay o no una asociación entre el nivel educativo y la edad de aparición de la enfermedad de Alzheimer esporádica.
- No hay un método único estandarizado para medir de manera precisa el inicio de los síntomas de la demencia por enfermedad de Alzheimer lo que es una gran limitación para estudiar esta variable y que, por tanto, requiere investigación más profunda.
- Se demostró el gran vacío que existe en la investigación de este tema, lo que abre una puerta a realizar más y mejores estudios que contribuyan a esclarecer si la educación es un indicador suficiente por sí mismo de la reserva cognitiva y la manera en la que esta se encuentra relacionada con la EA y su edad de aparición.

Agradecimientos

A la Dra. Diana Carolina Buitrago García, por todo su apoyo, paciencia, colaboración y atención como asesora en el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Adriana Amaya Sarachaga por su valiosa asesoría en los temas clínicos.

A la Dra. Angela Fernanda Espinosa por su cariñoso aporte inicial.

A los Doctores Mauricio Arcos Burgos, Claudio Mastronardi y Claudia Silva por su trabajo y acompañamiento.

Referencias Bibliográficas

1. Arcos-Burgos M, Lopera F, Mastronardi C, Silva CT, Sepúlveda D. Modificaciones en la Edad de Inicio de la Enfermedad de Alzheimer debido a Variantes Genómicas. Bogotá; 2016.
2. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 1;77(1):43–51.
3. Lalli MA, Bettcher BM, Arcila ML, Garcia G, Guzman C, Madrigal L, et al. Whole-genome sequencing suggests a chemokine gene cluster that modifies age at onset in familial Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2015 Nov 1;20(11):1294–300.
4. World Health Organization. Demencia [Internet]. OMS. World Health Organization; 2017 [cited 2017 Nov 13]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
5. Weiner MF, Lipton AM. Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Primera Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2010. 557 p.
6. Prince M, Comas-Herrera MA, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou MM. World Alzheimer Report 2016: Improving healthcare for people living with dementia coverage. London; 2016.
7. Acosta Daisy, Brusco I, Fuentes P, Guerra M, Mena R, Nitrini R, et al. La enfermedad de Alzheimer, diagnóstico y tratamiento: una perspectiva latinoamericana. Primera Ed. Ciudad de Mexico: Editorial Medica Panamericana; 2012. 131 p.
8. Ministerio de Salud y Protección Social, Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud. Primer Informe Observatorio Nacional de Salud 2011 [Internet]. 2011 p. 191. Available from:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/informefinal.pdf>

9. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Resultados Censo Nacional de Población y Vivienda 2018 [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 14]. Available from: <https://www.dane.gov.co/files/censo2018/informacion-tecnica/cnpv-2018-presentacion-3ra-entrega.pdf>
10. Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE. Colombia Estadística 1993 -1997 [Internet]. Bogotá D.C.; 1997 [cited 2019 Jul 14]. Available from: <http://documentacion.ideam.gov.co/openbiblio/bvirtual/005630/ColombiaEstadistica1993-1997/ColombiaEstadistica1993-1997.pdf>
11. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Proyecciones Nacionales y Departamentales de Población. 2005-2020 [Internet]. 2010 [cited 2019 Jul 14]. Available from: https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/7Proyecciones_poblacion.pdf
12. OPS. Organización Panamericana de la salud. Crece la cantidad de personas con Alzheimer y otras demencias en las Américas [Internet]. [cited 2017 Nov 13]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11322:dementias-are-on-the-rise-in-the-americas&Itemid=41586&lang=es
13. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2007 Jul;3(3):186–91.
14. Vélez JI, Chandrasekharappa SC, Henao E, Martinez AF, Harper U, Jones M, et al. Pooling/bootstrap-based GWAS (pbGWAS) identifies new loci modifying the age of onset in PSEN1 p.Glu280Ala Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2013 May 19;18(5):568–75.

15. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016 Jul 30;388(10043):505–17.
16. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence [Internet]. Vol. 10, *The Lancet Neurology*. NIH Public Access; 2011 [cited 2020 Oct 2]. p. 819–28. Available from: [/pmc/articles/PMC3647614/?report=abstract](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21774798/)
17. Ngandu T, von Strauss E, Helkala E-L, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Education and dementia. *Neurology* [Internet]. 2007 Oct 2;69(14):1442 LP – 1450. Available from: <http://n.neurology.org/content/69/14/1442.abstract>
18. Doody RS, Pavlik V, Massman P, Rountree S, Darby E, Chan W. Predicting progression of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2010 Feb 23 [cited 2019 Jun 3];2(1):2. Available from: <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/alzrt25>
19. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Predictors of long-term cognitive outcome in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2011 Jul 20 [cited 2019 Jun 3];3(4):23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21774798>
20. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2019 Jul 9];12(4):459–509. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526016000856>
21. Fuster-Matanzo A, Llorens-Martín M, Hernández F, Avila J. Role of neuroinflammation in adult neurogenesis and Alzheimer disease: therapeutic approaches. *Mediators Inflamm*. 2013;1(1):1–9.
22. Profamilia y Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud - 2015 [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 29]. p. 430. Available from: <https://profamilia.org.co/investigaciones/ends/>
23. Karch CM, Cruchaga C, Goate AM. Alzheimer's Disease Genetics: From the

- Bench to the Clinic. *Neuron*. 2014 Jul 2;83(1):11–26.
24. Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science* (80-). 2002 Jul 19;297(5580):353–6.
 25. Hauser S, Josephson S. *Harrison's neurology in clinical medicine*. Second Edi. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. 307–310 p.
 26. Deterioro cognitivo leve - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2020 Aug 25]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/mild-cognitive-impairment/symptoms-causes/syc-20354578>
 27. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century. *Sci Transl Med*. 2011 Apr 6;3(77):77sr1-77sr1.
 28. Cacabelos R. Alzheimer's disease current therapy and future challenges (first part). *Rev Colomb Psiquiatr*. 2001;30(3):215–38.
 29. González Mas R. *Enfermedad de Alzheimer clínica, tratamiento y rehabilitación*. Primera Ed. Barcelona (España): Masson; 2003. 201 p.
 30. Gauthier S, Scheltens P, Cummings JL. *Enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados*. Primera Ed. Group T& F, editor. Barcelona (España): Ars Medica; 2006. 211 p.
 31. Cabrera A, Martínez R, Gutiérrez A, Hakim D, Pérez G. Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. Vol. 48, *Revista Cubana de Farmacia*. scielocu; 2014. p. 508–18.
 32. Kurz, Alexander; Pernecky R. Novel insights for the treatment of Alzheimer's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2011 Mar 30;35(2):373–9.
 33. Hernández-Lahoz C, López-Pousa S. *Alzheimer: guía práctica para conocer, comprender y convivir con la enfermedad*. Ediciones Nobel; 2016.

34. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Reports*. 2015 Apr;67(2):195–203.
35. Zhang B, Gaiteri C, Bodea L-G, Wang Z, McElwee J, Podtelezchnikov AA, et al. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease. *Cell* [Internet]. 2013 Apr 25 [cited 2018 May 23];153(3):707–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622250>
36. Heneka MT, Golenbock DT, Latz E. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Immunol* [Internet]. 2015 Feb 17 [cited 2018 May 23];16(3):229–36. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ni.3102>
37. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2018 May 23];16(6):358–72. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrn3880>
38. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 May 23];14(4):388–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792098>
39. Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76:27–50.
40. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*. 2014 Apr 15;88(4):640–51.
41. Calsolaro, Valeria; Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's Dement*. 2016 Jun 1;12(6):719–32.
42. Rojo L, Fernández J, Maccioni A, Jiménez J, Maccioni R. Neuroinflammation:

Implications for the Pathogenesis and Molecular Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Arch Med Res.* 2008;39(1):1–16.

43. Yang C, Xiao S. Are the revised diagnostic criteria for Alzheimer's disease useful in low- and middle-income countries? *Shanghai Arch Psychiatry* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Oct 7];27(2):119–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26120262/>
44. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria [Internet]. Vol. 6, *Lancet Neurology*. Elsevier; 2007 [cited 2020 Oct 6]. p. 734–46. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442207701783/fulltext>
45. Versión ICD-10: 2019 [Internet]. [cited 2020 Oct 7]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
46. Molin P, Rockwood K. Les nouveaux critères de la Maladie d'Alzheimer - Perspective gériatrique [Internet]. Vol. 19, *Canadian Geriatrics Journal*. Canadian Geriatrics Society; 2016 [cited 2020 Oct 7]. p. 66–82. Available from: </pmc/articles/PMC4922370/?report=abstract>
47. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease [Internet]. Vol. 14, *Alzheimer's and Dementia*. Elsevier Inc.; 2018 [cited 2020 Oct 7]. p. 535–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/>
48. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2019 Aug 13];11(3):332–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526015000588>
49. Barrera-López FJ, López-Beltrán EA, Baldivieso-Hurtado N, Maple-Alvarez IV, López-Moraila MA, Murillo-Bonilla LM. Diagnóstico Actual de la Enfermedad

- de Alzheimer. Rev Med Clínica [Internet]. 2018 May 31 [cited 2019 Aug 13];2(2):57–73. Available from: <https://www.medicinaclinica.org/index.php/rmc/article/view/58>
50. Barragán Martínez D, García Soldevilla MA, Parra Santiago A, Tejeiro Martínez J. Enfermedad de Alzheimer. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Aug 13];12(74):4338–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541219300538>
 51. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Evolución histórica Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría [Internet]. Vol. 5, Psicogeriatría. 2015 [cited 2019 Aug 13]. Available from: www.viguera.com/sepg
 52. García Closas R. Factores de riesgo y prevención de la enfermedad de Alzheimer. Glosa; 2011.
 53. Tang X, Varma VR, Miller MI, Carlson MC. Education is associated with sub-regions of the hippocampus and the amygdala vulnerable to neuropathologies of Alzheimer's disease. Brain Struct Funct [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 10];222(3):1469–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535407>
 54. Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, Polvikoski T, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? Brain [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2019 Jul 10];133(8):2210–6. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awq185>
 55. Pernecky R, Kempermann G, Korczyn AD, Matthews FE, Ikram MA, Scarmeas N, et al. Translational research on reserve against neurodegenerative disease: consensus report of the International Conference on Cognitive Reserve in the Dementias and the Alzheimer's Association Reserve, Resilience and Protective Factors Professional Interest Ar. BMC

- Med. 2019 Feb 27;17(1):47.
56. Rodríguez Álvarez M, Sánchez Rodríguez JL. Reserva cognitiva y demencia. *An Psicol* . 2004;20(2):175–86.
 57. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. 2018 Sep 14;0(0).
 58. Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 2011 Jun [cited 2019 Jul 10];8(4):354–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21222591>
 59. Barulli D, Stern Y. Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Jul 10];17(10):502–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018144>
 60. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Feb 11 [cited 2019 Aug 14];374(6):523–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504327>
 61. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetc R, et al. Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIManual for Evidence Synthesis* [Internet]. JBI; 2020 [cited 2020 Aug 25]. Available from: <https://synthesismanual.jbi.global/>
 62. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):210. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
 63. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIManual for Evidence Synthesis* [Internet]. JBI; 2020 [cited 2020 Oct 18]. Available from: <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL>

64. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain* [Internet]. 2014;137:1167–75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578544>
65. Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Commenges D, Sauvel C, et al. The paquid epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology* [Internet]. 1992 [cited 2020 Oct 30];11:14–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1603241/>
66. Miller JJ. The Inverse of the Freeman – Tukey Double Arcsine Transformation. *Am Stat* [Internet]. 1978 Nov [cited 2019 Aug 19];32(4):138–138. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00031305.1978.10479283>
67. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2019 Aug 19];67(11):974–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23963506>
68. Zelalem Firisa Negeri. BIVARIATE RANDOM EFFECTS META-ANALYSIS MODELS FOR DIAGNOSTIC TEST ACCURACY STUDIES USING ARCSINE-BASED TRANSFORMATIONS [Internet]. McMaster University; 2015 [cited 2019 Oct 7]. Available from: https://macsphere.mcmaster.ca/bitstream/11375/18264/2/Negeri_Zelalem_F_201509_MSc.pdf.pdf
69. Lipsey MW, Wilson DB. Practical meta-analysis. Practical meta-analysis. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc; 2001. ix, 247–ix, 247. (Applied social research methods series; vol 49.).
70. Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [Internet]. 5.1.0. Cochrane Collaboration. Chichester; 2011. 649 p. Available from: www.cochrane-handbook.org

71. Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med* [Internet]. 2001 Feb 28 [cited 2020 Sep 24];20(4):641–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/sim.698>
72. Pérez SP, Rodríguez MD. Practical considerations on detection of publication bias. Vol. 20, *Gaceta Sanitaria*. Ediciones Doyma, S.L.; 2006. p. 10–6.
73. PROSPERO [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
74. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 8430 de 1993. 1993 p. 1–19.
75. Congreso de la República de Colombia. Ley 23 de 1982 [Internet]. 1982 [cited 2017 Nov 13]. p. 1–57. Available from: <http://derechodeautor.gov.co/documents/10181/182597/23.pdf/a97b8750-8451-4529-ab87-bb82160dd226>
76. Duara R, Barker WW, Lopez-Alberola R, Loewenstein DA, Grau LB, Gilchrist D, et al. Alzheimer’s disease: interaction of apolipoprotein E genotype, family history of dementia, gender, education, ethnicity, and age of onset. *Neurology* [Internet]. 1996;46(6):1575–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8649551>
77. Ferreira de Oliveira F, Ferreira Bertolucci PH, Suchi Chen E, Cardoso Smith M. Assessment of risk factors for earlier onset of sporadic Alzheimer’s disease dementia. *Neurol India* [Internet]. 2014;62(6):625–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591674>
78. Moritz DJ, Petitti DB. Association of education with reported age of onset and severity of Alzheimer’s disease at presentation: implications for the use of clinical samples. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1993;137(4):456–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8460626>
79. Lupton MK, Stahl D, Archer N, Foy C, Poppe M, Lovestone S, et al. Education,

- occupation and retirement age effects on the age of onset of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2010;25(1):30–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19459177>
80. Bowler J V, Munoz DG, Merskey H, Hachinski V. Factors affecting the age of onset and rate of progression of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1998;65(2):184–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9703168>
81. Pai M-C, Hsiao S. Incipient symptoms of Alzheimer's disease and effect of education on the onset age: A study of 155 Taiwanese patients. *Acta Neurol Taiwan* [Internet]. 2002;11(2):66–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L34664296>
82. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: A systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jun 4 [cited 2020 Oct 4];7(6). Available from: [/pmc/articles/PMC3366926/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22611111/)
83. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology*. 2017 Jul 1;61:143–87.
84. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain* [Internet]. 1999;122:2309–19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10581224>
85. Roe CM, Xiong C, Grant E, Miller JP, Morris JC. Education and reported onset of symptoms among individuals with Alzheimer disease. *Arch Neurol* [Internet]. 2008;65(1):108–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195147>

86. Aguirre-Acevedo DC, Lopera F, Henao E, Tirado V, Muñoz C, Giraldo M, et al. Cognitive Decline in a Colombian Kindred With Autosomal Dominant Alzheimer Disease: A Retrospective Cohort Study. *JAMA Neurol* [Internet]. 2016;73(4):431–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26902171>
87. Hall CB, Derby C, LeValley A, Katz MJ, Verghese J, Lipton RB. Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology* [Internet]. 2007;69(17):1657–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954781>
88. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2020 Oct 7];14(1):643. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-14-643>
89. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of alzheimer’s disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group* under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer’s disease. *Neurology* [Internet]. 1984 [cited 2020 Oct 6];34(7):939–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6610841/>
90. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DMA, Neary D. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1999 [cited 2020 Oct 6];66(2):184–8. Available from: </pmc/articles/PMC1736233/?report=abstract>
91. La Organización de las Naciones Unidas para la Educación la C y la C-U. World Inequality Database on Education • World Inequality Database on Education [Internet]. [cited 2020 Oct 6]. Available from: [74](https://www.education-

</div>
<div data-bbox=)

inequalities.org/

92. Xu W, Yu JT, Tan MS, Tan L. Cognitive Reserve and Alzheimer's Disease [Internet]. Vol. 51, Molecular Neurobiology. Humana Press Inc.; 2014 [cited 2020 Oct 6]. p. 187–208. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-014-8720-y>
93. Drucker AM, Fleming P, Chan AW. Research Techniques Made Simple: Assessing Risk of Bias in Systematic Reviews. Vol. 136, Journal of Investigative Dermatology. Elsevier B.V.; 2016. p. e109–14.

Anexos

Anexo 1 Estrategia de búsqueda

(((((alzheimer's disease) OR alzheimer disease) OR "Alzheimer Disease"[Mesh]) OR alzheimer*)) AND (((education) OR educational level) OR "Educational Status"[Mesh]) OR Educational Status) OR "Education"[Mesh])) AND (((adult*) OR young adult*) OR "Adult"[Mesh])

Anexo 2 Descripción herramienta de evaluación crítica para estudios transversales analíticos – JBI (61)

Las respuestas posibles fueron adaptadas así: Si (Si), No (No), Poco claro (PC) y No aplica (NA).

1 - ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?

Los autores deben brindar información clara y detallada sobre los criterios de inclusión y exclusión definidos antes del inicio del reclutamiento de pacientes.

2 - ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?

La muestra del estudio debe ser descrita con suficiencia (datos sociodemográficos, ubicación, período de tiempo) para permitir a otros investigadores determinar si esta es comparable a su población de estudio.

3 - ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?

La validez del método de medición requerirá de la disponibilidad de un estándar con el que se pueda comparar la medida. La fiabilidad a su vez debe incluir procesos para verificar la repetibilidad de la medición de exposición.

4 - ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la condición?

Se debe validar si se incluyeron sujetos en el estudio en base a una definición o diagnóstico específicos.

5 - ¿Se identificaron factores de confusión?

Se define confusión cuando el efecto estimado de la exposición ha sido sesgado por alguna característica que diferencia los grupos de comparación además del factor de riesgo en estudio.

6 - ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?

Algunas de estas estrategias pueden estar definidas desde el diseño del estudio (estratificación o emparejamiento) o ser aplicadas también en el análisis de los datos para realizar allí el ajuste por los factores de confusión.

7 - ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?

Los desenlaces deben ser medidos de una manera objetiva en todos los casos y que no dependa del observador, también debe tenerse en cuenta si la medición de estos fue realizada por personal calificado o entrenado para tal fin.

8 - ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?

Se debe evaluar si los métodos estadísticos utilizados fueron los apropiados teniendo en cuenta el objetivo del estudio.

Anexo 3 Descripción herramienta de evaluación crítica para estudios de casos y controles – JBI (61)

Las respuestas posibles fueron adaptadas así: Si (Si), No (No), Poco claro (PC) y No aplica (NA).

1 - ¿Fueron los grupos comparables además de la presencia de enfermedad en los casos o la ausencia de enfermedad en los controles?

En general deben ser los controles comparables con los casos en un grupo de características para poder evitar un sesgo de selección.

2 - ¿Se emparejaron adecuadamente los casos y los controles?

Esta pregunta funciona como complemento de la anterior, la fuente de extracción de ambos grupos debe ser cuidadosamente examinada y descrita.

3 - ¿Se utilizaron los mismos criterios para la identificación de casos y controles?

Es trascendental que los controles cumplan con los mismos criterios de elegibilidad que los casos, a excepción del diagnóstico de la enfermedad o condición estudiada.

4 - ¿Se midió la exposición de manera estándar, válida y confiable?

5 - ¿Se midió la exposición de la misma manera para los casos y los controles?

La medición del factor de riesgo en estudio debería haberse medido bajo los mismos protocolos en los dos grupos.

6 - ¿Se identificaron factores de confusión?

7 - ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?

8 - ¿Se evaluaron los resultados de manera estándar, válida y confiable para casos y controles?

Los desenlaces deben ser medidos de igual manera para los grupos de comparación.

9 - ¿Fue el período de exposición de interés lo suficientemente largo como para ser significativo?

Es necesario verificar la suficiencia del periodo de exposición para permitir demostrar la asociación entre el factor de riesgo y el resultado en estudio.

10 - ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?

Anexo 4 Estudios excluidos

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
1	Lack of association between Alzheimer's disease and education, occupation, marital status, or living arrangement	Beard et al.	1992	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
2	A case-control study of AD in Japan	Kondo et al.	1994	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
3	Alzheimer's disease, 94	Chun et al.	1994	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
4	Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease	Stern et al.	1994	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
5	The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada	Mc Dowell et al.	1994	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
6	[Risk factors for dementia of the Alzheimer type]	Bidzan et al.	1995	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
7	Cognitive decline in Alzheimer's disease: a longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline	Teri et al.	1995	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
8	Geographically overlapping Alzheimer's disease registries: comparisons and implications	Barnhart et al.	1995	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
9	How does education affect cognitive function?	Albert, M S	1995	No diferenciación en el origen de la demencia
10	Increased Risk of mortality in Alzheimer's Disease Patients with More Advanced Educational and Occupational Attainment	Stern et al.	1995	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
11	Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study	Ott et al.	1995	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
12	The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study	Cobb et al.	1995	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
13	A prospective population study of psychosocial risk	Persson et al.	1996	No diferenciación en el origen de la demencia

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
14	[Risk factors in Alzheimer's dementia]	Aksari et al.	1996	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
15	Alzheimer's disease: risk and protection	Jorm, A	1997	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
16	Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons	Evans et al.	1997	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
17	Educational level and neuropsychological heterogeneity in dementia of the Alzheimer type	Caramelli et al.	1997	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
18	Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of a Greek population	Tsolaki et al.	1997	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
19	No protective effect of education in Alzheimer's disease: Findings from the CERAD database	Weiner et al.	1998	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
20	Prognostic factors in very old demented adults: a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm	Agüero et al.	1998	No diferenciación en el origen de la demencia
21	Risk factors and Alzheimer's disease: a comparative study of two communities	Hall et al.	1998	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
22	The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status	De Ronchi et al.	1998	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
23	A cross-ethnic analysis of risk factors for AD in white Hispanics and white non-Hispanics	Harwood et al.	1999	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
24	An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia	Del Ser et al.	1999	No diferenciación en el origen de la demencia
25	Rate of memory decline in AD is related to education and occupation	Stern et al.	1999	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
26	Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia	Launer et al.	1999	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
27	Early-life risk factors and the development of Alzheimer's disease	Moceri et al.	2000	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
28	Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group	Letenneur et al.	2000	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
29	Educational attainment and socioeconomic status of patients with autopsy-confirmed Alzheimer disease	Munoz et al.	2000	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
30	Psychosocial risk factors for Alzheimer's disease	He et al.	2000	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
31	Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population	Ganguli et al.	2000	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
32	[Education, brain reserve, and risk factors for dementia and Alzheimer disease]	Martínez et al.	2001	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
33	[Low education and high education in Alzheimer's disease-what is worse?]	Shats, V	2001	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
34	[Sex, education, and races as risk factors of Alzheimer's disease]	Shigeta et al.	2001	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
35	Education and the Risk of Alzheimer's Disease: Findings from the Study of Dementia in Swedish Twins	Gatz et al.	2001	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
36	Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada	Tyas et al.	2001	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
37	Dementia and Alzheimer Disease Incidence	Kukull et al.	2002	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
38	Genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease in Israeli Arabs	Bowirrat et al.	2002	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
39	Influence of cognitive reserve on neuropsychologic functioning in Alzheimer's disease type sporadic in subjects of Spanish nationality	Sanchez et al.	2002	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
40	Predictors of cognitive change from preclinical to clinical Alzheimer's disease	Jones et al.	2002	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
41	Prevention of brain aging and dementia	Ball et al.	2002	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
42	Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging	Lindsay et al.	2002	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
43	Cognitive reserve and lifestyle	Scarmeas et al.	2003	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
44	Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons	Bennett et al.	2003	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
45	Nongenetic factors as modifiers of the age of onset of familial Alzheimer's disease	Mejía et al.	2003	Enfermedad de Alzheimer familiar
46	A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline	Suh et al.	2004	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
47	Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease	Wilson et al.	2004	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
48	Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects	Tervo et al.	2004	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
49	Neuropsychological profile of Alzheimer's disease in women: moderate and moderately severe cognitive decline	Garre et al.	2004	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
50	Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease	Karp et al.	2004	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
51	[Risk factors for dementia and Alzheimer's disease- findings from a community-based cohort study in Stockholm, Sweden]	Qiu et al.	2005	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
52	[The incidence of dementia among elderly people in Xi'an, China]	Qu et al.	2005	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
53	Cognitive reserve: a SPECT study of 132 Alzheimer's disease patients with an education range of 0-19 years	Liao et al.	2005	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
54	Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population	Ravaglia et al.	2005	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
55	Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: The cognitive reserve hypothesis	Le Carret et al.	2005	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
56	Relationship between apolipoprotein E gene and the risk for onset of Alzheimer disease in aged adults in Urumqi	He et al.	2005	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
57	Within-occasion intraindividual variability and preclinical diagnostic status: is intraindividual variability an indicator of mild cognitive impairment?	Christensen et al.	2005	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
58	Cognitive reserve and Alzheimer disease	Stern, Y	2006	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
59	Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease	Scarmeas et al.	2006	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
60	Impact of Neuroprotection on Incidence of Alzheimer's Disease	De la Fuente, R	2006	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
61	Influence of premorbid IQ and education on progression of Alzheimer's disease	Pavlik et al.	2006	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
62	Education and Alzheimer disease without dementia	Roe et al.	2007	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
63	Education linked to lower dementia risk	Dinsdale, P	2007	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
64	Mapping the connections between education and dementia	McDowell et al.	2007	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
65	Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level	Bruandet et al.	2008	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
66	Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD	Garibotto et al.	2008	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
67	Education and Reported Onset of Symptoms among Individuals with Alzheimer's Disease	Roe et al.	2008	Tipo de estudio no observacional analítico

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
68	Education plays a different role in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's disease	Borroni et al.	2008	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
69	Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease	Koepsell et al.	2008	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
70	Risk factors for Alzheimer dementia in a community-based birth cohort at the age of 75 years	Fischer et al.	2008	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
71	Risk Factors for Dementia of Alzheimer Type and Aging-Associated Cognitive Decline in a Spanish Population Based Sample, and in Brains with Pathology Confirmed Alzheimer's Disease	Ampuero et al.	2008	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
72	Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease	Sando et al.	2008	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
73	Education, occupation, and dementia: the Bavarian school sisters' study	Bickel et al.	2009	No diferenciación en el origen de la demencia
74	Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors	Musicco et al.	2009	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
75	Rate of MMSE score change in Alzheimer's disease: influence of education and vascular risk factors	Roselli et al.	2009	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
76	Risk factors for dementia of the Alzheimer and vascular type	Krsteska, R	2009	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
77	Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease	Paradise et al.	2009	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
78	Effects of educational background on verbal fluency task performance in older adults with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment and MCI	Kawano et al.	2010	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
79	[A three-year follow-up study on the transfer of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease among the elderly in Taiyuan city]	Wang et al.	2011	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
80	Mild cognitive impairment in the 60s	Anstey et al.	2011	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
81	Vascular risk factors and progression in Alzheimer's disease	Sakurai et al.	2011	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
82	Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease	Sattler et al.	2012	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
83	Cognitive reserve modulates connectivity patterns of brain activity in aging. AMEG study in Mild Cognitive Impairment	Aurtenetxe et al.	2012	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
84	Education and occupation provide reserve in both ApoE e4 carrier and noncarrier patients with probable Alzheimer's disease	Garibotto et al.	2012	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
85	Factors associated with dementia among elderly people living in two cities in Central Africa: the EDAC multicenter study	Guerchet et al.	2012	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
86	High prevalence of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in Arabic villages in northern Israel: impact of gender and education	Afgin et al.	2012	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
87	Reproductive life events and Alzheimer's disease in Italian women: A retrospective study	Zucchella et al.	2012	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
88	Self-reported school performance and risk for Alzheimer's disease in older adults	Guh et al.	2012	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
89	[Relationship between educational level and dementia: social factor and age-related chronic disease]	Dartigues et al.	2013	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
90	Effects of education on the progression of early- versus late-stage MCI	Ye et al.	2013	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
91	How can elderly apolipoprotein E ϵ 4 carriers remain free from dementia?	Ferrari et al.	2013	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
92	Sociodemographic characteristics, clinical factors, and genetic polymorphisms associated with Alzheimer's disease	Bicalho et al.	2013	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
93	Early onset dementia in a hospital setting from Romania	Dumitru, M	2014	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
94	Educational attainment and hippocampal atrophy in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative cohort	Shpanskaya et al.	2014	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
95	Epidemiology and etiology of Alzheimer's disease	Hakimeh et al.	2014	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
96	Factor scores for brain reserve, Alzheimer and vascular pathology are independent risk factors for dementia in a population-based cohort study: The kame project	Borenstein et al.	2014	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
97	Memento: A national cohort on determinants and biomarkers of Alzheimer's disease and associated disorders	Chene et al.	2014	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
98	Modifiable Risk Factors for Alzheimer Disease and Subjective Memory Impairment across Age Groups	Chen et al.	2014	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
99	Risk factors for age at onset of dementia due to Alzheimer's disease in a sample of patients with low mean schooling from São Paulo, Brazil	De Oliveira et al.	2014	Realizado en la misma muestra que un estudio ya incluido
100	Vascular Risk Factors Aggravate the Progression of Alzheimer's Disease: A 3-Year Follow-Up Study of Chinese Population	Qiao et al.	2014	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
101	Younger age of dementia diagnosis in a Hispanic population in southern California	Fitten et al.	2014	No diferenciación en el origen de la demencia
102	A life-course study of cognitive reserve in dementia: Dementia incidence in inpatient registers and MMSE test scores in a clinical study in Sweden	Dekhlyar et al.	2015	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
103	Associations between years of education, A β deposition, and metabolism in cognitively normal older adults, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease: Evidence for reserve	Arenaza-Urquijo et al.	2015	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
104	Effect of Cognitive Reserve on Age-Related Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease	Almeida et al.	2015	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
105	Estimating the risk for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in an elderly Arab community	Inzelberg et al.	2015	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
106	Incidence of and risk factors for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Korean elderly	Bae et al.	2015	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
107	Low amyloid- β^2 deposition correlates with high education in cognitively normal older adults: a pilot study	Yasuno et al.	2015	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
108	Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease	Xu et al.	2015	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
109	Relationship of medial temporal lobe atrophy, APOE genotype, and cognitive reserve in preclinical Alzheimer's disease	Soldan et al.	2015	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
110	The impact of cognitive reserve on brain functional connectivity in Alzheimer's disease	Bozzali et al.	2015	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
111	Analysis of genetics and risk factors of Alzheimer's Disease	Panpalli et al.	2016	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
112	Cognitive Decline in a Colombian Kindred with Autosomal Dominant Alzheimer Disease: A Retrospective Cohort Study	Aguirre et al.	2016	Enfermedad de Alzheimer familiar
113	Demographic and clinical characteristics related to cognitive decline in Alzheimer disease in China: A multicenter survey from 2011 to 2014	Peng et al.	2016	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
114	Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies	Xu et al.	2016	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
115	Education and risk of incident dementia during the premotor and motor phases of essential tremor (NEDICES)	Benito et al.	2016	No diferenciación en el origen de la demencia
116	Effect of intellectual enrichment on AD biomarker trajectories: Longitudinal imaging study	Vemuri et al.	2016	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
117	Predictive factors for disease progression in patients with early-onset Alzheimer's disease	Yoon et al.	2016	Enfermedad de Alzheimer familiar
118	Alzheimer's disease patients with higher cognitive reserve present more efficient network topology	Weiler et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
119	APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: An analysis of four cohorts	Qian et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
120	Assessment of risk factors of the development of dementia of Alzheimer type	Salokhiddinov et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
121	Cognitive reserve and cortical thickness in preclinical Alzheimer's disease	Pettigrew et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
122	Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease	Soldan et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
123	Comparative Effects of Education and Bilingualism on the Onset of Mild Cognitive Impairment	Ramakrishnan et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
124	Effects of cognitive reserve depend on executive and semantic demands of the task	Darby et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
125	Exploring late-life risk factors of Alzheimer's disease and other age-related dementias in CPRD	Su et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
126	HELIAD study: Dementia prevalence in Greece	Sakka et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
127	High education accelerates cognitive decline in dementia: A brief report from the population - based NEDICES cohort	Contador et al.	2017	No diferenciación en el origen de la demencia
128	Identification of latent reserve risk factors for dementia in two large prospective studies: Confirmatory factor analysis	Borenstein et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
129	Illiteracy and dyslipidemia: Risk factors for Alzheimer's disease, but markers of better clinical evolution?	Frota et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
130	Predicting progression in predementia stages of Alzheimer's disease with a neuroimaging measure of cognitive reserve	Van-Loenhoud et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
131	Risk factors of transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and death: A cohort study	Xue et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
132	Tau pathology and cognitive reserve in Alzheimer's disease	Hoenig et al.	2017	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
133	Cognitive reserve and its role in cognitive decline	Cardinali et al.	2018	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
134	Education and the onset of cognitive pathology	Clouston et al.	2018	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
135	Education modulates the association between elevated brain amyloid and subsequent cognitive decline among cognitively normal older individuals	Wolf et al.	2018	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
136	Lifetime Risk Factors for Functional and Cognitive Outcomes in Patients with Alzheimer's Disease	De Oliveira et al.	2018	Realizado en la misma muestra que un estudio ya incluido
137	The association between hippocampal subfield volumes and education in cognitively normal older adults and amnesic mild cognitive impairment patients	Kang et al.	2018	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
138	The Progression of Dementia and Cognitive Decline in a Dutch 2-Year Cohort Study of People with Young-Onset Dementia	Gerritsen et al.	2018	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
139	A brief review of paradigm shifts in prevention	Hahn et al.	2019	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
140	Cognitive Resilience to Alzheimer's Disease Pathology in the Human Brain	Aiello et al.	2019	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
141	Continuing education for the prevention of mild cognitive impairment and Alzheimer's-type dementia: a systematic review and overview of systematic reviews	Matyas et al.	2019	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA

#	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	AÑO	RAZONES DE EXCLUSIÓN
142	Education Moderates the Relation Between APOE E4 and Memory in Nondemented Non-Hispanic Black Older Adults	Vonk et al.	2019	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
143	JART is a protective and independent measure of pathological change in Alzheimer's disease	Bamba et al.	2019	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
144	Modifiers of age-at-onset in frontotemporal dementia linked to chromosome 3 (FTD-3)	Roos et al.	2019	No diferenciación en el origen de la demencia
145	The first Romanian clinical study about neurocognitive reserve	Moglan et al.	2019	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA
146	The role of education in a vascular pathway to episodic memory: brain maintenance or cognitive reserve?	Zahodne et al.	2019	No diferenciación en el origen de la demencia
147	Understanding the effect of cognitive/brain reserve and depression on regional atrophy in early Alzheimer's disease	Capogna et al.	2019	No trata la modificación de la edad de inicio de la EA