Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016;51(**Supl 1**):34-43

ELSEVIER

Revista Española de Geriatría y Gerontología

www.elsevier.es/regg

PREVENCIÓN Y MANEJO DEL DETERIORO COGNITIVO

Pronóstico y proceso evolutivo del deterioro cognitivo. Medidas preventivas

Rosa López Mongil[a] y José Antonio López Trigo[b,*]

[a] *Centro Asistencial Dr. Villacián, Diputación de Valladolid, Valladolid, España*
[b] *Centro AFA, Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer, Ayuntamiento de Málaga, Málaga, España*

Palabras clave:
Deterioro cognitivo
Enfermedad de Alzheimer
Pronóstico
Evolución
Medidas preventivas

RESUMEN

El importante auge de las tasas de envejecimiento poblacional lleva consigo que procesos vinculados a la longevidad, como el caso de la demencia y el caso particular de la enfermedad de Alzheimer, adquieran características de procesos altamente prevalentes. El proceso evolutivo de esta enfermedad, contando desde fases preprodrómicas, se sitúa, al menos, en una duración de 20 años. La presencia de comorbilidades, especialmente las de origen vascular, puede precipitar y empeorar el curso de la enfermedad. Por otro lado, la reserva cognitiva, la ausencia o control de los factores comórbidos y los estilos de vida saludable pueden proteger o modificar, en el sentido de enlentecer, la progresión de la enfermedad. Conocer las fases de la EA y el impacto funcional que en cada una de ellas padece la persona enferma ayuda a establecer pronósticos promedios y, sobre todo, a establecer y prever planes de cuidados sobre la base de las necesidades de la persona.

© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognosis and progression of cognitive impairment. Preventive measures

Keywords:
Cognitive impairment
Alzheimer disease
Prognosis
Progression
Preventive measures

ABSTRACT

Because of the substantial increase in population ageing, age-related processes, such as dementia and Alzheimer disease (AD), are becoming highly prevalent. The course of this disease, including preprodromic phases, lasts at least 20 years. The presence of comorbidities, especially those of vascular origin, can trigger and aggravate disease progression. On the other hand, cognitive reserve, the absence or control of comorbid factors and healthy lifestyles can protect or modify —in the sense of slow down— disease progression. Knowledge of the phases of AD and their functional impact on affected individuals helps to identify the average prognosis and, in particular, to establish and predict care plans based on the individual's needs.

© 2016 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La demencia, la enfermedad de Alzheimer (EA) y el deterioro cognitivo asociado aparecen en múltiples ocasiones con presentaciones complejas que representan un desafío personal y emocional significativo para los cuidadores, los familiares y los propios individuos. La prevalencia de la demencia está aumentando en todo el mundo, en muchas sociedades en consonancia con el envejecimiento de la población; sin embargo, los tratamientos son generalmente ineficaces para frenar la progresión como desearíamos[1-3].

A nivel mundial se estima que hay 40 millones de personas que actualmente padecen demencia, y cada año hay cerca de 8 millones

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: joselopeztrigo@gmail.com (J.A. López Trigo).

0211-139X/$ - see front matter © 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

de nuevos casos diagnosticados. La demencia puede estar causada por muchas enfermedades diferentes. La mayoría, alrededor del 60 al 75%, tiene la EA[4] como origen, aunque la demencia vascular (DV), la demencia con cuerpos de Lewy e incluso la frontotemporal son formas comunes de demencia. En la presente revisión, cuando se evalúa el curso evolutivo y el pronóstico de la demencia nos referiremos a la EA debido a que esta representa el paradigma de la demencia, y es en estos pacientes donde se ha realizado la mayoría de los estudios. Además, podemos considerar extrapolables muchos de los aspectos a otras demencias.

El pasaje de la antigua concepción de EA, definida como una entidad clinicopatológica que se caracteriza por demencia progresiva (afectación de la memoria y otros dominios cognitivos, unido al deterioro funcional) y un sustrato anatomopatológico típico (placas amiloides, ovillos neurofibrilares, pérdida neuronal) identificado "post mortem"[5], a la nueva definición, que se conoce como entidad clinicobiológica con un fenotipo clínico típico (afectación de la memoria episódica) y una base biológica identificable "in vivo" mediante biomarcadores de amiloidosis cerebral (disminución de beta-amiloide de 42 aminoácidos en líquido cefalorraquídeo [LCR], depósitos amiloides cerebrales identificados por tomografía por emisión de positrones [PET] y neurodegeneración [elevación de tau total y fosforilada en LCR, hipometabolismo en córtex temporoparietal en PET con 18 fluorodesoxiglucosa, atrofia temporal medial en resonancia magnética [RM])[6], ha marcado un verdadero cambio paradigmático[7]. Los biomarcadores modernos que reflejan depósito cerebral de proteína Aβ y lesión neuronal permiten la definición de fases preclínicas de la demencia, que son importantes en el diagnóstico de deterioro cognitivo leve[8].

La denominada EA de inicio tardío (a partir de los 65 años) representa prácticamente el 90% de los casos de la enfermedad[9].

Puesto que muchas características de los criterios diagnósticos propuestos en 1984 por el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) y Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)[10] han cambiado en la última década, un grupo de trabajo establecido por el National Institute on Aging y la americana Alzheimer's Association ha revisado los criterios para el diagnóstico de la demencia, incluyendo la EA[11]. De acuerdo con estas nuevas directrices, los criterios clínicos básicos para todas las causas de la demencia incluyen:

1. Déficits de suficiente intensidad como para producir un deterioro en las actividades de la vida diaria (AVD) del paciente o en su vida profesional.
2. Representan una disminución de los niveles previos de funcionamiento y rendimiento.
3. La falta de explicación por el delirium o trastorno psiquiátrico mayor.
4. La presencia de deterioro cognitivo (combinación de la historia clínica del paciente y un informador, además de requerir una evaluación cognitiva objetiva con examen del estado mental o pruebas neuropsicológicas).
5. El deterioro cognitivo o de comportamiento implica un mínimo de 2 de los siguientes dominios:

   - Deterioro de la memoria o dificultad para aprender y recordar información nueva, u olvidar lo previamente aprendido (los síntomas incluyen preguntas repetitivas o conversaciones, extraviar objetos personales, olvido de eventos o citas, perderse en una ruta familiar). Este criterio no se incluye en las definiciones de deterioro cognitivo de DSM IV, CIE 10 ni en la de deterioro cognitivo leve sin demencia, sino tan solo en la de deterioro cognitivo leve de tipo amnésico[8].
   - Deterioro del razonamiento y manejo de tareas complejas o trastornos de la función ejecutiva. Los síntomas incluyen: afectación de la capacidad para pensar, dificultad para tomar decisiones o para resolver problemas, incapacidad para planificar actividades complejas o secuenciales, falta de comprensión de los riesgos e incapacidad para manejar asuntos económicos.
   - Deterioro de las capacidades visuoespaciales. Los síntomas incluyen: incapacidad de reconocer caras u objetos comunes o para encontrar objetos a la vista, a pesar de una buena agudeza visual, incapacidad para ejecutar actividades motoras, actos como peinarse, limpiarse los dientes o vestirse pueden estar claramente alterados en su ejecución.
   - Deterioro del lenguaje (hablar, leer, escribir). Entre los síntomas: dificultad para recordar palabras comunes al hablar o nombres de personas, vacilaciones, errores del habla, al deletrear, errores de ortografía y escritura.
   - Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento. Los síntomas incluyen: fluctuaciones del estado de ánimo, confusión, agitación, deterioro de la motivación y la iniciativa, apatía, aislamiento social, disminución del interés en participar en actividades, pérdida de empatía, comportamientos compulsivos, obsesivos o comportamientos socialmente inaceptables.

La diferencia fundamental entre el deterioro cognitivo leve y la demencia consiste en que esta presenta un deterioro significativo de las actividades de la vida cotidiana y afecta al menos a 2 dominios cognitivos (función ejecutiva, atención, habilidades visuoespaciales, lenguaje, etc.). Esto requiere un juicio clínico individual sobre la base de la información proporcionada por el paciente y un informador fiable[8].

Proceso evolutivo

El espectro de la EA incluiría fases asintomáticas, de hasta 20 años de duración (estadio 1: amiloidosis cerebral; estadio 2: amiloidosis más disfunción sináptica o neurodegeneración; estadio 3: amiloidosis más neurodegeneración más deterioro cognitivo sutil), seguidas por las fases sintomáticas (deterioro cognitivo leve o EA prodrómica y demencia por EA)[7,12]. La supervivencia de los pacientes puede ser desde 4-5 años después del diagnóstico hasta casi 15 años, dependiendo de que reciban los cuidados apropiados; las personas pueden sobrevivir durante años.

La presencia de comorbilidad, así como determinadas medicaciones, influye negativamente. La escasa relación entre amiloidosis cerebral y expresión clínica de demencia en personas mayores[13] haría pensar que la amiloidosis cerebral es una condición necesaria, pero no suficiente, para la expresión clínica de la demencia en las personas más mayores[12]. La reserva neurocognitiva y la enfermedad vasculocerebral, en la línea de lo que ya avanzaban estudios de correlación clinicopatológicos clásicos[14], junto a procesos neurodegenerativos de diversa índole, tendrían un papel relevante en la aparición de los síntomas de demencia en los sujetos más mayores con amiloidosis cerebral[15]. La comorbilidad vascular posibilitaría estrategias de intervención dirigidas a retrasar el inicio de la fase demencial de la EA tardía[16].

La descripción del proceso evolutivo de la EA es el de una enfermedad que se inicia de manera insidiosa y evoluciona de forma lenta y progresiva, aunque no todas las personas que la sufren evolucionan de la misma manera, existiendo una enorme variabilidad clínica, ni todas llegarán hasta la última fase del mismo modo. Se ha descrito que al principio y al final de la evolución puede existir un curso en meseta, pero cuando la afectación es de leve a moderada, la pérdida cognitiva anual frecuentemente es más rápida[17]. Aunque la variabilidad individual es la norma, se han reportado como evolución natural de la enfermedad pérdidas anuales de entre 1,8 y 4,2 puntos por año en el Mini-Mental State Examination (MMSE) en el curso evolutivo según los pacientes[18]. También existen datos que relacionan el efecto

de recibir o no tratamiento específico para la demencia con la evolución de esta. En los casos que no reciben tratamiento específico, la pérdida anual en el MMSE puede ser mayor. Esta escala nos sirve para monitorizar la progresión de la enfermedad[17].

Fases sintomáticas

El deterioro cognitivo leve es una condición común entre los ancianos. Comprende la preocupación subjetiva sobre el cambio cognitivo, deterioro objetivo en uno o más dominios cognitivos y mantenimiento de la independencia en las capacidades funcionales (en contraste con la demencia).

Es a menudo una etapa transitoria, que progresa hacia la demencia en el 10-20% en 1 año[7].

En la demencia, y en concreto en la EA, la evolución clínica es diferente, es un síndrome clínico adquirido, crónico, progresivo y esta condición complica otras condiciones comórbidas[17]. Por lo general conlleva dependencia completa, tanto en relación con la función física como con la psíquica, ocasionando la muerte en un plazo variable de tiempo, dependiendo de la etiología, por lo que representa una carga importante de sufrimiento para el paciente, la familia y la sociedad.

La mayoría de los pacientes con EA se volverán totalmente dependientes de otros, a menos que mueran antes por otras causas. No es fácil situar a un paciente determinado en un estadio concreto de la enfermedad, ya que no solo debemos contemplar sus puntuaciones en los tests cognitivos.

Escalas de medición de la progresión de la demencia

Es importante monitorizar la progresión de la enfermedad, así como informar de las fases evolutivas a las personas que conviven con el paciente. Existen escalas de medición que nos pueden ayudar a identificar y ubicar al paciente con demencia en un estadio evolutivo determinado, y así valorar la necesidad de tratamiento, propiciar los recursos sociosanitarios que se precisen según la fase evolutiva, evaluar la efectividad de la terapia aplicada y establecer un pronóstico. Las escalas también nos ayudan a determinar qué pacientes se encuentran en la fase terminal de la enfermedad.

La progresión de los cambios y de la capacidad funcional en la demencia se puede medir mediante diversas escalas globales de estadio[19].

Clinical Dementia Rating. Una de las escalas de evaluación más usadas para determinar el estado de gravedad es la Clinical Dementia Rating[20,21], propuesta por la Universidad de Washington (tabla 1), ampliamente generalizada y utilizada para evaluar la gravedad de la EA. Deriva de una entrevista semiestructurada con el paciente y un informante y califica 6 categorías conductuales y cognoscitivas: memoria, orientación, juicio y solución de problemas, actividades sociales, comportamiento en el hogar y cuidado personal. Las puntuaciones de 0,5, 1, 2 y 3 significan demencia cuestionable, leve, moderada y grave, respectivamente[22].

Escala Global de Deterioro: General Deterioration Scale y Functional Assessment Staging. La EA suele presentar estadios clínicos fácilmente identificables, que existen en forma de un continuum en el proceso normal de envejecimiento, pero conviene destacar que la demencia no es una parte del envejecimiento normal[23].

Los estadios clínicos pueden describirse como impactos clínicos. Uno de estos impactos clínicos, el funcionalismo/autonomía, es particularmente útil para describir la progresión de la EA. Sin embargo, en personas mayores, muchos procesos pueden interferir deteriorando la capacidad funcional independientemente de la EA. Se puede proporcionar un mapa clínico del progreso de la EA cuando se combinan cambios globales y cambios funcionales concomitantes[23]. Las alteraciones del comportamiento y los cambios de carácter de la EA son mucho más variados que los aspectos cognitivos y funcionales ligados a la progresión de la enfermedad.

Una de las escalas globalmente más empleadas en la EA es la General Deterioration Scale (GDS)[23] (tabla 2) y su complementaria, la Functional Assessment Staging (FAST)[24] (tabla 3), ambas diseñadas por Barry Reisberg. La escala FAST se creó con el objetivo de conocer mejor el nivel funcional del paciente en correlación con la GDS. En estas escalas se evalúa no solo el deterioro cognitivo, sino también la conducta y el nivel funcional del paciente; además son escalas ampliamente difundidas y usadas, tanto en la práctica clínica diaria como en ensayos clínicos.

Globalmente se identifican 7 estadios mayores, que van desde la normalidad hasta la EA más grave, con varios grados de deterioro cognitivo: 1, normalidad; 2, falta de memoria normal para la edad; 3, deterioro cognitivo leve; 4, EA leve; 5, EA moderada; 6, estadios moderado-severo, y 7, estadio grave (tabla 2).

Escala de estadificación de la evaluación funcional (Functional Assessment Staging (FAST). Como ya se ha indicado, la escala FAST[24] se desarrolla para determinar con más precisión los estadios más avanzados de la enfermedad. Considera 7 fases o estadios, al igual que la GDS, pero los estadios 6 y 7 tienen 5 y 6 subestadios, respectivamente, lo que hace un total de 16 estadios y subestadios. Muy útil, entre otras cosas, para la valoración correcta de las fases avanzadas de la demencia, donde las otras escalas mencionadas tienen un efecto suelo que hace difícil evaluar los cambios a partir de cierto deterioro. En definitiva, esta escala de evaluación nos permite monitorizar los cambios funcionales de los pacientes con Alzheimer durante el curso completo de la enfermedad, incluidos los más avanzados.

La descripción de los estadios y subestadios clínicos globales y funcionales en esta escala incluye:

1. Normalidad: personas mentalmente sanas de cualquier edad.
2. Falta de memoria normal para la edad: molestias subjetivas de dificultades cognitivas y/o funcionales. Estos síntomas no los pueden advertir las personas cercanas.
3. Deterioro cognitivo leve: déficits sutiles advertidos por las personas que se relacionan estrechamente. Muchas personas con estos síntomas empiezan a manifestar ansiedad. Se pueden manifestar síntomas claros de demencia en un intervalo de aproximadamente 2 a 4 años. La duración real de este estadio es probablemente de 7 años.
4. EA leve: se comprometen las actividades instrumentales de la vida diaria. El estado de ánimo dominante se denomina “aplanamiento del afecto y abandono”. El paciente está temeroso de revelar sus déficits. El paciente renuncia a participar en actividades tales como las conversaciones. Este estadio tiene una duración media de aproximadamente 2 años.
5. EA moderada: funcionalmente, las personas tienen dificultades incipientes con las actividades básicas de la vida diaria. El déficit característico es la perdida de la capacidad para elegir su ropa sin ayuda. Es característico que algunos de los aspectos importantes de la vida actual se recuerden y otros no. Los pacientes ya no pueden valerse por sí mismos. Este estadio dura un promedio de 1,5 años.
6. EA moderada-severa: funcionalmente se identifican 5 subestadios sucesivos. Inicialmente, en el estadio 6a los pacientes empiezan a requerir ayuda para vestirse adecuadamente. A menos que les supervisen, los pacientes pueden ponerse la ropa al revés o tener dificultad para poner el brazo en la manga correcta. Un poco más tarde pierden la capacidad de bañarse de forma independiente (6b), con la dificultad para ajustar la temperatura del agua del baño, aunque luego se pueden bañar de forma independiente. Aparecen déficits en la higiene tales como no cepillarse los dientes adecuadamente. 6c: pérdida de la capacidad para comportarse correctamente en el lavabo o aseo. Pueden tirar el papel higiénico a un sitio equivocado. Ol-

Tabla 1
Escala Clinical Dementia Rating (CDR)

	Individuo normal (CDR 0)	Demencia posible (CDR 0,5)	Demencia ligera (CDR 1)	Demencia moderada (CDR 2)	Demencia grave (CDR 3)
Memoria	Sin pérdida de memoria ni olvidos leves	Trastornos leves de memoria. Evocación parcial de los recuerdos; "olvidos benignos"	Pérdida moderada de la memoria, sobre todo para los recuerdos recientes, con repercusión de la vida diaria	Pérdida grave de la memoria. Solo se conserva material fuertemente consolidado. Los recuerdos recientes se olvidan rápidamente	Pérdida grave de la memoria. Solo se conservan recuerdos fragmentados
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado, aunque con ligeras dificultades para la orientación temporal	Algunas dificultades de orientación en el tiempo; orientación con respecto al lugar del examen; puede haber desorientación geográfica con respecto a otros lugares	Normalmente desorientado en el tiempo y, a menudo, en el espacio	Solo orientado en relación con las personas
Juicio, resolución de problemas	Resuelve correctamente los problemas; juicio adecuado en relación con la capacidad que disfrutaba en el pasado	Ligera alteración en la capacidad de resolución de problemas, semejanzas y diferencias	Dificultad moderada para comprender problemas complejos; juicio social normalmente conservado	Alteración grave en la comprensión de problemas, semejanzas y diferencias. La valoración social está normalmente alterada	Incapaz de razonar o resolver problemas
Actividades sociales	Nivel de autonomía mantenido en el trabajo, negocios, compras y actividades sociales	Si existe alteración, esta es leve	No puede realizar independientemente estas actividades, aunque todavía participe en algunas. Puede parecer normal ante una observación superficial	Incapaz de autonomía fuera de su domicilio	Incapaz de autonomía fuera de su domicilio
Actividades domésticas y pasatiempos	Se mantiene bien la vida en casa, los pasatiempos y las actividades intelectuales	Estas actividades se mantienen; solo están ligeramente disminuidas	Las actividades domésticas se hallan levemente disminuidas, pero de forma evidente. Los trabajos difíciles y los pasatiempos complicados son abandonados	Preservada la capacidad para trabajos sencillos; los centros de interés son muy limitados y la actividad poco sostenida	Únicamente actividad funcional en su propia habitación
Cuidados personales	Autonomía completa	Autonomía completa	Necesita estímulos esporádicamente	Necesita ayuda para vestirse, lavarse y mantener el aseo personal	Necesita mucha ayuda en sus cuidados personales; a menudo hay incontinencia

Tomada de referencia 22.

vidan cómo hacer funcionar el inodoro adecuadamente. 6d: aparece la incontinencia de orina, que puede prevenirse totalmente en muchos casos, yendo frecuentemente al baño. 6e: incontinencia fecal. La duración media del estadio sexto es de 2,5 años[25,26].

7. EA grave: la persona afectada por la EA entra en una fase grave cuando empieza a olvidar el nombre de su cónyuge y depende totalmente de su cuidador, aunque es capaz de distinguir entre las personas de la familia y las que no lo son. En ciertas ocasiones puede presentar conductas delirantes, tales como acusar de impostor a su cónyuge o hablar con personas imaginarias o con el espejo o incluso desarrollar actitudes obsesivas. En la última etapa, el enfermo requiere asistencia para su alimentación y se llega a un punto en el que se pierde toda la capacidad verbal[17].

Enfermedad de Alzheimer grave

En esta fase, la EA requiere asistencia continua en las AVD para la supervivencia. Se identifican, en la escala FAST, 6 subestadios consecutivos durante el curso del estado final séptimo.

El paciente en esta fase empieza a manifestar un deterioro evidente para articular el habla, haciéndose frecuentes el tartamudeo y/o los neologismos. En la primera fase del estadio 7, 7a, aparece la dificultad para hablar y si se intenta mantener una entrevista con numerosas preguntas tan solo se consiguen aproximadamente media docena de palabras inteligibles. El estadio 7a tiene una duración media de 1 año.

A medida que progresa la enfermedad, el habla se limita aún más, como mucho a una sola palabra inteligible (estadio 7b). El estadio tiene una duración media de, aproximadamente, 1,5 años.

Una vez que se ha perdido el habla, la capacidad de caminar de forma independiente (sin ayuda) se pierde invariablemente (estadio 7c). Sin embargo, esta capacidad se compromete rápidamente al final del estadio 6 y en la primera fase del estadio 7 (7a), a causa de múltiples factores, tanto clínicos (discapacidades concomitantes, efectos de los fármacos) como relacionados con el cuidado. Por el contrario, un espléndido cuidado en la etapa precoz del estadio séptimo y particularmente en el estadio 7b, puede posponer la pérdida de la capacidad de caminar durante años. En los pacientes que permanecen vivos, el estadio 7c dura aproximadamente 1 año.

Tras el estadio 7c, los pacientes pierden la capacidad de mantener la postura sentados (estadio 7d). En este punto de la evolución de la EA, los pacientes se caen cuando están sentados si la silla no tiene reposabrazos que mantenga al paciente erecto. Este subestadio 7d dura aproximadamente 1 año.

Tabla 2
Escala de Deterioro Global (Global Deterioration Scale, GDS)

Estadio 1. Normal MMSE: 30	Ausencia de quejas subjetivas y de trastornos evidentes de memoria
Estadio 2. Déficit cognitivo muy leve MMSE: 25-30	El paciente se queja de pérdidas de memoria, olvidos de dónde deja las cosas o algunos nombres
	Sin déficits objetivos de memoria en una entrevista clínica
	No hay déficit en el trabajo ni en la actividad social. Preocupación apropiada por estos síntomas
Estadio 3. Deterioro cognitivo leve MMSE: 20-27	Aparece un claro déficit. Puede haber un déficit importante de concentración, defecto en recordar nombres de personas evidente para los familiares
	Hay déficit en las tareas complejas del trabajo y situaciones sociales
	Olvida la ubicación de objetos de valor
	Puede leer un párrafo de un libro y retiene una relativa pequeña parte de este. El paciente puede perderse cuando viaja o en sitios no familiares
	Trata de disimular y negar los síntomas, lo que genera cierta ansiedad
Estadio 4. EA leve MMSE 16-23	El déficit es manifiesto en muchas áreas. Déficit claro de concentración, que puede manifestarse si pedimos que haga sustracciones hacia atrás
	No recuerda acontecimientos recientes de su propia vida ni del mundo que le rodea
	La capacidad de viajar solo y de manejar su pensión está muy afectada
	No puede realizar tareas complejas con exactitud y eficacia
	No hay déficit en manejarse por espacios y lugares familiares
	La negación sigue siendo el mecanismo de defensa más importante ante los déficits evidentes
	Conserva el reconocimiento de caras y personas familiares
Estadio 5. EA moderada MMSE: 10-19	En esta fase, el paciente no puede sobrevivir sin asistencia
	Necesita ayuda en determinadas actividades básicas de la vida diaria (dificultades en elegir la ropa adecuada y vestirse correctamente)
	Suele ser autónomo para la higiene (usar el váter) y comer
	En la entrevista, el paciente es incapaz de relatar episodios recientes de su vida, como decir dónde vive, cuál es su teléfono o el nombre de sus nietos
	Desorientado en tiempo y espacio
	Personas con un nivel educativo alto pueden tener dificultades en contar hacia atrás desde 40 de 4 en 4, o desde 20 de 2 en 2
	Conoce su propio nombre y el de los familiares más cercanos
Estadio 6. EA moderada-severa MMSE: 0-12	Necesita ayuda constante
	Suele olvidar el nombre de familiares cercanos o de la persona de quien depende
	No recuerda ningún aspecto reciente de su vida y del pasado recuerda muy pocas cosas
	Desorientación temporal y espacial total
	Tiene dificultad para contar de 10 en 10 en orden directo o inverso
	Suele necesitar ayuda para la mayoría de las actividades básicas y suele ser incontinente
	Suele tener alterado el ritmo sueño-vigilia
	Recuerda su propio nombre y es capaz de distinguir las personas que le son familiares de las que le son extrañas
	Presenta cambios en la personalidad
	Los síntomas conductuales suelen estar presentes: ideas delirantes, síntomas obsesivos, ansiedad, agitación o abulia
Estadio 7. EA severa-grave MMSE: 0	Ha perdido todas las habilidades verbales, frecuentemente no habla, solo emite ruidos, gritos o gruñidos
	Es incontinente y requiere ayuda para comer y usar el váter
	Pierde la capacidad psicomotora, no puede caminar
	Suelen estar presentes signos y síntomas neurológicos focales y corticales

EA: enfermedad de Alzheimer; MMSE: Minimental State Examination.
Tomada de referencia 23.

Tabla 3
Escala de estadificación de la valoración funcional (Functional Assessment Staging, FAST)

1. Sin dificultad funcional objetiva ni subjetiva
2. Quejas de olvidar dónde coloca las cosas; quejas subjetivas de dificultad en el trabajo
3. Déficit en tareas ocupacionales y sociales complejas, evidente para sus compañeros y amigos; dificultad para viajar a lugares nuevos. Menos capacidad de organización
4. Dificultad para realizar tareas complejas: planificar una comida o cena para invitados, manejo de aspectos económicos personales (olvidarse de pagar), dificultad para hacer compras, etc.
5. Requiere ayuda para la elección de la ropa adecuada para el tiempo y la ocasión. Puede vestir la misma prenda durante mucho tiempo, a no ser que sea supervisado
6.
6a. Colocación incorrecta de las prendas de vestir (se coloca el pijama encima de la ropa de calle, se cambia los zapatos de pies, etc.). Ocasionalmente o con más frecuencia en las últimas semanas
6b. Incapaz de bañarse correctamente; no controla la temperatura del agua. Ocasionalmente o con más frecuencia en las últimas semanas.
6c. Incapacidad para manejar la mecánica de usar el váter (olvida tirar de la cisterna, no se higieniza correctamente o no descarta correctamente el papel higiénico). Ocasionalmente o con más frecuencia en las últimas semanas
6d. Incontinencia urinaria. Ocasionalmente o con más frecuencia en las últimas semanas
6e. Incontinencia fecal. Ocasionalmente o con más frecuencia en las últimas semanas
7.
7a. Capacidad de lenguaje limitada a alrededor de media docena de palabras inteligibles diferentes o menos en el curso de un día promedio o en el curso de una entrevista intensiva
7b. Lenguaje limitado a una palabra inteligible en un día promedio o durante una entrevista intensiva (el individuo puede repetir la palabra una y otra vez)
7c. Pérdida de la capacidad para caminar. No puede caminar sin ayuda de una persona
7d. No puede sentarse sin ayuda (se cae si la silla no tiene apoyos laterales)
7e. Pierde la capacidad de sonreír
7f. Pierde la capacidad de sostener la cabeza

Los pacientes que sobreviven evolucionan perdiendo la capacidad de sonreír (estadio 7e). En este subestadio solo se observan muecas en los movimientos faciales. Se conoce que este subestadio dura aproximadamente 1,5 años.

En los supervivientes va seguido del estadio 7f, en el que los pacientes pierden finalmente la capacidad independiente de sostener la cabeza o mantener la cabeza erguida. Con el cuidado adecuado y soporte vital, los pacientes pueden sobrevivir en este estadio final durante años[25,26].

Es importante llamar la atención sobre el infradiagnóstico, en la fase severa o avanzada de la demencia, de síndromes y enfermedades por falta de reconocimiento del paciente o de comunicación verbal (dolor, epilepsia, delirium, sintomatología neuropsiquiátrica)[27].

Con la llegada del estadio séptimo de la EA, ciertos cambios físicos y neurológicos se vuelven más evidentes. Uno de los síntomas avanzados de la demencia de Alzheimer es la dificultad de movimientos, y así aparece la rigidez física. Se evidencia al explorar la movilidad pasiva de las articulaciones mayores como el codo. En muchos pacientes esta rigidez parece preceder a la aparición de deformidades físicas manifiestas en forma de contracturas, deformidades irreversibles que impiden la movilidad pasiva o activa de las articulaciones. En la fase precoz del estadio 7 (7a y 7b), aproximadamente el 40% de los pacientes muestran estas deformidades. En las fases tardías de este estadio (7e y 7f), casi todos muestran contracturas en varias extremidades y articulaciones[25].

En estas fases finales de la EA aparecen cambios en los reflejos neurológicos, destacando la aparición de reflejos infantiles, primitivos o del desarrollo, que están presentes en el niño, pero que desaparecen cuando empieza a andar, como el de prensión o succión. El paciente con EA muere normalmente en el curso del estadio 7. Como promedio, el fallecimiento se produce cuando el paciente pierde la capacidad de caminar y de sentarse independientemente (estadios 7c y 7d). La causa inmediata de muerte más frecuente es la neumonía por aspiración, directamente relacionada con otro de los síntomas prominentes en esta fase, como es la disfagia. Otra causa frecuente son las infecciones respiratorias y/o urinarias y/o úlceras de presión, aunque son vulnerables a todas las causas de mortalidad de las personas mayores, incluyendo el ictus o accidente cerebrovascular, la enfermedad cardíaca o el cáncer[25].

Cuando nos referimos a cuidar, entendemos que no consiste solo en atender, asistir u ocuparse; cuidar significa también proteger a la persona dependiente, querer conservar sus gustos y aficiones, además de sus funciones; cuidar equivale a respetar y preservar sus deseos y voluntades, esmerarse en la atención, interesarse y dedicarse[28]. Y es que los deseos de las personas con demencia deben tenerse en cuenta en la planificación de su tratamiento y cuidado.

Se trata, pues, de una alianza equilibrada entre saberes científicos rigurosos y atenciones caracterizadas por la cercanía, sintonía y empatía afectivas en el cumplimiento de un deber profesional asentado en sólidos principios éticos. Este es el enfoque clásico de la geriatría, no exclusivamente orientado desde el paradigma de la EA y sí atendiendo a las personas según su perfil de necesidades asociadas a sus principales patologías.

Un planteamiento similar se ha propuesto desde los modelos de atención integral centrada en la persona (AICP) con demencia, aunque un grupo de especial interés en este modelo orientado desde la AICP son las personas con una demencia grave[29], en el que se pone de relieve la importancia de que estas sigan siendo reconocidas desde su cualidad de "personas" y cómo esta consideración —existente o inexistente— influye en la definición del buen cuidado.

Las personas con EA en la fase avanzada de la enfermedad, debido a su progresivo o irreversible deterioro, tienden a ser percibidas por quienes las cuidan como sujetos carentes de personalidad. Desde esta percepción, el cuidado se tiende a identificar con la atención exclusiva de las necesidades físicas (alimentación, seguridad, higiene, hidratación, control del dolor, etc.), ignorando las necesidades psicosociales, lo que puede conducir a la cosificación y despersonalización de la atención. Si por el contrario se tiene en cuenta que las personas con demencia grave mantienen, en parte, su personalidad, conociéndose que es posible que puedan comunicarse de manera no verbal, el concepto de buena atención incluye, además de las necesidades físicas, objetivos como mantener la comunicación y procurar un entorno adecuado que va más allá de la mera realización de un conjunto de tareas asistenciales[29]. Se muestra que personas que son atendidas en entornos positivos, donde se les sigue otorgando la consideración de personas, tienden a mantener comportamientos más competentes e incluso llegan a exhibir momentos de "lucidez". En estos momentos finales pueden tener una mayor comprensión de lo que son capaces de expresar.

Demencia en fase terminal

La demencia avanzada ha sido relativamente poco reconocida como una enfermedad terminal[30-32].

El último año de vida de las personas con demencia avanzada difiere del de las personas con otras causas comunes de muerte, ya que se caracteriza por una trayectoria prolongada de discapacidad grave[32,33]. Actualmente, la muerte debida a la demencia avanzada es una de las causas más frecuentes de fallecimiento en los pacientes ancianos[34].

En la demencia, la predicción de mortalidad a los 6 meses es complicada, ya que pacientes con demencia muy avanzada pueden vivir durante largos períodos con cuidados mientras no aparezcan complicaciones letales; de hecho, la muerte frecuentemente acontece como resultado de la comorbilidad[35]. Lo que conocemos es que la demencia es una condición terminal que ocasiona la muerte.

En el año 1996, la NHO (National Hospice Organization) publicó unas guías médicas para determinar el pronóstico en pacientes con enfermedades no oncológicas, para ayudar a intentar identificar a los pacientes en fase terminal con pronóstico reducido (inferior a 6 meses)[36]. Además de las específicas para la demencia, es básico que se cumplan las recomendaciones generales. Así, el paciente y/o la familia deben estar informados del pronóstico y también debe existir un consenso en que los objetivos del tratamiento van a ir destinados a paliar los síntomas y no a la curación de la enfermedad. Además deben cumplirse 2 premisas: que la progresión de la enfermedad esté bien documentada y que exista desnutrición (ya sea en forma de pérdida de peso y/o con cifras de albúmina baja).

En estas guías, el término demencia se refiere a deterioro cognitivo, crónico, primario y progresivo. Por el contrario, no incluyen formas agudas, potencialmente reversibles o demencias secundarias (intoxicación por fármacos, cáncer, sida, accidente cerebrovascular, fallo cardíaco, renal, etc.). En la tabla 4 se presentan los criterios para definir el perfil de paciente con demencia en fase terminal y supervivencia inferior a 6 meses. Las guías de la NHO están basadas fundamentalmente en los criterios de la escala FAST. Estos criterios para definir pacientes con demencia en fase terminal han sido criticados, ya que derivan de datos empíricos, no siempre predicen de forma ajustada la supervivencia a los 6 meses y no pueden ser aplicados a un importante porcentaje de pacientes con demencia, ya que la enfermedad no progresa de forma lineal[37]. No obstante, una variación más importante en el orden de aparición de los síntomas debe obligarnos a descartar que haya una enfermedad que complique el proceso o bien otro diagnóstico distinto al de EA. Así, la dificultad para vestirse puede ser debida a un problema añadido de tipo sensorial, osteoarticular o de otro origen. En los pacientes con demencia no Alzheimer, el curso suele tener unas características distintas; así, por ejemplo, en la DV la incapacidad para el habla frecuentemente puede preceder a la incapacidad para vestirse.

En la demencia, el objetivo de las intervenciones sanitarias en fase terminal es favorecer todas las situaciones que proporcionen bienestar a las personas enfermas. No se pretende “dejar de hacer”, sino modificar la forma de morir, evitando el sufrimiento. Las decisiones de tratamiento en la demencia avanzada deben guiarse por las preferencias de los pacientes o según la percepción de sus representantes. Mejorar los cuidados al final de la vida de los pacientes con demencia debe ser una prioridad sanitaria[17,32,38].

Retrogénesis

Este concepto se define como el proceso por el cual las capacidades se pierden en el paciente con demencia en sentido inverso a como se han ido adquiriendo durante el desarrollo. Empleando la escala FAST podemos ver cómo la pérdida de capacidades funcionales va en sentido inverso a la adquisición de estas en el desarrollo humano.

De la misma forma, la psicología que predomina en la EA y la aparición de algunos cambios emocionales y conductuales se explica por esta correlación en espejo del deterioro de la EA y el desarrollo por edades desde el nacimiento hasta la madurez. Este concepto de retrogénesis tiene una repercusión importante a la hora de valorar cómo debemos tratar y manejar al paciente, adaptando a cada etapa las terapias adecuadas[24,26].

Independientemente de los estadios propuestos, se conoce que las pérdidas cognitivas y funcionales pueden fluctuar en una persona con demencia y que en ocasiones el curso de la demencia es impredecible. Asimismo, los síntomas de la demencia difieren según el tipo de enfermedad subyacente, ya que las personas con demencia suelen asociar otras enfermedades crónicas. Y lo más preocupante es que un alto número de personas que tienen demencia no tienen diagnóstico.

Evolución del deterioro cognitivo vascular

Los pacientes con DV por infarto de gran tamaño presentan evolución escalonada del deterioro de las funciones cognitivas, mientras que los individuos con DV por enfermedad de pequeño vaso presentan un declive gradual y progresivo. A veces, el declinar es muy lento,

Tabla 4
Criterios para definir el perfil de paciente con demencia en fase terminal y supervivencia inferior a 6 meses. NHO

I Estado funcional
1. A pesar de que los pacientes se encuentren en una fase grave de demencia, pueden tener un pronóstico superior a 2 años. La supervivencia dependerá de la incidencia de comorbilidades, así como de los cuidados recibidos
2. Estadio 7 o superior según escala FAST
3. El paciente deberá presentar las siguientes características:
   - Incapaz de caminar sin ayuda
   - Incapaz de vestirse sin ayuda
   - Incapaz de bañarse correctamente
   - Incontinencia urinaria y fecal
     - Ocasionalmente o muy frecuente en las últimas semanas
     - Información aportada por un cuidador
   - Incapaz de hablar o comunicarse con sentido
     - Habla limitada aproximadamente a media docena de palabras o menos en el curso de un día o durante una entrevista intensiva

II Presencia de complicaciones médicas
1. La presencia de comorbilidades médicas lo suficientemente graves para requerir tratamiento, documentadas en el último año, tanto si han sido tratadas como si no, disminuye la supervivencia en la demencia terminal
2. Condiciones comórbidas:
   - Neumonía por aspiración
   - Pielonefritis u otras infecciones del tracto urinario superior
   - Septicemia
   - Úlceras por presión, múltiples, estadio 3-4
   - Fiebre recurrente después de antibióticos
3. Dificultad en la ingesta o rechazo de comida, suficientemente grave para que el paciente no pueda mantener un aporte correcto para vivir, con una pérdida de peso > 10% durante los 6 meses previos o una albúmina < 2,5 mg/dl

mucho más lento que en la EA, pero acontece en especial en la DV secundaria a múltiples infartos con estabilización entre ictus, y es más significativo el declive de las AVD después de nuevos ictus. La disfunción motora por afectación vascular cerebral de pequeño vaso se asociaría a una gran afectación de las AVD básicas, mientras que no se afectarían tanto las funciones cognitivas ni las AVD instrumentales[39].

La mayoría de los pacientes con deterioro cognitivo vascular y enfermedad subcortical presenta una importante afectación ejecutiva fuertemente asociada a la afectación de las AIVD. Se le ha llegado a denominar "síndrome disejecutivo progresivo", en vez del término DV. Esta relación es independiente de la gravedad de la demencia, a su vez presentan una mayor afectación funcional que se asocia a un mayor declive cognitivo al cabo de 1 año[40].

Pronóstico

La demencia es una enfermedad grave y con frecuencia se asocia a un mal pronóstico. Es una realidad que la demencia empeora con el tiempo. El riesgo de mortalidad se estima en al menos dos veces mayor que el riesgo de mortalidad en pacientes sin demencia[41]. Por otra parte, se espera que la demencia sea una de las principales causas de muerte en un futuro próximo, en lugar de las enfermedades cardiovasculares[42,43]. El tiempo de supervivencia, sin embargo, varía considerablemente entre pacientes[44-47] y en última instancia depende de factores de riesgo subyacentes, incluyendo edad, sexo y comorbilidades. Es importante tener en consideración que diversos factores pueden cambiar el curso clínico previsible de la demencia, y entre ellos, básicamente la comorbilidad asociada y los tratamientos específicos de la demencia[48-50].

La evidencia sugiere que entre las personas con demencia existe una alta prevalencia de condiciones médicas comórbidas y quejas relacionadas con estas[51-54]. Además, hay evidencia para apoyar la asociación entre el síndrome de demencia, incluyendo la EA, y factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión y la hipercolesterolemia[55,56]. Ciertas condiciones médicas comórbidas pueden exacerbar la progresión de la demencia[57]. Por ejemplo, el deterioro cognitivo puede acelerarse en las personas mayores con diabetes tipo 2[58,59]. Con frecuencia, las comorbilidades del paciente con demencia están infradiagnosticadas, especial hincapié merecen la depresión y el dolor, o reciben un manejo condicionado por el diagnóstico de demencia y no por la realidad del paciente en cuestión[60,61], lo que condicionará un peor pronóstico. La demencia incrementa el riesgo de sufrir problemas físicos de salud y, además, es un factor de riesgo para el desarrollo de delirium debido a enfermedad médica añadida o a los fármacos utilizados. En general, los pacientes con demencia presentan mayor comorbilidad que los no dementes, mayor carga de enfermedad, peor pronóstico, utilizan más los recursos sanitarios y sociales y generan más gasto económico[62]. Por otro lado, la comorbilidad condiciona un mayor deterioro cognitivo y funcional, y se relaciona con la gravedad de la demencia[63]. Esto es aún más acentuado en los pacientes mayores de 84 años y de sexo masculino[64-67].

Algunos estudios encontraron un tiempo de supervivencia más corto en pacientes con diagnóstico de DV en comparación con la EA, mientras que otros no encontraron diferencias[68-70]. Estos resultados no concluyentes ni coincidentes podrían explicarse, en parte, por el hecho de que la mayoría de estos estudios se realizan con muestras de población pequeñas y se utiliza un grupo seleccionado de pacientes (p. ej., pacientes de residencias de ancianos con demencia avanzada) y con diferentes períodos de seguimiento, que van desde 0,2 a 15 años[67].

La información sobre la esperanza de vida puede ser valiosa para los pacientes, los cuidadores y los médicos en la toma de decisiones relativas a las intervenciones de diagnóstico, el tratamiento y la planificación anticipada. La toma de decisiones en la práctica clínica depende, inevitablemente, del pronóstico esperado y este es también crucial en el desarrollo y mantenimiento de estrategias preventivas. Puesto que los datos absolutos sólidos sobre los riesgos de mortalidad específicos por edad y sexo en grandes cohortes son limitados, se necesitan más estudios de investigación para determinar mejor el pronóstico de la demencia[67].

Pronóstico de la demencia vascular. Algunos estudios señalan que el pronóstico de los pacientes con demencia vascular es diferente del de los pacientes con EA, pero en cuanto a mortalidad dicho dato es controvertido. La mortalidad a 3 años en pacientes mayores de 85 años es del 67% comparado con el 42% en pacientes con EA y el 23% de los grupos control[40,71,72].

Medidas preventivas

Un estilo de vida saludable puede reducir el riesgo de desarrollar demencia. El abordaje de los factores de riesgo modificables (hipertensión arterial, hiperlipemia, tabaquismo, depresión, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, obesidad y enfermedad cardíaca) puede dar lugar a una estrategia terapéutica para las etapas preclínicas de la demencia, incluyendo el deterioro cognitivo leve[8].

Existen otros factores de riesgo modificables, similares a los asociados con las enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer, que incluyen la inactividad, los errores en la alimentación, el sobrepeso, el bajo nivel educativo, el tabaquismo y el consumo de alcohol[73].

El ejercicio, por ejemplo, puede reducir los riesgos de desarrollar demencia limitando el desarrollo de enfermedades del sistema circulatorio asociadas con la inactividad[74]. Los niveles educativos más altos, asociados a mayor número de años de escolarización y a una mejora de la reserva cognitiva, también han demostrado que pueden reducir el riesgo de desarrollar demencia por mitigar potencialmente la expresión de material genético deletéreo que subyace en el desarrollo de determinadas demencias[75]. El conocimiento sobre las posibilidades de modificar el riesgo individual de desarrollar demencias es importante, ya que la transmisión de dicha información podría modificar factores de estilo de vida que contribuyen al desarrollo o la progresión de la demencia[3].

Es reseñable igualmente que el diagnóstico precoz de la demencia mejora los resultados del tratamiento. Todas las demencias tienen 2 cosas en común:

- En primer lugar, la condición de la demencia afecta negativamente al estado nutricional del paciente, en virtud del hecho de que la enfermedad puede precipitar prácticas de alimentación poco saludables, como la pérdida de atributos sensoriales (sabor, olor, calor o frío), una mala selección de alimentos, olvidando lo que acaba de ser consumido, la aparición de disfagia, problemas funcionales como debilidad en los brazos o la propia evolución de la enfermedad, que les impide comer de forma autónoma, o el hipermetabolismo, entre otras causas. Los trastornos de alimentación junto con la ausencia de cumplimiento terapéutico de las enfermedades comórbidas hacen que el paciente con demencia sea muy vulnerable y aumente la susceptibilidad para sufrir complicaciones médicas. Concluyendo, la nutrición es un predictor de supervivencia. El peso es la forma más sencilla de controlar el equilibrio calórico.
- En segundo lugar, numerosos estudios de referencia han demostrado que la dieta y suplementos nutricionales pueden impedir el desarrollo o mitigar la progresión de la aparición de la demencia. Es conocido que la dieta mediterránea se asocia como factor protector frente a la demencia. Determinados suplementos nutricionales también han demostrado su impacto sobre la función cognitiva[4,76-78].

La demencia vascular, muy frecuentemente, es el resultado de una progresión escalonada, que se puede diferenciar del deterioro

cognitivo vascular leve, como un paso previo en el que posiblemente se puede intervenir y modificar su progresión actuando principalmente sobre los factores de riesgo cardiovascular[40].

Atención multidisciplinar: el cuidado es un reto en todas las demencias. No existen tratamientos para revertir el curso de la enfermedad, pero los pacientes que reciben atención multidisciplinaria pueden sobrevivir más tiempo. Las evaluaciones se realizan cada 3 meses, lo que permite detectar los posibles problemas a tiempo y así procurar intervenir precozmente[8]. Los pacientes se benefician de tener profesionales de diferentes disciplinas para responder a las preguntas que les surgen. La atención se centra alrededor de las decisiones del paciente. El geriatra, junto al equipo de salud, proporciona información para ayudar en las decisiones de tratamiento, incluyendo las directrices avanzadas y las recomendaciones nutricionales.

Las intervenciones psicosociales que están centradas en la persona son, a menudo, eficaces en la mejora del estado de ánimo, en la reducción de la agitación y para hacer frente a la depresión y la ansiedad para las personas con demencia[79,80]. Sin embargo, las intervenciones farmacéuticas para una persona con demencia pueden estar indicadas para tratar el dolor o las infecciones, que podrían desencadenar o agravar los síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia (SCPD)[81]. En este sentido, el uso de los tratamientos farmacológicos en la persona con demencia es complejo y requiere la observación detallada y la evaluación en cada seguimiento para determinar correctamente la causa subyacente de los SCPD. Claramente, el potencial daño en el uso de la medicación debe sopesarse cuidadosamente frente al impacto en la calidad de vida de las personas con diagnóstico de demencia.

Son numerosos los factores protectores que se conocen y que se están poniendo en marcha, promoviendo intervenciones preventivas combinadas, concluyendo que mantener una vida activa, es decir activación mental y social, en términos de realizar diferentes actividades cognitivas, sociales y de ocio no solo puede retrasar el inicio de la demencia, sino que también puede proteger frente al deterioro cognitivo[82,83].

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005;366:2112-7.
2. Mitchell SL, Kiely DK, Hamel MB. Dying with advanced dementia in the nursing home. Arch Intern Med. 2004;164:321-6.
3. Annear MJ, Toye C, McInerney F, Eccleston C, Tranter B, Elliott KE, et al. What should we know about dementia in the 21st Century? A Delphi consensus study. BMC Geriatrics. 2015;15:5.
4. Martin CR, Preedy VR. Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline. London: Academic Press-Elsevier; 2015.
5. Cummings JL. Alzheimer's disease. N Eng J Med. 2004;351:56-67.
6. Dubois B, Feldman H, Jacova C, DeKosky S, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzhemer's disease: Revisig the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007;6:734-46.
7. Marín Carmona JM, Formiga F. Demencia de inicio en edades avanzadas: aspectos clínicos y fisiopatológicos diferenciales. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015,50:261-3.
8. Etgen T. Cognitive Impairment and Dementia. En: Martin CR, Preedy VR, editors. Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline. London: Academic Press-Elsevier; 2015. p. 3-12
9. Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2014;10:e47-92.
10. 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. 1984;34:939-44.
11. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7:263-9.
12. Sperling R, Aisen P, Beckett L, Bennett D, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging. Alzheimer's Assotiation Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer disease. Alzheimers Dement. 2011;7:280-92.
13. Jack C, Wiste H, Weigand S, Rocca W, Knopman D, Mielke M, et al. Age-specific population frequencies of cerebral B-amiloidosys and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 year: A cross-sectional study. Lancet Neurol. 2014;13:997-1000.
14. Snowdon DA, Greimer JA, Mortimer KP, Riley K, Greimer P, Markerberg W. Brain infarction and the clinical expression of the Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA. 1997;277:813-7.
15. Jack C, Holtzman D. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. Neuron. 2013;80:1337-58.
16. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi H. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2007;3:186-91.
17. Formiga F, Robles MJ, Fort I. Demencia, una enfermedad evolutiva: demencia severa. Identificación de demencia terminal. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009;44 Supl 2:2-8.
18. Galasko D, Corey-Bloom J, Thal LJ. Monitoring progression in Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 1991;57:339-44.
19. Alberca R. Demencia avanzada de la enfermedad de Alzheimer y memantina. Rev Neurol. 2005;40:173-9.
20. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. Neurology. 1993;43:2412-4.
21. Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). Psychopharmacol Bull. 1988;24:637-9.
22. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry. 1982;140:566-72.
23. Reisberg B, Ferris SH, De León MJ, Crok T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry. 1982;139:1136-9.
24. Reisberg B. Functional Assessment Staging (FAST). Psychopharmacol Bull. 1988;24:653-9.
25. Reisberg B, De Leon MJ. Atlas de la enfermedad de Alzheimer (ed. española). Atlas Medical Publishing; 2000. p. 5-20.
26. Reisberg B, Sclan SG, Franssen EH, De Leon MJ, Kluger A, Torossian C, et al. Clinical stages of normal aging and Alheimer's disease: the GDS staging system. Neurosci Res Commun. 1993;13 Suppl 1:551-4.
27. Marín Carmona JM. Dolor y síntomas no expresados: la otra demencia. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009;44 Supl 2:9-14.
28. Martínez Velilla N. La geriatría y don Quijote. Sociedad Navarra de Geriatría y Gerontología. Disponible en: http://www.sngg.es/es/noticias/noticias-corporativas/geratrIa-don-quijote
29. Martínez Rodríguez T. La ACP en las personas con demencia. En: Martínez Rodríguez T, editor. La atención centrada en la persona en los servicios gerontológicos. Modelos de atención y evaluación. 3 Colección Estudios de la fundación. 2016. p. 40-6.
30. Sachs GA, Shega JW, Cox-Hayley D. Barriers to excellent end-of-life care for patients with dementia. J Gen Intern Med. 2004;19:1057-63.
31. Di Giulio P, Toscani F, Villani D, Brunelli C, Gentile S, Spadin P. Dying with advanced dementia in long-term care geriatric institutions: a retrospective study. J Palliat Med. 2008;11:1023-8.
32. Mitchell SL, Black BS, Ersek M, Hanson LC, Miller SC, Sachs GA, et al. Advanced Dementia: State of the Art and Priorities for the Next Decade. Ann Intern Med. 2012;156:45-51.
33. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. N Engl J Med. 2010;362:1173-80.
34. Ganguli M, Rodríguez EG. Reporting of dementia on death certificates: A community study. J Am Geriatr Soc. 1999;47:842-9.
35. Meerman L, Van de Lisdonk EH, Koopmans RT, Zielhuis GA, Olde Rikkert MG. Prognosis and vascular co-morbidity in dementia a historical cohort study in general practice. J Nutr Health Aging. 2008;12:145-50.
36. National Hospice Organization. Medical guidelines for determining prognosis in selected non-cancer diseases. 2 ed. Arlington, Va: National Hospice Organization; 1996.
37. Volicer L. Hospice care for dementia patients. J Am Geriatr Soc. 1997;45:1147-9.
38. Formiga F, Olmedo C, López-Soto A, Navarro M, Culla A, Pujol R. Dying in hospital of terminal heart failure or severe dementia: The circumstances associated with death and the opinions of caregivers. Palliat Med. 2007;21:35-40.
39. Boyle PA, Cahn-Winer D. Functional impairment in vascular dementia. Expert Rev Neurother. 2004;4:109-14.
40. Cardona P, Escrig A, Rubio F. Pronóstico y evolución. En: Grau-Olivares M, Arboix A, editores. Deterioro cognitivo de tipo vascular. Barcelona: Ergon; 2009. p. 217-25.
41. Dewey ME, Saz P. Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16:751-61.
42. James BD, Leurgans SE, Hebert LE, Scherr PA, Yaffe K, Bennett DA. Contribution of Alzheimer disease to mortality in the united states. Neurology. 2014;82:1045-50.
43. Weuve J, Hebert LE, Scherr PA, Evans DA. Deaths in the united states among persons with Alzheimer's disease (2010-2050). Alzheimers Dement. 2014;10:e40-6.
44. Xie J, Brayne C, Matthews FE; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study collaborators. Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year followup. BMJ. 2008;336:258-62.
45. Koopmans RT, Ekkerink JL, Van Weel C. Survival to late dementia in Dutch nursing home patients. J Am Geriatr Soc. 2003;51:184-7.
46. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'Lan CE, Ostbye T, Rockwood K, et al; Clinical Progression of Dementia Study Group. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. N Engl J Med. 2001;344:1111-6.
47. Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C. Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. Arch Neurol. 2002;59:1764-7.
48. Formiga F, Fort I, Robles MJ, Barranco E, Espinosa MC, Riu S. Comorbilidad en pacientes ancianos con demencia. Diferencias por edad y género. Rev Clin Esp. 2007; 207:495-500.

49. López OL, Becker JT. Factores que modifican el curso natural de la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol. 2003;37:149-55.
50. Meerman L, Van de Lisdonk EH, Koopmans RT, Zielhuis GA, Olde Rikkert MG. Prognosis and vascular co-morbidity in dementia a historical cohort study in general practice. J Nutr Health Aging. 2008;12:145-50.
51. Doraiswamy PM, Leon J, Cummings JL, Marin D, Neumann PJ. Prevalence and impact of medical comorbidity in Alzheimer's disease. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;57:M173-7.
52. Kuo TC, Zhao Y, Weir S, Kramer MS, Ash AS. Implications of comorbidity on costs for patients with Alzheimer disease. Med Care. 2008;46:839-46.
53. Leon J, Cheng CK, Neumann PJ. Alzheimer's disease care: costs and potential savings. Health Aff (Millwood). 1998;17:206.
54. Schubert CC, Boustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C, et al. Comorbidity profile of dementia patients in primary care: are they sicker? J Am Geriatr Soc. 2006;54:104-9.
55. Richards M, Brayne C. What do we mean by Alzheimer's disease? BMJ. 2010; 341:c4670.
56. Skoog I. Vascular aspects in Alzheimer's disease. J Neural Transm Suppl. 2000; 59:37.
57. Savva GM, Stephan BC; Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. Stroke. 2010;41:e41-6.
58. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol. 2006;5:64-74.
59. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2009;301:1565-72.
60. Callahan CM, Schubert CC. The complexities of comorbidity in dementia. Nat Rev Neurol. 2014;10:184-6.
61. Bunn F, Burn AM, Goodman C, Rait G, Norton S, Robinson L, et al. Comorbidity and dementia: A scoping review of the literature. BMC Medicine. 2014;12:192.
62. Bell JF, Fitzpatrick AL, Copeland C, Chi G, Steinman L, Whitney R, et al. Existing data sets to support studies of dementia or significant cognitive impairment and comorbid chronic conditions. Alzheimers Dement. 2015;11:622-38.
63. Solomon A, Dobranici L, Kareholt I, Tudose C, Lazarescu M. Comorbidity and the rate of cognitive decline in patients with Alzheimer dementia. Int J Geriatr Psychiatr. 2011;26:1244-51.
64. Formiga F, Fort I, Robles MJ, Barranco E, Espinosa MC, Riu S; Grupo de demencias de la Sociedad Catalana de Geriatría y Gerontología. Aspectos de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia. Diferencias por edad y género. Rev Clin Esp. 2007;207:495-500.
65. Jagger C, Andersen K, Breteler MM, et al. Prognosis with dementia in Europe: a collaborative study of population based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. Neurology. 2000;54(11 Suppl 5):S16-20.
66. Rountree S, Chan W, Pavlik V, Copeland JR, Helmer C, Baldereschi M, et al. Factors that influence survival in Alzheimer's patients. Alzheimers Dementia 2011;7:S513
67. Van de Vorst IE, Vaartjes I, Geerlings MI, Bots ML, Koek HL. Prognosis of patients with dementia: results from a prospective nationwide registry linkage study in the Netherlands. BMJ Open. 2015;5:e008897.
68. Walsh JS, Welch HG, Larson EB. Survival of outpatients with Alzheimer type dementia. Ann Intern Med. 1990;113:429-34.
69. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Deramecourt V, Lebert F, et al. Alzheimer disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:133-9.
70. Villarejo A, Benito Leon J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martín V, Boix R, et al. Dementia associated mortality at thirteen years in the NEDICES cohort study. J Alzheimers Dis. 2011;26:543-51.
71. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Mortality in patiens with dementia after ischemic stroke. Neurology. 2002;59:537-43.
72. Bowler JV. Modern concept of vascular cognitive impairment. Br Med Bull. 2007;83:291-305.
73. Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. Deutsches Ärzteblatt International. 2011; 108:743.
74. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. Elsevier-Mayo Clinic Proceedings; 876-84.
75. Wang H-X, Gustafson DR, Kivipelto M, Pedersen NL, Skoog I, Windblad B, et al. Education halves the risk of dementia due to apolipoprotein ε4 allele: a collaborative study from the Swedish Brain Power initiative. Neurobiol Aging. 2012;33: 1001-7.
76. Etgen T, Bickel H, Förstl H. Metabolic and endocrine factors in mild cognitive impairment. Ageing Res Rev. 2010;9:280-8.
77. Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Forstl H. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Disord. 2012;33:297-305.
78. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol. 2011;10:819-28.
79. Van Haitsma KS, Curyto K, Abbott KM, Towsley GL, Spector A, Kleban M. A randomized controlled trial for an individualized positive psychosocial intervention for the affective and behavioral symptoms of dementia in nursing home residents. J Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci. 2013;102:1-11.
80. Orgeta V, Qazi A, Spector AE, Orrell M. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD:009125.
81. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, Nilsen OB, Aarsland D. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. BMJ. 2011;343:1-10.
82. Leon Estrada I, Roldán Tapia MD, García García J. Reserva cerebral y reserva cognitiva. En: Martínez-Lage Álvarez P, Martínez Conde S, Moya Molina M, editores. Alzheimer. Madrid: Enfoque Editorial; 2012. p. 25-35.
83. Ngandun T, Lethisalo A, Levalahti A, Ahtiluotos S, Antrikainen R, Boekman L, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. Lancet. 2015;385:2255-63.