

Un menú de síntomas para facilitar el diagnóstico y evolución de la enfermedad de Alzheimer asociada al síndrome de Down

Kari Knox, Justin Stanley, James A. Hendrix, et al.

Dalhousie University, Halifax, NS, Canada

EN RESUMEN | Conforme aumenta la esperanza de vida de las personas con síndrome de Down, también lo hace el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Resulta complicado identificar el comienzo de los síntomas y seguir la progresión de la enfermedad ya que los niveles de funcionamiento varían mucho de un individuo a otros antes de que se inicie la demencia. La llamada Escala de Medición de la Consecución de Objetivos (Escala de Evaluación Clínica, Escala del Logro de Objetivos [Goal Attainment Scaling: GAS]) es una forma individualizada de medir los resultados de forma progresiva. Puede ayudar a vigilar la progresión de la enfermedad así como la eficacia del tratamiento en los adultos con síndrome de Down. Hemos desarrollado, gracias a la información obtenida por parte de profesionales médicos y de los cuidadores, un menú de síntomas completo y validado para los adultos con SD-EA que facilita la utilización de la escala GAS.

ABSTRACT | As life expectancy of people with Down syndrome (DS) increases, so does the risk of Alzheimer's disease (AD). Identifying symptoms and tracking disease progression is especially challenging whenever levels of function vary before the onset of dementia. Goal Attainment Scaling (GAS), an individualized patient-reported outcome, can aid in monitoring disease progression and treatment effectiveness in adults with DS. Here, with clinical and caregiver inputs, a comprehensive and validated symptom menu for adults living with DS-AD was developed to facilitate GAS. Incorporating expert clinician opinion and input from caregivers of adults with DS-AD identified meaningful items that incorporate patient/caregiver perspectives.

INTRODUCCIÓN

Las personas con síndrome de Down viven bien hasta que llegan a sus 50-60 años, siendo unos 58 años la media de su esperanza de vida. Conforme avanza su vida, aumenta el riesgo ligado a su edad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, de modo que la prevalencia a partir de los 60 años es superior al 75%. Resulta difícil evaluar los resultados en su salud debido a los diversos niveles de funcionalidad y cognición que presentan en lo que llamamos “la línea de base”, es decir, el periodo a partir del cual pueden empezar a aparecer cambios y declives que nos indiquen el inicio de la patología Alzheimer. Todo ello se complica con la aparición de la demencia. Por ejemplo, resulta fácil en la población general analizar la evolución en su manejo de la administración económica o en el conducir un coche, como actividades de la vida diaria, para valorar el inicio de la demencia; pero lo habitual es que las personas con síndrome de Down no realicen esas actividades. Por eso

es muy importante conocer muy bien su nivel de ejecución y actividad en esa línea de base. Y que al mismo tiempo nos ayuden a cuantificar su evolución con la mayor precisión posible: esto será especialmente útil cuando dispongamos de soluciones terapéuticas. Necesitamos, pues, sistemas de medición que detecten individualmente la presentación heterogénea de la demencia en cada persona y su respuesta al tratamiento en las personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer (SD-EA).

La llamada Escala de Medición de la Consecución de Objetivos (Escala de Evaluación Clínica, Escala del Logro de Objetivos [Goal Attainment Scaling: GAS]) es una forma individualizada de medir los resultados de forma progresiva: se utilizó inicialmente en los trastornos de salud mental, y se ha aplicado para diversas patologías incluida la demencia. Permite a los pacientes y a sus cuidadores identificar y seguir la evolución de los objetivos del tratamiento. La GAS es aplicable a muchas situaciones aunque a veces resulta difícil para que esté, por una parte, centrada en la persona y, por otra, sea capaz de emitir juicios clínicos explícitos sobre la consecución de los objetivos. Por ese motivo se han elaborado menús de objetivos específicos para cada patología, que facilitan el ajuste de objetivos por parte de los pacientes, sus cuidadores y sus profesionales sanitarios.

Existe un menú en *SymptomGuide*^{*}-*dementia*, una plataforma online para personas con demencia y sobre todo para sus cuidadores, con el que siguen el curso de los síntomas más importantes. Se desarrolló este menú de 67 síntomas de demencia mediante el feedback proporcionado por el paciente, el clínico y el cuidador y los datos obtenidos a partir de los más de 4.000 usuarios de *SymptomGuide*^{*}. Ha sido utilizado para profundizar en los síntomas corrientes como la repetición verbal o la agitación, y, junto con la escala GAS, se ha visto que es sensible a introducir cambios. Pero este menú no está ajustado a las personas con síndrome de Down, por lo que nuestro estudio se propuso adaptar el menú de *SymptomGuide*^{*}-*dementia* para facilitar la utilización de la GAS en los adultos con síndrome de Down e identificar los problemas que son más significativos para estas personas y sus cuidadores.

MÉTODOS

La Biblioteca Dementia symptom

La *SymptomGuide*^{*}-*dementia* contiene información sobre 67 síntomas que consta de 2-12 (589 en total) descripciones específicas sobre sus posibles manifestaciones, que fueron llamadas descriptores. También los usuarios pudieron definir sus propios descriptores aunque no están incluidos en el menú original. Se han utilizado las variaciones de este menú en un estudio clínico para personas con demencia vascular o mixta (Alzheimer/vascular) y en una clínica dedicada a la memoria, para seguir la progresión de la enfermedad. En este estudio, nosotros recabamos el feedback de los cuidadores que viven con los adultos SD-EA y de los médicos expertos en síndrome de Down para ajustar la biblioteca de síntomas *SymptomGuide*^{*}-*dementia* a las necesidades de esta población.

La muestra

El panel de expertos constó de cuatro médicos con experiencia en SD-EA. Dos investigadores (una enfermera investigadora y un médico) dirigieron entrevistas cualitativas y semi-estructuradas con ellos. Para asegurar la claridad y comprensibilidad del menú se eligió a 10 personas que atendían a alguien con síndrome de Down y un diagnóstico formal o sospecha clínica de demencia, para participar en estas entrevistas.

En este estudio cualitativo, se trató de elegir a personas con alta probabilidad de que estuvieran familiarizadas con el menú en USA y Canadá. Se realizaron las entrevistas entre junio y diciembre de 2019. Todas se registraron en audio y transcritas verbalmente. Se identificaron los posibles síntomas que fueron descritos espontáneamente. Nuestro principal objetivo al desarrollar mediciones individualizadas que evaluaran el avance de la enfermedad y los efectos del tratamiento fue conseguir una adjudicación que fuera relevante y no arbitraria en el nivel de un paciente determinado.

Entrevistas a los clínicos

La primera entrevista al clínico se desarrolló de forma individual y presencial, y la segunda online en grupo con los otros tres clínicos. Su objetivo era determinar si *SymptomGuide^x-dementia* era completa y reflejaba la población con síndrome de Down. Se les pidió que: 1) describieran los síntomas más importantes de la demencia tal como los identificaban en sus pacientes o en sus cuidadores; 2) identificaran nuevos síntomas y descriptores no incluidos en *SymptomGuide^x-dementia*; los síntomas y descriptores estuvieran escritos en forma fácil de entender y utilizar. Todas las revisiones del menú que fueron sugeridas fueron analizadas en posteriores entrevistas con los cuidadores.

Entrevistas a los cuidadores

Cada entrevista semi-estructurada se dividió en cuatro secciones, con una duración aproximada de 1,5 horas.

Para asegurar el rigor, la enfermera tomó notas y solicitó activamente el feedback del participante a lo largo de la entrevista.

Revisión del menú

Se pidió a los clínicos y a los cuidadores que analizaran los problemas más comunes y significativos que experimentaban al atender a la persona con SD-EA. Se les animó a ofrecer ejemplos tanto

[Tabla 1] ESTRUCTURA DE LAS ENTREVISTAS AL CUIDADOR

SECCIÓN	ESTRUCTURA	DESCRIPCIÓN	TIEMPO (MIN)
1	Estructurada	Introducción y revisión del impreso de consentimiento, aceptado verbalmente; recogida de datos demográficos	15
2	Final abierto	Análisis de los síntomas día a día y problemas afrontados al cuidar a una persona con SD-EA	30
3	Estructurada	Revisión completa y feedback de un subgrupo de síntomas, incluido cada uno de los descriptores. Oportunidad de añadir nuevos ítems y sugerir cambios	30
4	Final abierto	Análisis de los síntomas y problemas más importantes del participante en relación con el SD-EA	15

de los primeros síntomas como de los actuales. Durante las entrevistas, se les mostró a los cuidadores un subgrupo seleccionado aleatoriamente de 9-15 síntomas de la *SymptomGuide^x-dementia* y sus descriptores. Se les preguntó si los síntomas eran claros y en lenguaje apropiado. Se les dio la oportunidad de sugerir cambios en la redacción y de identificar conceptos que no estuviesen incluidos en el menú. Finalmente se les pidió que identificaran los cinco síntomas más importantes para ellos, aunque no estuvieran incluidos en el menú.

Análisis de datos

Fueron analizados, revisados y discutidos por todos los participantes (investigadores, clínicos consultados, cuidadores) con estricta imparcialidad y precisión a todo lo largo del estudio.

RESULTADOS

Características personales

La edad de los cuidadores de los adultos con síndrome de Down (n=10) fue de 54 a 77 años (mediana, 65 años). Todos eran hermanos del interesado y en su mayoría mujeres (9/10) con educación de ≥ 15 años (10/10). Los 10 adultos con SD-EA tenían una edad entre 52 y 61 años (mediana 58) con un diagnóstico formal (6/10) o sospecha clínica (4/10) de demencia. Las personas con SD-EA vivían o con el cuidador entrevistado (7/10) o en vivienda de grupo (3/10).

Revisiones del menú

Las entrevistas con los clínicos expertos originaron varias revisiones. De los 67 síntomas originales de la *SymptomGuide^x-dementia*, 5 (7%) fueron considerados irrelevantes en las personas con síndrome de Down y fueron retirados. Algunos (5: 7%) cambiaron de nombre para reflejar mejor las dificultades relacionadas con la atención personal. El contenido de 12 síntomas (18%) fue reestructurado para quedar reducido en 6. Además, el título 'dinero/mates' sustituyó al de 'gestión financiera'. Se añadió la descripción de 'trabajo/empleo' para describir el declive en la realización de un trabajo remunerado o del trabajo en las residencia de grupo. Con respecto a los 589 descriptores originales, 24 (4,1%) fueron reelaborados y 102 (17,3%) fueron retirados. Se añadieron otros 93 descriptores. Así resultó en un menú revisado que contenía 58 síntomas, cada uno con 4 a 17 descriptores (580 en total) ajustados a las personas con SD-EA.

Los cuidadores revisaron una mediana de 11,5 síntomas (entre 9 y 15) sobre este menú revisado. Cada síntoma fue revisado por 2-3 cuidadores. La mayoría de los síntomas (57 de 58) fue asumido y respaldado por los cuidadores. El síntoma 'dinero/mates' no lo fue y por tanto fue retirado del menú. Los cuidadores comentaron que a los adultos con síndrome de Down solo les importaba un conocimiento muy básico del dinero y las mates incluso antes de que se iniciara la demencia.

“... si dijeras ‘esto cuesta dos dólares y diez centavos no sabría cómo pagarlo y nunca sabría si le dieron o no el cambio correcto.”

“... sacaría su propio dinero para ciertas cosas simplemente porque ya es un hábito. Había aprendido que, cuando era el día de bolera, necesitaría tres billetes de un dólar y dos monedas de 25 centavos”.

“Cuando empezó a trabajar por primera vez en un taller protegido, iba a recibir un cheque. Su gran ilusión fue que nos quería llevar a todo el mundo a un McDonald's para que tomáramos hamburguesa,

patatas fritas, Coca. Pero, bueno, disponía de un dólar sesenta y ocho centavos. Seis hermanos, el padre y la madre, todos a comer afuera con 1,68 dólares...”

Descriptoros relacionados con este objetivo que parecieron importantes fueron pasados a otros objetivos, y así “Problemas en el pago con tarjeta de débito” fue trasladado al síntoma “Compras”. Se añadió el síntoma “Convulsiones” al menú. La mayoría de los cuidadores (6/10) informaron sobre los síntomas y describieron los episodios como sucesos traumáticos tanto para ellos como para la persona a la que cuidaban.

“Había tenido algunos accidentes y yo no sabía qué era... Nos llamaría y decía, ‘ven aquí, ven aquí, ven aquí’. Íbamos allá, caído en el suelo, sus ojos vueltos hacia la cabeza.”

“Las convulsiones son un acontecimiento bastante dramático. Y para la gente que no está en la profesión médica, realmente asustan.”

Otros seis síntomas fueron titulados de otro modo basados en la opinión de los cuidadores. Por ejemplo, ‘Manejar artefactos/aparatos’ fue cambiado por ‘Manejar instrumentos/aparatos’ para reflejar un lenguaje más actual, y ‘Preparación de alimentos’ fue sustituido por ‘Preparación y actividades a la hora de comer’, que reflejaría mejor el nivel funcional de los adultos.

La mayoría de los descriptoros en el menú revisado (539/580) fue aceptada por los cuidadores. Después de revisar el síntoma ‘Irritabilidad/frustración’, un cuidador dijo “¡Es como si hubiese sido escrito para ella!”. Al revisar la claridad de los descriptoros en el síntoma ‘Comidas’, otro comentó: “Oh, Dios mío, [el descriptor] es claro. Ya no pienso más que me he vuelto loca después de haber leído el descriptor ‘tiene arcadas y carraspea con frecuencia’. La naturaleza individualizada de este instrumento permite incluir las manifestaciones de síntomas menos frecuentes. Un cuidador defendió este método al afirmar espontáneamente,

“Bueno, me sorprende ver aquí por escrito algunas de estas cosas en un estudio de investigación ... No me había dado cuenta de que se trataba de algo tan frecuente como para estar incluido en el cuestionario”.

Fueron corregidos los descriptoros que no eran lo suficientemente claros para los cuidadores (n=37, 6%); y los que no eran aprobados se suprimieron (n=4, 1%). Se añadieron otros 46 descriptoros para incluir conceptos identificados por los cuidadores. El menú final consistió en 58 síntomas, cada uno con 7 a 17 descriptoros hasta un total de 622.

Análisis temático

Principalmente, surgieron dos hallazgos clave al analizar el marco temático: la carga que soporta el cuidador y las dificultades en la atención de la salud. La carga del cuidador fue expresada de muchas maneras, como por ejemplo el aumento de responsabilidad y el impacto económico:

“Me di cuenta que simplemente era demasiado ... Así que dejé mi trabajo en 2016 y me convertí en su cuidador a tiempo completo.”

“Aquí en esta zona no había un programa al que pudiera enviarle. Así que tuve que empezar a pagar a personas que se quedaran con ella durante el día”.

“Cerca de un año de que ella siguiera allí ... empecé a mostrar cantidad de cosas y yo quedaba fuera de mi familia para poder verlas. Así que volvimos a nuestro estado original. Y eso mejoró las cosas algo durante un tiempo pero continuaron algunos síntomas y problemas, pero al menos tengo más familia que me ayude”.

“Va a las grandes superficies, al cine, a la biblioteca y tratamos de salir al menos a un centro de mayores. Preferiría ella quedarse en casa pero tiene que salir. Supone para mí mucho tiempo pero tiene que salir, así que simplemente es lo que hago”.

Algunos cuidadores expresaron confidencialmente la carga emocional que experimentan al atender a una persona con SD-EA.

“Es desgarrador para mí, la verdad. Había sido siempre la persona más dulce, jamás habría herido a nadie en un millón de años. Y ahora quiere golpear a la gente; incluso a mí”.

“Estaba muerta de miedo. Veía lo que estaba sucediendo y era como si... “Dios mío”... Esto es malo pero va a ser mucho peor”.

Como segundo tema, los cuidadores describieron los problemas con los profesionales médicos que no estaban bien preparados para los pacientes con SD-EA.

“Hablo con el doctor cada vez que vamos, y analizamos los cambios que voy viendo, la regresión que veo ... No creo que sepa mucho sobre las personas con síndrome de Down. Le pregunté ‘¿Tiene otros pacientes con síndrome de Down?’ y creo que me contestó que tenía otros dos”.

“Me quedé escandalizada por lo que no pudo hacer pero a su vez no me impresioné con la persona que le hizo el test. Estábamos saliendo y dice: ‘Así que dígame, ¿tiene síndrome de Down, verdad?’. Me salía decir ‘¿Qué demonios me está usted preguntando? Mírele. ¿Es que tiene que preguntármelo a mí?’.”



Esto fue particularmente destacado por cuidadores que viven en comunidades pequeñas.

“Creo que fue más el resultado de dónde vivimos. Ya sabe, una pequeña ciudad rural, y cuando íbamos a ciudades cercanas, más grandes que tenían buenos centros médicos, conseguíamos exactamente lo que necesitábamos. Lo más difícil era el viaje.”

Para cerrar las entrevistas, se les preguntó a los cuidadores que identificaran los cinco síntomas que consideraban más importantes para ellos. Se les mostró la lista completa de síntomas incluidos en el menú revisado pero se les advirtió que los síntomas que ellos identificaran como más importantes podían no estar incluidos en la lista. Se identificaron un total de 25 síntomas considerados importantes, y todos se encontraban incluidos en el menú. Los más frecuentes fueron “Ansiedad y Preocupación”, “Memoria general” e “Incontinencia”: los tres fueron descritos por 4 de los 10 participantes. Clasificamos los síntomas informados por el cuidador en cinco categorías: conducta, cognición, manejo diario, función ejecutiva y manifestaciones físicas. Los cuidadores identificaron los cambios más frecuentes en la conducta (13/50, p. ej. irritabilidad/frustración), seguida por declive cognitivo (12/50, p. ej., repetición verbal), manifestaciones físicas (11/50, p. ej., incontinencia), función ejecutiva (10/50) y manejo diario (4/50).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue adaptar el menú de síntomas SymptomGuide^x-dementia para que pueda ser utilizado en los adultos con SD-EA. Se entrevistó a expertos clínicos y cuidadores experimentados con el fin de asegurar que las modificaciones fueran significativas y ajustadas a esta población. En primer lugar, se hicieron las modi-

ficaciones después de recabar el feedback de los clínicos expertos. Su experiencia sirvió de guía para revisar o añadir más de 200 ítems del menú. Después se solicitó el feedback de una muestra representativa de cuidadores que originó casi 100 cambios más. Con todo ello se consiguió producir un menú comprensivo de síntomas bien ajustado de manera específica a los adultos con SD-EA y sus cuidadores. Este estudio demuestra que se puede usar la información ofrecida por clínicos y cuidadores para identificar los síntomas más significativos que habrán de servir a estos pacientes y sus cuidadores. Y así se podrá usar este menú para facilitar la utilización de la Escala del Logro de Objetivos (GAS) en los adultos con SD-EA.

Curiosamente, algunos de los ítems revisados basándonos en el feedback clínico fueron modificados o incluso devueltos a su forma original tras recibir el feedback de los cuidadores. Por ejemplo, eso pasó con el síntoma relacionado con la actividad relacionada con el tiempo de la comida y su preparación. Esto subraya la necesidad de considerar el mundo real y el de la situación del paciente en las primeras etapas para valorar los resultados centrados en ese paciente. De hecho la FDA (Food and Drug Administration) de USA recomienda implicar tempranamente al paciente en las nuevas mediciones de resultados descritos por el paciente (Patient-Reported Outcome). Al pedir a los interesados que describieran tanto las manifestaciones de los síntomas iniciales como las de los actuales, pudimos desarrollar un menú completo aplicable a cualquier nivel de deterioro. Los síntomas que cada individuo indica, sin embargo, no sólo variarían según la preferencia personal sino también según la etapa de la demencia. Por ejemplo, los problemas con la memoria reciente aparecen con frecuencia en las etapas iniciales de la demencia en las que los síntomas son ligeros, mientras que las alucinaciones no surgen por general hasta que la enfermedad progresa en sus etapas más tardías. Además, la naturaleza de cada síntoma probablemente capta también la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, en el síntoma “cambiar los objetos de sitio”, el descriptor más usado en las etapas iniciales refleja simplemente objetos cambiados de sitio, mientras que en las etapas más tardías es más probable que se trate de colocarlos en sitios extraños (p. ej., colocar las gafas en el frigorífico). Cada ítem en el menú no tiene por qué ser significativo para cualquier individuo. Incluso así, el menú está diseñado para ser lo suficientemente potente como para que cada uno pueda encontrar síntomas y descripciones personalmente significativos, con independencia del nivel de deterioro. En este estudio no hemos considerado la etapa de la demencia, aunque eso pueda ser digno de exploración en un futuro trabajo.

El nivel en la línea de base de la cognición, la función y la conducta de las personas con síndrome de Down varía mucho dentro de esa población, y más aún entre los adultos con SD-EA y el resto de la población con demencia. Cuando se les preguntaba que informaran sobre los problemas más significativos con que se encontraban en su atención a alguien con SD-EA, los cuidadores describieron mayoritariamente la sensación de un aumento en la carga, añadida a los problemas propios de una progresión de la enfermedad. Y las causas para este sentimiento de carga eran muy diferentes, demostrando de nuevo la importante heterogeneidad de esta población. Muchos cuidadores refirieron la necesidad de despedir al servicio. En consecuencia, podían pasar una media de 52 horas por semana atendiendo a alguien con demencia y discapacidad intelectual. En conjunto, estas observaciones subrayan los problemas que se imponen al atender a los adultos que viven con SD-EA.

Aunque el declive cognitivo es el sello distintivo de la demencia en la población sin síndrome de Down, tal como lo refieren otros estudios basados también en las personas informantes, los cuida-



dores en nuestro estudio frecuentemente señalaron los cambios en la conducta y en las manifestaciones físicas como sus impactos más importantes. Esto puede causar problemas a la hora de aplicar mediciones de resultados diseñadas para evaluar el declive en la función cognitiva de las fases más tardías, con el fin de valorar la eficacia de una intervención o de vigilar el curso de la enfermedad en las personas con SD-EA. Mucho de la dificultad derivada de la marcada heterogeneidad en la cognición, la función y la conducta en este grupo ocurre ya antes del comienzo de la demencia. Además, las mediciones estandarizadas que se centran en los cambios de la cognición o de la función diaria pueden no captar los cambios que son más significativos para estas personas o para sus cuidadores. En consecuencia, se necesitan mediciones individualizadas para evaluar el avance de la enfermedad y los cambios sintomáticos que son específicos de estos adultos.



El menú de síntomas confeccionado en este estudio ofrece una oportunidad para aumentar la elección y utilización de una de estas mediciones, la Escala del Logro de Objetivos (GAS). Comparable con las mediciones de un cambio global, la GAS proporciona una métrica espléndida de los cambios. La puntuación T de la GAS estandarizada evalúa el grado en que se alcanzan los objetivos —o en este caso, el grado en que los síntomas han mejorado. Sin embargo, a diferencia de las mediciones del cambio global que no especifican el origen de lo que ha cambiado (p. ej., la *Clinician Interview Based Impression of Change*), seguir los objetivos definidos por síntomas con la GAS ofrece la oportunidad de determinar específicamente qué síntomas están influidos por una intervención. Es decir, los participantes podrían elegir un conjunto de síntomas y seguir sus cambios de manera individual a intervalos regulares, dependiendo del estudio o de la intervención. Por ejemplo, pueden seguirse los cambios cada 3 meses. Además, otra ventaja de la GAS es que la metodología puede ser aplicada de manera igual a individuos con antecedentes grandemente diferentes. Las escalas GAS están precisamente diseñadas para cada individuo y pueden, por tanto, acomodarse fácilmente a diferencias entre generaciones, ubicaciones geográficas y situación socioeconómica.

Nota: El presente trabajo es un amplio resumen del estudio original titulado *Development of a symptom menu to facilitate Goal Attainment Scaling in adults with Down syndrome-associated Alzheimer's disease: a qualitative study to identify meaningful symptoms*, publicado en: *Journal of Patient-Reported Outcomes* (2021) 5:5. <https://doi.org/10.1186/s41687-020-00278-7>.