



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

ciberehd

 **Fundació**
La Marató de TV3



HOSPITAL DE MATARÓ
CONSORCI SANITARI DEL MARESME

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Unitat d'Exploracions Funcionals Digestives

Fisiopatología, historia natural, complicaciones y tratamiento de la disfagia orofaríngea asociada al ictus

Tesis doctoral presentada por Natàlia Vilardell Navarro
para optar al grado de Doctor

Programa de Doctorado del Departamento de Medicina (UAB)
Mayo 2017

Director: Dr. Pere Clavé Civit
Tutor: Dr. Carlos Guarner Aguilar

PERE CLAVÉ CIVIT,

Director Académico de Investigación e Innovación del Hospital de Mataró y Jefe de la Unidad de Exploraciones Funcionales Digestivas del Hospital de Mataró (Consorti Sanitari del Maresme), Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona e IP del grupo CIBERehd CSdM-UAB

CARLOS GUARNER AGUILAR,

Profesor Titular de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona

HACEN CONSTAR:

Que la memoria titulada "Fisiopatología, historia natural, complicaciones y tratamiento de la disfagia orofaríngea asociada al ictus" presentada por NATÀLIA VILARDELL NAVARRO para optar al grado de Doctor, se ha realizado bajo nuestra dirección, y al considerarla finalizada, autorizamos su presentación para ser evaluada por el tribunal correspondiente.

Y para que conste a tales efectos firmamos la presente,

Hospital de Mataró, 16 de mayo de 2017

Dr. Pere Clavé Civit

Director de la Tesis

Dr. Carlos Guarner Aguilar

Tutor de la Tesis

A la meva família

Agraïments

En els següents paràgrafs, m'agradaria transmetre el meu sincer agraïment a totes aquelles persones que, tant des del punt de vista professional com personal, heu estat presents i heu participat en el procés de realització d'aquesta Tesi.

Inicialment, agrair al Dr. Pere Clavé l'oportunitat donada de realitzar la Tesi Doctoral, formar part del seu grup i d'introduir-me en el món de la ciència i la recerca; així com tot el temps invertit i ajuda facilitada en el disseny, la planificació, l'elaboració i la revisió dels estudis i projectes.

Al tutor Dr. Carlos Guarner per la seva disponibilitat i ànims en la consecució d'aquest projecte.

Als companys del Laboratori de Motilitat Digestiva: a la Laia per ensenyar-me i compartir tanta ciència; al Lluís per tantes hores de conversa científica i de la vida; a l'Omar, la Viri, el Dani, la Clàudia, la Irene, l'Alberto, el Jakub, la Diana, la Sílvia i la Sandra per haver aportat tots i cadascú de vosaltres la vostra feina indispensable i en equip per a culminar tots els projectes i tasques; i a la Jane, la seva paciència i estones de pràctica de presentacions, revisions i correccions de l'anglès.

Moltes gràcies companys, per tota l'ajuda i suport donats en la realització dels projectes i estudis de la Tesi, durant els anys a l'hospital i també, en aquest últim període "a distància". I no menys important, dir-vos que ha sigut un luxe compartir i crear entre tots un gran grup humà i d'amistat, ple de bons moments, records i somriures que seguim sumant i fent créixer.

A totes les infermeres i metges de la Unitat de Neurologia de l'hospital per la seva implicació en la recollida de pacients, al Dr. Palomeras i en especial a la Desi (Dra. Muriana) per compartir projecte i llargues jornades de revisió de dades.

A totes les dietistes, en especial a la Mònica per tantes visites de pacients als inicis del projecte i a la Maria per haver continuat aportant-me la seva col·laboració i amistat.

A tot el grup de Recerca: al Dr. Mateu Serra pels seus consells i anàlisis, a l'Elisabeth per les hores invertides en el tractament dels resultats, a la Cristina, la Berta i l'Isabel per la seva ajuda i eficàcia en la resolució de problemes administratius i tècnics.

Als meus pares, per haver-me donat tot el suport sempre i també durant aquesta etapa, a la Marta, per tota la teva comprensió i predisposició incansable durant aquest procés, per la teva amistat i per tot, *Sis*. Als meus cosins Navarro, amics i amigues, i a la Maria Pelegrí. También a los que estáis lejos, pero no ausentes, que desde Venezuela seguís siempre pendientes, atentos y presentes.

Al Luís, parella i amic, per tot el teu suport incondicional i paciència en aquesta etapa que ara podem dir que està 100% culminada i que dóna pas a nous projectes.

Aquest projecte s'ha realitzat gràcies a la beca de la Fundació La Marató de TV3 (211/U/2011).

Natàlia.

Abreviaturas

ACA: Arteria cerebral anterior
ACM: Arteria cerebral media
ACP: Arterias cerebrales posteriores
AIT: Accidente isquémico transitorio
AAS: Ácido acetilsalicílico
AVAD: Años de vida perdidos ajustados por discapacidad
C2: Concentración que provoca dos toses
C5: Concentración que provoca cinco toses
DSG: Dorsal swallowing group
DSR: Dysphagia severity rating
ECV: Enfermedades cerebrovasculares
EEG: electroencefalografía
EEI: Esfínter esofágico inferior
EES: Esfínter esofágico superior
EMG: electromiografía
ERS: European Respiratory Society
DO: Disfagia orofaríngea (=OD)
DPS: Delayed pharyngeal swallow
EAT-10: Eating assessment tool-10
EEI: Estimulación eléctrica intrafaríngea
EET: Estimulación eléctrica transcutánea
FEES: Fibroendoscopia de la deglución
FIM: Functional independence measurement
GEECV: Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares
GPNph: Rama faríngea del nervio glosofaríngeo
GPJ: Sello glosopalatino
GUSS: Gugging swallowing screen
HBPM: Heparina de bajo peso molecular
HSA: Hemorragia subaracnoidea
ICD: International classification of diseases
INE: Instituto Nacional de Estadística
iSLN: Nervio superior laríngeo
LACI: Infarto lacunar
LV: Vestíbulo laríngeo
MECV-V: Método de exploración clínica volumen-viscosidad (= V-VST)

MNA-sf: Mini nutritional assessment short-form
MUST: Malnutrition universal screening tool
NA: Nucleus ambiguus
ND: No descrito
NIHSS: National institute of health stroke scale
NMES: Estimulación eléctrica neuromuscular
PA: Presión arterial
PACI: Infarto parcial de la circulación anterior
PAS: Escala de penetración-aspiración
PDT: Pharyngeal delay time
PEG: Gastrostomía endoscópica percutánea
POCI: Infarto de la circulación posterior
PSEP: Potenciales sensoriales evocados faríngeos
PTT: Pharyngeal transit time
RMO: Respuesta motora orofaríngea
ROC: Receiver operating characteristic
rTMS: Estimulación magnética transcraneal repetitiva
SD: Standard deviation
SEN: Sociedad Española de Neurología
SNC: Sistema nervioso central
SNG: Sonda nasogástrica
SSQ: Sydney swallow questionnaire
TACI: Infarto total de la circulación anterior
tDCS: Estimulación transcraneal directa
TOR-BSST: Toronto bedside swallowing screening
TRP: Transient receptor potencial channels
UES: Esfínter esofágico superior
VFS: Videofluoroscopia
VPJ: Sello velopalatino
VS: Voluntario sano
VSG: Ventral swallowing group

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

ABREVIATURAS

INTRODUCCIÓN

1. ANATOMÍA Y NEUROFISIOLOGIA DE LA DEGLUCIÓN

- 1.1. ANATOMÍA DEL SISTEMA DEGLUTORIO
- 1.1 ETAPAS DE LA DEGLUCIÓN
- 1.2 CONTROL NEURAL DE LA DEGLUCIÓN

2 ICTUS

- 2.1 DEFINICIÓN
- 2.2 EPIDEMIOLOGÍA
- 2.3 FISIOPATOLOGÍA
- 2.4 CLÍNICA
- 2.5 ETIOPATOGENIA
- 2.6 TERRITORIOS VASCULARES
- 2.7 MANEJO DEL ICTUS
- 2.8 COMPLICACIONES ASOCIADAS AL ICTUS

3 DISFAGIA OROFARÍNGEA ASOCIADA AL ICTUS

- 3.1 DEFINICIÓN DE DISFAGIA OROFARÍNGEA (DO)
- 3.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DO ASOCIADA AL ICTUS
- 3.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA DO ASOCIADA AL ICTUS
- 3.4 DIAGNÓSTICO DE LA DO ASOCIADA AL ICTUS
- 3.5 TRATAMIENTO DE LA DO
- 3.6 COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA DO

4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Objetivos

5 RESULTADOS

CAPÍTULO 1: Natural history of swallow function during the 3-months period after stroke

CAPÍTULO 2: Cough reflex attenuation and swallowing dysfunction in post-stroke patients: prevalence, risk factors, and clinical outcome

CAPÍTULO 3: Videofluoroscopic assessment of the pathophysiology of chronic post-stroke oropharyngeal dysphagia

CAPÍTULO 4: A comparative study between modified starch and xanthan gum thickeners in post-stroke oropharyngeal dysphagia

6 DISCUSIÓN GENERAL

1. Prevalencia de las alteraciones de la deglución asociadas al ictus
2. Historia natural de la DO asociada al ictus
3. Fisiopatología de la DO asociada al ictus
4. Factores de riesgo asociados a la DO post-ictus
5. Factores pronóstico asociados a la DO post-ictus
6. Evaluación del reflejo tusígeno en pacientes con antecedentes de ictus
7. Estrategias de tratamiento de la DO asociada al ictus (desde la compensación a la estimulación eléctrica intrafaríngea)

7 CONCLUSIONES

8 BIBLIOGRAFÍA

9 PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

10 ANEXOS

Anexo 1: Eating Assessment Tool-10 (EAT-10)

Anexo 2: Mini Nutritional Assessment Tool short-form (MNA-sf)

Anexo 3: National institute of health stroke scale (NIHSS)

Anexo 4: Estimulación eléctrica intrafaríngea: Descripción de la técnica y de los resultados de tratamiento en un grupo de pacientes con disfagia orofaríngea

Anexo 5: Newman R, Vilardell N, Clavé P, Speyer R. Effect of Bolus Viscosity on the Safety and Efficacy of Swallowing and the Kinematics of the Swallow Response in Patients with Oropharyngeal Dysphagia: White Paper by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD). *Dysphagia*. 2016 Apr;31(2):232-49

Anexo 6: Vilardell N, Rofes L, Clavé P. Disfagia orofaríngea. En: Serra J, Mínguez M, Accarino A, Lacima G, editores. *Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva*. Vol 2. 1ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2014.p. 105-116

INTRODUCCIÓN

1. ANATOMÍA Y NEUROFISIOLOGÍA DE LA DEGLUCIÓN

La deglución es el proceso fisiológico de transporte del bolo alimenticio desde la boca hasta el estómago. Es un proceso complejo que requiere la integración sensorial y motora, la regulación y el control cerebral de múltiples estructuras anatómicas: músculos, nervios, y una estrecha coordinación del sistema respiratorio y del sistema nervioso central (SNC) [1-3].

1.1 ANATOMÍA DEL SISTEMA DEGLUTORIO

Las principales estructuras anatómicas implicadas en la deglución son la cavidad oral y la lengua, la faringe, la laringe y el esófago.

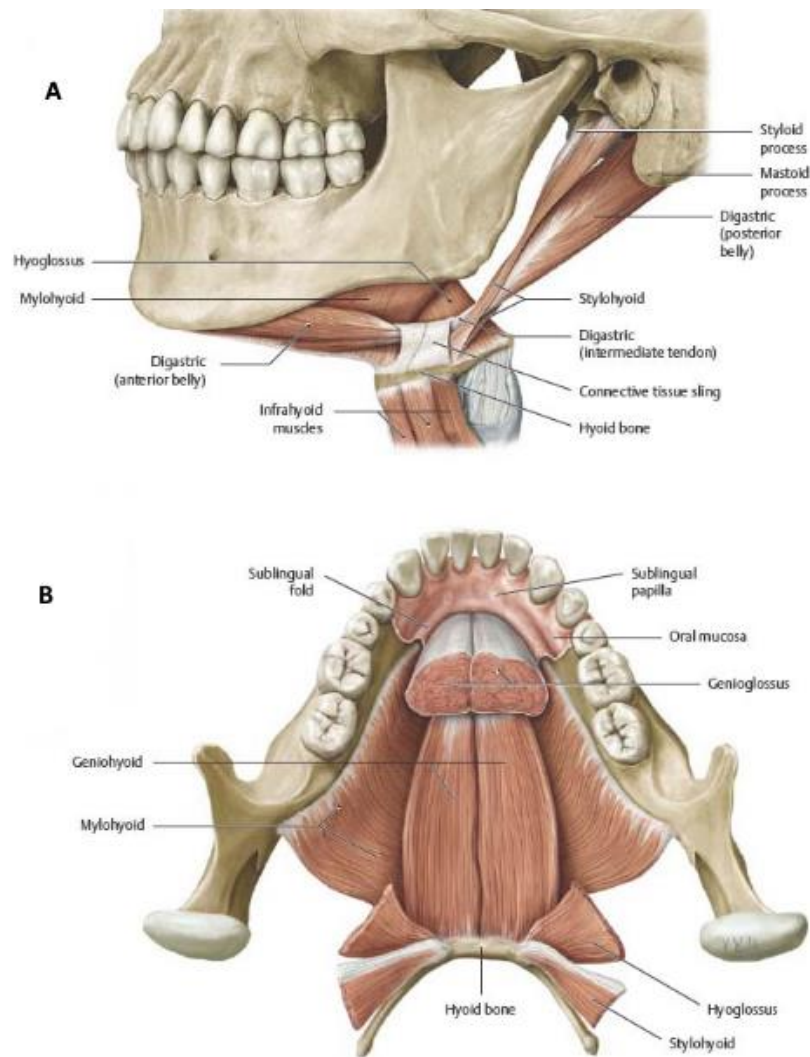
1.1.1 Cavidad oral y lengua

En la cavidad oral o boca, se distinguen el vestíbulo de la boca y la cavidad oral.

- El vestíbulo de la boca se sitúa por delante de los dientes, y queda delimitado externamente por las mejillas y los labios. Se comunica exteriormente a través de la hendidura bucal (hendidura labial o fisura oral), la línea en la que se tocan los labios. Las mejillas forman las paredes laterales del vestíbulo de la boca. El principal músculo de las mejillas es el buccinador, las fibras del cual se entrecruzan anteriormente con las del músculo orbicular; ambos pertenecen al grupo de músculos faciales y son los encargados de las expresiones de la cara.
- La cavidad oral comunica posteriormente con la porción oral de la faringe a través del istmo de las fauces. El paladar constituye el techo de la cavidad oral y se divide en el paladar duro u óseo y el velo del paladar o paladar blando. El paladar duro ocupa los dos tercios anteriores y el paladar blando el tercio posterior. El paladar blando es una formación fibromuscular móvil que constituye la separación parcial entre la nasofaringe y la orofaringe. El espacio entre dichas porciones de la faringe durante la deglución se cierra por el istmo faríngeo. Lateralmente el paladar blando se continúa con dos pliegues mucosos denominados arco palatogloso (parte anterior) y arco palatofaríngeo (parte posterior). El espacio situado entre los arcos palatoglosos y palatofaríngeos derechos e izquierdos recibe el nombre de istmo de las fauces y su diámetro aumenta cuando el paladar blando se eleva. Durante la deglución este espacio se cierra por la contracción de los arcos impidiendo el retroceso del bolo alimenticio hacia la cavidad oral. Los músculos milohioideos constituyen el suelo de la cavidad oral, ocupado en gran parte por la superficie de la lengua.

La lengua es un órgano musculoso situado en el suelo de la boca que participa en la succión, la masticación, la deglución y la fonación. Además, actúa como órgano del gusto mediante los corpúsculos gustativos que contiene. La musculatura de la lengua se divide en intrínseca y extrínseca. Los músculos intrínsecos (longitudinal superior, longitudinal inferior, transversal y vertical de la lengua) se encuentran en el interior de la masa lingual y son los encargados de variar la forma de la lengua. Los músculos extrínsecos (geniogloso, hiogloso, condrogloso y estilogloso) unen la lengua a distintas porciones óseas y actúan cambiando su posición en la boca. **Figura 1.**

Figura 1. Músculos suprahioides, vista lateral (A) y vista superior (B) de la mandíbula y del hueso hioides. Reproducido de: Gilroy 2009 [4].



1.1.2 Faringe

La faringe es la parte del tubo digestivo común para la deglución y la respiración; el extremo superior comunica con las fosas nasales, medialmente con la cavidad oral y caudalmente con la laringe y la tráquea por una parte, y con el esófago por la otra. Se distinguen tres porciones de la faringe:

- La nasofaringe, se sitúa desde atrás de las fosas nasales, con las que comunica por medio de las coanas, hasta el paladar blando, donde comunica con la orofaringe por el istmo faríngeo. La pared lateral presenta el orificio faríngeo de la trompa auditiva o de Eustaquio. Durante la deglución, y por acción muscular, el velo del paladar se eleva y contacta con la pared posterior de la faringe formándose el sello velofaríngeo, que cierra la nasofaringe y la orofaringe y evita la regurgitación de los alimentos hacia la cavidad nasal.
- La orofaringe, se extiende desde el istmo faríngeo hasta la epiglotis. Comunica por delante con la cavidad oral por el istmo de las fauces y posteriormente con la epiglotis.

• La laringofaringe se extiende desde el borde superior de la epiglotis hasta el borde inferior del cartílago cricoides, a la altura de la sexta vértebra cervical (C6), y continúa con el esófago. Se localiza detrás de la laringe y se estrecha en su parte inferior en dirección al esfínter esofágico superior (EES). La pared anterior corresponde al orificio laríngeo que tiene los límites formados por los bordes de la epiglotis, los pliegues ariepiglóticos. Por debajo del pliegue ariepiglótico se encuentran los senos piriformes. **Figura 2.** La pared muscular de la faringe está constituida por diez músculos estriados bilaterales: tres músculos constrictores (superior, medio e inferior) formados por fibras transversales y oblicuas, que se contraen activamente durante la deglución, facilitando el paso del bolo hacia el esófago mediante movimientos peristálticos; y dos músculos elevadores (estilofaríngeo y palatofaríngeo), situados por debajo de los músculos constrictores, que producen la elevación y el acortamiento de la faringe durante la deglución [5] **Figura 3.**

Figura 2. Vista lateral (A) y posterior (B) de la anatomía de la cavidad oral y de la faringe. Reproducido de: Drake (2005) [6].

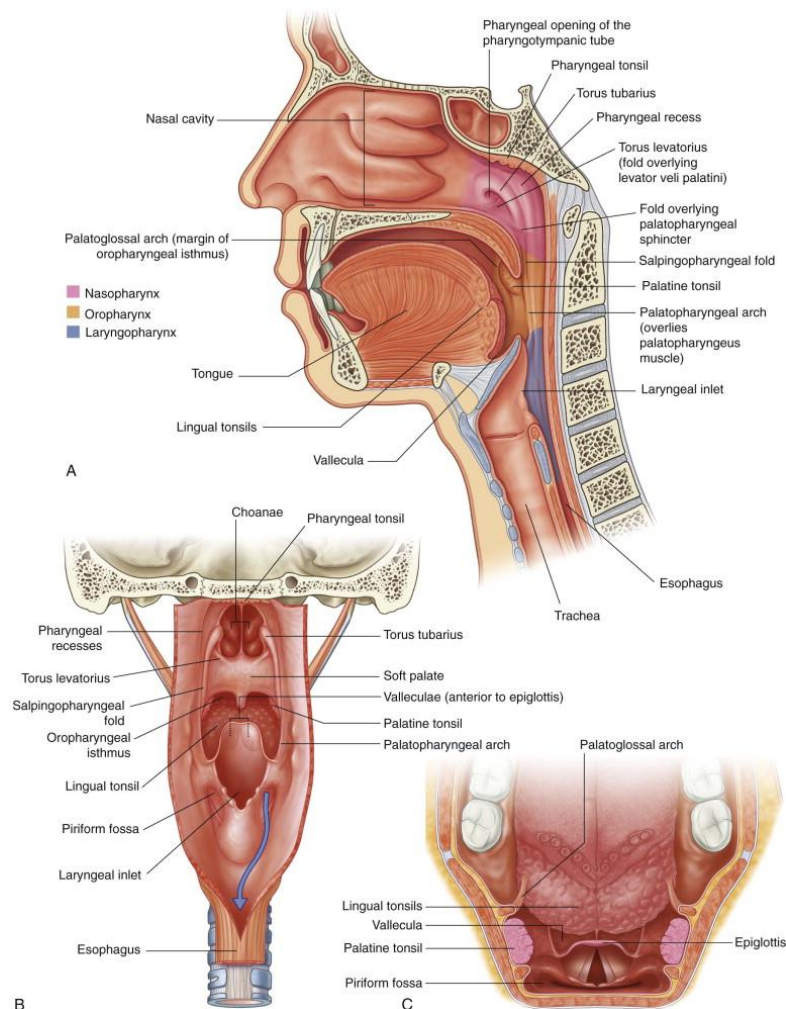
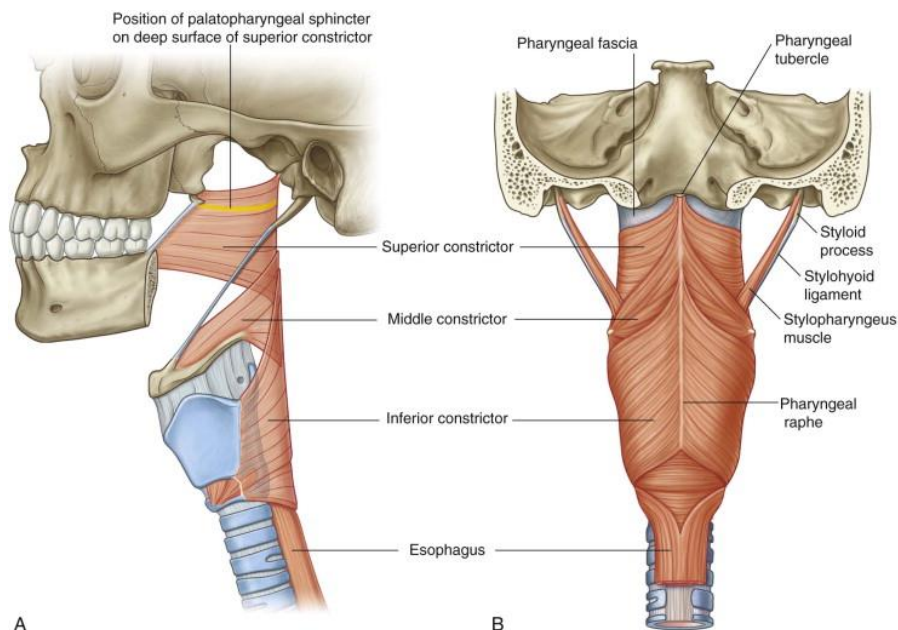


Figura 3. Vista lateral (A) y posterior (B) de la musculatura de la faringe. Reproducido de: Drake (2005) [6].



1.1.3 Laringe

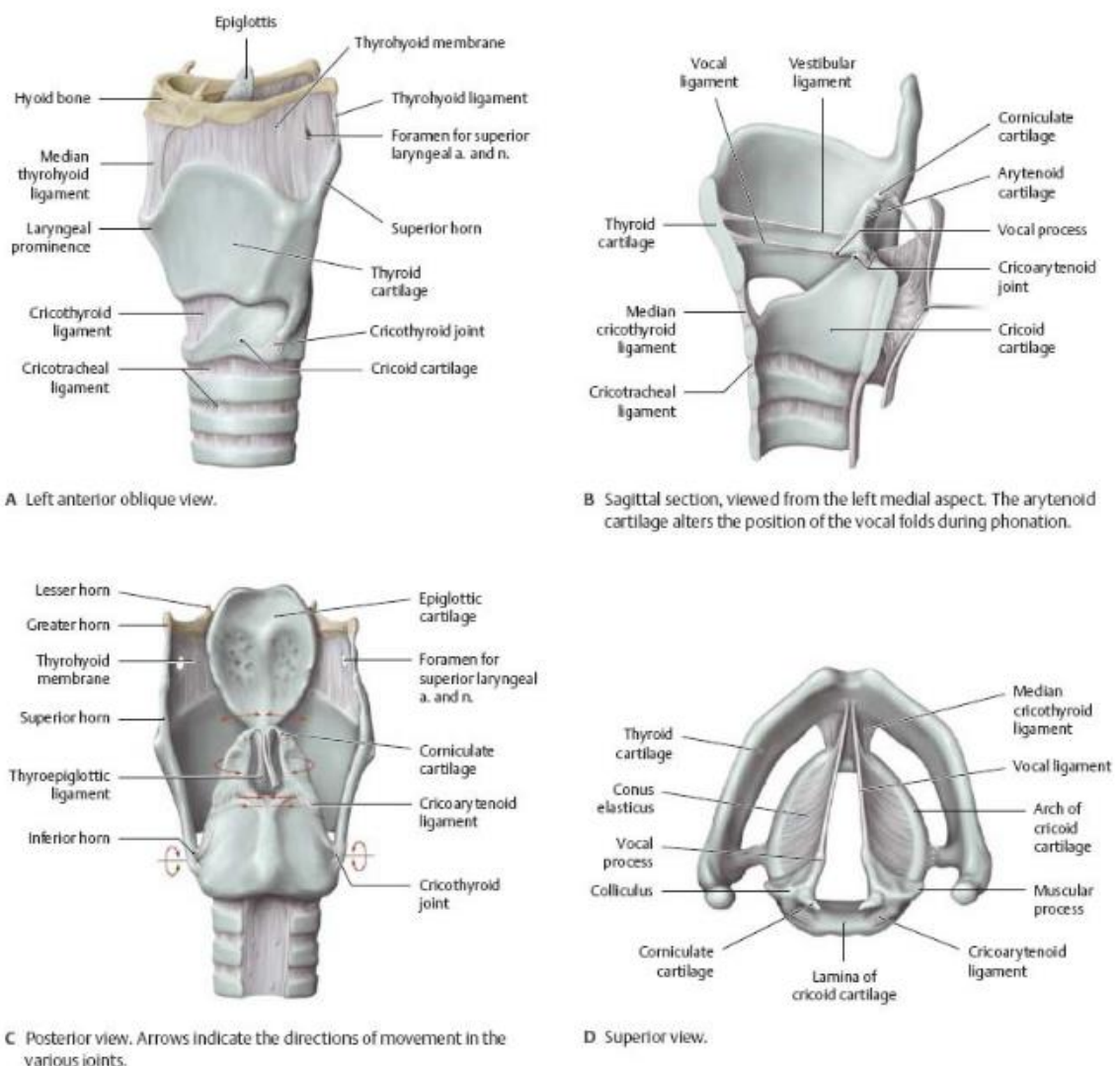
La laringe se sitúa en la parte media y anterior del cuello, por delante de la faringe. Cranealmente comunica, a través de la faringe, con la cavidad bucal y las fosas nasales, y caudalmente se continúa con la tráquea. Interviene en la respiración, la deglución y la fonación. La laringe está formada por un esqueleto de piezas cartilaginosas donde se insertan pequeños músculos responsables de su movimiento. Los cartílagos de la laringe son nueve: tres de impares (tiroides, cricoides y epiglotis) y tres de pares (aritenoides, corniculados o de Santorini y cuneiformes o de Wrisberg). El cricoides, es el más voluminoso, está sobrepuesto a la tráquea y soporta a la laringe propiamente dicha. En la parte inferior del cricoides, se articula el tiroides, formado por dos láminas cuadrangulares que convergen por delante y por abajo constituyendo la prominencia laríngea. La epiglotis es un fibrocartílago, que se encuentra en la parte superior de la laringe, unido por su extremo inferior al tiroides mediante el ligamento tiroepiglótico, y al hioides mediante el ligamento hipoepiglótico. En su cara anterior, la epiglotis está tapizada por mucosa lingual, que se eleva a nivel medial, formando tres pliegues glosopiglóticos que delimitan dos depresiones denominadas valléculas. Desde cada lado de la epiglotis, la mucosa continúa hacia los cartílagos aritenoides, en lo que se conoce como pliegue ariepiglótico. Durante la deglución, el hioides se desplaza hacia arriba y hacia adelante produciendo la caída de la epiglotis sobre el espacio laríngeo como resultado de la presión pasiva de la base de la lengua y la contracción activa del músculo ariepiglótico. Este desplazamiento, evita el paso del bolo alimenticio al tracto respiratorio y lo desvía hacia los senos piriformes y laringofaríngeos. Los aritenoides, de forma triangular, se sitúan a ambos lados del ángulo superior del cricoides. Presentan la apófisis vocal en la que se insertan las cuerdas vocales y la apófisis muscular en la que se insertan los músculos motores del cartílago, participando en su

función principal de fonación. Los cartílagos corniculados o de Santorini, son dos pequeños núcleos fibroelásticos situados por encima de cada cartílago aritenoides. Los cuneiformes o de Wrisberg son fibroelásticos y se sitúan en los repliegues aritepiplóticos.

Los músculos intrínsecos de la laringe (cricotiroides, cricoaritenoides posterior y lateral, tiroaritenoides, aritenoides oblicuo y transversos) son los responsables del movimiento de las cuerdas. Mientras que los músculos extrínsecos, se relacionan con los movimientos y la fijación de la laringe y se clasifican en depresores (esternotiroideo, tirohioideo y homohioideo) y en elevadores de la laringe (estilohioideo, milohioideo, digástrico, genihioides, constrictor medio e inferior) [5].

Figura 4.

Figura 4. Vista anterior (A), sagital (B), Posterior (C) y superior (D) de la laringe. Reproducido de: Gilroy 2009 [4].



1.1.4 Esófago

El esófago es un tubo fibromuscular, no rectilíneo, flexible y fácilmente dilatable que se extiende desde la laringofaringe hasta el estómago. Está dividido en tres porciones:

- La porción cervical, mide unos 4-6 centímetros, se ubica detrás de la tráquea, delante de la columna vertebral (C6-T1). En su parte inicial se encuentra el EES, formado principalmente por músculo cricofaríngeo, conforma el primer estrechamiento del esófago y una zona de elevada presión. El EES está tónicamente cerrado como consecuencia de la estimulación neural continua evitando la entrada de aire al tracto digestivo y el reflujo de material del esófago a la faringe. En el momento de la deglución, la estimulación neural se inhibe para permitir el paso del contenido alimenticio al esófago.
- La porción torácica, con una longitud de unos 17 centímetros, se extiende desde la C6 hasta el hiato esofágico del diafragma. Se relaciona con la tráquea por delante, la columna vertebral por detrás, lateralmente con la pleura y pulmones, por la derecha con el cayado de la vena ácigos y por la izquierda con la arteria subclavia izquierda y el cayado de la aorta.
- La porción abdominal, mide entre 1-4 centímetros, se extiende desde el hiato esofágico hasta la unión esófago-gástrica, donde se encuentra el esfínter esofágico inferior (EEI) que por delante, se relaciona con el lóbulo izquierdo del hígado y por detrás con el pilar izquierdo del diafragma [7, 8].

1.2 ETAPAS DE LA DEGLUCIÓN

La deglución se divide en cuatro etapas, en función del proceso secuencial de tránsito del bolo.

Figura 5.

1.2.1 Fase oral preparatoria

Es una fase de control voluntario y de duración variable condicionada por aspectos propios del bolo (viscosidad y volumen), factores sensoriales (sabor y temperatura) y del individuo (entorno, edad, sensación de hambre y nivel de consciencia). El inicio de la fase preparatoria requiere el descenso de la mandíbula, la apertura de los labios y la depresión de la lengua, acciones que aumentan el volumen de la cavidad oral y facilitan la acomodación del bolo ingerido. Con el bolo en la cavidad oral, se cierran los labios para evitar la salida del bolo por parte anterior de la boca, y se produce el descenso del paladar blando y la elevación de la base de la lengua para evitar la caída prematura del bolo a la faringe. La fase preparatoria puede requerir la participación de múltiples estructuras (lengua y dientes) destinadas a la adecuación del tamaño, forma y consistencia del bolo (masticación). Además, la saliva facilita la formación, el transporte del bolo, interviene en la lubricación de la mucosa oral e inicia el proceso de digestión del almidón y carbohidratos de la dieta por acción de la enzima alfa-amilasa.

1.2.2 Fase oral propulsora

Es también una fase de control voluntario donde la lengua propulsa el bolo alimenticio hacia la orofaringe. El control voluntario disminuye una vez iniciado el transporte del bolo. Una vez el bolo ha adquirido la consistencia adecuada, es recogido de la zona anterior de la boca por la punta de la

lengua, que se eleva hacia el paladar duro, y genera una onda de presión en dirección antero-posterior que propulsa el bolo hacia la orofaringe al mismo tiempo que el hioides inicia su movimiento anterior, seguido de la inversión de la epiglotis y de la elevación del paladar blando, que abre el sello glosopalatino y cierra la nasofaringe. La fase oral se considera finalizada cuando la terminación del bolo entra en la orofaringe, momento en el que la parte posterior del dorso de la lengua vuelve a cerrar el sello glosopalatino para evitar el escape retrógrado del bolo hacia la cavidad oral [9]. Este movimiento es efectuado por los músculos intrínsecos longitudinal superior y transversos; la porción posterior de la lengua asciende por la contracción del estilógloso, y los músculos suprahioides (genihioideo, milohioideo, digástrico y estilohioideo) desplazan el hioides hacia arriba y adelante. Los músculos palatoglosos se contraen, cierran su arco y el bolo pasa por el istmo de las fauces hasta la orofaringe.

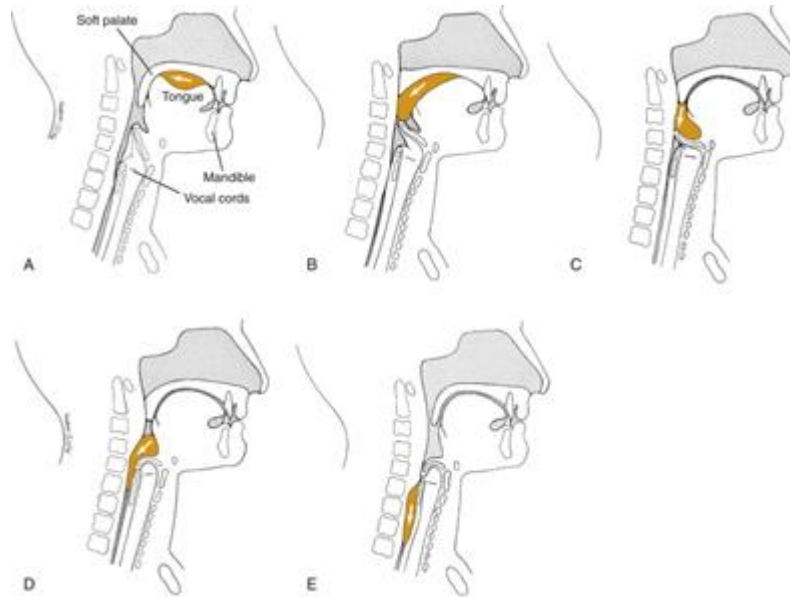
1.2.3 Fase faríngea

Es una fase involuntaria que discurre desde que la cabeza del bolo entra en la cavidad faríngea hasta que la terminación del bolo sale del EES y éste se cierra. En la fase faríngea, se detienen la masticación y la respiración, y tiene lugar el tránsito de una configuración respiratoria (donde la nasofaringe, la orofaringe, la laringe y el resto de la vía respiratoria forman un canal continuo por el que circula el flujo de aire) a una de digestiva (que comunica la boca, la orofaringe, la laringofaringe y el esófago), con el posterior retorno a la configuración respiratoria. Este tránsito entre configuraciones se produce gracias a la apertura y al cierre coordinado del sello glosopalatino, el sello velo-faríngeo, el vestíbulo laríngeo y el EES [10, 11]. El paladar blando es tensado y elevado por la acción de su musculatura, y se fija a la pared posterior de la faringe para cerrar el paso a la nasofaringe e impedir la regurgitación nasal del bolo. En este momento, por la contracción de los músculos suprahioides, estilofaríngeo, salpingofaríngeo, y palatofaríngeo, la laringe asciende rápidamente y con ella sube la faringe. Actuando de manera sincrónica, los músculos ariepiglótico y tiroepiglótico y la presión pasiva de la base de la lengua sobre la epiglotis provocan el descenso de la epiglotis. Las cuerdas vocales cierran la luz de la laringe protegiendo la vía respiratoria. En la faringe, las fibras de los músculos constrictores se relajan por delante del bolo alimenticio y se contraen por detrás, sucesivamente, impulsando el bolo hacia el esófago con la consiguiente apertura del EES.

1.2.4 Fase esofágica

Consiste en el tránsito del bolo desde la porción laringofaringe hasta el esófago. Se produce la apertura del EES por supresión del tono vagal en el músculo cricofaríngeo; por tracción de la cara anterior del esfínter debida a la contracción de la musculatura supra-hioidea, de magnitud variable según la fuerza de propulsión lingual; y por la propia distensibilidad del esfínter que permite su relajación completa, con bajas presiones residuales y escasa resistencia durante el paso del bolo [8].

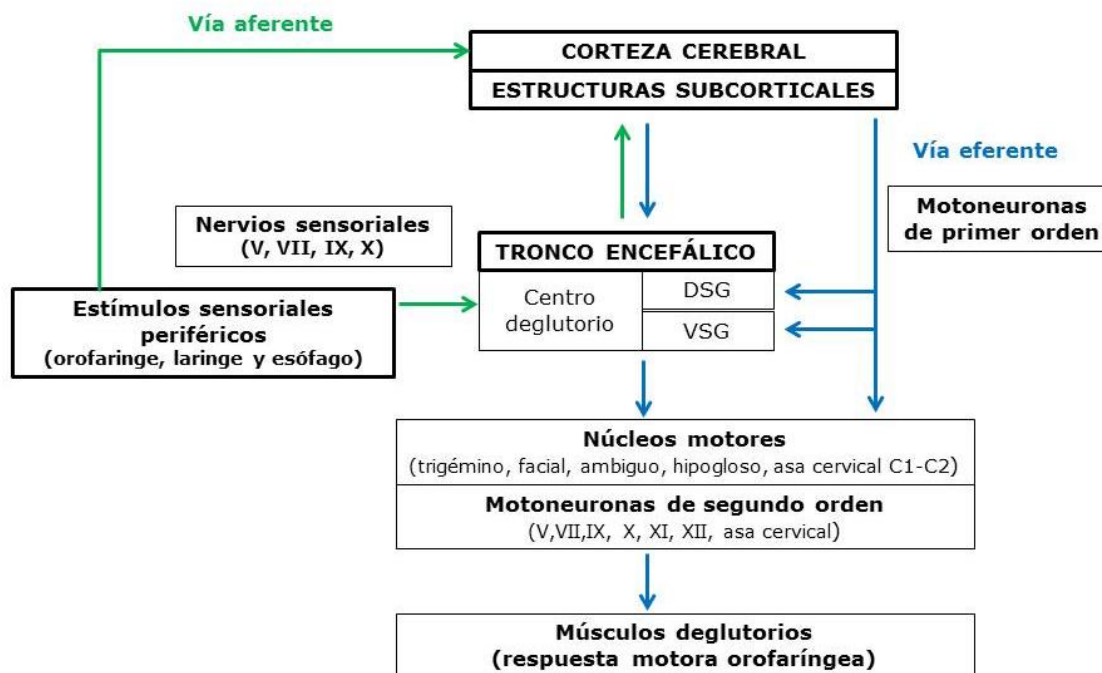
Figura 5. Vistas laterales de la cabeza y el cuello mostrando la progresión del bolo por la cavidad oral y la faringe. Adaptado de: Logemann (2010) [12].



1.3 CONTROL NEURAL DE LA DEGLUCIÓN

La deglución es un proceso complejo y coordinado en el que los nervios craneales transmiten estímulos periféricos (orofaríngeo y esófago) y centrales (corticales y sub-corticales), hasta los centros deglutorios localizados a nivel del tronco encefálico, donde se produce la integración y se genera la respuesta motora, que finalmente es transmitida por las motoneuronas de diversos pares craneales hasta la musculatura del tracto digestivo implicada en la deglución [2, 13] **Figura 6.**

Figura 6. Diagrama de control neural de la deglución. Fuente: Adaptado de: Cabib 2016 [14].



1.3.1 Innervación aferente

La integración de los estímulos sensoriales es crucial para la adaptación y preparación de las estructuras orales, el posicionamiento del bolo y el desencadenamiento de la respuesta motora deglutoria. Los principales pares craneales de nervios que intervienen en la transmisión de la información sensorial y en el inicio de la respuesta motora orofaríngea (RMO) son: el nervio trigémino (V), el facial (VII), el glosofaríngeo (IX) y una rama del nervio vago (X) denominada rama interna del nervio superior laríngeo (iSLN). Sus aferencias inervan el arco palatofaríngeo, la pared faríngea posterior (inervada por la rama faríngea del nervio glosofaríngeo, GPNph), la epiglotis y los pliegues ariepiglóticos inervados por el iSLN) **Figura 7**; constituyen las estructuras más efectivas en el desencadenamiento de la RMO y se proyectan al centro de la deglución localizado en el tronco encefálico y a otras estructuras corticales y sub-corticales, donde se produce su integración y procesamiento para el desencadenamiento de la respuesta deglutoria y la modulación de la deglución voluntaria [2, 15]. **Figura 7**

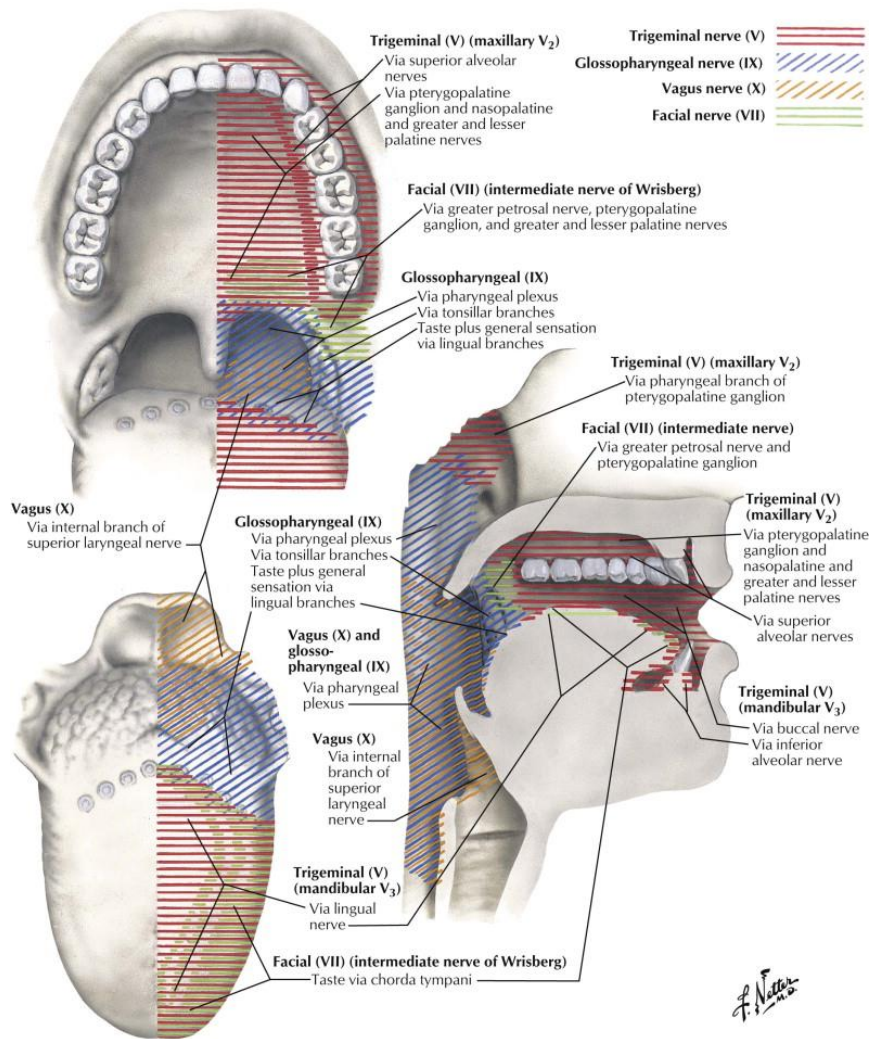


Figura 7. Innervación aferente de la cavidad oral y de la faringe. Adaptado de: Netter (2014) [16].

1.3.2 Control del sistema nervioso central

A nivel del bulbo raquídeo del tronco encefálico se localiza el **centro deglutorio**, complejo de interneuronas excitatorias e inhibitorias que participan en el desencadenamiento de la respuesta motora deglutoria. El centro deglutorio está formado por dos grupos de interneuronas íntimamente relacionados denominados: el *dorsal swallowing group* (DSG) localizado en el área dorsal de la medula, en el *nucleus tractus solitarii* (NTS) y el *ventral swallowing group* (VSG) localizado en la cara ventrolateral de la medula, por encima del *nucleus ambiguus* (NA). La participación de estructuras corticales en el inicio de la actividad motora y en la modulación de la deglución se ha confirmado mediante la capacidad voluntaria de iniciar la deglución y en los resultados de nuevas técnicas de estudio de la actividad cerebral. Estos resultados indican que las neuronas del DSG se activan a bajas latencias (5-8 ms) mientras que las neuronas del VSG lo hacen a latencias mayores (10-16 ms) sugiriéndose que las neuronas del DSG son las encargadas de integrar la información sensorial y generar el patrón motor deglutorio, una vez alcanzado el umbral de estímulo; mientras que las neuronas del VSG, activadas por acción de las neuronas del DSG, son las responsables de distribuir la respuesta a los núcleos motores e iniciar los patrones deglutorios [17].

Los **áreas cerebrales** implicados en el proceso deglutorio son la circunvolución pre-central lateral (que incluye la corteza motora primaria), la circunvolución post-central lateral (que incluye la corteza somatosensorial). Además, la ínsula y la circunvolución frontal inferior - área de Broca- (relacionadas con el procesamiento sensorial del estímulo gustatorio y las sensaciones de la boca y faringe), la corteza pre-motora, el precúneo -zona media de la corteza parietal superior-, el área motora suplementaria y la circunvolución del cíngulo anterior (relacionadas con la atención y la planificación del movimiento deglutorio), y las circunvoluciones temporales transversal, superior y medial (relacionadas con el procesamiento de los sonidos de la deglución, y la integración de estímulos gustativos) [13, 18, 19].

Las estructuras **sub-corticales** implicadas en la función deglutoria incluyen los ganglios basales, la amígdala, el tálamo y el cerebelo, sin embargo, su función específica en el proceso deglutorio no está del todo definida.

Cabe destacar que en individuos sanos la activación de la red neural implicada en el proceso deglutorio es bilateral aunque presenta una asimetría inter-hemisférica (independiente de la mano dominante), siendo uno de los hemisferios el que muestra mayor activación y en consecuencia, es el hemisferio dominante para la deglución [20].

1.3.3 Innervación eferente









En la deglución participan múltiples músculos estriados que se contraen o inhiben secuencialmente, facilitando el paso del bolo a través del tubo digestivo. El estímulo motor es transmitido por motoneuronas cuyos cuerpos celulares se encuentran en los núcleos de la protuberancia del tronco encefálico del bulbo raquídeo y de la médula espinal cervical, y sus axones se distribuyen hasta la musculatura estriada a través de distintos pares, **Figura 8**.

- El par craneal V (trigémino): Inerva los músculos de la masticación (masetero, temporal pterigoideo interno y externo); el tensor del tímpano, tensor del velo palatino (bajando o subiendo el velo del paladar para evitar la caída prematura del bolo a la faringe o facilitando la apertura del sello glosopalatino, respectivamente) y los músculos suprahioides, milohioideo (que eleva el hioides y la lengua) y el vientre anterior del músculo digástrico (que facilita el descenso del maxilar y la tracción del hioides).
- El par craneal VII (facial): Es el nervio motor somático de los músculos de la cara y del cuello, que participan en la fase preparatoria y oral de la deglución asegurando el correcto sello labial, la preparación, la masticación y la propulsión del bolo.
- El par craneal IX (glosofaríngeo): Inerva el músculo estilofaríngeo, implicado en la elevación de la laringe y faringe y en la dilatación de la faringe, facilitándose la deglución.
- El par craneal X (vago o neumogástrico): Presenta múltiples ramificaciones con función motora, la rama faríngea inerva los músculos de la faringe, el nervio laríngeo recurrente (inerva la musculatura intrínseca de la laringe) y el nervio laríngeo superior (con inervación motora al músculo constrictor inferior faríngeo y al músculo cricotiroideo).
- El par craneal XI (espinal o accesorio): Es el responsable del tono muscular del cuello e interviene en la inervación de la laringe participando en el estrechamiento de la glotis y en la fonación.

· El par craneal XII (hipogloso): Es el mayor contribuyente a la innervación motora de musculatura extrínseca e intrínseca de la lengua, participa en la preparación, formación, posicionamiento y propulsión del bolo. Además, inerva musculatura suprahioidea geniohioidea que participa en el desplazamiento del hioides hacia arriba y adelante, en el acortamiento del suelo de la boca y en el ensanchamiento de la faringe.

· Asa cervical: Es una compleja red nerviosa originada por las ramas anteriores de los tres primeros nervios cervicales (C1, C2, C3), que inerva la musculatura infrahioidea (omohioideo, esternohioideo, tirohioideo y esternotirohioideo) y participa en el descenso del hioides, de la laringe y en la flexión cervical.

Figura 8. Clasificación, localización y acciones de la musculatura supra e infra-hioidea. Fuente: Elaboración propia.

	Digástrico	Estilohioideo	Geniohioideo	Milohioideo
Musculatura suprahioidea	Ventre posterior: Desplaza el hioides hacia atrás Ventre anterior: Baja el maxilar y eleva el hioides	Eleva hioides	Baja el maxilar y eleva el hioides	Eleva hioides y la lengua
				
Musculatura infrahioidea	Omohioideo	Ester nohioideo	Ester notiroideo	Tirohioideo
	Baja el hioides	Baja el hioides	Baja la laringe y el hioides	Baja el hioides y eleva la laringe
				

2. ICTUS

2.1 DEFINICIÓN

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) o ictus están causados por un trastorno circulatorio cerebral brusco que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. El ictus supone una de las primeras causas de mortalidad en el mundo occidental y la

primera causa de discapacidad permanente en la edad adulta, con repercusión en el entorno familiar, laboral, y social y un enorme coste económico a nivel sanitario [21].

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud, las ECV afectan anualmente a 15 millones de personas. En España, el año 2003 se alcanzó la cifra de 114.498 casos de ictus, con una tasa de 268/100.000 habitantes, y en el año 2006 el ictus supuso 114.807 altas hospitalarias y 1.288.010 estancias hospitalarias. En Cataluña, con una población estimada de 7,6 millones de habitantes, el ictus causó en 2009, más de 12.000 hospitalizaciones/año [22], ascendiendo hasta los 15.000 casos de ictus anuales en 2011, según el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

El ictus es la primera causa de discapacidad aguda en mayores de 65 años y la segunda causa de demencia. Según datos de la Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud del Instituto Nacional de Estadística (INE 1999), las ECV son la causa del 73% de situaciones de dependencia en mayores de 65 años, de los cuales un tercio presenta dependencia moderada, el 50% grave, y el 16% muy grave.

En Europa, el ictus ocupa el segundo lugar en cuanto a carga de enfermedad (6,3% de los años de vida perdidos ajustados por discapacidad, AVADs) y en España el cuarto (3,9% de los AVADs).

El ictus representa en España la segunda causa de muerte, después de la cardiopatía isquémica. Según datos del INE, las ECV fueron en el 2006, la causa de muerte de 32.887 ciudadanos españoles, la primera causa de muerte entre las mujeres y la tercera entre los hombres. A los 6 meses del ictus, el 26,1% de los pacientes han fallecido, el 41,5% son independientes y el 32,4% son dependientes, estimándose de forma global que entre los supervivientes del ictus el 44% presentan dependencia funcional.

Por todo esto, las ECV comportan una enorme carga económica para los sistemas sanitarios consumiendo, en España, cerca del 4% del gasto sanitario total con costes sanitarios directos aproximados de entre 5.000-5.800 euros por paciente el primer año tras el episodio [23].

2.3 FISIOPATOLOGÍA

Existen varios tipos de ictus, que según la naturaleza de la lesión producida puede causar isquemia cerebral o hemorragia cerebral. Entre el 80-85% de los ictus son de tipo isquémico y de tipo hemorrágico el 15-20% restante.

La **isquemia cerebral** es el resultado de la disminución del flujo sanguíneo cerebral. En función de la afectación de la isquemia cerebral se puede distinguir entre isquemia cerebral focal, cuando afecta a una sola zona del encéfalo, y la isquemia cerebral global que afecta al encéfalo de forma difusa. La isquemia cerebral focal se subdivide en ataque isquémico transitorio (AIT) y en infarto cerebral, según la duración del proceso isquémico:

- Accidente isquémico transitorio (AIT): un episodio breve de disfunción neurológica con síntomas clínicos que duran menos de una hora y sin evidencia de infarto en las pruebas de neuroimagen [24].

· Ictus isquémico establecido o infarto cerebral: se produce cuando la isquemia cerebral es lo suficientemente prolongada (duración superior a 24 horas) como para producir un área de necrosis tisular.

La **hemorragia cerebral** es debida a la extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo, arterial o venoso. Según su localización se clasifican en hemorragia cerebral (intraparenquimatoso o ventricular) o hemorragia subaracnoidea.

2.4 CLÍNICA

Existen diversas clasificaciones en cuanto a la localización del infarto cerebral, basadas en distintos patrones topográficos. Una clasificación topográfica sencilla y ampliamente difundida es la del «Oxfordshire Community Stroke Project» [25], que utiliza exclusivamente criterios clínicos y permite predecir el área afectada y la causa. **Figura 9.**

Figura 9. Clasificación del infarto cerebral: correlación de síndromes clínicos, territorio y etiología. Adaptado de: Díez-Tejedor (2001) [26]. TACI: infarto total de la circulación anterior; PACI: infarto parcial de la circulación anterior; LACI: infarto lacunar; POCI: infarto de la circulación posterior; ACM: Arteria cerebral media; ACA: Arteria cerebral anterior.

Tipos de infarto cerebral	Incidencia	Síntomas y signos	Territorio	Causas
Infarto total de la circulación anterior (TACI)	15%	<ul style="list-style-type: none"> · Disfunción cerebral cortical (afasia, discalculia o alteraciones visuoespaciales) · Déficit motor y/o sensitivo por lo menos en dos regiones (cara, miembro superior o inferior) · Hemianopsia homónima 	Territorio superficial y profundo de ACM y ACA Territorio superficial y profundo de ACM	Embolia trombosis
Infarto parcial de la circulación anterior (PACI)	35%	<ul style="list-style-type: none"> · Dos de los tres criterios de TACI · Disfunción cerebral cortical · Déficit sensitivo o motor más limitado que el LACI (p.ej. monoparesia) 	División superior o inferior de la ACM Territorio superficial de la ACA	Embolia trombosis
Infarto lacunar (LACI)	25%	<ul style="list-style-type: none"> · Déficit motor puro · Déficit sensitivo puro · Déficit sensitivo motor · Ataxia-hemiparesia · Disartria mano-torpe 	Ganglios basales Protuberancia	Lipohialinosis Microateromas
Infarto de la circulación posterior (POCI)	25%	<ul style="list-style-type: none"> · Afectación ipsilateral de uno o más nervios craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral · Afectación oculomotora · Síndrome cerebeloso · Hemianopsia homónima uni o bilateral 	Territorio vertebrobasilar: cerebelo, tronco encefálico, lóbulos occipitales	Embolia trombosis

2.5 ETIOPATOGENIA

Clasificación de los ictus según la naturaleza de la lesión y la causa etiológica. **Figura 10.**

2.5.1 Ictus isquémico

Los subtipos de ictus isquémico clasificados según la causa etiológica adaptada del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (1998) [27].

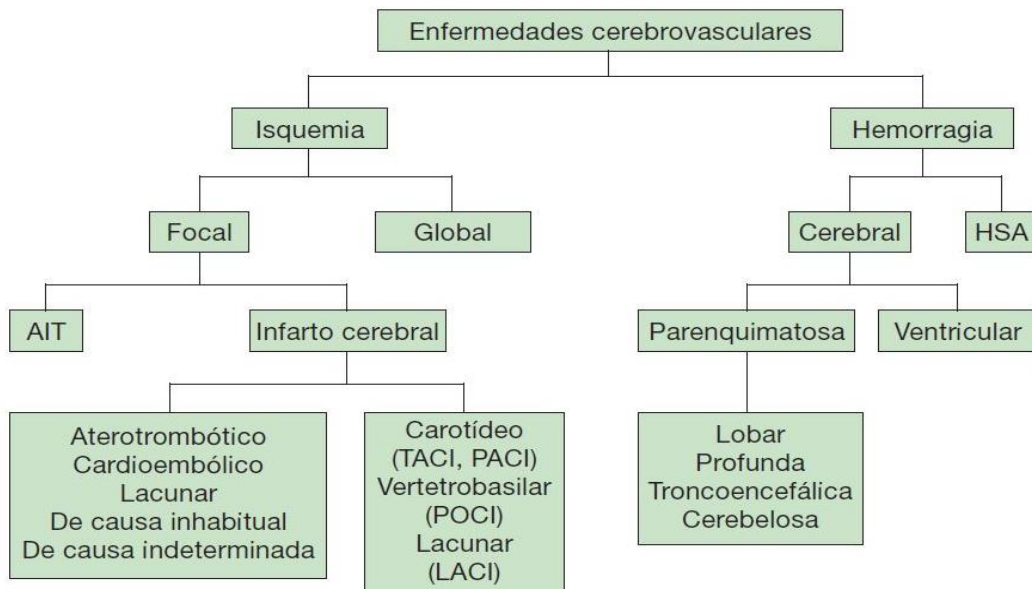
- **Ictus isquémico (AIT o infarto cerebral) aterotrombótico:** es un infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:
 - Aterosclerosis con estenosis: estenosis $\geq 50\%$ del diámetro de la luz vascular u oclusión de una arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar).
 - Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de una estenosis $< 50\%$ en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar. Con coexistencia de al menos dos de los factores de riesgo vascular cerebral: edad > 50 años, HTA, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.
- **Ictus isquémico cardioembólico:** generalmente es un ictus de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical con evidencia de cardiopatía embolígena con elevado riesgo de tromboembolismo sistémico.
- **Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial (infarto lacunar):** es un infarto pequeño (diámetro $< 1,5$ cm) en la zona de una arteria perforante cerebral que habitualmente ocasiona un síndrome clínico lacunar típico en un paciente con antecedentes de HTA u otros factores de riesgo vascular.
- **Ictus isquémico de etiología inhabitual:** es un infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Puede ser causado por enfermedades sistémicas (alteraciones metabólicas, trastornos de la coagulación, conectivopatías, síndrome mieloproliferativo o procesos infecciosos) o por otras causas como la trombosis venosa cerebral, migraña, aneurisma del septo, disecciones arteriales, displasia fibromuscular, etc, o de causa iatrogénica.
- **Ictus isquémico de etiología indeterminada:** es un infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el que se han descartado los subtipos anteriores. También puede considerarse indeterminado si coexiste más de una posible etiología o en casos de un estudio incompleto o insuficiente.

2.5.2 Ictus hemorrágico

- La causa más frecuente de la **hemorragia cerebral (intraparenquimatosa o ventricular)** es la HTA, seguida de la angiopatía amiloidea (propia en ancianos). Otras causas son las malformaciones vasculares, fármacos (anticoagulantes), tóxicos (alcohol, cocaína), diátesis hemorrágicas y tumores. Según su localización, las hemorragias cerebrales parenquimatosas se clasifican en lobares, profundas o trocoencefálicas/cerebelosas.
- La **hemorragia subaracnoidea** es debida a la extravasación de sangre primaria y directamente al espacio subaracnoideo principalmente debida a la rotura de un aneurisma arterial (85%), mientras que la de origen no aneurismático tiene una incidencia del 10% y

presenta un mejor pronóstico. Otras causas son la presencia de vasculopatías, tumores, etc [21].

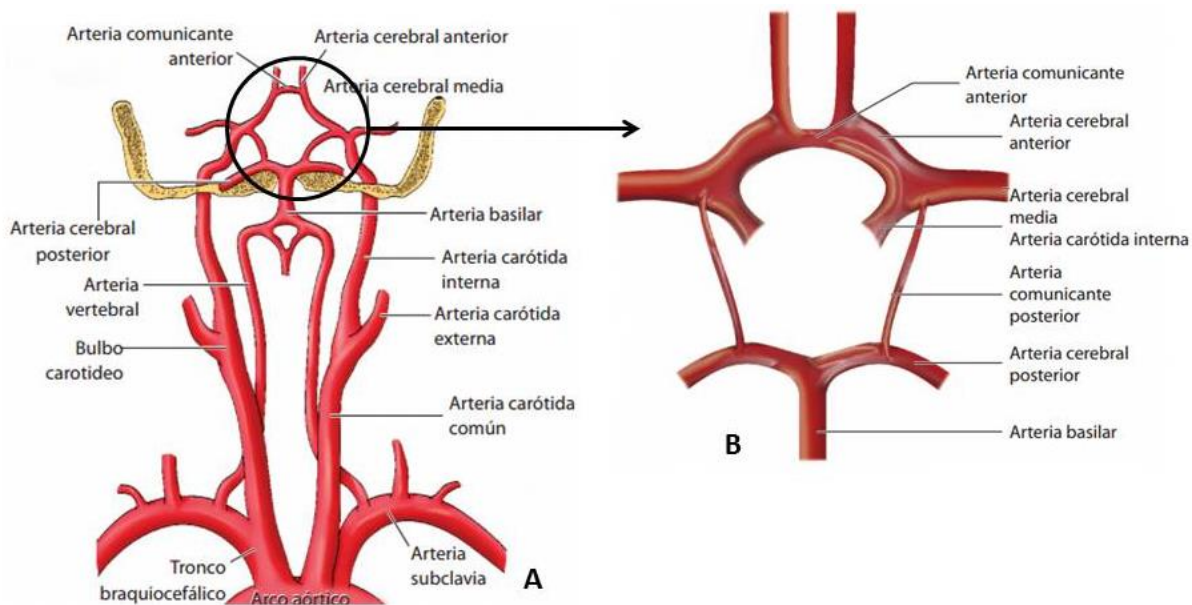
Figura 10. Clasificación de las ECV según su naturaleza. Adaptado de: Díez Tejedor (1999) [27]. AIT: Ataque isquémico transitorio; HSA: hemorragia subaracnoidea; TACI: infarto total de la circulación anterior; PACI: infarto parcial de la circulación anterior; POCI: infarto de la circulación posterior; LACI: infarto lacunar.



2.6 TERRITORIOS VASCULARES

La circulación cerebrovascular es aportada por las arterias carótidas internas (parte anterior) y las arterias vertebrales (parte posterior). Las **arterias carótidas internas** son ramas de las arterias carótidas comunes que a su vez nace directamente de la aorta o del tronco arterial braquiocefálico según sea el lado izquierdo o derecho, respectivamente. En el interior del cráneo, después de su paso por el canal carotideo, la arteria carótida interna da origen a las arterias oftálmica, cerebral media (ACM) y la arteria cerebral anterior (ACA). Las **arterias vertebrales** son las primeras ramas de las arterias subclavias y tienen su trayecto por el interior de los cuerpos vertebrales. A la altura de la base del cráneo, las arterias vertebrales se unen formando la arteria basilar, que a su vez, se divide formando las arterias cerebrales posteriores (ACP) (circulación posterior). Las arterias cerebrales de las circulaciones anterior y posterior se comunican por las arterias comunicantes anterior y posterior, constituyendo el **polígono de Willis**, principal sistema que garantiza la aportación de flujo sanguíneo cerebral en caso de oclusión de alguna de las cuatro arterias. **Figura 11.**

Figura 11. Anatomía de la circulación cerebrovascular (A). Diagrama del polígono de Willis (B). Adaptado de: Nakamura 2012 [28].



2.7 MANEJO DEL ICTUS

El ictus es una urgencia neurológica, esto indica que es necesario reducir al mínimo el tiempo de evaluación, la instauración de medidas generales y del tratamiento para prevenir al máximo las complicaciones y mejorar el pronóstico de los pacientes en cuanto a morbilidad y mortalidad a medio plazo. Para una identificación rápida, notificación y traslado hospitalario prioritario de los pacientes con síntomas sugestivos de ictus, en los años 90 se implantó a nivel mundial el sistema Código Ictus [29], vigente en Catalunya desde 1999 [30].

2.7.1 Medidas generales en pacientes con ictus

Existen una serie de medidas generales a adoptar en los pacientes con ictus como son el mantenimiento de la vía respiratoria permeable, normalmente con la colocación del paciente en posición semi-incorporada, o con intubación orotraqueal y asistencia respiratoria en aquellos pacientes con disminución del nivel de conciencia o con infartos en el territorio vertebrobasilar con afectación de la función respiratoria. Se debe controlar la presión arterial (PA), ya que después del ictus los mecanismos de vasoregulación cerebral están alterados y la hipertensión (muy frecuente) o hipotensión arterial (poco frecuente) aumentan el daño cerebral. En estos casos, se recomienda el uso de fármacos antihipertensivos para mantener la PA sistólica >185 mmHg y la PA diastólica >110 mmHg, y evitarse descensos pronunciados de la PA ($> 20\%$) en las primeras 24 horas. Además, se ha descrito y relacionado la hipertermia y la hiperglucemia con un peor pronóstico. Por lo tanto, se recomienda el uso de antipiréticos en los pacientes con temperatura axilar $>37,5^{\circ}\text{C}$ y el tratamiento de la hiperglucemia (>150 mg/dl) y de la hipoglucemia en la fase aguda del ictus, procurando mantener niveles normoglucémicos. Además tras un ictus, los pacientes pueden tener importantes dificultades de nutrición debido a disfagia o bajo nivel de conciencia. La desnutrición facilita la aparición de complicaciones, por lo tanto, hay que considerarse la necesidad de

alimentación enteral con sonda nasogástrica o gastrostomía y evaluarse la función deglutoria para descartar la presencia de disfagia y el riesgo de broncoaspiración. También se recomienda la movilización precoz de los pacientes para reducir la incidencia de otras complicaciones y mejorar la recuperación funcional a medio plazo con fisioterapia y rehabilitación [21].

2.7.2 Tratamiento específico del ictus

Después de un ictus hay que asegurarse una correcta perfusión y restitución del flujo sanguíneo cerebral en el área afectado mediante el uso de agentes trombolíticos que intervienen en la eliminación del trombo o con agentes antitrombóticos para evitar la progresión del trombo o la aparición de recidivas precoces. El agente antitrombótico (anticoagulante y antiagregante) con mayor evidencia de utilización tras un ictus es ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 300mg/día, que mejora la evolución de los pacientes a los seis meses, y reduce las recidivas precoces y la mortalidad. Sin embargo, el uso sistemático de anticoagulantes (heparinas de bajo peso molecular, HBPM o heparinoides) en el tratamiento general del infarto cerebral agudo no mejora la evolución de los pacientes y aumentan el riesgo de hemorragia cerebral. En caso de ictus hemorrágico, se recomienda el tratamiento con heparina no fraccionada como primera elección o, en su defecto, HBPM. El tratamiento con el agente trombolítico activador tisular del plasminógeno humano recombinante, rt-PA (0,9mg/kg) en pacientes con infarto cerebral agudo de menos de tres horas de evolución y criterios estrictos de selección, se ha descrito que mejora la evolución clínica y funcional a los tres meses [21].

2.8 COMPLICACIONES ASOCIADAS AL ICTUS

Los pacientes que han sufrido un ictus pueden experimentar una gran variedad de complicaciones y limitaciones que pueden dificultar su óptima recuperación:

2.8.1 Complicaciones neurológicas

Siendo las complicaciones más frecuentes el edema cerebral con hipertensión intracraneal, las crisis epilépticas, la recurrencia precoz de un nuevo episodio de ictus y la conversión hemorrágica del infarto cerebral [21].

2.8.2 Complicaciones generales

Los principales déficit, discapacidades y complicaciones observables después de un ictus son: parálisis, desequilibrio, trastorno del habla/lenguaje, trastornos visuales, déficit cognitivos, alteraciones emocionales, fatiga física y psíquica, crisis epilépticas, dolor y **alteraciones de la deglución**. Las alteraciones en la función deglutoria post-ictus se asocian a la aparición de neumonía aspirativa por paso de parte del bolo digestivo a las vías respiratorias, en el 43-50% durante el primer año y presenta una mortalidad que asciende hasta el 45% [31]. Otras complicaciones asociadas son la infección urinaria y la trombosis venosa profunda por embolia pulmonar [21].

Centramos esta Tesis Doctoral en el estudio de la **disfagia orofaríngea asociada al ictus**.

3. DISFAGIA OROFARÍNGEA ASOCIADA AL ICTUS

3.1 DEFINICIÓN DE DISFAGIA OROFARÍNGEA (DO)

La disfagia orofaríngea (DO) es un síntoma que se refiere a la dificultad o molestia para formar o mover el bolo alimenticio desde la boca al esófago. La DO está reconocida por la Organización Mundial de la Salud con los códigos de diagnóstico de la *International Classification of Diseases* (ICD): 787.2 en la ICD-9 y R13, en la versión ICD-10 [32]. Aun así, la DO es una condición infradiagnosticada, con una prevalencia actualmente descrita muy inferior a la real y variable en función del ámbito médico evaluado, de la localización y la severidad del ictus de la población estudiada, del tiempo transcurrido entre el ictus y la evaluación deglutoria y de la metodología de cribado utilizada [33]. La DO se manifiesta con alteraciones en la eficacia de la deglución con incapacidad de transporte del bolo y/o con la alteración de la seguridad de la deglución con la penetración o aspiración a la vía respiratoria de parte o de la totalidad del bolo. Ambas alteraciones se relacionan con importantes complicaciones nutricionales y respiratorias y conllevan un elevado riesgo de morbi-mortalidad y empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes [34]. Por esto, es importante conocer la fisiopatología, la historia natural, los métodos de diagnóstico y las opciones terapéuticas de los pacientes con DO asociada al ictus.

3.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DO ASOCIADA AL ICTUS

La prevalencia de DO asociada al ictus varía en función de la metodología utilizada en su diagnóstico, con rango del 37-45% cuando se utilizan cuestionarios de cribado, del 51-55% con métodos clínicos y asciende hasta el 78% cuando se utilizan técnicas instrumentales más específicas y sensibles para su diagnóstico. Además, el tiempo transcurrido entre el ictus y la evaluación condiciona los valores de la prevalencia de DO, con el 64-78% de pacientes afectados en la fase aguda, que disminuye en la fase crónica al 40-81% del ictus [33].

La tipología, la localización y la severidad del ictus se consideran factores importantes en la descripción de la prevalencia de la DO. Asimismo, se han descrito prevalencias más elevadas en pacientes con ictus de patogenia hemorrágica (49,2%), en comparación con ictus isquémicos (32,1%) [34]. Al igual que en ictus con afectación combinada del tronco y hemisferios (85%), seguidos del tronco encefálico (67%), ictus bilateral (56%) y una menor prevalencia en pacientes con afectación hemisférica unilateral (40%) [35, 36]. La presencia de DO también se relaciona con la severidad del ictus y el tamaño de la lesión [38] con una elevada prevalencia de aspiración que puede ascender hasta el 67% en pacientes con un ictus con afectación del tronco encefálico [37, 39]. Además, hasta la mitad de las aspiraciones presentadas en esta población son silentes, asociándose a una mayor morbilidad y mortalidad [40].

3.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA DO ASOCIADA AL ICTUS

Históricamente, fue en 1898 la primera vez que se describió una alteración de la deglución asociada al ictus [41]. Desde entonces y gracias al creciente y reciente desarrollo de las técnicas de imagen

no invasivas que permiten el estudio funcional del cerebro, se ha empezado a conocer la neuroanatomía de la deglución y la fisiopatología de la DO asociada al ictus.

3.3.1 Alteración del Sistema Nervioso Central (SNC)

La activación cortical del proceso deglutorio presenta una representación asimétrica inter-hemisférica y requiere de la participación de múltiples componentes aferentes de la orofaringe y corticales/subcorticales para la adaptación y el desencadenamiento de la respuesta deglutoria controlada a nivel del centro deglutorio, localizado en el tronco encefálico con eferencias motoras proyectadas a nivel de la musculatura orofaríngea. De modo que una lesión cerebral con afectación directa de la corteza dominante para la deglución con lesión en el centro deglutorio o con afectación neuronal puede asociarse a la alteración de la función deglutoria [20].

Tradicionalmente, las alteraciones deglutorias post-ictus se relacionaban con lesiones a nivel del tronco encefálico o con lesiones bilaterales de la corteza cerebral, pero recientemente, la DO se ha relacionado también con lesiones hemisféricas unilaterales. La afectación de los hemisferios cerebrales se ha relacionado con un retraso en la fase faríngea de la deglución, aumentándose el tiempo de tránsito faríngeo, con una afectación de la coordinación de los movimientos deglutorios y disminución de la propulsión. En este sentido, existen controversias sobre la localización de la lesión y la aparición de alteraciones deglutorias específicas. Así, la afectación del hemisferio izquierdo se ha correlacionado con apraxia de la fase oral con alteración en la coordinación lingual, labial y mandibular y en progresión del bolo a la faringe. Mientras que las lesiones en el hemisferio derecho producen mayor disfunción deglutoria, alargamiento la fase faríngea y ocasionan mayor incidencia de alteraciones de la seguridad de la deglución (aspiración/penetraciones) y residuos faríngeos [42]. En múltiples estudios, el volumen de la lesión se ha considerado un factor de riesgo de DO [38, 43].

Además, según el territorio vascular infartado, se ha descrito que los ictus con afectación posterior se asocian a alteración de la fase faríngea presentando una mayor incidencia de penetraciones y aspiraciones [40] que los ictus con afectación de la circulación anterior, que se asocian a mayor afectación de la fase oral con elevada presencia de residuo oral [44].

También, se ha descrito que los problemas deglutorios son más prevalentes en pacientes con ictus hemorrágicos que isquémicos, independientemente de la localización de la lesión, con una incidencia de DO del 49% respecto del 32% [20].

3.3.2 Alteración de la Respuesta Motora Orofaríngea (RMO)

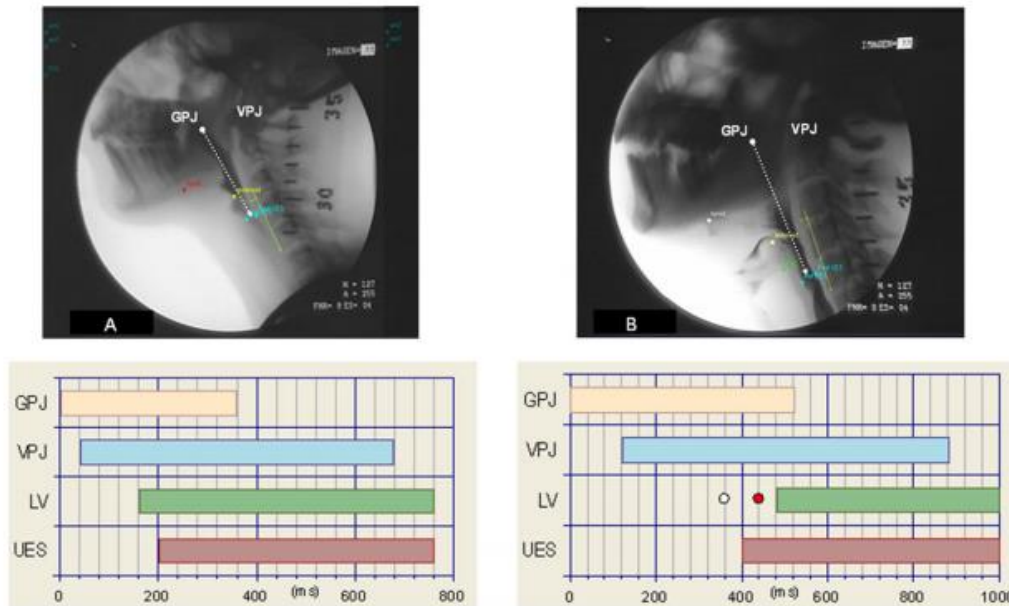
- **Alteraciones en la seguridad de la deglución:**

En una población joven y sana, el tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo (tomando como tiempo 0 la apertura del sello glosopalatino) es inferior a 160 ms, la apertura del EES es <200 ms y la duración total de la deglución <760 ms [10, 45]. En los pacientes ancianos y en pacientes con patología neurológica la duración de la respuesta motora orofaríngea puede alargarse, y manifestarse serios retrasos en el paso de la configuración respiratoria a la configuración digestiva de la faringe. Esta prolongación en el tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo y en el de apertura del EES explica el mecanismo de paso del bolo a la vía aérea, y son los factores principalmente

relacionados con la presencia de alteraciones en la seguridad de la deglución **Figura 12**. Estas penetraciones y aspiraciones pueden producirse en las diferentes fases de la respuesta deglutoria: pre-deglutoria representa el 10% del total de aspiraciones en pacientes con patología neurológica, ocurre durante la fase oral por la insuficiencia del sello palatogloso (paladar blando y lengua) con caída del bolo hacia la hipofaringe mientras la vía aérea permanece abierta. Las penetraciones o aspiraciones durante la deglución representan el 85% de las aspiraciones en pacientes neurológicos y ocurren por lentitud en el cierre de la vía aérea y en la apertura del EES. Finalmente, la penetración o aspiración post-deglutoria, representan el 10% de las aspiraciones en pacientes neurológicos y ancianos, son debidas a la disminución de la fuerza de propulsión lingual que genera un elevado residuo en la hipofaringe (vallécula y senos piriformes) con el consiguiente riesgo de aspiración del contenido en la siguiente inspiración [10].

Existen otros parámetros cinéticos de la RMO característicamente alterados en pacientes con ictus que se relacionan con la aparición de aspiraciones. Estos son: el retraso en el inicio de la fase faríngea de la deglución (*delayed pharyngeal swallow*, DPS) descrito como una alteración en la coordinación de la activación de la fase faríngea con el paso prematuro del bolo a la faringe antes de iniciarse el desplazamiento anterior del hioides y de la laringe [46]. EL DPS se correlaciona con el alargamiento del tiempo de tránsito faríngeo (*pharyngeal transit time*, PTT) [47] medido desde que la cabeza del bolo atraviesa la base de la mandíbula hasta que la cola del mismo atraviesa el EES. Además, también se ha observado que la reducción de la extensión máxima del hioides y el retraso en el tiempo de elevación de la laringe reducen la protección de la vía aérea y la apertura del EES, contribuyendo a un mayor riesgo de aspiración [46].

Figura 12. Cronograma de la RMO tras la deglución de un bolo de 5 mL de textura néctar. Deglución segura en un voluntario sano (A) y presencia de penetración y aspiración en un paciente anciano con disfagia orofaríngea asociada al ictus (B). La marca blanca en el cronograma indica el momento en el que se produce la entrada de contraste al vestíbulo laríngeo (penetración) y el punto rojo indica la entrada del bolo al árbol traqueobronquial (aspiración). GPJ sello glosopalatino, VPJ: sello velopalatino, LV: vestíbulo laríngeo UES: Esfínter esofágico superior. Reproducido de: Rofes 2011 [11].



- **Alteraciones en la eficacia de la deglución:**

La velocidad del bolo en una población de voluntarios sanos es de $0,31 \pm 0,08$ m/s, con una energía cinética del bolo de $0,33 \pm 0,18$ mJ, mientras que en pacientes neurológicos, se han descrito valores inferiores de velocidad del bolo ($<0,22$ m/s) y menores fuerzas de propulsión del bolo con energías cinéticas $<0,20$ mJ [48]. La disminución de la fuerza de propulsión debida a la parálisis, que en el caso de pacientes con antecedentes de ictus puede ser unilateral, conlleva a un incremento de residuos orofaríngeos y a mayor riesgo de penetración/aspiración post-deglutorias [11, 48].

3.3.3 Alteraciones sensoriales

Se ha descrito la asociación entre la presencia de aspiraciones y las alteraciones sensoriales en la orofaringe y laringe de pacientes con DO asociada a ictus [49]. En este sentido, una mayor disminución de la sensibilidad laríngea se correlaciona con una mayor prevalencia de penetraciones y aspiraciones, corroborando el efecto de la estimulación sensorial laríngea como un elemento esencial para la deglución segura. Asimismo, la asociación entre alteraciones sensoriales severas y alteraciones de la actividad motora con retrasos en el tiempo de elevación de la laringe suponen un mayor riesgo de aspiraciones [47].

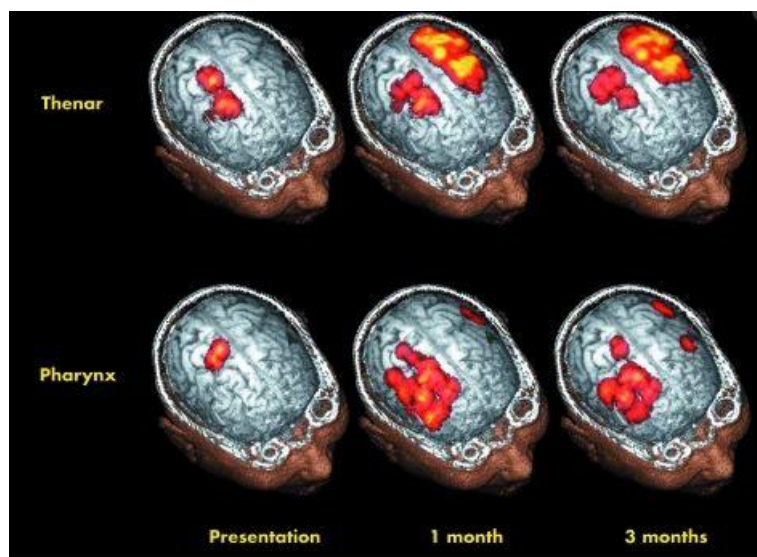
3.3.4 Recuperación espontánea de las alteraciones deglutorias

Recientemente, las nuevas técnicas de imagen que permiten el estudio de la actividad cerebral han asociado la capacidad de recuperación de las alteraciones deglutorias a la capacidad de reorganización y de incremento de la representación (neuroplasticidad) de la función motora faríngea en el hemisferio no afectado por la lesión (hemisferio contralateral) [50, 51]. Así, se ha descrito que en la mitad de los pacientes con DO, las alteraciones deglutorias asociadas al ictus revierten espontáneamente desde las primeras semanas hasta los primeros seis meses post-ictus [52, 53].

Este fenómeno de compensación difiere en el caso de funciones corticales representadas únicamente en un hemisferio (por ejemplo el lenguaje), donde se ha observado que la recuperación de dicha afectación sucede por incremento de la actividad cortical en la región próxima a la lesión (hemisferio ipsilateral). **Figura 13.**

La capacidad de recuperación espontánea de las alteraciones deglutorias experimentada en los primeros meses post-ictus, se ha relacionado con diversos factores clínicos, neurotopográficos y videofluoroscópicos presentes en el momento agudo post-ictus. Así, la persistencia de las aspiraciones al año post-ictus se relaciona con la desaparición del reflejo nauseoso, la afectación del territorio vascular posterior (del tronco encefálico y/o cerebelo y/o tálamo), la disfunción del sello palatogloso y un incremento en la duración del tiempo de retraso faríngeo (*pharyngeal delay time*, PDT, descrito como el tiempo transcurrido desde la finalización de la fase oral en la que la cabeza del bolo rebasa la mandíbula hasta que se inicia la fase faríngea con la elevación de la laringe) y del tiempo de tránsito faríngeo (*pharyngeal transit time*, PTT, descrito como el tiempo transcurrido desde que la cabeza del bolo cruza la base de la lengua hasta que la cola del bolo pasa la región cricofaríngea) [53].

Figura 13. Representación gráfica de los cambios corticales a los tres meses de un ictus con afectación del hemisferio izquierdo. Reproducido de: Singh (2006) [54].



3.4 DIAGNÓSTICO DE LA DO ASOCIADA AL ICTUS

El proceso de diagnóstico y manejo del paciente con DO debe ser abordado por un equipo multidisciplinar de profesionales. Los objetivos de este equipo son los de cribar, identificar y diagnosticar a aquellos pacientes con riesgo de disfagia, e instaurar las medidas dietéticas y terapéuticas que aseguren la correcta nutrición e hidratación de los pacientes, aportando los requerimientos nutricionales, en condiciones de seguridad.

3.4.1 Cribado de la DO

El primer paso en el diagnóstico consiste en identificar a los pacientes con riesgo de DO por revisión de la historia clínica, exploración física y aplicación de cuestionarios de cribado básico, como el *Eating Assessment Tool-10* (EAT-10) o el *Sydney Swallow Questionnaire* (SSQ):

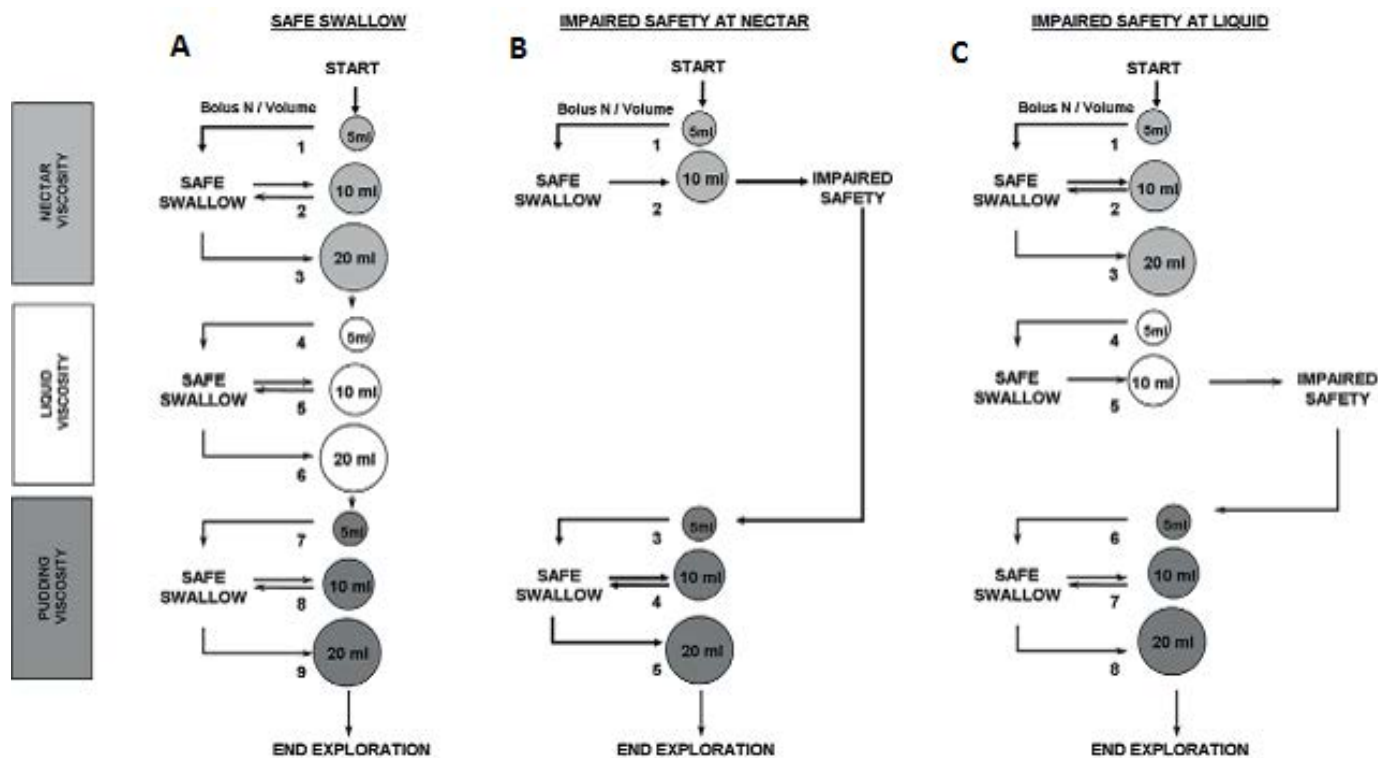
- Cuestionario EAT-10: cuestionario de 10 preguntas auto-administrado por el paciente que evalúa la sintomatología, severidad e impacto clínico y social de la disfagia. Cada pregunta puntúa de 0 (ningún problema) a 4 (problema serio). De acuerdo con el límite superior del intervalo de referencia descrito en sujetos sanos, se ha sugerido que una puntuación final en el EAT-10 ≥ 3 indica anormalidad [55]. El EAT-10 está traducido y validado al español [56] (Anexo 1).
- Cuestionario SSQ: 17 preguntas auto-administradas para evaluar la severidad de los síntomas de la disfagia. Cada pregunta se responde en una escala analógica visual horizontal de 100 mm, donde el paciente marca el punto que representa su grado de disfunción. Se obtiene la puntuación correspondiente a cada pregunta midiendo la distancia en mm desde el origen de la escala hasta la marca del paciente [57].

3.4.2 Exploración clínica para el diagnóstico de la DO

Los objetivos principales de los métodos de exploración clínica son la evaluación de la fisiopatología y la identificación de los principales signos/síntomas y del mecanismo de alteración de la función deglutoria. Además, deben permitir seleccionar a aquellos pacientes que requieren una exploración instrumental y/o seleccionar el tratamiento más adecuado.

- El **Método de Exploración Clínica Volumen-Viscosidad (MECV-V o V-VST** del inglés *Volume-Viscosity Swallow Test*) identifica los principales signos y síntomas clínicos de alteración de la eficacia y de la seguridad de la deglución, y permite seleccionar el nivel de viscosidad más segura y eficaz tolerado por el paciente. Los signos de alteración de la seguridad de la deglución evaluados son: tos, cambios de voz y desaturación de oxígeno $\geq 3\%$ respecto el valor basal. Mientras que los signos y síntomas de alteración de la eficacia son: eficacia del sello labial, presencia de residuo oral, deglución fraccionada y síntomas de residuo faríngeo. El MECV-V es una prueba de esfuerzo en la que se administran una serie de bolos de diferentes volúmenes (5, 10 y 20 mL) y viscosidades (néctar, líquido y puding), en orden creciente de dificultad [45]. **Figura 14.** La precisión diagnóstica del MECV-V calculada respecto del test de referencia, la videofluoroscopia (VFS), presenta unos valores de sensibilidad del 88,2% y especificidad del 64,7%, para alteraciones de la seguridad; una sensibilidad del 100% y especificidad del 28,8%, para las alteraciones de la eficacia y una sensibilidad del 83,7% y especificidad del 64,7% para la detección de penetraciones [45].

Figura 14. Algoritmo del V-VST que incluye bolos de tres niveles de viscosidad (néctar, líquido y puding) y tres volúmenes (5, 10 y 20mL). Deglución segura (A), presencia de alteración de la seguridad de la deglución con 10 mL néctar (B) y presencia de alteración de la seguridad de la deglución con 10 mL líquido (C). Reproducido de: Rofes 2012 [58].



- El **test del agua** es también una de las herramientas históricamente más utilizadas para realizar la exploración clínica de la deglución. Consiste en beber 90 mL de agua sin interrupción. Es un test que presenta una alta sensibilidad para detectar aspiraciones (94%-96%) pero una baja especificidad (26%-46%). Existen además, múltiples adaptaciones del test del agua que se diferencian en el volumen total de agua ingerido: 3 mL [59], 10 mL [60], 50 mL [61-63], 100 mL [64] y 150mL [65].
- El **Toronto Bedside Swallowing Screening (TOR-BSST)** es un test específico para el diagnóstico de DO en pacientes con ictus. El TOR-BSST debe ser realizado por un profesional adecuadamente formado y cualificado. El test incluye la observación del movimiento de la lengua, la evaluación de la calidad de la voz durante la fonación y la capacidad para tragar hasta 10 cucharaditas (5 mL) y 50 mL adicionales de agua, al tiempo que se observa si el paciente presenta tos, cambios en la calidad de la voz o babeo. Se considera un resultado positivo cuando hay uno o más signos de anormalidad durante el test. Este test ha demostrado una sensibilidad del 91,3% (IC 71,9-98,7), un valor predictivo negativo del 93,3% en la fase de hospitalización aguda post-ictus y del 89,5% en el ámbito de rehabilitación post-ictus [66].
- El **Gugging swallowing screen (GUSS)**, también específico en DO post-ictus. Se inicia con la supervisión del estado de alerta, la capacidad de tos voluntaria y de deglución de la propia saliva sin fallo en el sello labial (babeo) ni cambio de voz. Y sigue con la observación del paciente durante la deglución de un bolo textura puding, líquida (3, 5, 10, 20 y 50 mL) y de pan seco para

determinar la capacidad o retraso en la deglución, tos involuntaria, babeo y/o cambio de voz (bolos administrados en este orden y con progresión al siguiente bolo si no se observa ninguna alteración). El resultado final permite hacer recomendaciones de la dieta. Así, la puntuación máxima de 20 puntos se refiere a una dieta normal sin adaptación de líquidos ni sólidos; de 15-19 puntos indica un leve grado de disfagia con bajo riesgo de aspiración y recomendaciones de dieta blanda o puré y líquidos a pequeños sorbos; de 10-14 es indicativo de disfagia moderada con riesgo de aspiración por lo que se recomienda dieta semisólida y suplementos vía parenteral, líquidos con espesante; y de 0-9 puntos, se considera disfagia severa con elevado riesgo de aspiración y restringe la vía oral como vía de nutrición [67].

3.4.3 Técnicas instrumentales para el diagnóstico de la DO

- La **videofluoroscopia (VFS)** es una técnica radiológica dinámica que consiste en la obtención de una secuencia de imágenes de la cavidad oral, faringe, laringe y esófago cervical del paciente sentado de perfil lateral o antero-posterior mientras deglute una serie de bolos de diferentes volúmenes y nivel de viscosidad con contraste yodado hidrosoluble o sulfato de bario. Se considera una de las técnicas de referencia para el estudio de la DO y también permite evaluar el efecto de diferentes estrategias terapéuticas utilizadas en el manejo de la DO.

El análisis de las secuencias videofluoroscópicas permite obtener información cualitativa sobre los signos de alteración de la fase oral y de la fase faríngea de la deglución y cuantificar la cronología de la RMO, cinemática del bolo, movimiento de las estructuras deglutorias (del hioides y de la laringe). Los principales signos VFS de alteración de la eficacia de la deglución evaluados en la VFS son la presencia de residuo oral o faríngeo (incluyendo vallécula y senos piriformes); y los principales signos de alteración de la seguridad son la presencia de penetraciones en el vestíbulo laríngeo (cuando el contraste radiológico entra dentro del vestíbulo laríngeo pero no traspasa las cuerdas vocales) y las aspiraciones traqueo-bronquiales (con entrada del contraste radiológico en el vestíbulo laríngeo y traspase de las cuerdas vocales). Las alteraciones de la seguridad de la deglución se clasifican con la escala de Penetración-Aspiración (PAS) descrita por Rosenbeck [68], que considera el nivel de penetración de contraste a la vía respiratoria y la respuesta del paciente frente dicha penetración. Se asigna una puntuación de 1, considerada una deglución normal, cuando no hay entrada de material a la vía respiratoria; las penetraciones se clasifican de 2 a 5; y las aspiraciones se clasifican del 6 al 8. **Figura 15.**

El movimiento vertical y anterior del hioides se puede monitorizar trazando un eje de coordenadas, tomando como origen del eje la esquina anterior-inferior de la vértebra C3 y siendo el eje de ordenadas la línea que conecta las esquinas anterior-inferior de las vértebras C3 y C5 [10]. La velocidad media del bolo alimentario a través de la faringe puede calcularse como el tiempo que pasa desde que la cabeza del bolo atraviesa el sello glosopalatino hasta que llega al EES dividido entre la distancia que los separa; la velocidad final del bolo a nivel del EES se calcula de acuerdo con la ecuación: $v = v_0 + at$, siendo "v₀" al valor inicial de velocidad que se considera 0, "a" la aceleración adquirida por el bolo alimentario a nivel del EES (y calculada según la expresión del

movimiento rectilíneo uniformemente acelerado desglosada abajo) y "t" el tiempo que tarda la cabeza del bolo alimentario en llegar al EES. La fuerza de propulsión del bolo alimentario puede determinarse mediante la segunda ley de Newton, $F = m \cdot a$, donde "F" es la fuerza de propulsión lingual del bolo, "m" es la masa del bolo administrado y "a" la aceleración adquirida por el bolo a nivel del EES y obtenida a partir de la expresión del movimiento rectilíneo uniformemente acelerado $s = s_0 + v_0 (t - t_0) + \frac{1}{2} a (t - t_0)^2$ donde "s" es la distancia entre el sello glosopalatino y el EES, "t" es el tiempo que ha tardado el bolo alimenticio en recorrer "s"; "s₀", "t₀" y "v₀" son los valores iniciales de espacio, tiempo y velocidad respectivamente, que se asume que tienen valor 0 [48, 69].

- La **fibroendoscopia de la deglución (FEES)**, del inglés *Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing*, utiliza un fibroscopio flexible conectado a una fuente de luz y a un aparato de vídeo para grabar la secuencia de imágenes deglutorias. Es bien tolerado, fácilmente repetible y se puede realizar en la cabecera del paciente. Existen varios protocolos para la FEES en los que, igual que en la VFS, pueden utilizarse diferentes consistencias y volúmenes de bolo teñidos con colorante alimentario, que permiten evaluar diferentes estrategias terapéuticas. Sin embargo, esta técnica presenta algunas limitaciones como que no permite evaluar la fase oral de la deglución, y el hecho de que durante la deglución, existe visibilidad restringida debido a que el endoscopio entra en contacto con la base de la lengua, la epiglotis y el propio bolo, lo que puede impedir la visualización directa de penetraciones y aspiraciones durante la deglución [70].

Figura 15. Escala penetración aspiración de Rosenbeck. Adaptado de: Rosenbek 1996 [68].

	Nivel	Definición
Deglución normal	1	El contraste no entra a la vía aérea.
Penetración	2	El contraste entra a la vía aérea, no contacta con las cuerdas vocales ni deja residuo.
	3	El contraste entra a la vía aérea, no contacta con las cuerdas vocales, pero deja residuo.
	4	El contraste entra en contacto con las cuerdas vocales, sin dejar residuo.
	5	El contraste contacta con las cuerdas vocales, dejando residuo.
Aspiración	6	El contraste atraviesa las cuerdas vocales, sin dejar residuo.
	7	El contraste atraviesa las cuerdas vocales, dejando residuo. El paciente reacciona tosiendo
	8	El contraste atraviesa las cuerdas vocales, dejando residuo. El paciente no reacciona.

3.5 TRATAMIENTO DE LA DO

En el manejo de la DO existen dos tipos de estrategias terapéuticas, una de carácter clásico y compensador que comparten el objetivo de mantener la nutrición por vía oral en las condiciones de máxima seguridad. Y una estrategia rehabilitadora que tiene como objetivo mejorar la fisiología de la deglución restaurando la función deteriorada mediante intervenciones basadas en el ejercicio y en la recuperación de la plasticidad neuronal.

3.5.1 Tratamiento clásico compensador

3.5.1.1 Adaptación de la dieta y de los fluidos

La dieta (sólidos y líquidos) debe individualizarse a la capacidad deglutoria del paciente y dichas adaptaciones deben reevaluarse y reajustarse regularmente.

- Existen distintas clasificaciones de las modificaciones de la textura de los **sólidos** para pacientes con DO. Así, la *British Dietetic Association (BDA)* y el *Royal College of Speech and Language Therapists (RCSLT)* clasifica las texturas en cuatro categorías (textura B, C, D y E) y utiliza un sistema distintivo de colores en función de la consistencia del sólido y del grado de masticación requerido. La textura B (color amarillo) corresponde a una dieta de puré fino, que no puede comerse con tenedor porque no mantiene la consistencia; textura C (color verde) corresponde a una textura de puré denso que mantiene la consistencia y que por lo tanto, puede ser comido con tenedor; textura D (color naranja) es una dieta picada fina, no triturada, con alimentos suaves, tiernos y húmedos que requieren cierta masticación y que puede acompañarse con una salsa cremosa densa; textura E blanda (color azul), con alimentos enteros que requieren masticación pero que pueden aplastarse con un tenedor e ir acompañados con una salsa cremosa menos espesa [71]. La *American Dietetic Association* publicó en 2002 la National Dysphagia Diet (NDD), en la que se establece una terminología estándar y unas aplicaciones prácticas de las modificaciones de los alimentos en disfagia considerando ocho propiedades intrínsecas de los alimentos como son la capacidad de adherencia, la cohesión, la firmeza, la fractura, la dureza, la elasticidad, la viscosidad y el límite elástico. La NDD consideró cuatro posibles tipos de dieta: nivel 1 (dieta puré) con alimentos homogéneos y aglutinados y se restringen aquellos alimentos que requieran manipulación controlada, masticación o formación del bolo. El nivel 2 (dieta de fácil masticación) con alimentos blandos, troceados, húmedos y de fácil formación del bolo. El nivel 3 (dieta de transición a una dieta regular) con alimentos en condiciones normales que requieren una adecuada dentición y masticación exceptuando aquellos más duros, pegajosos o crujientes. El nivel 4 hace referencia a una dieta normal [72]. **Figura 16.**

Figura 16. Descripción de texturas: Características de las diferentes texturas que pueden ser utilizadas para adaptar los alimentos sólidos en la dieta para disfagia según las diferentes sociedades. Reproducido de: Cichero 2013 [73].

Country	< Regular food				Extensively texture modified food >	
USA (NDD)[45]	Regular	Dysphagia Advanced (bite sized, < 2.5cm)	Dysphagia mechanically altered (0.6cm)	Dysphagia pureed		
United Kingdom[44]		Texture E – Fork mashable dysphagia diet (1.5cm)	Texture D – Pre-mashed dysphagia diet (0.2cm)	Texture C – Thick Puree Dysphagia Diet	Texture B – Thin Puree dysphagia diet	
Australia[6]	Regular	Texture A – Soft (1.5cm)	Texture B- Minced + Moist (0.5cm)	Texture C – Smooth pureed		
Ireland[40]		Texture A - Soft	Texture B - Minced and Moist	Texture C – Smooth Pureed	Texture D - Liquidised	
Japan (Hardness, cohesiveness and adhesiveness ranges available)[41]	Level 5 Normal diet	Level 4 Soft food	Level 3 (Dysphagia Diet) Paste containing meat/fish	Level 2 (Dysphagia Diet) Jelly food with protein [Rough jelly surface]	Level 1 (Dysphagia Diet) Smooth Jelly food with protein, except for meat and fish	Level 0 (Test Food) Smooth Jelly food without protein
Canada	Easy to chew or Regular / General / Dysphagia General	Chopped or diced / Dysphagia Soft/ Dysphagia soft + minced / stage 3 / Level 3 / Dental soft / Easy to chew with minced meat / cut up	Advanced Minced / Minced with finger foods / Diced / Chopped / Soft minced	Minced / Mashed / Modified minced / Dysphagia Fully totally minced / Level 2 mechanical / minced moist / minced meat modified vegetables	Pureed / Thin Pureed / Dysphagia Pureed / Stage 1 / Level 1/ Semi-pureed	Blenderized / liquidized
Denmark[46]	Normal	Soft		Puree		
Spain	Normal	Easy mastication		Puree		
Netherlands	Normal	Normal with soft meat/fish/chicken – no particulates (e.g peas, rice)	Mashed	Puree		
Brazil	Solid					Soft Solid or Puree
Sweden[43]	Regular or Cut	Coarse Paté	Timbales	Jellied products	High viscosity fluids	Low viscosity fluids

- La adaptación de los **líquidos** permite un mayor control del bolo y protección de la vía respiratoria [74]. La falta de estándares internacionales se ha puesto de manifiesto en una revisión reciente en la que se han descrito las distintas denominaciones y valores de viscosidad existentes en diferentes países. La clasificación australiana e irlandesa comparten tres texturas correspondientes a viscosidad media, moderada y extrema con distinta denominación. La calificación americana (NDD) distingue entre textura néctar (51-350 mPa·s), miel (351-1750 mPa·s) y pudding (>1751mPa·s) en función de su viscosidad medurado a velocidades de *shear rate* de 50s⁻¹ [72] **Figura 17.**

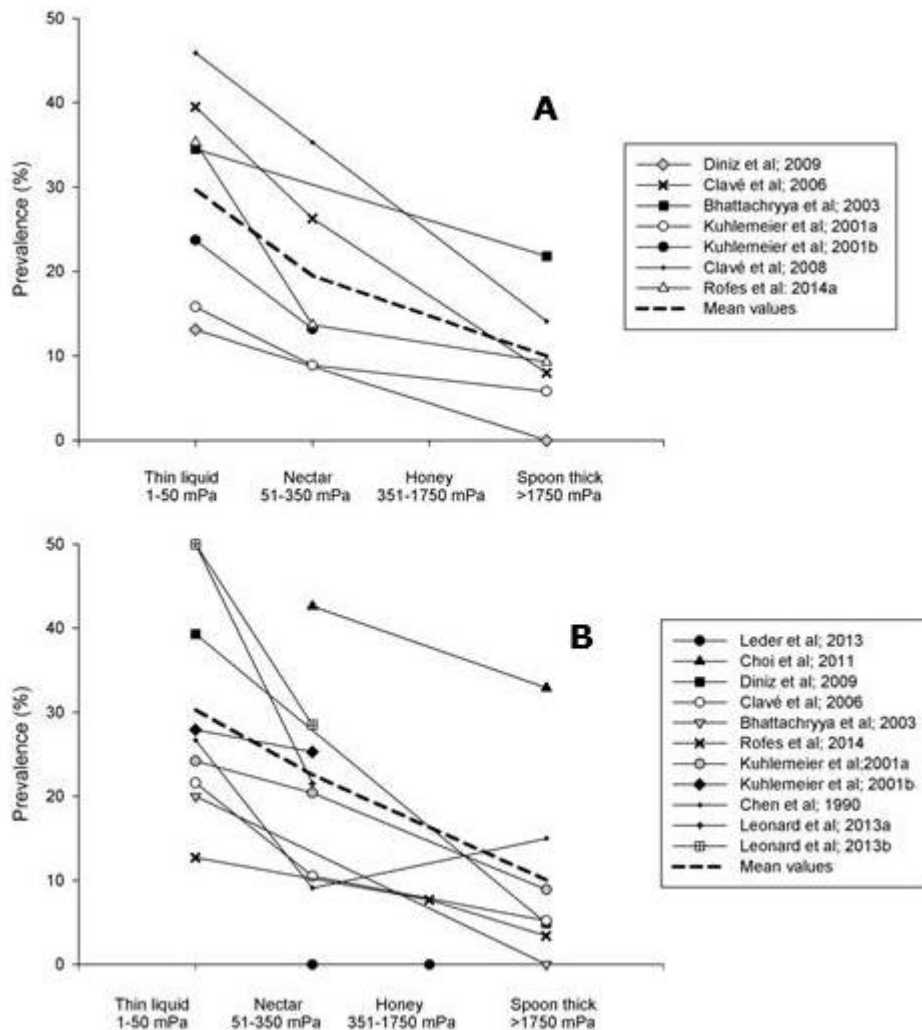
Figura 17. Terminología de las distintas clasificaciones internacionales de las texturas de los líquidos. Reproducido de: Cichero 2013 [73].

Country	< “Water-like”			“Pudding-like” >	
USA (NDD)[45]	Thin (1-50 cP ^a)		Nectar-Like (51-350 cP ^a)	Honey-like (351-1750 cP ^a)	Spoon-thick (>1750cP ^a)
United Kingdom[44]	Thin	Naturally thick fluid	Thickened fluid – stage 1	Thickened fluid - stage 2	Thickened fluid – Stage 3
Australia[6]	Regular	-	Level 150 – Mildly thick	Level 400 – moderately thick	Level 900 – Extremely thick
Ireland[40]	Regular	Grade 1 – Very mildly thick	Grade 2 – Mildly thick	Grade 3 – Moderately thick	Grade 4 – Extremely thick
Japan (JSDR; scheme)[41]	Less mildly thick (< 50 mPa.s ^a)	Mildly thick (50-150 mPa.s ^a)	Moderately thick (150-300 mPa.s ^a)	Extremely thick (300-500 mPa.s ^a)	Over Extremely thick (> 500 mPa.s ^a)
Canada	Regular/ Thin/ Clear		Nectar / Stage 1 / Level 1/ >250cP / 51-350 cP	Honey / Stage 2 / Level 2/ > 800 cP / 351-1750cP / Default Thick	Pudding / Spoon thick / Stage 3 / level 3 / > 2000 cP / > 1750 cP
Denmark[46]	Normal	Chocolate milk	Syrup	Jelly	
Spain	Thin			Medium	Full protection/thick/pudding
Netherlands	Thin		“Thickened”		Pudding-like
Brazil	Normal or thin	Thicker liquid		Nectar or Honey	Paste or Creamy (Homogenous or Heterogenous)
Sweden[43]	Liquids	Thickened liquids			

En una reciente revisión bibliográfica sobre el efecto terapéutico de los agentes espesantes en pacientes con DO se ha confirmado el mecanismo compensador de los espesantes con reducción significativa de la prevalencia de penetraciones y aspiraciones asociada al incremento del nivel de viscosidad del bolo **Figura 18**, sin modificación en el tiempo de protección de las vías aéreas (tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo) ni de la velocidad del bolo [75].

Las texturas menos viscosas (néctar) se utilizan en situaciones leves de disfagia donde se consigue reducir el riesgo de penetraciones/aspiraciones sin modificación de la RMO, sino por efecto de las propiedades intrínsecas del bolo. Mientras que las viscosidades más elevadas (pudding) se utilizan en los pacientes con grados más severos de DO [76] donde al efecto terapéutico provocado por las características intrínsecas del bolo se añade la capacidad de enlentecimiento del tránsito del bolo. Además del nivel de viscosidad, el volumen del bolo es también un elemento importante a considerar ya que la reducción del volumen se relaciona con una mayor eficacia y seguridad de la deglución [69].

Figura 18. Descripción de las prevalencias de penetración (A) y aspiración (B) en pacientes con DO, en función del nivel de viscosidad del bolo. Reproducido de: Newman (2016) [75].



Aun así en la práctica clínica, la viscosidad resultante depende de varios factores como son el tipo de agente espesante utilizado (derivados del almidón modificado o de gomas), la cantidad de

espesante añadida y las características iniciales del líquido (pH, temperatura, contenido en grasa y azúcar) [74].

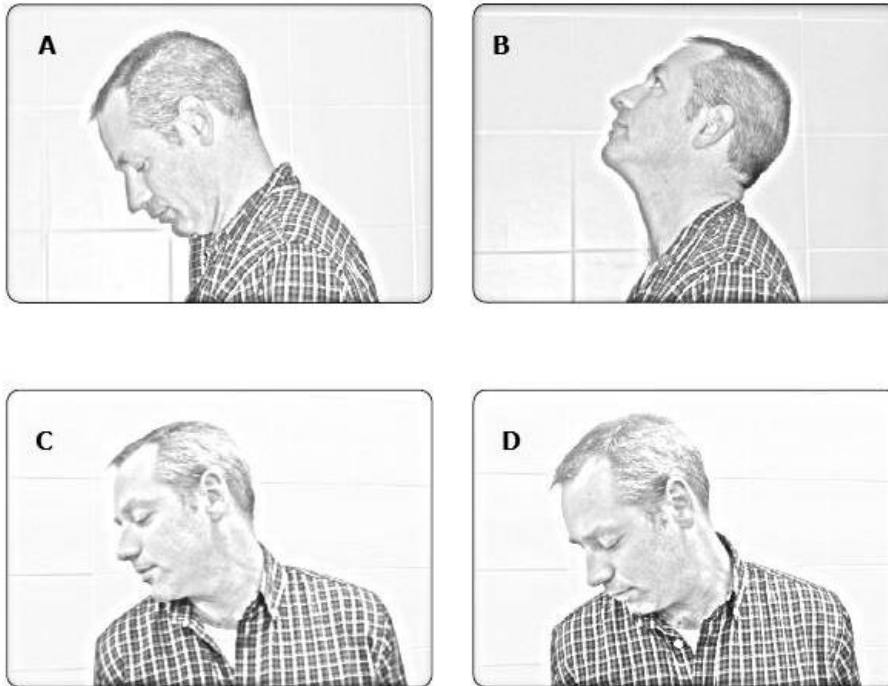
Aquellos pacientes incapaces de cubrir los requerimientos nutricionales por vía oral pero con capacidad funcional intestinal suficiente, son candidatos a soporte enteral mediante la colocación de sondas nasogástricas, nasoentéricas o de enterostomías. El sondaje intragástrico transnasal con sondas nasogástricas (SNG) es de elección para depositar los nutrientes directamente en el estómago durante períodos de tiempo inferiores a 6 semanas. Mientras que para aquellos pacientes con perspectivas de soporte nutricional mantenido durante un largo período de tiempo, la mejor opción es la colocación de una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) mediante un procedimiento sencillo, rápido y económico que no requiere anestesia general. Ambas estrategias de nutrición permiten la administración de fórmulas de nutrición enteral comercializadas adaptadas a los requerimientos del paciente [77].

3.5.1.2 Estrategias posturales

Los cambios posturales durante la deglución permiten modificar la dirección del bolo alimentario, traducándose en un mejor transporte y en la reducción de las aspiraciones y del residuo orofaríngeo. Sin embargo y a pesar de su amplio uso en la práctica clínica, la literatura disponible muestra controversias en los beneficios de estas estrategias [78]. Las estrategias posturales más utilizadas son, **Figura 19**:

- Flexión anterior del cuello (A): cierra el sello glosopalatino, reduce la distancia entre la base de la lengua y la faringe y acerca la epiglotis a la laringe, protegiendo la vía respiratoria [79].
- Flexión posterior del cuello (B): mejora la velocidad del tránsito oral y el drenaje gravitatorio faríngeo. Es efectiva en pacientes con alteraciones del sello labial, sello nasofaríngeo y con problemas de propulsión del bolo.
- Rotación (C) e inclinación (D) de la cabeza hacia el lado paralizado: dirige la comida hacia el lado no afectado, aumentando la eficacia del tránsito faríngeo, facilita la apertura del EES y reduce la presencia de residuos faríngeos [80].
- Deglución en decúbito lateral o supino: protege de la aspiración post-deglutoria del residuo hipofaríngeo acumulado [81].

Figura 19. Estrategias posturales en el tratamiento compensador de la DO: flexión anterior del cuello (A), flexión posterior del cuello (B), rotación (C) e inclinación (D) de la cabeza hacia el lado afectado. Adaptado de Vilardell (2014) [82].



3.5.1.3 Maniobras deglutorias

Las maniobras son estrategias específicas encaminadas a compensar alteraciones fisiológicas durante la deglución con el objetivo de proteger la vía aérea, facilitar el cierre laríngeo y facilitar el paso del bolo hacia el esófago sin dejar residuo. Son maniobras voluntarias que requieren el aprendizaje y la colaboración activa del paciente. Las maniobras más utilizadas son:

- Deglución supraglótica: el paciente realiza una apnea voluntaria en el momento de tragar y tose para eliminar residuos en la glotis o faringe. Favorece el cierre de la vía aérea a nivel de las cuerdas vocales antes y durante la deglución [83].
- Deglución super-supraglótica: el paciente realiza una apnea voluntaria, deglute ejerciendo fuerza y tose inmediatamente después de la deglución, produce un incremento en la seguridad de la deglución, reduciendo la prevalencia de aspiraciones [83].
- Deglución forzada: el paciente realiza una contracción muscular de los músculos de la boca y del cuello con el objetivo de propulsar el bolo hacia la faringe y esófago, permite un mayor movimiento de tracción del hioides y reduce el residuo faríngeo [84].
- Maniobra de Mendelsohn: consiste en elevar voluntariamente la laringe antes de realizar la deglución y mantener esta posición unos segundos después de deglutir, esta maniobra permite mantener el EES abierto durante más tiempo [85].
- Maniobra de Masako: consiste en mantener el ápice de la lengua en los dientes incisivos y tragar, facilitando el movimiento de la base de la lengua y el paso del bolo por la faringe hacia el esófago evitando la acumulación de residuo en la valécula [86].

3.5.2 Tratamiento rehabilitador

3.5.2.1 Praxis neuromusculares

Las praxis neuromusculares consisten en repeticiones de ejercicios orofaciales y del cuello que pretenden mejorar la fisiología de la deglución con la intención de mejorar la movilidad, el tono muscular, la sensibilidad y la motricidad de los órganos que intervienen en la deglución (labios, lengua, velo del paladar y musculatura suprahiodea).

Una de las praxis más conocidas es la maniobra de Shaker, en la que en posición de decúbito, el paciente realiza un ejercicio isométrico-isotónico de flexión anterior del cuello. Esta maniobra permite potenciar la musculatura hioidea y consigue un efecto terapéutico al aumentar la apertura anteroposterior del EES y el desplazamiento anterior de la lengua, disminuyendo el residuo y las aspiraciones post-deglutorias [87].

3.5.2.2 Estrategias de neuro-estimulación periférica

- **Con compuestos químicos y farmacológicos**

Se ha descrito que estímulos mecánicos, térmicos y gustativos pueden modular la respuesta deglutoria tanto en voluntarios sanos como en pacientes con disfagia. Estos compuestos ejercen su acción mayoritariamente a través de una familia de receptores-canales trans-membrana, los *Transient Receptor Potential Channels* (TRP) [88], presentes a nivel de las neuronas sensoriales primarias de la orofaringe [89, 90] que actúan promoviendo el estímulo sensorial a los núcleos centrales de la deglución del tronco cerebral y a la corteza cerebral, lo que potenciaría la reorganización neuronal y facilitaría la activación de la respuesta deglutoria.

Varios estudios de acidificación o suplementación del bolo con agonistas TRP como la piperina (agonista TRPV1/TRPA1) [91, 92] y la capsaicina (agonista TRPV1) [93, 94] han demostrado efecto clínico positivo con mejoría significativa de las alteraciones de la seguridad de la deglución (penetraciones) con reducción en el intervalo de tiempo entre el cierre del vestíbulo laríngeo y la apertura del esfínter esofágico superior, un incremento en la extensión máxima vertical del hioides y de la propulsión lingual. Se han observado resultados similares al administrar sustancias mentoladas (agonista TRPA1/TRPM8) [95] o líquidos carbonatados [96].

- **Con estímulos eléctricos**

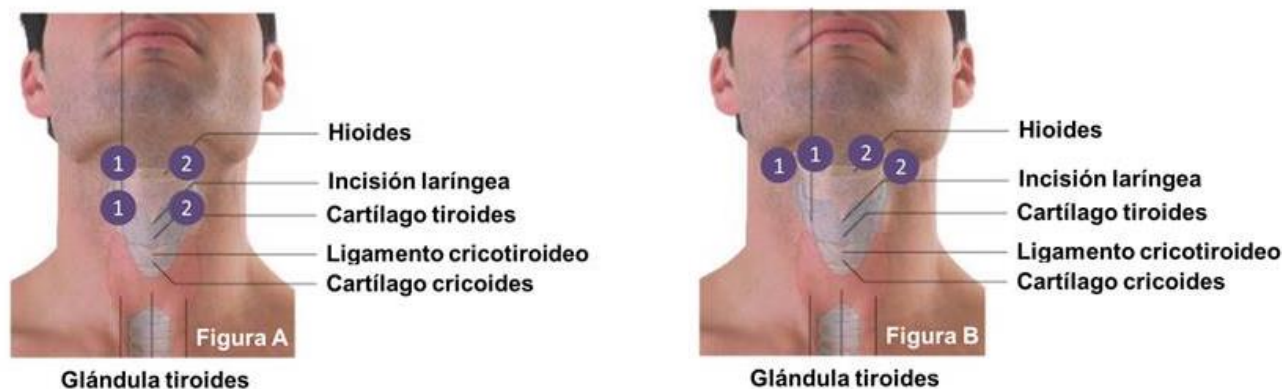
La terapia con estimulación eléctrica neuromuscular (NMES) para el tratamiento de la DO de distintas etiologías (ictus, cáncer de cabeza y cuello, esclerosis múltiple, etc) ha sido ampliamente utilizada en EEUU. La NMES consiste en aplicar estímulos eléctricos mediante un par de electrodos de superficie colocados a ambos lados del cuello que estimulan las motoneuronas y provocan la estimulación del músculo que inervan. El protocolo de estimulación consiste en aplicar pulsos eléctricos bifásicos de 300 μ s con una frecuencia de 80 Hz y una amplitud de entre 2,5 y 25 mA según tolerancia del paciente, durante unos 60 minutos. VitalStim™ es uno de los dos aparatos aprobado por la FDA (Junio 2001) para aplicar la NMES en el tratamiento de la disfagia. La NMES ha demostrado resultados positivos en la mejora de la deglución de los pacientes con ictus [97]. Aun así, existe una amplia heterogeneidad de los estudios (duración del tratamiento, número de sesiones, umbral de estimulación eléctrica, evaluación de los resultados terapéuticos...) que limita

las conclusiones de eficacia y seguridad (sin complicaciones graves asociadas) de la NMES y pone de manifiesto la necesidad de investigaciones más rigurosas en este campo [98].

La **estimulación eléctrica transcutánea (EET) a nivel sensorial** (sin provocar la contracción de la musculatura). Se fundamenta en la capacidad de la corriente de alterar el potencial de membrana de las neuronas sensitivas, y de facilitar la neuroplasticidad cortical por aumento de aferencias hacia el centro deglutorio del tronco encefálico, subcortical y cortical. La EET sensorial ha demostrado una mejora significativa del tiempo de respuesta deglutoria y reducción de la prevalencia de aspiraciones en pacientes con disfagia post-ictus [99]. Además, la aplicación de diez sesiones de EET sensorial con colocación de los electrodos a nivel tirohioideo en pacientes con DO crónica asociada al ictus, ha confirmado el aumento de degluciones seguras, reducción del tiempo de cierre de vestíbulo laríngeo y del tiempo de extensión vertical máxima del hioides [97]. **Figura 20-A.** En la aplicación de intensidades mayores de corriente, se añade la despolarización de las motoneuronas facilitadoras de la contracción muscular, **estimulación eléctrica transcutánea (EET) a nivel motor**. La colocación de los electrodos en posición submental ha demostrado además de una reducción en el número de degluciones no seguras, de los tiempos de cierre del vestíbulo laríngeo y de extensión vertical máximo del hioides, la reducción del residuo faríngeo y del tiempo de apertura del EES y un aumento de la fuerza de propulsión del bolo en pacientes con DO asociada a un ictus en estadio crónico [97] **Figura 20-B.**

La **estimulación eléctrica intrafaríngea (EEI)** en pacientes con DO post-ictus ha demostrado una reducción del tiempo de tránsito faríngeo, del tiempo de respuesta deglutoria y del riesgo de aspiraciones relacionado con un incremento en la excitabilidad faríngea a nivel cortico-bulbar y con el incremento de la representación cortical faríngea en el hemisferio no dañado por el ACV. Estos resultados se obtuvieron después de la aplicación de un estímulo eléctrico (0,2 ms; 280 V) a nivel intrafaríngeo (5Hz durante 10 minutos, tres sesiones, al 75% de la intensidad máxima tolerada) [100]. Además, un ensayo clínico aleatorizado ha correlacionado la disminución de la severidad de la disfagia y la mejoría del estado nutricional con la reducción del nivel de severidad de las penetraciones y con la reducción de la estancia hospitalaria, a los 15 días post-intervención [101]. Estos resultados se evidenciaron en un meta-análisis con 73 pacientes post-ictus que asoció el tratamiento con EEI a una disminución de la severidad radiológica y clínica de la DO y demostró una tendencia al acortamiento de la estancia hospitalaria sin modificación del estado funcional ni de la mortalidad de los pacientes a los 3 meses del ictus [102]. En contraposición, recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado fase III que evaluó el efecto de la EEI en el tratamiento de las alteraciones de la seguridad de la deglución según la escala PAS en la fase aguda de pacientes con DO asociada al ictus. En este ensayo clínico, la EEI no demostró ninguna mejora en el tratamiento de la DO, ni se asoció a una mejoría en el estado funcional de los pacientes en las primeras doce semanas después del ictus. Aun así, este ensayo confirmó los aspectos de seguridad del tratamiento con EEI y puso de manifiesto la posibilidad de estimulación eléctrica a niveles infraterapéuticos en pacientes con disfagia leve y la capacidad de recuperación espontánea de las alteraciones deglutorias durante la fase subaguda del ictus; destacando la necesidad de nuevos estudios de evaluación de la EEI como estrategia terapéutica [103].

Figura 20. Posiciones de colocación de los electrodos (canal 1 y canal 2) en la estimulación eléctrica transcutánea nivel sensorial (F19-A) y nivel motor (19-B). Fuente: Elaboración propia.



3.5.2.3 Estrategias de neuro-estimulación central

El objetivo de las técnicas de estimulación central es inducir la neuroplasticidad cortical por estimulación directa de la corteza cerebral. Las técnicas de estimulación cerebral no invasiva han mostrado resultados prometedores en los primeros estudios realizados e incluyen:

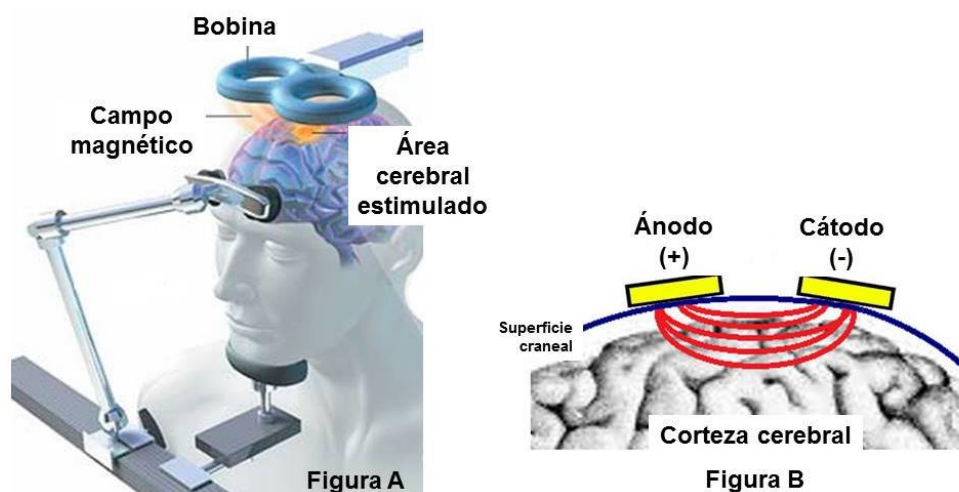
- La **estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)** consiste en aplicar, mediante una bobina colocada en la superficie del cráneo, un campo magnético que induce de manera transitoria, focal y reversible, la despolarización de las neuronas de la corteza cerebral subyacente. Se han descrito distintas estrategias de estimulación dependiendo de la intensidad de las frecuencias de estimulación aplicadas (frecuencia elevadas (>1 Hz) incrementan la excitabilidad cortical, mientras que frecuencias bajas (≤ 1 Hz) la reducen [104, 105] y del hemisferio estimulado (ipsilateral o contralateral). Una primera opción de la rTMS consiste en aplicar frecuencias altas (5 Hz) en la corteza motora faríngea contralateral a la lesión de pacientes con disfagia e ictus hemisférico unilateral. Esta opción ha demostrado un efecto excitatorio de la deglución con reducción de la prevalencia y severidad de penetraciones y aspiraciones a las dos semanas post-tratamiento. Se hipotetiza que la estimulación del lado contralateral incrementaría la excitabilidad cortical del hemisferio no afecto y la reorganización de las proyecciones neuronales motoras bulbares hacia la faringe facilitándose la función deglutoria [106]. Otra estrategia de tratamiento con rTMS, consiste en aplicar intensidades excitatorias sobre ambas cortezas motoras faríngeas (estimulación bihemisférica), con resultado de mejoría de la función deglutoria [107]. Mientras que el tratamiento con 5 sesiones a intensidades inhibitorias sobre la zona de representación de la musculatura milohioidea del lado contralesional ha demostrado mejoría en los aspectos físicos, funcionales y emocionales relacionados con la deglución. Esta estrategia se basa en utilizar pulsos inhibitorios sobre el hemisferio sano para reducir la inhibición transcallosa del hemisferio lesionado y que como resultado se restaure la funcionalidad de la corteza faríngea del hemisferio afectado [108]. A pesar de estos resultados, se requiere mayor base científica sobre el efecto de esta técnica en el tratamiento de la DO asociada al ictus [109] **Figura 21-A.**

- La **estimulación transcraneal directa (tDCS)** consiste en aplicar un flujo de corriente de baja intensidad (1-2 mA) entre dos electrodos de aproximadamente 5×7 cm² de superficie, uno

positivo (ánodo) y uno negativo (cátodo) situados estratégicamente sobre el cráneo. La corriente tDCS puede producir una activación del potencial en reposo de las neuronas corticales de ciertas áreas (estimulación anodal) o su inhibición (estimulación catodal) [110]. Recientes estudios de evaluación de la tDCS en el tratamiento de la DO asociada al ictus han demostrado un efecto de mejora de la función deglutoria a corto plazo (después de 10 sesiones, 20 minutos por sesión, estimulación anodal a 1 mA de intensidad sobre la corteza motora faríngea del lado ipsilesional) y a largo plazo (1 mes post-tratamiento) [111, 112]. Se sugiere que la tDCS induce a la neuroplasticidad y a la mejora de la actividad motora de las áreas cerebrales estimuladas, considerándose una potencial técnica no invasiva de rehabilitación de la DO post-ictus [110].

Figura 21-B.

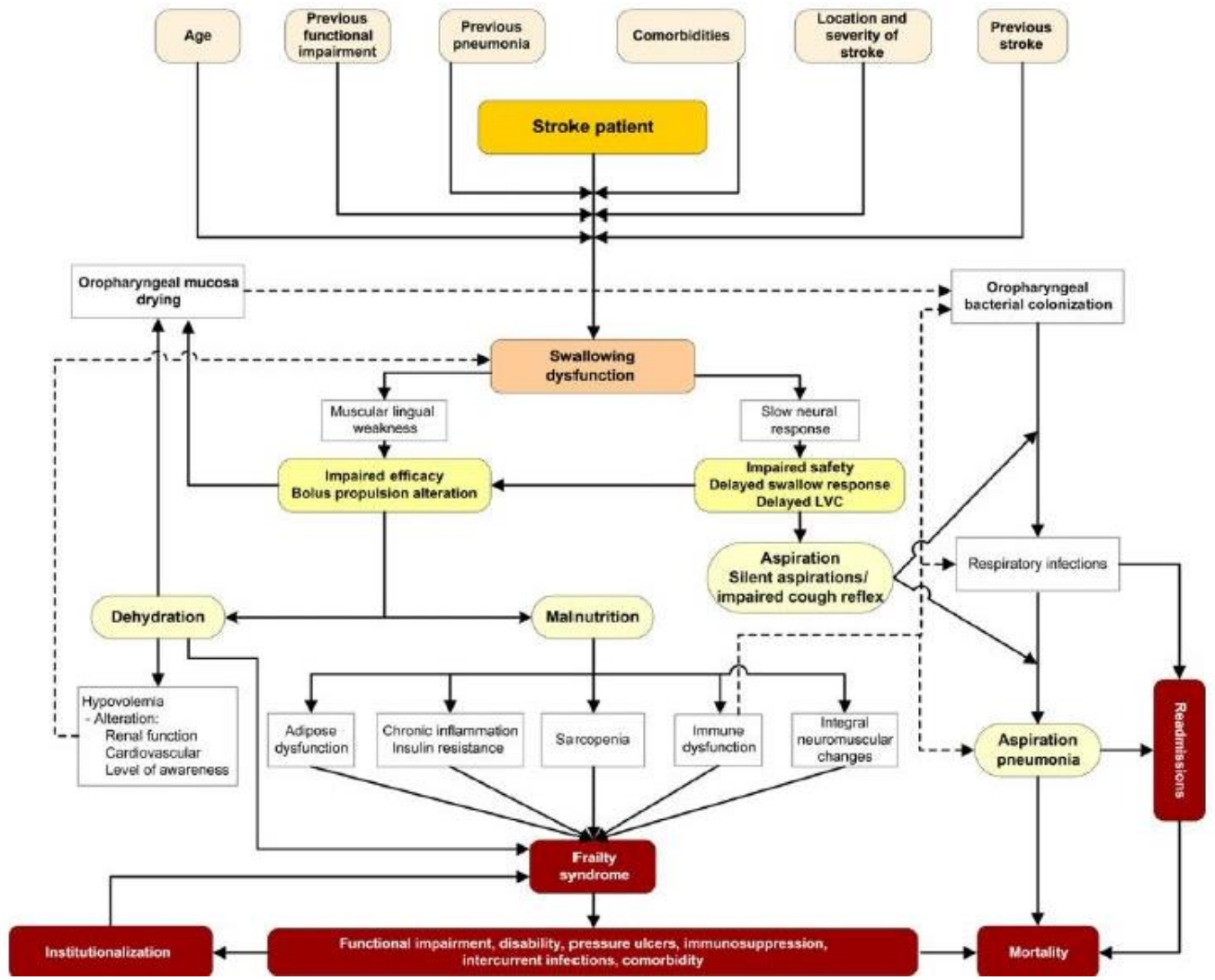
Figura 21. Estrategias de estimulación cerebral no invasiva: estimulación magnética transcranial repetitiva (rTMS) (A) y estimulación transcranial directa (tDCS) (B). Fuente: Elaboración propia.



3.6 COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA DO POST-ICTUS

La DO se asocia a morbi-mortalidad con mayores estancias hospitalarias, riesgo de institucionalización, complicaciones nutricionales con pérdida de peso y malnutrición debidas a la afectación de la eficacia de la deglución que reduce la ingesta de los aportes nutricionales necesarios, y a complicaciones respiratorias recurrentes y neumonía por aspiración por la afectación de la seguridad de la deglución y paso de parte del bolo a las vías respiratorias [34]. **Figura 22.**

Figura 22. Descripción de las complicaciones asociadas a la DO en pacientes con ictus. Reproducido de: Cabib (2016) [14].



3.6.1 Complicaciones nutricionales

3.6.1.1 Malnutrición

Un meta-análisis con estudios realizados tanto en la fase aguda (primera semana post-ictus) como en fase de rehabilitación, describió una probabilidad de ocurrencia de malnutrición 2,4 veces (IC95% 1,3-4,7) superior en aquellos pacientes con DO, incrementada hasta 2,5 veces (IC95% 1,0-6,3) en la fase de rehabilitación del ictus, sin asociación significativa en la primera semana de hospitalización [113].

Después de un ictus, el riesgo de malnutrición se relaciona con la presencia de alteraciones de la eficacia de la deglución que limitarían la ingesta oral de los aportes nutricionales requeridos. Además, otros factores relacionados con la severidad del ictus que empeorarían el estado nutricional son las complicaciones motoras, las afectaciones visuales y los déficits cognitivos o de empeoramiento del estado de ánimo [114].

Se recomienda la valoración del estado nutricional mediante anamnesis, cribado sistemático, y parámetros antropométricos y analíticos. La *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) y la *European Society for Swallowing Disorders (ESSD)* consideran el uso de cuestionarios específicos para el cribado de la desnutrición en pacientes con DO. El cuestionario *Mini Nutritional Assessment* (MNA) facilita la detección de ancianos desnutridos o con riesgo de desnutrición, siendo la versión reducida (MNA-short form), con validez y precisión del cribado, la herramienta más utilizada en el ámbito comunitario, hospitalario y en centros de larga estancia por su facilidad de uso y practicidad (Anexo 2) [115]. Otros métodos de cribado son el *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) para los adultos de la comunidad, aunque también puede usarse en pacientes hospitalizados e institucionalizados [116] y el *Nutrition Risk Screening* (NRS-2002) para los pacientes hospitalizados; ambos de fácil aplicación, y reproducibilidad y fiabilidad elevadas [117]. Entre los parámetros antropométricos se incluye la talla, el peso, el índice de masa corporal, y la medición del pliegue tricipital y el perímetro braquial. Los parámetros bioquímicos relacionados con el estado nutricional son, entre otros, la pre-albúmina, la albumina, el colesterol y el nivel de linfocitos.

3.6.1.2 Deshidratación

Existe controversia sobre los indicadores a utilizar en la descripción del estado de hidratación de los pacientes, siendo la relación urea nitrogenada sanguínea/creatinina (*Blood Urea Nitrogen/Creatinine*, BUN/Cr) el parámetro más utilizado; con valores superiores a 20:1 indicativos de deshidratación [118]. Se han descrito prevalencias relativamente elevadas de deshidratación (29-53%) [119, 120] tras la hospitalización de los pacientes con ictus y mayor prevalencia de indicadores de deshidratación (elevada relación BUN/Cr) en aquellos pacientes con afectación de la deglución. Además, se han descrito asociaciones estadísticamente significativas entre un peor estado de hidratación y una mayor severidad y afectación funcional del ictus, estado nutricional y disfagia [120].

3.6.2 Complicaciones respiratorias

3.6.2.1 Infección respiratoria y neumonía por aspiración

La presencia de neumonía es una de las principales causas de morbilidad, mortalidad [121-123] institucionalización [124] e incremento del gasto sanitario en la fase aguda y crónica de los pacientes con ictus [125]. Las de alteraciones de la seguridad de la deglución, junto con la colonización de la orofaringe por bacterias patógenas (consecuencia de una mala higiene oral) [126] y la alteración del sistema inmune (frecuentemente asociada a malnutrición [127] o al propio proceso del ictus [128]) son los principales factores implicados en la patogenia de la neumonía por aspiración (AP). Se considera AP a la presencia de un infiltrado radiográficamente evidente en los pacientes que están en riesgo de aspiración orofaríngea [129]. Distintos estudios observacionales recopilados en un meta-análisis han descrito prevalencias de AP del 5-24% en la fase aguda del ictus siendo la gravedad del ictus según la escala (*NIHSS*) [130] (Anexo 3) o Índice de Barthel y la presencia de aspiraciones o DO, los principales factores de riesgo asociados a AP [38, 62, 128, 131].

3.6.2.2 Aspiración Silente

La aspiración silente se define como el paso de parte del bolo o de las secreciones respiratorias por debajo de las cuerdas vocales, antes, durante o después de la deglución, con ausencia de respuesta expulsora del contenido de la vía aérea, principalmente en forma de tos [132]. La patogenia de las aspiraciones silentes se relaciona con una debilidad o ausencia del reflejo tusígeno, alteración de la coordinación muscular faríngea y disminución de la sensibilidad orofaríngea [133, 134]. Se han descrito prevalencias de aspiraciones silentes del 67% en pacientes con ictus [135] que se relacionan con un mayor riesgo de incidencias de neumonías [136, 137]. Aun así, actualmente, existen controversias en la metodología más adecuada para la evaluación de la respuesta tusígena y sobre la sensibilidad y especificidad diagnóstica de dichos métodos de cribado en esta población de pacientes.

3.6.2.3 Test de la tos

Neurofisiología de la tos: El reflejo tusígeno presenta cierta analogía con la respuesta deglutoria. La tos es una respuesta compleja, de mecanismo aún no dilucidado, que incluye el transporte de la información aferente en forma de estímulos químicos y mecánicos de las vías respiratorias hasta su lugar de integración a nivel del tronco encefálico y modulación por acción de las estructuras corticales y subcorticales [138-140]. **Figura 23.**

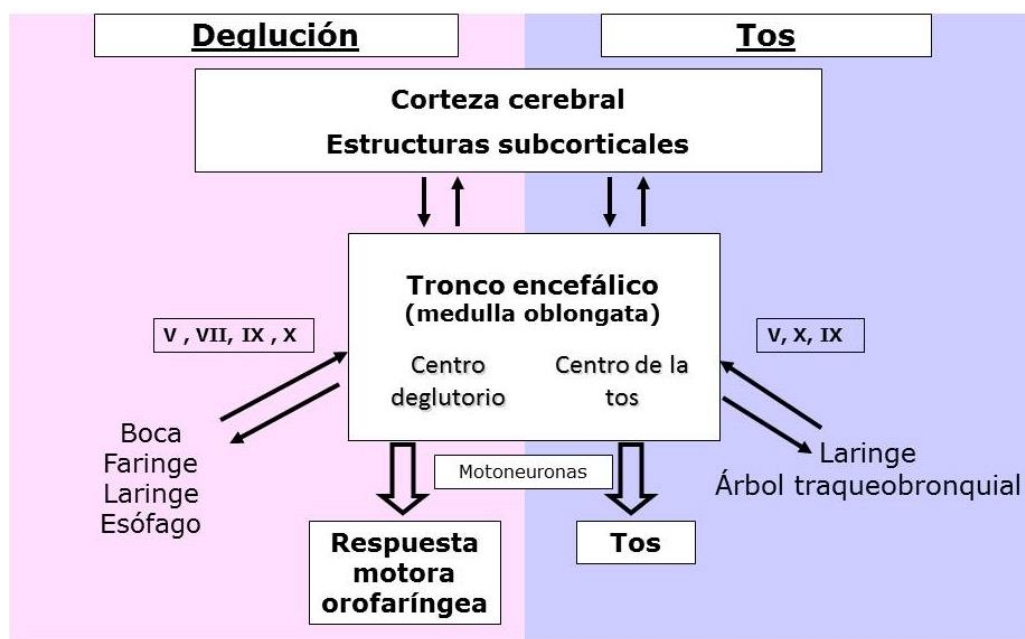


Figura 23. Mecanismos neurofisiológicos de la respuesta deglutoria y de la tos. Fuente: Elaboración propia.

Evaluación del reflejo de la tos: Actualmente, no existe estandarización en la metodología de evaluación del reflejo tusígeno. Se han evaluado varios agentes tusígenos como el ácido L-tartárico [141-143]; la capsaicina [144, 145] y el ácido cítrico [133, 146-148]; se han empleado múltiples rangos de concentraciones de ácido cítrico (400-1200mM) [133, 146, 149]; y se han utilizado distintos procedimientos e instrumentos de nebulización del agente tusígeno [133, 146, 149] y de medición de la respuesta tusígena (número, fuerza o latencia de la tos) [146-150]. La metodología más ampliamente utilizada es la descrita por la *European Respiratory Society* (ERS), que consiste en nebulizar en orden creciente de concentración diluciones de ácido cítrico para registrar aquella concentración que provoca dos (concentración 2, C2) y cinco (concentración 5, C5) toses [151]. Esta heterogeneidad y falta de estandarización dificulta la definición de una respuesta tusígena normal o alterada. Aun así, se han registrado porcentajes de no respuesta a agentes tusígenos en poblaciones de pacientes con antecedente de ictus de entre el 10-26.8% [136, 139, 141, 149].

3.6.3 Institucionalización: capacidad funcional y calidad de vida

La DO asociada al ictus, se considera un factor de riesgo asociado a estancias hospitalarias más largas [152-154]. En el momento del alta hospitalaria, se ha demostrado la asociación entre DO post-ictus y un mayor riesgo de institucionalización [124], tendencia que se mantiene hasta un año después del evento [154, 155]. Así, un estudio con pacientes afectados por un ictus de severidad leve-moderada describió una prevalencia de DO significativamente superior en el grupo de pacientes institucionalizados (15%) en comparación con la del grupo de pacientes remitidos al domicilio (2%) [156].

Los pacientes con antecedentes de ictus presentan un mayor grado de discapacidad en las actividades de la vida cotidiana y una peor percepción del propio estado de salud que un grupo apareado por edad y género [157]. Pero además, la DO post-ictus se considera un factor de riesgo

para un peor estado funcional y para un mayor grado de discapacidad a los tres meses del ACV [35, 158, 159]. Otro factor asociado a un peor estado funcional y a un peor grado de recuperación en la fase aguda post-ictus es la severidad del episodio [156, 160, 161] medida mediante la escala *NIHSS*.

3.6.4 Mortalidad (intra-hospitalaria, fase aguda y crónica)

La incidencia de mortalidad durante el ingreso hospitalario del episodio de ictus oscila entre el 6,3-21,2% [52, 162], aunque un estudio multicéntrico realizado en centros hospitalarios españoles describió una incidencia menor del 11% [163]. La mortalidad durante el ingreso es significativamente superior en el subgrupo de pacientes con alteraciones de la función deglutoria asociada al ictus [35, 52, 62, 152, 158] con importante contribución de las complicaciones infecciosas respiratorias (neumonías y AP), ya anteriormente comentadas [62]. La DO se considera también un factor predictor de mortalidad en la fase crónica (de 3-12 meses) [35, 155, 158]. Otros factores también relacionados con la mortalidad en la fase aguda y crónica del ictus son la edad, el estado funcional previo al episodio de ictus (según la escala de Rankin), el grado de comorbilidad (con el índice de Charlson), la severidad del ictus (valorada con la escala *NIHSS*), la presencia de fibrilación auricular y de cardioembolismo [164].

HIPÓTESIS

1. No se conoce con exactitud la historia natural de la disfagia orofaríngea (DO) post ictus ni la tasa de pacientes que presentan cambios espontáneos en la función deglutoria. La reorganización cerebral durante la fase sub-aguda del ictus puede facilitar la recuperación espontánea de las alteraciones de la deglución en algunos pacientes.
2. Las alteraciones del reflejo tusígeno y de la función deglutoria están asociadas a aspiraciones silentes, tienen una prevalencia elevada después de un episodio de ictus y comparten factores clínicos y neurotopográficos comunes. Las alteraciones del reflejo de la tos pueden evaluarse clínicamente con un test de estimulación química (inhalación) con ácido cítrico y las alteraciones de la función deglutoria mediante el test volumen-viscosidad.
3. Mediante el estudio videofluoroscópico (VFS) es posible caracterizar tanto los signos VFS de disfagia orofaríngea como los elementos biomecánicos de la respuesta motora orofaríngea (RMO) y cuantificar los parámetros cinéticos específicos asociados a la presencia de alteraciones de la seguridad de la deglución en pacientes con DO post ictus.
4. La modificación de la viscosidad del bolo es una estrategia compensatoria ampliamente utilizada en el manejo de la DO con un efecto terapéutico relevante sobre la seguridad de la deglución. Los espesantes de almidón y los de goma xantana presentan perfiles terapéuticos diferentes sobre la seguridad y eficacia de la deglución evaluada mediante métodos clínicos y VFS en pacientes con DO post-ictus.
5. La estimulación eléctrica intrafaríngea es una estrategia segura y eficaz de tratamiento activo que reduce la severidad de la DO y mejora la cinética deglutoria en pacientes con DO asociada a la fase crónica del ictus.

OBJETIVOS

1. Describir la prevalencia, la historia natural, la fisiopatología y el manejo de la DO asociada al ictus en la fase aguda y crónica:

- 1.1. Determinar la prevalencia de recuperación espontánea de las alteraciones de la deglución durante la fase inicial (0-3 meses) y describir los factores asociados.
- 1.2. Evaluar la prevalencia de pacientes post-ictus con alteración del reflejo tusígeno y de la función deglutoria y describir los factores asociados a ambas alteraciones y su efecto en el pronóstico de los pacientes y la evolución clínica post-ictus.
- 1.3. Caracterizar, mediante videofluoroscopia (VFS), la fisiopatología de la alteración de la seguridad de la deglución y de los parámetros de la respuesta motora orofaríngea (RMO) responsables y predictores de las alteraciones de la seguridad (penetraciones y aspiraciones).
- 1.4. Evaluar y comparar mediante métodos clínicos y VFS el efecto terapéutico sobre la seguridad y la eficacia de la deglución, y la RMO de los espesantes de almidón modificado vs goma xantana en el tratamiento compensador de la DO asociada al ictus.
- 1.5. Explorar mediante VFS el efecto terapéutico de la estimulación eléctrica intrafaríngea como tratamiento activo de las alteraciones de la seguridad (penetraciones y/o aspiraciones) y de los mecanismos de protección de la vía respiratoria en pacientes con DO asociada al ictus.

Capítulo 1

NATURAL HISTORY OF SWALLOW FUNCTION DURING THE 3-MONTHS PERIOD AFTER STROKE

ABSTRACT

Background Oropharyngeal dysphagia (OD) is a prevalent complication following stroke. Some patients might spontaneously recover from swallowing dysfunction by neuroplasticity changes in the unaffected hemisphere.

Aims To describe the natural history of swallowing function between admission and 3-months post-stroke and factors associated with its prevalence and evolution.

Methods Safety and efficacy of swallow were assessed by using a validated clinical test (volume-viscosity swallow test, V-VST) on admission and at 3-months follow-up. Clinical, demographical and neuroanatomical factors were compared between those patients with and without spontaneous changes on swallowing function.

Results We explored 247 post-stroke patients (72.3±11.9 years, NIHSS 3.5±3.8). Prevalence of OD on admission was 39.7% (34.0% impaired safety, 30.8% impaired efficacy). At 3-months, OD prevalence was 41.7% (19.4% impaired safety, 39.3% impaired efficacy). Spontaneous recovery of swallow occurred in nearly half post-stroke patients with unsafe swallow and in more than a quarter with inefficient swallow being these recuperations mainly associated with young age and optimal functional status. However, 26% of post-stroke patients developed new signs/symptoms of inefficient swallow related to poor functional, nutritional and health status, and institutionalization.

Conclusion Prevalence of OD on admission and at three month follow-up is very high in a mild severity stroke population. OD is a dynamic condition with some spontaneous recovery in patients with optimal functional status as well as OD appeared in post-stroke patients with poor functional status. Our results suggested that a continuous OD monitoring is needed to identify those post-stroke patients with high risk of nutritional and respiratory complications.

INTRODUCTION

Post stroke oropharyngeal dysphagia (OD) is an important complication identified in up to 55% of the patients by means of clinical tests [33]. Despite the high percentage of post-stroke OD in the acute phase, a spontaneous swallowing recovery may occur in about half of the patients the following weeks after the stroke episode [52], mainly related with a cortical reorganization (neuroplasticity) and the increase of pharyngeal motor representation in the contralesional motor cortex [50, 54, 165]. However, the other half of post-stroke patients with OD maintains swallowing dysfunction with important associated complications such as malnutrition, dehydration and aspiration pneumonia with high mortality rates. Clinical and neuroanatomical stroke factors associated with OD and unsafe swallow in acute post-stroke patients have

been widely studied: age, stroke severity, previous stroke event, and a larger volume of stroke lesion are the most common reported risk factors associated to post-stroke OD [155, 166] However factors associated with the capacity to recover from post-stroke OD as well as the prevalence of expected recovered patients have not already been elucidated; therefore the natural history of post-stroke OD is not fully known. We recently found that prevalence of chronic post-stroke OD and swallow safety impairments was much higher than cough reflex test attenuation, and risk factors associated with each dysfunction strongly differed. In our study, OD greatly impact on post-stroke clinical outcome than impaired cough [167] confirming the association between post-stroke OD and increased incidence of respiratory infections [168], poorer

functional status [35], higher institutionalization [154, 155, 158, 159] and mortality during chronic post-stroke period [35, 154, 155, 158, 159].

The aim of this study was to assess the natural history of post-stroke OD from admission to the chronic phase at three month follow-up. We aimed to describe the prevalence of patients with spontaneous clinical recovery or impairment of the swallowing function and to determine those demographic, clinical and neuroanatomical stroke factors associated with changes in the swallowing function during the chronic post-stroke stage.

MATERIAL AND METHODS

Study design and population

Observational, prospective, longitudinal study including patients without previous swallowing dysfunction consecutively admitted for confirmed stroke diagnose in a General Hospital (May 2012 to September 2014). Swallowing function was assessed by the volume-viscosity swallow test (V-VST) during the first 48 hours of admission at the Neurology Unit and reevaluated three months after. The study protocol was approved by the Ethical Committee of the Hospital (protocol code 17/11), and was conducted according to the principles and rules laid down in the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments.

Data collected

Sociodemographic and clinical data was collected during admission and in the 3-months follow-up visit. During hospital stay, stroke etiology, location (side and territory affected) and volume of the stroke lesion were collected from medical and neuroimaging techniques (computed tomography scan and magnetic resonance imaging) source reports. Stroke severity was scored according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [169]. Moreover, stroke type and subtype were classified according to the Oxford Community Stroke Project [25]. The length of hospital stay at the Neurology Unit was registered. On admission and at the follow-up visit, the functional capacity was assessed using the Barthel Index [170] and Rankin Scale [171], and the nutritional status according to the Mini Nutritional Assessment short form (MNA-sf) [115]. Also, patients' destination at discharge and

residence's place at 3-months were registered. Patients' quality of life was assessed with the EQ-5D-3L questionnaire [172] at the 3-months follow-up visit.

Clinical assessment

The swallowing function was assessed by means of the validated V-VST within the first 48 hours after stroke on the Neurology Unit and reevaluated three months after on the Gastrointestinal Physiology Laboratory also using the V-VST. All the clinicians evaluating the swallowing function were trained personnel from the hospital dysphagia team of Hospital de Mataró and applied the same protocol algorithm [45, 58]. The V-VST uses different boluses volumes (5, 10 and 20 mL) and viscosities (nectar-like, thin liquid, and spoon thick) obtained by using mineral water for thin liquid, for nectar by adding 4.5g/100mL of modified starch thickener (Resource ThickenUp®, Nestlé Health Science) and by adding 9g/100mL thickener for spoon-thick viscosity [45]. V-VST allows evaluating the safety and efficacy of swallowing of each bolus with the minimum risk for the patient: impaired efficacy of swallow described by presence of oral residue, efficiency of labial seal, fractional swallow and pharyngeal residue; impaired safety of swallow with changes in voice quality, cough and decrease in oxygen saturation $\geq 3\%$ from the basal level [58]. The V-VST is a clinical screening tool with high sensibility and specificity on the assessment of OD (94% and 88%) and to detect impaired efficacy of swallow (79% and 75%) [173].

Experimental Design

The results of the V-VST performed during admission and at 3-months follow-up visit showed different situations on the evolution of swallowing function at these two time-points: a) recovery on the clinical signs of impaired safety of swallowing; b) recovery on the clinical signs of impaired efficacy of swallowing; and c) impairment on the clinical signs of impaired efficacy of swallow.

Demographical, clinical and neuroanatomical characteristics from those patients with changes on swallowing function (recovery or worsening) were compared with the ones from those post-stroke patients who maintained the swallowing status.

Data analysis and statistical methods

Quantitative parameters were described as mean±standard deviation (SD) and comparisons were assessed by the non-parametric Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests. Qualitative parameters were described by relative and absolute frequencies and compared by the Fischer’s exact test. Odds ratio and 95% of confidence interval (CI) were provided and P values <0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the GraphPad Prism 6 software (San Diego, CA, USA).

RESULTS

Study population

We assessed 247 post-stroke patients (72.3±11.9 years, 59.5% male) by using the V-VST on admission and at in the chronic phase, 3-months follow-up (139.3±51.9 days from stroke). Post-stroke patients included in the study presented mild ischemic stroke (NIHSS 3.5±3.8) mostly affecting the left side and the partial anterior circulation (PACI) leading to a mild functional disability on admission slightly improved at the follow-up visit with high incidence of self-reported symptoms of

pain/discomfort and anxiety/depression (**Table 1**).

Prevalence of OD: admission and 3-months follow-up

Prevalence of OD on admission was 39.7% (34.0% of patients with impairment on safety of swallow and 30.8% with efficacy impairments). Furthermore, prevalence of OD at three months after stroke was 41.4% (19.1% with impairment on safety of swallow and 39.0% with impairments on efficacy of swallow).

On admission, impairments on safety of swallow were detected in 85 post-stroke patients, up to 42.4% of them (36) spontaneously recovered their swallowing function and 57.6% (49) maintained those safety impairments at 3-months follow-up visit (**Figure 1**).

However, acute impairments on efficacy of swallow were detected in 77 post-stroke patients, up to 29.9% (23) recovered and 70.1% (54) maintained the impairments at the follow-up visit. Moreover, at follow-up visit, clinical signs of impaired efficacy of swallow appeared in up to 25.9% (44) of post-stroke patients without these previous clinical signs (**Figure 2**).

Figure 1. Prevalence of normal swallow and prevalence of clinical signs of impaired safety and efficacy of swallow on admission and 3-months follow-up visit.

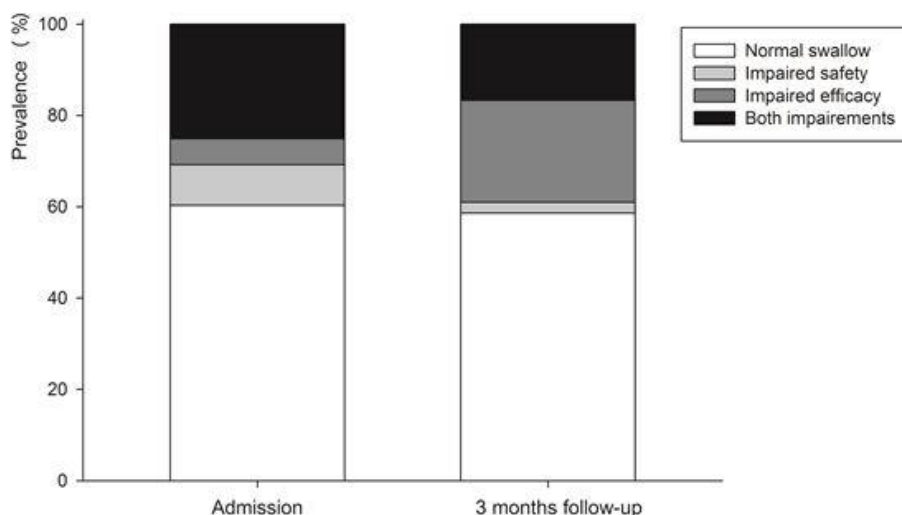


Table 1. Demographic, clinical and nutritional patient characteristics of the post-stroke patients on admission and at 3-months follow-up. NIHSS: National institute of health stroke scale; MCA: Middle cerebral artery; PCA: Posterior cerebral artery; AChA: anterior choroidal artery; PACI: Partial anterior circulation infarct; LACI: Lacunar infarct; POCI: Posterior circulation infarct; TACI: total anterior circulation infarct; EQ-5D-3L: European Quality of Life Scale

Sample	247
Age (years)	72.3±11.9
Sex (male)	59.5% (147)
Previous heart disease	25.5% (63)
NIHSS on admission (mean±SD)	3.5±3.8
Score ≤ 6 points (%)	87.0% (215)
Type of stroke	
Ischemic	95.5% (236)
Hemorrhagic	4.1% (10)
Cerebral venous thrombosis	0.4% (1)
Stroke lateralization	
Left hemisphere	44.1% (109)
Right hemisphere	29.6% (73)
Bilateral	1.2% (3)
Brain stem	6.9% (17)
Not specified	18.2% (45)
Territory infarction	
MCA	64.3% (117)
PCA	14.8% (27)
AChA	8.2% (15)
Watershed	2.2% (4)
Basilar	8.8% (16)
Vertebral	1.6% (3)
Lesion location	
Supratentorial	89.6% (163)
Infratentorial	10.4% (19)
Stroke diagnose	
PACI	41.3% (102)
TACI	6.1% (15)
POCI	15.8% (39)
LACI	32.4% (80)
Not specified	4.4% (11)
Volume of stroke lesion (cc)	11.8±28.5
Hospital length of stay (days)	6.5±3.5
Institutionalization at discharge	21.4% (52)
Barthel Index	
Pre-stroke event	94.4±12.9
At discharge	80.7±26.9
At follow-up visit	87.8±21.9
Rankin Scale	
Pre-stroke event	0.5±1.1
At discharge	1.8±1.4
At follow-up visit	1.5±1.4
MNA-sf at follow-up visit (mean±SD)	12.1±1.9
≤ 11points	30% (70)
EQ-5D-3L at follow-up visit	
Mobility dysfunctions (%)	26.7% (63)
Self-care dependency (%)	23.7% (56)
Dependency on daily life activities (%)	26.3% (62)
Pain/discomfort (%)	41.5% (98)
Anxiety/depression symptoms (%)	52.1% (123)
Perception of healthy status (mean±SD)	68.2±19.2

Factors associated with the recovery of impaired safety of swallow

Spontaneous recovery of impaired safety of swallow was associated with age, no previous heart diseases and to nearly optimal functional capacity (Barthel Index ≥ 90) at the follow-up visit. There was a trend of recovery from impaired safety of swallow in those post-stroke patients with middle cerebral artery (MCA) infarction (**Table 2**).

Factors associated with the recovery of impaired efficacy of swallow

Spontaneous recovery of impaired efficacy of swallow was linked to absence of previous heart diseases. Moreover, post-stroke patients who maintained efficacy impairments in the chronic phase referred significant higher prevalence of anxiety/depression compared with post-stroke patients who recovered (**Table 3**).

Factors associated with the worsening of swallowing function during follow up.

The debut *de novo* of efficacy impairments was associated with poorer pre-stroke functional status, infarction of vascular territories different from posterior circulation (POCI), institutionalization at hospital discharge and poorer functional status. Post-stroke patients with new impaired efficacy of swallow presented a significant poorer nutritional status and referred lower perception of health status with higher degree of pain/discomfort, difficulties in mobility, self-care dependency, in comparison to those post-stroke patients without clinical signs of impaired efficacy of swallow at follow-up visit (**Table 4**). We did not find any patients presenting *de novo* signs of impaired safety of swallow during follow up.

Figure 2. Description of evolution on clinical signs of oropharyngeal dysphagia on admission and at 3 months follow-up.

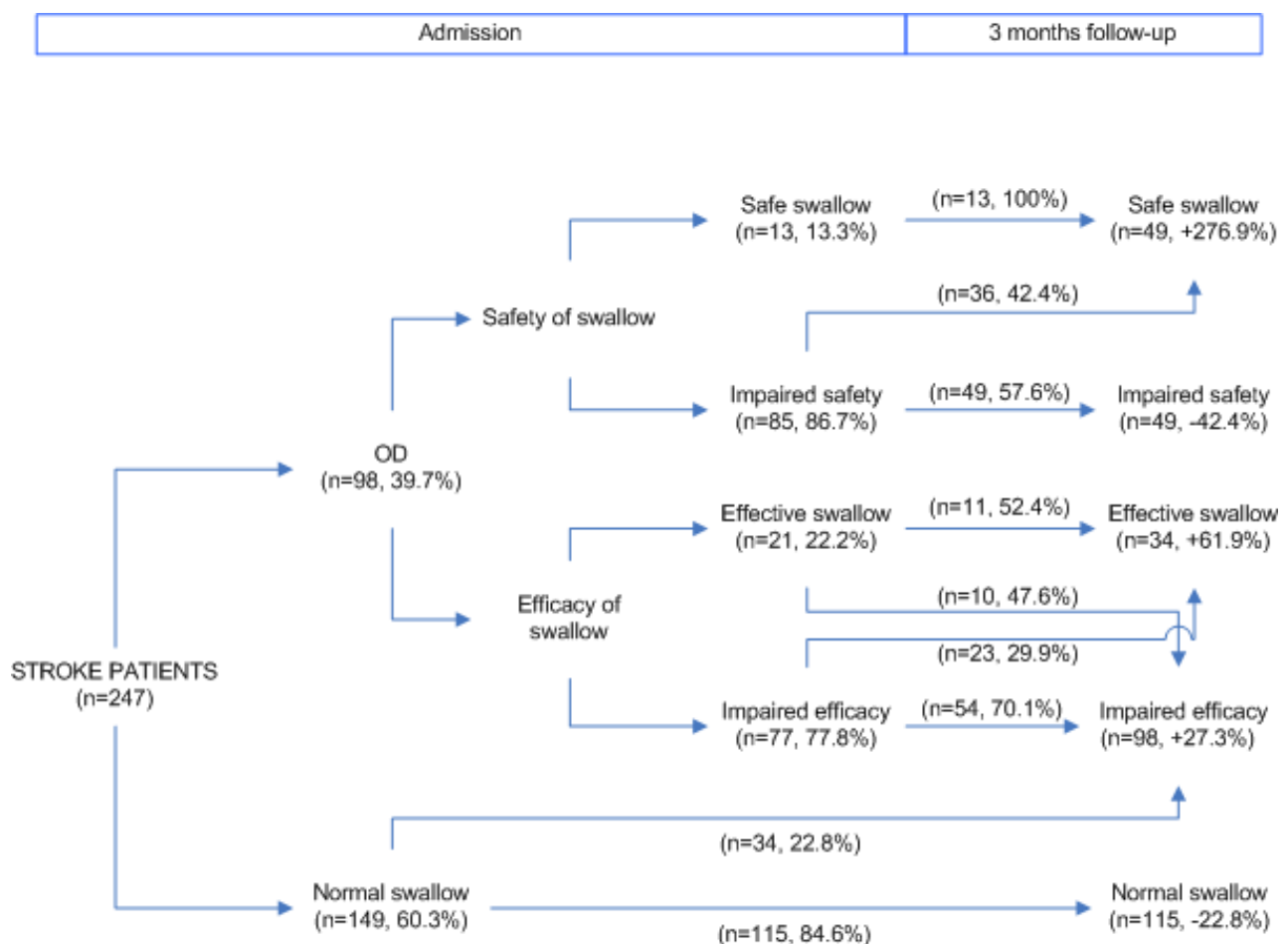


Table 2. Factors associated with recovered impairments on safety of swallow.

	Recovery of impaired safety of swallow at 3 months	Maintained impaired safety of swallow at 3 months	OR (CI 95%); P-value
Sample (n)	36	49	-
Age (mean±SD)	73.1±11.2	78.6±9.4	0.009
Sex (male) (%)	61.1	53.1	1.4 (0.6-3.3); 0.512
No previous heart disease (%)	86.1	61.2	3.9 (1.3-11.9); 0.015
Pre-stroke Rankin score (mean ± SD)	0.4±1.1	0.8±1.2	0.061
NIHSS on admission (mean±SD)	4.6±4.4	5.4±5.9	0.890
Score ≤ 6 points (%)	83.3	75.5	2.2 (0.7-7.0); 0.188
Stroke lateralization			
Left hemisphere (%)	62.1	65.0	0.8 (0.3-2.4); 0.806
Right hemisphere (%)	37.9	32.5	1.3 (0.5-3.5); 0.798
Territory infarction			
MCA infarction (%)	81.5	52.5	3.4 (1.0-10.8); 0.058
Lesion location			
Supratentorial (%)	88.9	81.1	1.9 (0.4-8.0); 0.498
Infratentorial (%)	11.1	18.9	
Stroke diagnose			
PACI (%)	54.5	37.0	2.1 (0.8-5.1); 0.169
TACI (%)	15.2	17.4	0.8 (0.3-2.9); 1.000
POCI (%)	12.1	21.7	0.5 (0.1-1.7); 0.374
LACI (%)	18.2	23.9	0.7 (0.2-2.2); 0.591
Volume of stroke lesion (cc) (mean ± SD)	21.2±40.8	13.1±23.0	0.305
Institutionalization at discharge (%)	30.6	40.2	0.6 (0.3-1.6); 0.490
Barthel Index at discharge (mean ± SD)	68.2±34.5	69.1±30.7	0.864
Barthel Index at follow-up visit (mean±SD)	82.5±27.8	73.4±31.5	0.057
Barthel ≥90 points (%)	60.0	35.4	2.9 (1.2- 7.3); 0.039
MNA-sf at follow-up visit (mean±SD)	11.5±2.2	11.8±2.1	0.668
EQ-5D-3L:			
Mobility dysfunctions (%)	39.4	52.4	0.6 (0.2-1.5); 0.352
Self-care dependency (%)	42.4	40.5	1.1 (0.4-2.7); 1.000
Dependency on daily life activities (%)	36.3	52.4	0.5 (0.2-1.3); 0.243
Pain/discomfort (%)	54.5	52.4	1.1 (0.4-2.7); 1.000
Anxiety/depression symptoms (%)	51.5	64.3	0.6 (0.2-1.5); 0.346
Perception of healthy status (mean±SD)	68.0±19.7	67.4±19.1	0.886

DISCUSSION

The main result of this study was that post-stroke OD is a dynamic condition with some spontaneous recovery during the chronic post-stroke stage but also with the appearance of new impairments on swallowing function in some vulnerable patients without OD on admission. Our results suggested that a systematic and continuous OD monitoring is needed in this phase to identify those post-stroke patients with high risk of nutritional and respiratory complications.

Prevalence of OD in our mild severity stroke population was very high in the acute phase (39.7%) and almost 42% of the post-stroke patients with clinical signs of unsafe

swallow and almost 30% with clinical signs of impaired efficacy of swallow on admission spontaneously recovered their impairments on the chronic phase. However, OD prevalence remained similar on both time-points due to the appearance of signs of impaired safety of swallow. At the follow-up assessment we detected 44 new clinical diagnoses of post-stroke patients with impaired efficacy of swallow. Moreover, we identified clinical and neurotopographical stroke factors significantly associated with recovery and/or deterioration on the swallowing function in post-stroke population.

Table 3. Factors associated with recovered impairments on efficacy of swallow.

	Recovery of impaired efficacy of swallow at 3 months	Maintained impaired efficacy of swallow at 3 months	OR (CI 95%); P-value
Sample (n)	23	54	-
Age (mean±SD)	75.1±8.5	77.6±10.1	0.106
Sex (male) (%)	60.9	55.5	1.2 (0.5-3.4); 0.803
No previous heart disease (%)	87.0	59.3	4.6 (1.2-17.3); 0.019
Pre-stroke Rankin score (mean±SD)	0.8±1.4	0.7±1.2	0.947
NIHSS on admission (mean±SD)	3.9 ± 4.2	5.3 ± 5.3	0.205
Score ≤ 6 points (%)	86.9	74.1	3.3 (0.7-16.2); 0.207
Stroke lateralization			
Left hemisphere (%)	60.0	61.3	0.9 (0.3-2.7); 1.000
Right hemisphere (%)	40.0	36.4	1.2 (0.4-3.7); 0.788
Territory infarction			
MCA infarction (%)	75.0	59.1	1.7 (0.5-5.7); 0.402
Lesion location			
Supratentorial (%)	95.0	85.4	3.3 (0.4-29.1); 0.410
Infratentorial (%)	5.0	14.6	
Stroke diagnose			
PACI (%)	52.2	41.2	1.6 (0.6-4.2); 0.452
TACI (%)	4.3	15.7	0.3 (0.0-2.3); 0.267
POCI (%)	26.1	23.5	1.3 (0.4-4.1); 0.766
LACI (%)	17.4	19.6	0.9 (0.3-3.5); 1.000
Volume of stroke lesion (cc) (mean±SD)	26.0±48.7	18.7±36.2	0.990
Institutionalization at discharge (%)	21.7	40.7	0.126
Barthel Index at discharge (mean±SD)	71.7±34.2	66.4±32.1	0.441
Barthel Index at follow-up visit (mean±SD)	79.1±29.1	74.3±31.7	0.210
Barthel ≥90 points (%)	54.5	43.3	1.6 (0.6-4.3); 0.450
MNA-sf at follow-up visit (mean±SD)	11.6±2.6	12.0±1.9	0.928
EQ-5D-3L:			
Mobility dysfunctions (%)	45.5	46.0	0.9 (0.4-2.7); 1.000
Self-care dependency (%)	45.5	36.0	1.5 (0.5-4.1); 0.600
Dependency on daily life activities (%)	45.5	48.0	0.9 (0.3-2.5); 1.000
Pain/discomfort (%)	50.0	46.0	1.2 (0.4-3.2); 0.802
Anxiety/depression symptoms (%)	36.4	66.0	3.6 (1.3-10.3); 0.021
Perception of healthy status (mean±SD)	63.8±16.4	66.9±19.3	0.523

Reported OD prevalence is similar to the ones previously reported in other studies where OD was screened by using multiple variations of the water clinical test in the acute stroke phase [60, 65, 66, 174, 175]. We used the V-VST, a clinical test for screening swallowing dysfunction recently validated in different phenotypes of patients [45, 173] including post-stroke population showing high sensitivity and specificity for impaired safety of swallow (84.2% and 64.3%, respectively) and aspirations (88.2% and 71.4%, respectively) [176]. Moreover, the V-VST not only evaluates safety swallowing impairments, but efficacy impairments as well, giving us a more

comprehensive view of the swallowing function of the patient that water swallow tests.

The V-VST allowed us to detect an unexpected still high prevalence of OD on the chronic stage. This fact was heavily relying on the great prevalence of impaired efficacy of swallow meanwhile prevalence of unsafe swallowing was reduced more than 40% at three months follow-up. This improvement in the safety of swallow is similar to the previously reported which described incidence of improvements of swallowing in over a half of the post-stroke patients within the first week post-stroke [36, 60, 177].

Table 4. Factors significantly associated with worsened efficacy of swallowing at 3 months post-stroke

	Without impairments on efficacy of swallow at 3 months	New diagnosis of impairments on efficacy of swallow at 3 months	OR (CI 95%); P-value
Sample (n)	126	44	-
Age (mean±SD)	69.3±12.8	72.8±10.7	0.106
Sex (male) (%)	65.1	47.7	2.0 (1.0-4.1); 0.050
No previous heart disease (%)	78.6	75.0	0.8 (0.4-1.8); 0.676
Pre-stroke Rankin score (mean ± SD)	0.3±0.9	0.6±1.2	0.045
NIHSS on admission (mean±SD) Score ≤ 6 points (%)	2.8±2.9 86.5	2.7±2.9 93.2	0.544 1.2 (0.3-4.9); 0.720
Stroke lateralization Left hemisphere (%) Right hemisphere (%)	65.0 32.5	62.1 37.9	0.9 (0.4-2.0); 1.000 1.0 (0.5-2.2); 1.000
Territory infarction MCA infarction	49.2	33.3	1.9 (0.9-4.0); 0.104
Lesion location Supratentorial (%) Infratentorial (%)	85.3 14.7	76.5 23.5	1.8 (0.7-4.7); 0.289
Stroke diagnose PACI (%) TACI (%) POCI (%) LACI (%)	44.2 3.3 14.2 38.3	41.7 5.5 0 52.8	1.1 (0.5-2.4); 0.850 0.6 (0.1-3.3); 0.622 12.3 (0.7-210.6); 0.013 0.6 (0.3-1.2); 0.130
Volume of stroke lesion (cc) (mean ± SD)	6.9±16.2	9.1±27.3	0.367
Institutionalization at discharge (%)	11.3	25.0	2.6 (1.1-6.3); 0.046
Barthel Index at discharge (mean ± SD)	88.1±20.6	81.8±24.1	0.046
Barthel Index at follow-up visit (mean±SD) ≥90 points (%)	95.5±9.1 82.8	88.6±18.2 65.2	0.004 9.0 (3.4-24.0); <0.001
MNA-sf at follow-up visit (mean±SD)	12.4±1.7	11.7±1.9	0.033
EQ-5D-3L: Mobility dysfunctions (%) Self-care dependency (%) Dependency on daily life activities (%) Pain/discomfort (%) Anxiety/depression symptoms (%) Perception of healthy status (mean±SD)	14.2 13.3 14.2 33.3 46.7 72.8±16.8	30.9 28.6 26.2 54.8 62.0 60.0±21.0	2.7 (1.2-6.2); 0.021 2.6 (1.1-6.1); 0.033 0.5 (0.2-1.1); 0.096 2.4 (1.2-5.0); 0.017 0.5 (0.3-1.1); 0.108 < 0.001

Also, we found that spontaneous recovery from unsafe swallowing was significantly associated with younger age, lack of previous heart diseases and optimal functional status at 3 months. Few are the studies that have evaluated those factors significantly associated with the recovery of swallowing impairments after stroke, but they confirm our observations and linked improvements in nutritional intake with functional improvements and younger age [178, 179]. Other authors associated maintained dysphagia with low functional capacity (Barthel Index), impaired consciousness, motor impairments and

larger lesions affecting the frontal and insular cortex [36, 38, 153, 179]. Regarding to the relationship between the affected territory and the recovery of the swallowing function, we found that patients with MCA affection were more frequent (nearly statistically significant) in those post-stroke patients who recovered from impaired swallow, compared with other vascular territories, probably related with the fact that patients with supratentorial infarcts recovered more the swallowing function compared with patients with infratentorial infarcts.

We also found that almost 30% of the post-stroke patients recovered from their impaired efficacy of swallow in the chronic phase significantly associated with no previous heart disease, probably due to the fact that those patients were younger than the ones with a previous heart disease. In addition, patients who did not recover the efficacy of swallow presented higher anxiety and depression symptoms in comparison with the ones who recovered. No previous data related with the improvement of efficacy impairments had been previously described because available published studies assessed OD by means of modified water tests that do not consider specific signs and symptoms of impaired efficacy of swallow.

One of the most relevant results of our study is that we found that up to 26% of the post-stroke patients showed new signs or symptoms of impaired efficacy of swallow at the follow-up visit. At the chronic phase, other authors also reported the inability to return to the pre-stroke swallowing capacity (13%) with decreasing on swallowing function in a half of included patients [177]. In our study, factors associated with the debut *de novo* were institutionalization at hospital discharge, suboptimal functional capacity, poor nutritional status and low self-reported quality of life with pain or discomfort and difficulties in mobility and self-care tasks at follow-up. A low self-reported quality of life by using the EuroQoL questionnaire was previously reported in a cohort of untreated head and neck cancer patient with OD who reported higher incidence of functional, physical and emotional problems [180]. Factors associated with the appearance of inefficacy swallowing have not already been described but a previous one-year follow-up

study also noticed an important increase and variation on the prevalence of oral cavity residue (clinical signs of impaired efficacy of swallow) in the clinical evaluation of OD from baseline (5%) to 1 months after stroke (50%) [53]. In addition, the association between chronic OD and poor outcome (malnutrition) is well-known [181].

A possible limitation of our study is that the V-VST on each time-point was performed by distinct evaluators. However, we emphasize that all the evaluators were trained and experienced personnel on dysphagia assessment and they used the same algorithm and protocol. It has been reported that V-VST presents a good inter-rater agreement (Kappa coefficient of 0.628 (95% CI=0.45-0.78)) when is performed by well-trained professionals [173].

In summary, we found that although many post-stroke patients recovered their ability to swallow safely during the first three-months after stroke, an important proportion of patients continued with safety and efficacy dysfunctions and also many presented a *debut* of clinical signs of inefficient swallow. So, it is important to assess swallowing function not only in the acute phase, also in the chronic post-stroke stage in order to detect changes in swallowing and to establish the appropriate interventions to prevent poor outcome [182]. In addition, as treatment of post-stroke OD is changing from compensatory strategies to promoting brain plasticity, both to recover swallow function and to improve brain-related swallowing dysfunction [14], our results suggests that randomized control studies assessing these new techniques should include control groups monitoring this spontaneous evolution on swallowing function.

CONFLICT OF INTEREST

Study supported by Grants from Fundació 'La Marató' de TV3 (11/2310), Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III (14/00453) and by a grants (INT 15/00026) and from the Programa de Estabilización de Investigadores y de Intensificación de la Actividad Investigadora en el Sistema Nacional de Salud (I3 SNS).

Capítulo 2

COUGH REFLEX ATTENUATION AND SWALLOWING DYSFUNCTION IN POST-STROKE PATIENTS: PREVALENCE, RISK FACTORS AND CLINICAL OUTCOME

Vilardell N, Rofes L, Nascimento WV, Muriana D, Palomeras E, Clavé P.

Neurogastroenterol Motil. 2017 Jan;29(1). doi: 10.1111/nmo.12910. PubMed PMID: 27424849

ABSTRACT

Background: Cough and swallowing impairments in post-stroke patients (PSP) have been associated with increased risk for respiratory complications.

Aims: To assess the prevalence of alterations in protective cough responses in PSP and its association with oropharyngeal dysphagia (OD), clinical and neurotopographic stroke factors and clinical outcomes.

Methods: Three-months after stroke, the cough reflex test (CRT) was performed by nebulizing incremental citric acid concentrations (7.8-1000mM) to determine the concentration that elicited two and five coughs; OD was assessed by the volume-viscosity swallow test. Clinical and neurotopographic stroke risk factors and complications (readmissions, respiratory infections, institutionalization and mortality) were recorded from 3 to 12 months post-stroke.

Results: We included 225 PSP. Prevalence of impaired CRT was 5.8%, that of OD was 40.4% (20.4% with impaired safety of swallow) and both impairments, 1.8%. No specific risk factors associated with impaired CRT were found, however, haemorrhagic, wide circulation infarction (TACI) and brainstem strokes delayed the cough response. OD was associated with age, TACI and poor functional and nutritional status. Outcome of PSPs was unaffected by impaired CRT but OD and impaired safety of swallow increased institutionalization, respiratory infections and mortality with the poorest outcome for those with both impairments.

Conclusions: Prevalence of post-stroke OD and swallow safety impairments was much higher than CRT attenuation, and risk factors strongly differed suggesting that the swallow response receives a stronger cortical control than the cough reflex. OD has a greater impact on PSP clinical outcome than impaired cough, the poorest prognosis being for patients with both airway protective dysfunctions.

KEY MESSAGES

- Airway protective reflexes are essential in preventing post-stroke respiratory complications. We assessed the prevalence of impaired cough reflex test (CRT) and oropharyngeal dysphagia (OD) in post-stroke patients (PSP) and determine their association with clinical factors and outcome.
- OD prevalence was higher than impaired CRT response. Age, TACI, poor functional and nutritional status were associated with OD. PSP's outcome was only affected by OD increasing institutionalization, respiratory infections, and mortality.
- Our results also suggested that swallow response receives stronger cortical control than cough reflex.

INTRODUCTION

Stroke is the second most common cause of death in Europe and the most important cause of morbidity and long-term disability, imposing an enormous economic and social burden [183]. Respiratory infections (RI) are the most important cause of death during the first year after stroke [184]. Although the development of pneumonia after stroke is known to be multifactorial, the presence of oropharyngeal dysphagia (OD) and aspirations is associated with an 11-fold increase in the risk of chest infections [33]. During swallowing, the vocal folds close, the larynx moves upward and forward and the epiglottis tilts down to close the upper airway to prevent tracheobronchial aspiration [10]. Videofluoroscopic studies have revealed that up to 70% chronic post-stroke patients (PSP) present aspirations and/or penetrations into the laryngeal vestibule during swallowing liquids, due to a delay in the timing of the swallow response and, in particular, the laryngeal vestibule closure [185]. However, if this protective response fails and aspiration occurs, the cough reflex will eject material from the airway and reduce the risk of pneumonia [186]. Preserved swallowing and cough functions are thus essential in preventing deep aspirations, and consequent chest infections. If both responses fail, silent aspiration (an aspiration without cough) will occur, a dangerous event due to the difficulties in detecting it clinically and its severe consequences. Incidence of post-stroke pneumonia has been found to be significantly increased in PSP with both impaired swallowing and cough responses [137], although a recent study failed to show any association between failed cough reflex tests (CRT) and increased prevalence of pneumonia in acute stroke patients.

Both from an anatomical and neurophysiological point of view, coughing and swallowing are coordinated airway protective responses with some common characteristics [187]. Cough, like swallowing, involves a complex integration of peripheral mechanical and chemical stimuli in brainstem centers, and cortical control and modulation [138, 139]. Similarly, the mechanisms of stimulation of the central pattern generator in the swallowing center include both afferent

central inputs from the cortex and peripheral inputs from the pharynx and larynx. Recent studies have led to better understanding of both the cortical control of the swallow response [18, 188] and the relevance of the sensory stimuli [93]. However, while the affectation of the swallowing function after stroke has been widely studied and documented, including its pathophysiology and its relationship with post-stroke aspiration pneumonia [33], the affectation of the cough reflex in PSP is less clear, as is the relationship between both responses. Cough is also a complex response that depends on sensory processes that begin in the airways, involve complex brainstem and higher brain control systems (cortical and subcortical) [140] and are not fully understood. The incidence of post-stroke cough dysfunction has been found to be from 17.6% to 46.9% [133, 139, 147, 149, 189]. However, little is known about the clinical and neurological characteristics of stroke associated with impaired cough response and their impact on clinical outcome.

The aim of this study was to assess and compare the prevalence of alterations in protective cough responses in PSP and their potential association with oropharyngeal dysphagia (OD); and the clinical and neurotopographical risk factors, and 12-month clinical outcomes of cough reflex impairments and OD. This may help clinicians establish specific prevention strategies for post-stroke respiratory infections and aspiration pneumonia.

PATIENTS AND METHODS

Study population

Inclusion criteria for the PSP were clinical stable condition, unimpaired consciousness and no signs of respiratory insufficiency. Moreover, to determine the normative values of the CRT, the test was performed on a group of younger adult healthy volunteers (HV) without regular drug treatment nor medical history of swallowing impairments.

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Hospital de Mataró (protocol ID code 17/11) and was conducted according to the principles and rules laid down in the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. Written informed consent was obtained from all the participants.

Experimental Design

Cough and swallowing function were assessed on the same day in the Dysphagia Unit of the Hospital de Mataró (Catalonia) from September 2012 to February 2015, three months following stroke to eliminate chances of further spontaneous recovery. Clinical data of the patients were collected at three different time points:

1) **Hospital Admission** Stroke characteristics: clinical records of the admission of the patient to the Neurology Unit were reviewed to collect patients' demographical data and clinical data related to the stroke. The imaging techniques used in the diagnosis, location and classification of stroke were: computed tomography scanner in 15.6% (35) of patients and nuclear magnetic resonance (MRI) in 84.4% (190). We assessed the stroke-related neurological deficit by means of the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [130], the etiology of the stroke, stroke type (ischemic or hemorrhagic), the stroke subtype according to the Oxford Community Stroke Project classification (total anterior circulation infarction, TACI; partial anterior circulation infarction, PACI; posterior circulation infarction, POCI and lacunar infarction LACI) [25] and stroke location (right or left hemisphere and supratentorial or infratentorial). Complications during hospital admission were also recorded.

2) **Cough and swallowing function three-months following stroke** The CRT was performed on all the participants three months after stroke. Their ability to swallow was also assessed with the Eating Assessment Tool (EAT-10) [55] and the volume-viscosity swallow test (V-VST) [45]. We also collected data on functional capacity with the Barthel Index [170] and the Rankin Scale [171] and the nutritional status of the patients with the Mini Nutritional Assessment-short form (MNA-sf) [115]. Readmission rate from discharge until the 3-month follow-up visit was also collected and included visits to the emergency department and admissions to the hospital. Episodes of RI were also recorded. All the data from admission and the follow-up visit were used to describe the risk factors associated with impaired CRT response and OD.

3) **Clinical outcomes from 3 to 12 months post-stroke** Patients' electronic medical records were reviewed to check

readmission rate, institutionalization, RI episodes requiring antibiotic prescription, and mortality that occurred during the 12 months after stroke. The effect of all these outcome variables was assessed considering the CRT response, swallowing function and both cough and swallowing impairments.

Methods

Assessment of cough reflex

The CRT was performed by inhaling up to eight two-fold incremental citric acid concentrations (7.8, 15.6, 31.2, 62.5, 125, 250, 500 and 1000 mM) diluted in sodium chloride 0.9% [151, 190]. All the solutions were freshly prepared each day. The dilutions were nebulized during 15 seconds (CR60 System 22 High Flow Compressor Drug Jet Nebuliser, Medic Aid, United Kingdom) and were inhaled by the patients through the nose using a face mask (MicroMIST small volume nebulizer, Teleflex Medical, Dublin, Ireland). First, a saline solution was inhaled as a control solution. Then, a single inhalation of each citric acid concentration was progressively administered from weakest to strongest. All the patients were instructed to breathe naturally during the nebulization. To assess the cough reflex, we determined the citric acid concentration that elicited two coughs (C2) and five coughs (C5) during the inhalation period or 30 seconds post-nebulization. Once the patient reached C5, the procedure was stopped and no higher concentrations were administered. The cough threshold of citric acid aerosols was defined as the concentration at which the patient coughed five times (C5) [137]. Moreover, those patients who did not cough five times at any citric acid concentration including the highest dose (1000 mM) [144, 149, 189, 191] were considered to have an impaired CRT response and therefore be a non-CRT-responder.

Assessment of swallowing function, Volume-viscosity swallow test (V-VST)

The swallowing function was assessed by the V-VST, a clinical test with boluses of different volumes (5, 10 and 20 mL) and viscosities (thin liquid, nectar-like and spoon thick). The test allows safety and efficacy to be measured with the minimum risk for the patient by increasing the difficulty of bolus volume and viscosity progressively. Signs and symptoms of

impaired efficacy of swallow such as oral residue, efficiency of labial seal, fractional swallow and pharyngeal residue, were evaluated for each swallow. Signs of impaired safety of swallow such as changes in voice quality (including wet voice), cough and decrease in oxygen saturation $\geq 3\%$ from the basal level (measured with a finger pulse-oximeter, NellcorOxiMax, Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands) were also evaluated for each bolus [45, 192]. The V-VST has been previously validated [45, 192] and offers excellent psychometric properties. In a recent study, the V-VST showed 0.94 sensitivity and 0.88 specificity for OD, 0.79 sensitivity and 0.75 specificity for impaired efficacy, 0.87 sensitivity and 0.81 specificity for impaired safety, and 0.91 sensitivity and 0.28 specificity for aspirations [173], and this has also been confirmed for PSP [176].

Data analysis and statistical methods

Quantitative variables were described as mean \pm standard deviation (SD) and qualitative variables by relative and absolute frequencies. Non-parametric quantitative variables were compared by means of the Mann-Whitney test and non-parametric qualitative data by the Fischer's exact test. Odds ratio and 95% of confidence interval (CI) were provided and P values < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the GraphPad Prism 6 software.

RESULTS

1. Study population

Fourteen HV (33.6 ± 9.3 years, 42.9% men) and 225 PSP (71.8 ± 11.9 years, 61.3% men) were included in the study. Mean days from stroke episode to evaluation was 134 ± 41 days. Demographic, clinical stroke data and nutritional status of included

patients is shown in **Table 1**, as well as PSP characteristics according to their CRT response and swallowing function status. Most PSP included in the study presented mild supratentorial ischemic strokes (NIHSS 3.3 ± 3.6). At 3-months follow up, most patients presented good functional capacity (Barthel Index: 89.2 ± 20.3 and Rankin score 1.4 ± 1.4). PSP with OD were older, presented higher incidence of TACI stroke and also showed poorer functional and nutritional status at the 3-month follow-up visit compared with PSP with normal swallow. No significant demographic or clinical differences were found between PSP with impaired CRT response and those with normal CRT.

2. Cough reflex test response

Healthy Volunteers

The mean value of citric acid concentration where HV coughed twice (C2) was 164.7 ± 140.9 mM and five times (C5) was 255.9 ± 266.4 mM. No significant differences were found between these two concentrations ($P = 0.373$). Two HV (14.3%) had no cough response. **Figure 1.**

Post-stroke patients

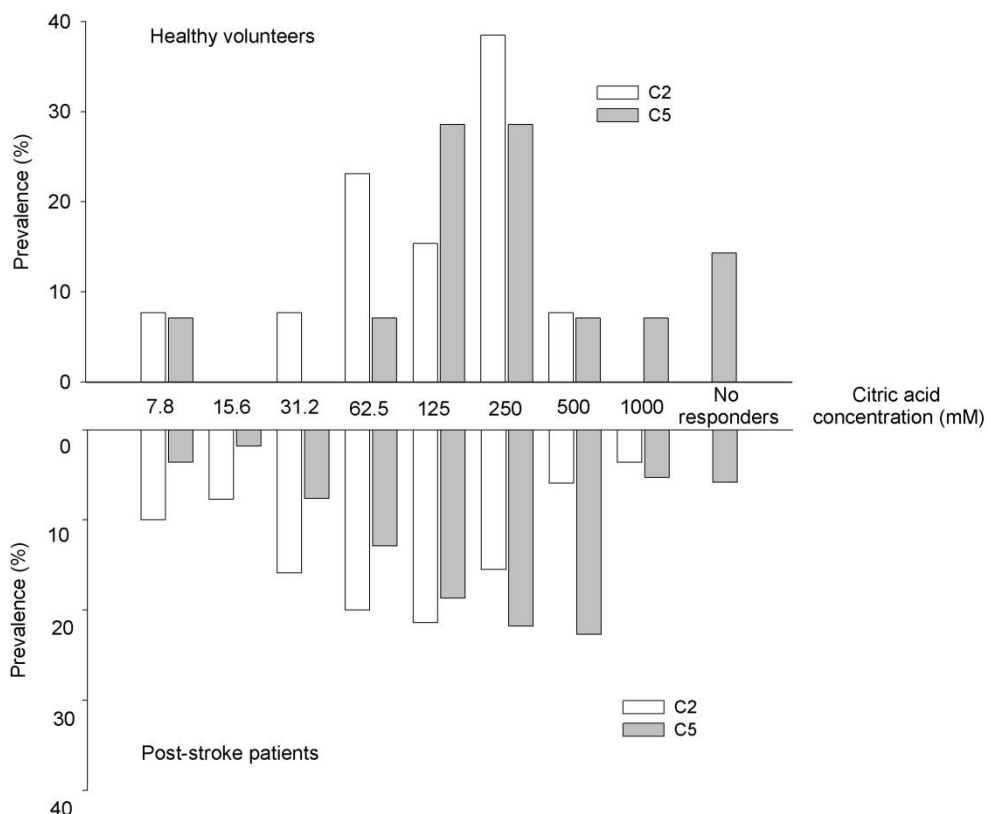
In PSP, C2 was 169.6 ± 239.5 mM and C5 was 313.2 ± 295.3 mM. In this case, significant differences were found between the two concentrations used to evaluate the cough response ($P < 0.001$). Thirteen PSP (5.8%) had no cough response. When C2 and C5 were compared between HV and PSP, no significant differences were detected between them ($P = 0.332$, $P = 0.657$, respectively). **Figure 1.**

3. Swallowing function

Healthy Volunteers (HV)

None of the HV had a medical history of impaired swallowing function. EAT-10 questionnaire showed mean values of 0.1 ± 0.3 points in the HV population. In the V-VST, none of the HV had clinical signs of impaired safety of swallow.

Figure 1. Prevalence of cough reflex response at citric acid concentrations in healthy volunteers and post stroke patients.



Post-stroke patients (PSP)

According to the results of the V-VST, 40.4% (91) PSP had clinical signs of OD; 3.1% (7) with clinical signs of impaired safety, 20.4% (46) with impaired efficacy of swallow and 17.3% (39) with both swallowing function impairments. **Figure 2.** Clinical signs of impaired safety of swallow were observed in 18.3% PSP during liquid series, 8.6% patients during nectar series ($P= 0.004$ vs liquid) and 2.7% PSP at pudding viscosity ($P= 0.004$ vs nectar). The main clinical signs of impaired safety of swallow were voice changes (11.5%) and cough (5.8%) at liquid viscosity. The main clinical signs and symptoms of impaired efficacy of swallow were oral residue (18.2%), fractional swallow (36.7%) and pharyngeal residue (61.8%) at pudding viscosity (**Figure 3**).

4. Risk factors associated with impaired CRT response

The univariate regression analysis did not find any factors significantly associated with impaired CRT response. In that analysis, demographical factors (gender and age),

stroke factors (severity according to the NIHSS, stroke pathology, location and classification of the lesion), functional status at 3-month follow up (Rankin scale and Barthel Index) and clinical diagnosis of OD were compared between PSP with preserved and impaired CRT response. **Table 1.** However, cough test thresholds (C5) were slightly higher in men, hemorrhagic strokes, TACI, patients with neurological intrahospital complications and brainstem strokes, and, in contrast, were unaffected by stroke severity, lateralization or OD. **Table 2.**

5. Risk factors associated with impaired swallowing function

Demographic and stroke factors and functional and nutritional status at 3-month follow up were summarized and compared between PSP with OD and PSP with normal swallow in **Table 1**. The univariate regression analysis identified older age, TACI stroke and poor functional and nutritional status as risk factors significantly associated with post-stroke OD after stroke. **Table 3.**

	All PSP	PSP with impaired CRT	PSP with preserved CRT	PSP with OD	PSP with normal swallow
Sample (n)	225	13	212	91	134
Sex (% men)	61.3	77.0	60.4	57.1	64.2
Age (years)	71.8 ± 11.9	71.9 ± 2.9	71.8 ± 11.9	75.0 ± 10.5*	69.6 ± 12.3
NIHSS on admission score ≤ 7	3.3 ± 3.6 89.8% (202)	4.3 ± 1.3 76.9% (10)	3.2 ± 3.6 88.7% (188)	3.8 ± 4.4 84.6% (77)	2.9 ± 2.9 90.3% (121)
Stroke pathology					
Ischemic	94.7% (213)	84.6% (11)	95.3% (202)	94.5% (86)	94.8% (127)
Hemorrhagic	4.4% (10)	15.4% (2)	3.8% (8)	4.4% (4)	4.5% (6)
Unknown	0.9 (2)	0	0.9% (2)	1.1% (1)	0.7% (1)
Ischemic stroke aetiology					
Atherothrombotic	19.3% (41)	0	20.3% (41)	17.4% (15)	20.5% (26)
Cardioembolic	34.7% (74)	54.5% (6)	33.7% (68)	38.4% (33)	32.3% (41)
Lacunar	27.7% (59)	18.2% (2)	28.2% (57)	25.6% (22)	29.1% (37)
Others	1.4% (3)	0	1.5% (3)	2.3% (2)	0.8% (1)
Not defined	16.9% (36)	27.3% (3)	16.3% (33)	16.3% (14)	17.3% (22)
Oxford stroke classification					
PACI	44.1% (94)	27.3% (3)	45.0% (91)	41.9% (36)	45.7% (58)
LACI	34.3% (73)	18.2% (2)	35.1% (71)	30.2% (26)	37.0% (47)
POCI	16.4% (35)	36.3% (4)	15.3% (31)	18.6% (16)	15.0% (19)
TACI	5.2% (11)	18.2% (2)	4.5% (9)	9.3% (8)*	2.3% (3)
Localization of lesion					
Left hemisphere	42.3% (90)	53.8% (7)	41.1% (83)	46.5% (40)	41.7% (53)
Right hemisphere	30.0% (64)	30.8% (4)	29.7% (60)	27.9% (24)	33.8% (43)
Brainstem	8.0% (17)	0	8.4% (17)	8.1% (7)	4.8% (6)
Unknown	19.7% (42)	15.4% (2)	20.8% (42)	17.4% (15)	19.7% (25)
Barthel index ≤ 90 points	89.2 ± 20.3 30.4% (68)	90.8 ± 27.5 15.4% (2)	89.1 ± 19.8 31.3% (66)	82.5 ± 25.9* 43.9% (40)*	93.6 ± 13.5 20.9% (28)
Rankin scale score ≥ 1	1.4 ± 1.4 65.9% (143)	1.1 ± 1.2 61.5% (8)	1.5 ± 1.4 63.7% (135)	1.8 ± 1.5* 72.5% (66)*	1.2 ± 1.3 57.5% (77)
Rankin scale score ≥ 2	43.3% (94)	30.8% (4)	42.5% (90)	48.4% (44)	37.3% (50)
MNA-sf	12.2 ± 1.8	12.8 ± 1.3	12.2 ± 1.9	11.9 ± 1.9*	12.4 ± 1.8
Well nourished (12-14)	72.2% (158)	76.9% (10)	71.8% (148)	64.8% (59)*	73.9% (99)
At risk (8-11)	25.1% (55)	23.1% (3)	25.2% (52)	30.8% (28)	20.1% (27)
Malnourished (0-7)	2.7% (6)	0	2.9% (6)	4.4% (4)	1.5% (2)
EAT-10	1.6 ± 3.3	1.2 ± 2.4	1.6 ± 3.3	2.6 ± 3.6*	0.9 ± 2.8
EAT-10 < 2	71.1% (155)	76.9% (10)	68.4% (145)	48.4% (44)*	82.8% (111)

Table 1. Description of demographic, clinical, stroke-related data and functional and nutritional status at 3-month follow up of all patients and their cough reflex test (CRT) response and swallowing function (V-VST); statistical comparison between PSP with impaired and preserved CRT and between PSP with oropharyngeal dysphagia (OD) and normal swallowing. *P value test <0.05. NIHSS: National Health Institute Stroke Scale, MNA-sf: Mini Nutritional Assessment short form; EAT-10: Eating Assessment Tool - 10. PACI: Partial anterior circulation infarct; LACI: Lacunar infarct; POCI: Posterior circulation infarct; TACI: total anterior circulation infarct.

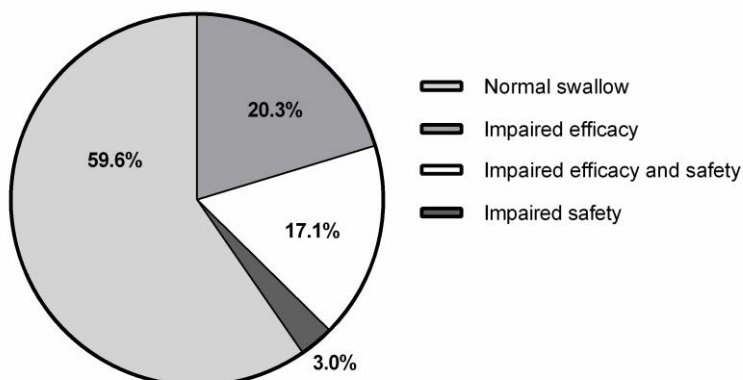


Figure 2. Clinical signs of impaired efficacy and safety of swallow according to the volume-viscosity swallowing test in post stroke patients with oropharyngeal dysphagia (OD).

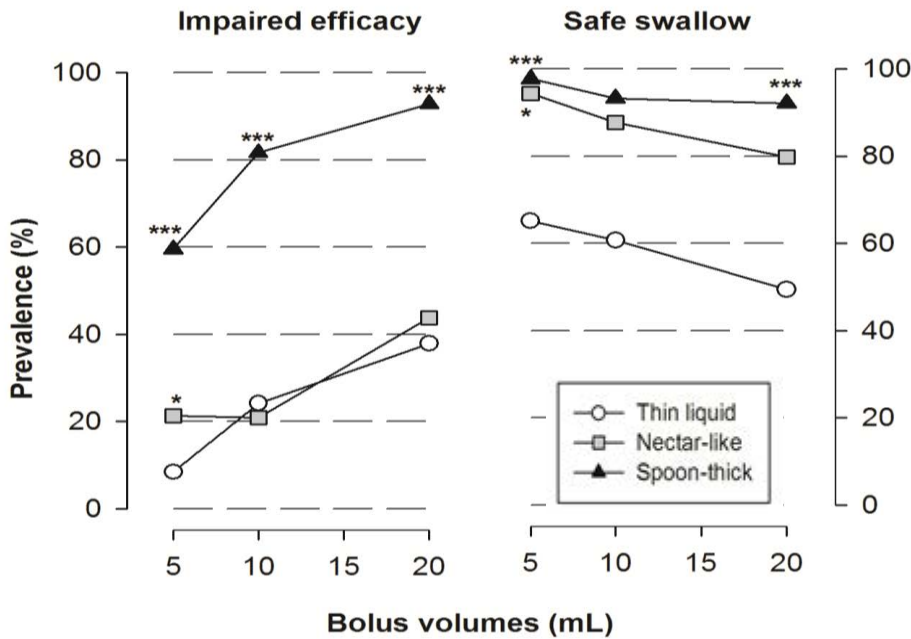


Figure 3. Signs of impaired safety and efficacy of swallow according to the volume-viscosity swallowing test in post stroke patients with oropharyngeal dysphagia. Effect of bolus volume and viscosity. Comparison between liquid vs nectar and liquid vs pudding boluses. * P-value <0.05, *** P-value <0.001

	C5 (mM)
Gender:	
Male	362.3 ± 301.9
Female	235.3 ± 268.1
P-value	<0.001
Smoking habit:	
Smokers + Ex-smokers	302.0 ± 272.5
Non-smokers	319.7 ± 308.6
P-value	0.8621
Stroke etiology:	
Hemorrhagic	587.5 ± 390.0
Ischemic	302.5 ± 285.4
P-value	0.021
Stroke subtype:	
TACI vs others (LACI, POCI, PACI)	539.8 ± 403.1
P-value	0.055
LACI vs others (TACI, POCI, PACI)	258.9 ± 217.8
P-value	0.439
POCI vs others (TACI, LACI, PACI)	354.5 ± 338.9
P-value	0.515
PACI vs others (TACI, POCI, LACI)	291.7 ± 283.7
P-value	0.545
Neurotopography:	
Brainstem	408.1 ± 289.1
Hemispheric	307.6 ± 299.6
P-value	0.086
Stroke lateralization:	
Left side	318.0 ± 321.8
Right side	293.1 ± 266.9
P-value	0.861
Stroke severity:	
Moderate (NIHSS>7)	406.6 ± 388.4
Mild (NIHSS<7)	302.6 ± 282.0
P-value	0.445
Neurological complications on admission:	
Yes	517.0 ± 347.0
No	306.2 ± 291.6
P-value	0.026
Swallowing function:	
PSP with OD	295.7 ± 298.9
PSP with normal swallow	325.1 ± 293.3
P-value	0.239

Table 2. Description and comparison of demographic and neurotopographical stroke factors that delayed the cough reflex test response (C5) in post stroke patients (PSP) (mean values ± SD, expressed in mM). PACI: Partial anterior circulation infarct; LACI: Lacunar infarct; POCI: Posterior circulation infarct; TACI: total anterior circulation infarct; NIHSS: National Health Institute Stroke Scale; Oropharyngeal dysphagia (OD).

6. Complications associated with impaired protective airway responses

A total of 50.2% PSP (113) were readmitted during the 3-12-month follow-up period, 5.3% (12) were institutionalized, 11.6% (26) presented RI episodes and only 2.2% (5) PSP died 3 to 12 months after stroke.

a) Clinical outcome according to impaired cough response: The outcome of the 13 PSP with failed CRT was compared with the outcome of the 212 PSP with preserved CRT response. The prevalence of readmission was 53.9% (7) in PSP with failed CRT vs 50% (106) in preserved CRT (P=1.000), RI episodes were 7.7% (1) vs 11.8% (P=1.000), none of the PSP with failed CRT remained institutionalized vs 4.2% (9) (P=1.000) and only 7.7% (1) died in comparison with 1.9% (4) of the PSP with preserved CRT response (P=0.259).

b) Clinical outcome according to swallowing function: OD was associated with higher incidence of institutionalization (OR 8.15 (1.74-38.14); P=0.004) and higher prevalence of RI (OR 2.65 (1.14-6.13); P=0.032) **Table 4**. Impaired safety of swallow was also related with institutionalization (OR 9.21 (2.64-32.17); P< 0.001) and mortality (OR 16.95 (1.85-155.7); P=0.007). **Table 5**.

c) Clinical outcome considering both cough reflex and swallowing impairments: There were only 4 PSP with no CRT response and swallowing dysfunction and 125 PSP with neither impaired cough nor swallowing dysfunction. The first group presented the highest incidence of readmission, 100% (4) vs 50.4% (63) (P= 0.120), RI events 25.0% (1) vs 8.0% (P= 0.303) and mortality 25.0% (1) vs 0.8 (1) (P= 0.061) one year after stroke in comparison with PSP without cough or swallowing dysfunction.

	PSP with OD	PSP with normal swallowing	OR (CI 95%); P-value
Age (years ± SD)	75.0 ± 10.5	69.6 ± 12.3	< 0.001
TACI stroke	9.3% (8)	2.3% (3)	4.24 (1.09-16.47); 0.031
Barthel index (≤ 90 points)	43.9% (40)	20.9% (28)	2.97 (1.65-5.34); <0.001
Rankin scale (score ≥1)	72.5% (66)	73.9% (99)	1.95 (1.10-3.47); 0.024
Risk of malnutrition (MNA-sf <12 points)	35.2% (32)	26.1% (29)	1.85 (1.02-3.36); 0.048

Table 3. Risk factors significantly associated with oropharyngeal dysphagia (OD) in post stroke patients (PSP). MNA-sf: Mini Nutritional Assessment short form; TACI: total anterior circulation infarct.

	PSP with OD 40.4% (91)			PSP with normal swallow 59.6% (134)		
	Total	Preserved CRT 95.6% (87)	Impaired CRT 4.4% (4)	Total	Preserved CRT 93.3% (125)	Impaired CRT 6.7% (9)
Readmissions	51.6% (47)	50.0% (43)	100% (4)	49.3% (66)	51.6% (63)	33.3% (3)
Institutionalization	10.9% (10)*	11.5% (10)	0%	1.5% (2)	1.6% (2)	0%
Respiratory infections	17.6% (16)*	17.2% (15)	25.0% (1)	7.5% (10)	8.2% (10)	0%
Mortality	4.4% (4)	3.5% (3)	25.0% (1)	0.7% (1)	0.8% (1)	0%

Table 4. Patient outcome 12-months after stroke according to swallowing function, assessed with the volume-viscosity test and cough reflex test (CRT) results. *P< 0.05 between post stroke patients (PSP) with oropharyngeal dysphagia (OD) and PSP with normal swallow.

	PSP with impaired safety of swallow 20.4% (46)			PSP with safe swallow 79.6% (179)		
	Total	Preserved CRT 93.5% (43)	Impaired CRT 6.5 (3)	Total	Preserved CRT 94.4% (169)	Impaired CRT 5.6% (10)
Readmissions	47.8% (22)	44.2% (19)	100% (3)	52.3% (91)	51.5% (87)	40.0 % (4)
Institutionalization	17.4% (8)*	18.6% (8)	0%	2.2% (4)	2.4% (4)	0%
Respiratory infections	13.0% (6)	11.6% (5)	33.3% (1)	11.2% (20)	11.8% (20)	0%
Mortality	8.7% (4)*	7.0% (3)	33.3% (1)	0.6% (1)	0.6% (1)	0%

Table 5. Patient outcome 12-months after stroke according to impairments in safety of swallow in the volume-viscosity test and cough reflex test (CRT) results. *P < 0.05 between post stroke patients (PSP) with impaired safety of swallow and PSP with safe swallow.

DISCUSSION

The main results of this study were that prevalence of post-stroke OD and swallow safety impairments was much higher than that of cough reflex dysfunction, and the risk factors were very different, suggesting that the swallow response is subject to stronger cortical control than the cough reflex. In addition, although both cough and swallowing impairments in PSP have been associated with increased risk for respiratory complications [137, 141], we found that impact on prognosis and complications was much higher for swallowing than for cough impairments, the highest impact being for patients with both dysfunctions.

To assess the cough reflex, we followed the guidelines of the European Respiratory Society (ERS) [151]. This protocol measures cough reflex sensitivity to citric acid and facilitates universal interpretation and data comparison. However, few studies have used this methodology to assess the cough reflex in PSP [137, 149]. We considered a failed CRT response to be when five coughs (C5) were not provoked with the highest citric acid concentration, criteria also used by other authors [142, 149, 189, 191]. This event was detected in 14% (2) of all HV, similar to rates previously reported (8-53%) [142, 146] and in 5.8% of PSP, lower than the incidence published in the literature when CRT was assessed by citric acid cough challenge (17.6-46.9%) [133, 139, 189] at the acute post-stroke stage. No specific demographical or neurotopographical stroke factor was significantly associated with a failure in CRT response, as described in a previous study [139]. However, we detected that male gender, haemorrhagic, TACI and brainstem strokes could delay the CRT, higher concentrations of citric acid being needed to elicit the cough. Earlier

studies also described gender as the most influential demographical variable in cough response due to higher intrinsic sensitivity of cough receptors in women [143, 144] inhaling citric acid [146, 193], capsaicin [144] and tartaric acid [38] than in men. The delayed CRT response in our study was also associated with highly disabling strokes: haemorrhagic strokes [194], although less common, and TACI [195] present a worse 3-month prognosis than ischemic strokes, with a higher degree of disability, institutionalization and mortality. Patients with brainstem strokes also showed delayed cough sensitivity compared with patients with hemispheric strokes. This point could be related to the fact that cough is a complex reflex arc involving afferent, central and efferent pathways with sensory impulses conducted through the vagus nerve to the cough center located in the brainstem where the synapsis between the primary and the second-order neurons occurs [196]. So, it seems that when the injury affects the anatomical structure controlling the cough reflex (brainstem), the cough reflex function is delayed. However, when the injury affects cortical structures, the cough reflex function is only altered when the injury is severe (haemorrhagic or wide circulatory infarcts). In accordance with these findings, previous studies found that patients may lose the voluntary cough (initiated in the cerebral cortex) [197] after stroke but retain the reflex cough [198]. Although combined impairment of cough and swallowing in neurological diseases has often been suggested as the mechanism of silent aspirations [135, 199], we did not detect this association but found a higher prevalence of PSP with impaired swallowing function (40.8%) than PSP with failed CRT (5.8%). A limiting factor could be that we used a clinical test (V-VST) and not an

instrumental test to assess swallowing function, so we could not specifically contrast the relationship between a failed cough reflex and the presence of silent aspirations. Varying results have been reported when evaluating cough function as a predictor of silent aspirations, some studies reporting high sensitivity and specificity [135, 197] and some reporting contrary results [146, 149, 200]. These differences could be explained by variations in methodology (voluntary cough versus reflex cough and different exploration methods), populations, and the mechanisms of cough elicitation (cough caused by aspirations occurs by stimulation of laryngeal mechanoreceptors and cough caused by inhalation of irritant agents, by the stimulation of C-fibers) [201]. We also found age, TACI and poorer functional and nutritional status after stroke were significantly associated with OD in the sub-chronic phase. These results suggest that swallow and cough responses do not present a similar pattern of impairment, and hemispheric strokes affect the swallowing response more severely than the cough reflex, suggesting that the swallowing response receives a stronger cortical control than the cough reflex. Patient outcome at 12-months was compared according to their CRT response and swallowing function status. We did not find significant differences in their outcome according to their CRT response, agreeing with a recent randomized controlled trial evaluating the utility of the CRT in predicting patient outcome [139]. However, their data were gathered during the acute post-stroke phase [136, 141] and ours, in the stable and recovered post-stroke phase. Nevertheless, swallow dysfunction strongly affected clinical prognosis of PSP including respiratory infections, readmissions and mortality. This further suggests that pneumonia has multifactorial pathophysiology and an integral intervention for its prevention has been shown to reduce aspiration, improve prognosis and reduce mortality. At our centre this integral intervention includes early OD screening, nutritional assessment and routine assessment of oral health

followed by treatment of malnutrition and OD if present [202]. Our study further confirms the strong therapeutic effect of thickeners on safety of swallow, although this therapeutic effect paralleled increased residue at high viscosity levels [75].

In summary, we have reported that those PSP affected with brainstem, haemorrhagic and TACI strokes or with hospital neurological complications required higher citric acid thresholds to induce cough, without having any specific risk factors associated with impaired CRT response. Moreover, age, TACI and poorer functional and nutritional status were risk factors for OD in the post-stroke phase. These results suggest that swallowing and cough present different patterns of impairment after stroke. We did not find an association between CRT response and patient outcome but OD and impaired safety of swallow were significantly associated with poorer patient outcome. These results highlight the need for a systematic and accurate assessment of swallowing function and management to reduce long-term complications and improve PSP outcome.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank our patients for their cooperation and all the members of the Dysphagia Team and the Neurology Unit of the Hospital de Mataró. We also thank Jane Lewis for correcting the English. Competing Interests: the authors have no competing interests.

FUNDING

This study was supported by Grants from Fundació 'La Marató' de TV3 (11/2310) and the Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III (14/00453).

DISCLOSURE

No competing interest to declare.

AUTHORS CONTRIBUTION

NV, LR & PC designed the research study. NV & LR performed the research and analysed the data. DM & EP collected medical data. NV, LR, WVN & PC wrote the paper.

Capítulo 3

VIDEOFLUOROSCOPIC ASSESSMENT OF THE PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC POST-STROKE OROPHARYNGEAL DYSPHAGIA

N. Vilardell; L. Rofes; V. Arreola; A. Martin; D. Muriana; E. Palomeras; O. Ortega; P. Clavé

Neurogastroenterol Motil 2017; In press. doi:10.1111/nmo.13111

ABSTRACT

Background and Purpose Oropharyngeal dysphagia (OD) is a major complaint following stroke, associated with poor clinical outcome and high mortality rates. We aimed at characterizing the kinematics of swallow response associated with unsafe swallowing in chronic post-stroke patients with OD.

Patients and Methods Consecutive post-stroke patients with a positive volume-viscosity swallow test for OD 3 months following stroke were studied by videofluoroscopy (VFS). Demographical and clinical factors and kinematics of swallow response were compared between those post-stroke patients with safe swallow (penetration-aspiration scale, PAS \leq 2) and those with unsafe swallow (PAS \geq 3). Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn for laryngeal vestibule closure (LVC) time which predicts unsafe swallow.

Results We studied 73 post-stroke patients (76.7 \pm 9.3 years, 53.4% male) by VFS (60.4% with impaired safety, PAS=4.47 \pm 1.44, and 95.9% with impaired efficacy of swallow). Post-stroke patients with unsafe swallow presented a poorer functional (Rankin 2.2 \pm 1.6 vs 1.2 \pm 1.0, p <0.012) and nutritional status (MNA-sf \leq 11, 34.2% vs 7.4%, p <0.05) than post-stroke patients with safe swallow. Post-stroke patients with unsafe swallow presented a significant delay in LVC time (406.4 \pm 99.5ms vs. 318.9 \pm 80.4ms; p <0.05) and weaker tongue bolus propulsion forces (0.771 \pm 0.450mJ vs. 1.638 \pm 3.212mJ; P =0.043). LVC time \geq 340ms predicts unsafe swallow in chronic post-stroke patients with a diagnostic accuracy of 0.78.

Conclusions Impaired safety of swallow in chronic post-stroke patients is caused by specific impairments in swallow response including delayed timing of airway protection mechanisms and weak tongue propulsion forces. Treatments aiming to restore swallowing function in post-stroke patients with OD should be targeted to improve these critical biomechanical events.

KEY MESSAGES

- Laryngeal vestibule closure (LVC) time was the main physiological parameter to assess impaired airway protection. Kinematics of swallow response and LVC cut-off time which predicted unsafe swallow were determined in post-stroke patients (PSP) with oropharyngeal dysphagia (OD).
- PSP with unsafe swallow showed a delayed LVC time and weaker tongue bolus propulsion than PSP with safe swallow. LVC time \geq 340ms predicted unsafe swallow.
- We depicted an optimal LVC cut-off time and confirmed those kinematic critical factors in pathophysiology of stroke OD.

INTRODUCTION

Stroke is a leading cause of death and disability worldwide. One of the main complaints following stroke is oropharyngeal dysphagia (OD) with a wide range of incidence ranging from 37% to 78% in the acute phase [33] depending on the diagnostic tool used. Post-stroke OD is a condition recognized by the WHO in their ICD-10 classification of diseases with the code I69.391 [32]. Post-stroke OD has been independently associated with age [35, 152], previous stroke event [152, 158], greater stroke severity according to the National Institute of Health Stroke Severity (NIHSS) scale [35], and volume of the stroke lesion [203]. Swallowing dysfunction following stroke may be recovered during the first days due to cortical re-organization in the undamaged hemisphere [50] but it persists in up to 50% of patients beyond six months after the event and complications arise [177]. Post-stroke OD is associated with increased complications such as respiratory infections [204], malnutrition [113] and delayed patient functional recovery with increased prevalence of institutionalization and readmissions in the chronic post-stroke stage [35, 48, 158]. Using validated clinical methods, we recently found that the prevalence of OD on admission of stroke patients was 45.06% and that OD was an independent risk factor for mortality in the acute and chronic post-stroke phase [166]. Videofluoroscopy (VFS) is the gold standard technique for the diagnosis of post-stroke OD. Signs of impaired safety or efficacy of swallow can be identified with this X-ray contrast dynamic study and their severity rated with the Penetration-Aspiration Scale (PAS) [68]. VFS also allows spatial-temporal events to be measured (timing and extent of the swallow response) to quantify the alterations in the biomechanics of the swallowing function. Previous studies have used VFS to describe the swallowing function in post-stroke patients [53, 205] but most of them included a small number of patients, focused on acute stroke patients or included a heterogeneous population of acute/chronic patients in different phases of evolution [48, 185]. It has been described by means of videofluoroscopic studies, that the laryngeal vestibule closure time, defined as the interval from glossopalatal junction opening

to laryngeal vestibule closure, is a critical event to determine the presence of penetrations and aspirations into the airways, leading to an unsafe deglutition [48]. The laryngeal vestibule closes when the arytenoid cartilages tilt anteriorly against the base of the epiglottis and the epiglottis descent as a result of a hyolaryngeal elevation [31].

Therapeutic strategies are moving away from compensation of biomechanical swallowing deficits [185] towards new approaches in neurorehabilitation, aiming at the restoration of impaired swallow responses and brain function, with a huge potential impact on clinical outcome and quality of life (QoL) of post-stroke patients (PSP) with OD [14]. Therefore, optimal metrics for measuring relevant changes in swallow physiology and severity status of OD in stroke patients are urgently needed to appropriately assess the effect of these new treatments.

The aim of this study was to describe the biomechanics of the swallow response in chronic post-stroke patients with clinical signs of OD (post-stroke patients, 3 months after the stroke episode) by quantifying the timing of swallow response and bolus kinematics with videofluoroscopy and by describing the effect of enhancing bolus viscosity. Improving our understanding of the pathophysiology of post-stroke OD will help develop and select more specific and effective neurorehabilitation treatments for these patients and prevent dysphagia-associated complications.

MATERIAL AND METHODS

Subjects

An observational cross-sectional study was performed on post-stroke patients in the chronic phase (three months after stroke episode) with a positive screening for OD, consecutively discharged from the Neurology Department of the Hospital de Mataró, Catalonia, Spain. Those post-stroke patients with clinical signs of impaired safety or efficacy of swallow during the volume-viscosity swallow test (V-VST) were studied by VFS the same day in the Gastrointestinal Physiology Laboratory of the Hospital de Mataró. The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Hospital de Mataró (protocol

ID code 17/11) and conducted according to the principles and rules laid down in the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. Written informed consent was obtained from all the participants.

Data collection

Swallowing function was assessed in the chronic phase three months following stroke to avoid any further spontaneous recovery. Demographical, clinical and neurotopographical data were collected on admission and at the screening visit.

a) Hospital admission: stroke data was collected from medical and neuroimaging (computed tomography scan and magnetic resonance imaging) source reports. Stroke etiology, according to TOAST criteria [206], stroke severity, according to National Institute of Health Stroke Scale score [169], and side and territory of affection were collected as well as stroke type and subtype according to the Oxford Community Stroke Project (OCSP) classification) [25]. Functional capacity was assessed using Barthel Index [170] and Rankin Scale [171] on hospital discharge.

b) Follow-up visit: Three-months after the acute episode the swallowing function was assessed with the V-VST and VFS. In addition, we assessed nutritional status with the Mini Nutritional Assessment short form (MNA-sf) [115], comorbidities with the Charlson Index [207], and patients' generic health status according to the EQ-5D-3L questionnaire [172].

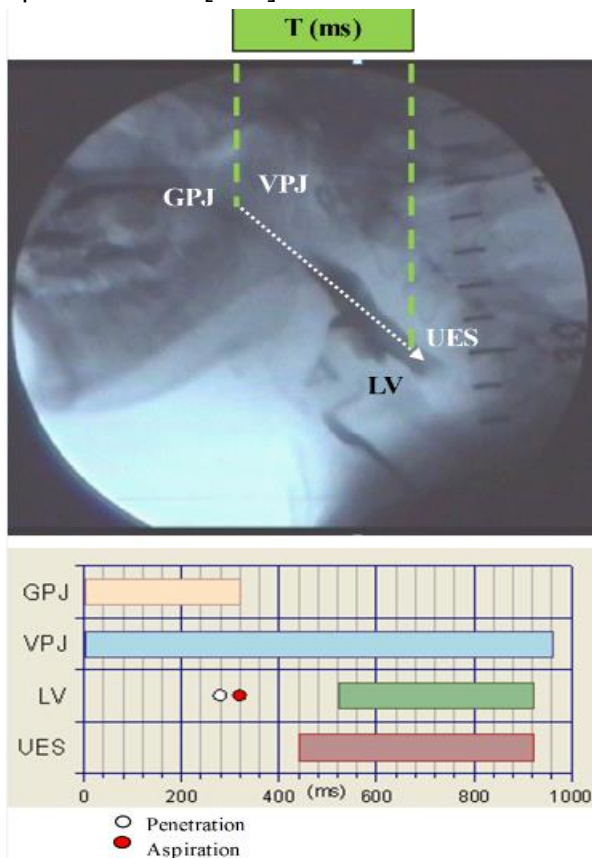


Figure 1. Chronogram of the oropharyngeal swallow response in a post stroke patient with an aspiration. All temporal measurements were referenced to glossopalatal junction opening as time 0. The white point depicts time to bolus entering the laryngeal vestibule (penetration) and red point depicts time to bolus passing below the vocal folds (aspiration). T (ms): Time (milliseconds); GPJ: glossopalatal junction; VPJ: velopharyngeal junction; LV: laryngeal vestibule; UES: upper esophageal sphincter.

Clinical assessment of OD

The algorithm of the V-VST has been described previously [45, 173]. The V-VST is a clinical assessment tool that uses boluses of different volumes (5, 10 and 20 mL) and viscosities (thin liquid, nectar-like and spoon thick) in combination with a pulse-oximeter to evaluate the efficacy and safety of swallow with the minimum risk for the patient. *Signs of impaired efficacy of swallow*: oral residue (presence of part of the bolus in the oral cavity after swallow), symptoms of pharyngeal residue, impaired labial seal (inability to maintain the whole bolus in the oral cavity during the preparatory phase of swallow) and fractional swallow (multiple swallows per bolus). *Signs of impaired safety of swallow*: changes in voice quality (including wet voice), cough and decrease in oxygen saturation $\geq 3\%$ from the basal level (measured with a finger pulse-oximeter, Nellcor OxiMax, Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands)²⁸. Validation studies showed excellent psychometric properties for V-VST (sensitivity 0.94 and specificity 0.88) in detecting OD [45, 173].

Instrumental assessment (VFS)

All patients were imaged seated, in lateral projection including the oral cavity, pharynx, larynx, and cervical esophagus. During VFS, we used the same bolus volumes and viscosities and followed the same algorithm as with the V-VST [45]. VFS recordings were obtained by using a Super XT-20 Toshiba Intensifier (Toshiba Medical Systems Europe, Zoetermeer, Netherlands) and images were recorded at 25 frames s^{-1} (Panasonic AG DVX-100B, Matsushita Electric Industrial Co, Ltd, Osaka, Japan). Swallows were analyzed by an instrument (Swallowing Observer, Image & Physiology SL, Barcelona, Spain) developed to capture and digitize the swallowing sequences to assess the VFS

signs and measure the oropharyngeal swallow response [11]. *VFS signs of impaired efficacy of swallow*: the presence of oral and/or pharyngeal residue (vallecular and/or pyriform sinus residue). *VFS signs of impaired safety of swallow*: penetrations and aspirations were detected according to accepted definitions [48]. Severity of penetrations and aspirations were rated according to the penetration-aspiration scale (PAS) [68].

Oropharyngeal physiology

During the VFS study, quantitative measurements of the oropharyngeal swallow response were obtained during swallowing of 5 mL liquid, nectar and spoon-thick boluses. a) Timing of swallow response: timing of the opening (O) or closing (C) events at the glossopalatal junction (GPJ), velopharyngeal junction (VPJ), laryngeal vestibule (LV), and upper esophageal sphincter (UES) were measured, GPJO being given the value of time=0 (Figure 1). LV closure time is the time interval in ms from GPJ opening to laryngeal vestibule (LV) closure (time to GPJO-LVC), considered to be the main physiological parameter to assess impaired airway protection [68]. b) Bolus kinematics: bolus propulsion force of the tongue was measured by means of Newton's second law of motion ($F = m \cdot a$) and expressed in mN, where m is the mass of the bolus swallowed and a is the acceleration acquired by the bolus at the UES level. Final bolus velocity (m/s) of the bolus at the UES level was calculated according to the uniformly accelerated linear motion formula ($v = v_0 + a \cdot t$), where v_0 is bolus velocity at the initiation of the deglutition (considered 0) and using the distance between the GPJ and the UES, and t is the time elapsed between the GPJ opening and the UES opening (Figure 1) [48, 69].

Data analysis and statistical methods

Quantitative parameters were described as mean±standard deviation (SD) and comparisons were assessed by the non-parametric Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests. Qualitative parameters were described by relative and absolute frequencies. To assess the therapeutic effect of thickeners, prevalence of clinical and VFS signs of each bolus volume were compared between viscosities (for example,

5mL nectar compared with 5 mL thin liquid). The effect of increasing bolus viscosity on prevalence of VFS signs of safety and efficacy of deglutition were assessed by Fisher's test. Receiver-operator characteristic (ROC) curves were drawn to explore the cut-off of LVC time to discriminate post-stroke patients with impairments in safety of swallow ($PAS \geq 3$) at each level of viscosity and its diagnostic accuracy as the area under the ROC curve. P values <0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the GraphPad Prism 6 software (San Diego, CA, USA).

RESULTS

Study population

We included 73 consecutive post-stroke patients (76.7 ± 9.3 years, 53.4% male) with a positive dysphagia screening at least 3 months after event (123.9 ± 27.8 days). Patients' clinical characteristics, including neurotopographical stroke aspects and functional, nutritional and global health status are described in **Table 1**. Briefly, post-stroke patients mainly showed mild severity ischemic stroke events affecting supratentorial areas and left-side hemisphere. On discharge, post-stroke patients presented mild impairment in functional capacity according to Barthel and Rankin scales, MNA-sf showed preserved nutritional status and EQ-5D-3L showed an acceptable health state, although high prevalence of anxiety/depression symptoms. As main differences, post-stroke patients with unsafe swallow were older (78.6 ± 9.0 vs 73.9 ± 9.3 ; $P = 0.018$), presented more severe strokes (NIHSS 6.6 ± 6.3 vs 2.7 ± 2.0 ; $P = 0.020$) and showed poorer functional (Barthel: 73.1 ± 31.1 vs 94.4 ± 9.0 ; $P < 0.001$ and Rankin: 2.2 ± 1.6 vs 1.2 ± 1.0 ; $P = 0.012$) and nutritional status (MNA-sf ≤ 11 , 34.2% vs 7.4%; OR 6.50; 95% CI 1.30–31.40; $P = 0.018$) compared to those post-stroke patients with OD and safe swallow at VFS.

Clinical assessment of swallowing function

The V-VST was performed on all post-stroke patients. In summary, 93.33% post-stroke patients presented clinical signs of impaired safety of swallow (voice change, cough or oxygen desaturation) and all patients presented signs of impaired efficacy of swallow (oral residue,

pharyngeal residue, fractional swallow or impaired labial seal).

VFS assessment of swallowing function

The VFS study confirmed swallowing dysfunction in 97.3% (71) of post-stroke patients, 1.4% (1) with only impaired safety of swallow, 37.0% (27) with only impaired efficacy of swallow and 58.9% (43) with both impairments. **Figure 2** shows prevalence of VFS signs of impaired safety and efficacy of swallow at each bolus

volume and viscosity. Post-stroke patients showed a higher prevalence of penetrations with liquid boluses; in contrast fractional swallow and pharyngeal residue was maximal at spoon-thick viscosity (**Figure 2**). According to the PAS score, 60.4% (44) of all post-stroke patients showed unsafe swallow with clinically relevant penetrations ($PAS \geq 3$) at least one of the three levels of viscosity whereas 39.6% (29) showed safe swallow ($PAS \leq 2$).

Table 1. Demographical and clinical characteristics of the studied population. Data is presented as relative and absolute frequencies, except for those where mean \pm SD is indicated: NIHSS: National institute of health stroke scale; PACI: Partial anterior circulation infarct; LACI: Lacunar infarct; POCI: Posterior circulation infarct; TACI: total anterior circulation infarct; EuroQoL: European Quality of Life Scale.

	Post-stroke patients
Patients	73
Age (years)	76.7 \pm 9.3
Sex (% male)	53.4% (39)
Medical history	
Hypertension	87.7% (64)
Cerebrovascular accident	26.0% (19)
Cardiopathy	34.2% (25)
Diabetes mellitus	37.0% (27)
Dyslipidemia	60.3% (44)
NIHSS on admission	4.4 \pm 4.6
Volume of stroke lesion (cc)	9.4 \pm 14.8
Type of stroke	
Ischemic	94.5% (69)
Hemorrhagic	5.5% (4)
Unknown	
Stroke etiology	
Atherothrombotic	16.4% (12)
Cardioembolic	39.7% (29)
Lacunar	19.2% (14)
Undetermined	19.2% (18)
Unknown	5.5% (4)
Stroke lateralization	
Left hemisphere	48.0% (35)
Right hemisphere	24.7% (18)
Brain stem	10.9% (8)
Not specified	16.4% (12)
Territory affection	
Supratentorial	65.8% (48)
Infratentorial	17.8% (13)
Unknown	16.4% (12)
Stroke diagnosis	
PACI	37.0% (27)
TACI	12.3% (9)
POCI	16.4% (12)
LACI	20.5% (15)
Not specified	13.7% (10)
Hospital stay (days)	7.4 \pm 3.9
Barthel index at discharge	77.3 \pm 26.8
Barthel \leq 90	54.7% (35)
Rankin scale at discharge	2.2 \pm 1.5
Rankin scale >1	83.1% (59)
Barthel index at 3 months follow up	82.6 \pm 26.7
Barthel Index <90	(30.3% (23))
Rankin scale at 3 months follow up	1.7 \pm 1.5
Rankin scale ≥ 1	75.8% (50)
Charlson score at 3 months follow up	3.5 \pm 1.4
MNA-sf at 3 months follow up	12.0 \pm 1.9
Well-nourished (12-14 points)	71.2% (52)
At risk of malnutrition (8-11 points)	17.8% (13)
Malnourished (0-7 points)	4.1% (3)
Unknown	6.8% (5)

Figure 2. Prevalence of videofluoroscopic signs of impaired safety and efficacy of swallow. * P-value <0.05, **P-value <0.01, *** P-value <0.001 vs liquid bolus

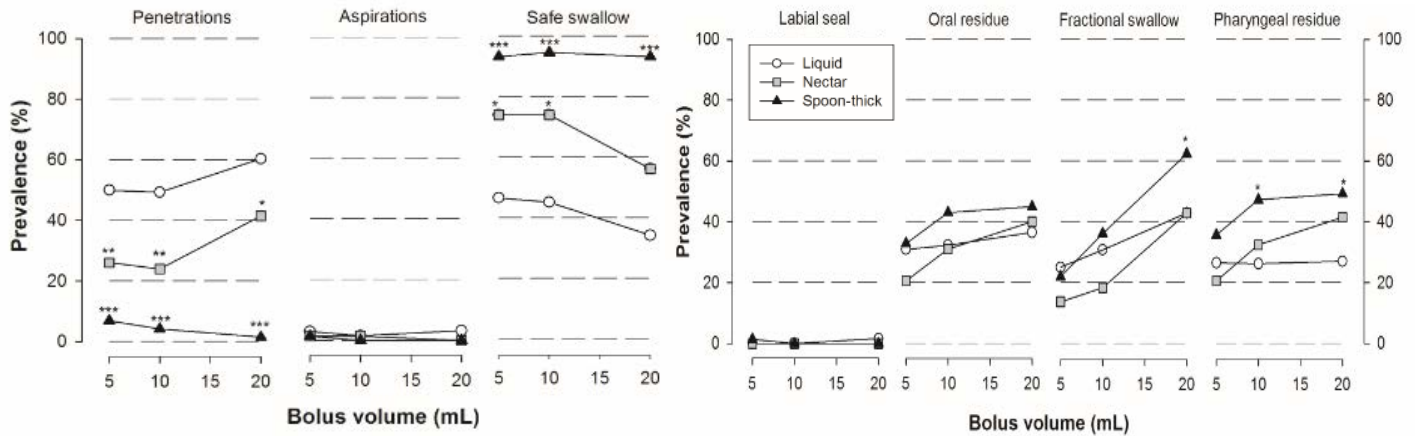
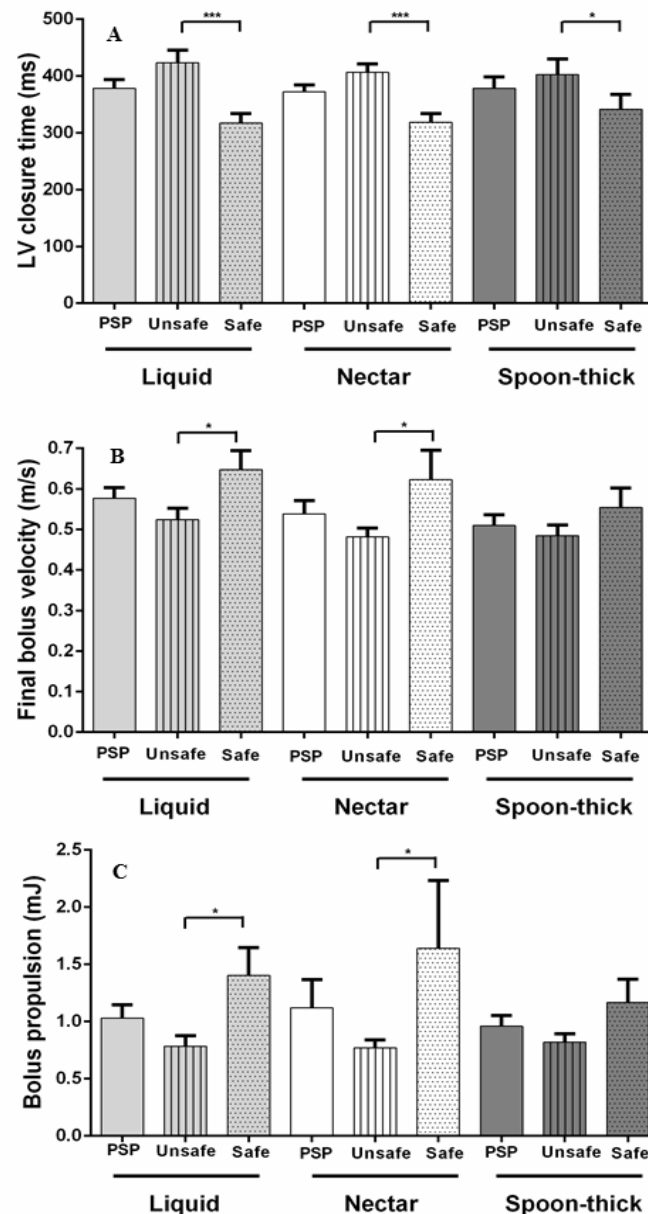


Figure 3. Kinematics of the oropharyngeal swallow response. A) Laryngeal vestibule closure (LVC) time in all post-stroke patients (PSP) and post-stroke patients with unsafe and safe swallow; B) Final bolus velocity in all post-stroke patients (PSP) and post-stroke patients with unsafe and safe swallow; C) Bolus propulsion force in all post-stroke patients (PSP) and post-stroke patients with unsafe and safe swallow. Comparison between viscosity levels considering all post-stroke patients and between safe and unsafe swallowing of liquid, nectar and spoon-thick boluses. *** P-value <0.001; * P-value <0.05.



Oropharyngeal physiology

Timing of swallow response: post-stroke patients with impaired safety of swallow ($PAS \geq 3$) showed a significant delayed LVC time at thin liquid (416.2 ± 128.6 ms), nectar (406.4 ± 99.5 ms) and spoon-thick (392.5 ± 167.5 ms) compared with those post-stroke patients with safe swallow 317.2 ± 88.7 ms at liquid ($P=0.002$), 318.9 ± 80.4 ms at nectar viscosity ($P=0.002$) and 341.4 ± 137.1 ms at spoon-thick ($P=0.041$) (**Figure 3A**). In contrast, we did not find any significant difference in time to UES opening nor in the total duration of swallow response (GPJ opening – LV opening) at nectar and at spoon thick between those post-stroke patients with unsafe and safe swallow ($P > 0.05$).

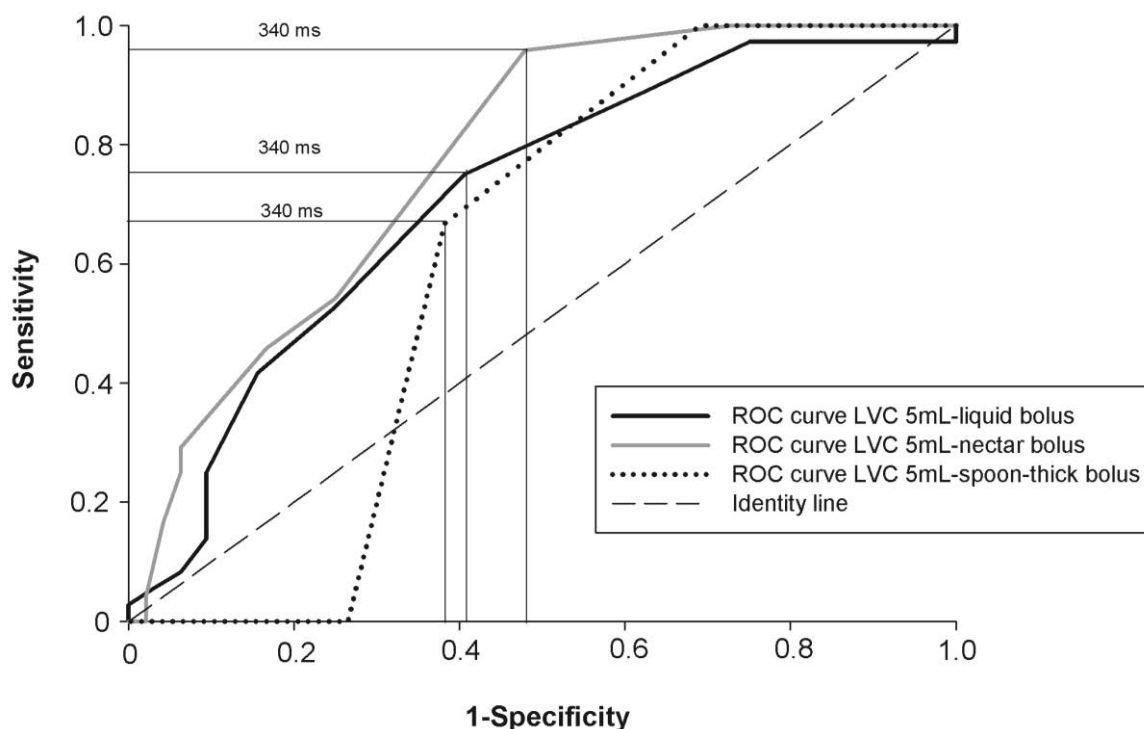
Bolus kinematics: post-stroke patients with VFS signs of impaired safety of swallow showed a significant reduction in final bolus velocity at liquid (0.524 ± 0.175 m/s) and at nectar (0.482 ± 0.144 m/s) in comparison with post-stroke patients with safe swallow at liquid (0.647 ± 0.255 m/s; $P=0.017$) and at nectar viscosity (0.623 ± 0.389 m/s; $P=0.0421$) (**Figure 3B**). In addition, bolus propulsion force at liquid (0.884 ± 0.569 mJ) and nectar

viscosity (0.771 ± 0.450 mJ) was significantly decreased in those post-stroke patients with unsafe swallow compared to those with safe swallow at liquid (1.404 ± 1.298 mJ; $P=0.014$) and nectar viscosity (1.638 ± 3.212 mJ; $P=0.043$). However, no differences were found at spoon-thick viscosity in final bolus velocity nor bolus propulsion force ($P > 0.05$) between post-stroke patients with safe vs unsafe swallow (**Figure 3C**).

ROC curves

Using ROC curve analysis of the LVC time for unsafe swallow during swallowing 5 mL-liquid bolus, the optimal cut-off value of LVC time to predict unsafe swallow was ≥ 340 ms in the three tested viscosities, showing good results for liquid (sensitivity = 0.75; specificity = 0.59) and nectar boluses (sensitivity = 0.96; specificity = 0.52). For pudding boluses the sensitivity was 0.67 and the specificity 0.62 (**Figure 4**). The area under the curve (AUC) was 0.71 (95 % CI 0.58–0.84; $P < 0.01$); for 5mL-nectar bolus AUC was 0.78 (95 % CI 0.68–0.88; $P < 0.001$) and for 5mL-spoon-thick bolus AUC was 0.61 (95 % CI 0.44–0.77; $P = 0.54$).

Figure 4. Receiver operating characteristic (ROC) showing sensitivity/specificity of the laryngeal vestibule closure (LVC) time at each level of viscosity (liquid, nectar and spoon-thick) for unsafe swallow (penetrations and/or aspirations). The cut-off time of 340 ms is depicted in all the ROC curves.



DISCUSSION

This study shows that chronic post-stroke patients with clinical signs of OD present a high prevalence of videofluoroscopic signs of impaired safety and efficacy of swallow and a severe impairment in swallowing function, putting them at risk of respiratory complications and/or malnutrition. We have characterized a specific pattern of impairment of the safety of swallow associated with a delayed swallow response (LVC time) and a weaker bolus propulsion force. We found a threshold of ≥ 340 ms of LVC to be a main predictor of unsafe swallow in our post-stroke patients. We also found that enhancing bolus viscosity greatly increased safety of swallow of chronic post-stroke patients; however increasing bolus viscosity also enhanced pharyngeal residue and fractional swallow. Our study further suggests that new neurorehabilitation treatments aiming at restoring swallowing function in post-stroke patients should be targeted to improve these critical biomechanical events [14].

Oropharyngeal dysphagia is a common complaint after stroke [33]. The natural history of OD in stroke patients is not fully understood, and although an improvement of OD can be observed during the first weeks, it persists in as many as 50% of patients and complications frequently arise [177]. Our study has focused on this post-stroke population with ongoing swallowing impairments in the chronic stroke phase, and, therefore, at high risk of complications. The population studied had suffered moderate to severe strokes, were predominantly ischaemic and of cardioembolic aetiology, similar to previous descriptions of post-stroke patients with OD [208]. Although this is not an epidemiological study aiming at assessing OD risk factors, our study further shows that the main clinical characteristics associated with impaired safety of swallow were age [35, 152], severity of stroke event according to the NIHSS score [35], stroke lesion affecting the left side and TACI [152].

We found that swallowing safety impairment in these patients was linked with two main factors: a severe delay in the pharyngeal reconfiguration from a digestive to a respiratory pathway (time to LVC) and a weak tongue propulsion force leading to slow bolus velocity. The LVC delay can be

linked to the impairment of neural connections produced by the stroke together with the presence of pharyngeal sensory deficits and impaired activation of cortical sensory areas [208]. Damage to swallow-related areas may reduce the integration of incoming signals from the oropharynx, and the processing of the signal, thereby impairing the generation of the motor command and compromising the ability to send the signals to activate the swallowing central pattern generator and ultimately, the oropharyngeal muscles. When the lesion affects the swallowing dominant hemisphere, the probability of presenting these motor disturbances increases, as described in the literature [50]. This deficiency could cause these impaired swallowing kinematics, with reduced bolus propulsion forces. In previous studies of mixed population of acute and chronic post-stroke patients, we also observed by means of VFS, and a major delay in overall duration of oropharyngeal swallow response together with a delayed LVC time as the main cause of penetrations and aspirations [48]. Other studies also performed with VFS in a mixed population of post-stroke patients found a delayed swallow response in three quarters of patients and lingual dysfunction in more than half [53].

A major contribution in the present investigation is that we have depicted a ROC curve in order to find an optimal cut-off time of LVC to discriminate safe from unsafe swallow. Despite wide reporting that post-stroke patients present a delayed airway protection time in comparison with healthy volunteers ($\leq 160 \pm 7$ ms) [48], there is no data on a specific cut-off time predicting unsafe swallow in the post-stroke OD population. In our study, liquid and nectar ROC curves (with high AUC values) showed good discriminating ability to detect patients with unsafe swallow. According to these results, we selected ≥ 340 ms as the best LVC cut-off time to detect the presence of unsafe swallow in post-stroke patients. A previous study that tried to develop a predictive model for aspiration after stroke found that combining the pharyngeal transit time, swallow response time, and laryngeal closure duration, predicted 73.11% of those with unsafe swallow (sensitivity = 66.54, specificity = 80.22) [209]. Our study showed that the LVC time threshold we selected presented

even higher discriminating ability in detecting patients with unsafe swallow than the combination of those three VFS parameters.

Therefore, we propose that $LVC > 340$ ms is an additional source of data to be considered in the detection of chronic post-stroke patients with risk of unsafe swallow independently of direct signs observed in the VFS.

Our study also confirmed the strong viscosity-dependent therapeutic effect of the starch-based thickeners on safety of swallow in post-stroke patients; although spoon-thick viscosity impaired the efficacy of swallow and increased pharyngeal residue as described in previous studies [48, 185]. Our results fully agree with a recently review performed by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD) showing that increasing the viscosity level reduces the risk of airway invasion and concluding that the use of thickening agents is a valid strategy in the management of OD [209]. However, increasing bolus viscosity in all post-stroke patients did not produce any change in airway protection time (LVC), total duration of swallow response, or bolus propulsion forces, suggesting that thickeners improved safety of swallow through a compensatory mechanism related to the intrinsic characteristics of the bolus [185, 192]. Taking into account the results of our study, we suggest that reducing LVC time

and improving bolus propulsion force should be the main targets for active treatments for post-stroke. New therapeutic strategies, such as peripheral stimulation strategies and central, non-invasive stimulation strategies, should focus on reversing these critical biomechanical impairments, changing current compensatory strategies into strategies that promote brain plasticity to recover swallow function and to improve brain-related swallowing dysfunction [14].

In summary, our study characterizes a specific pattern of impairment of the oropharyngeal motor response parameters associated with unsafe swallow in chronic post-stroke patients. We found that unsafe swallowing is associated with a severe delay in LVC, a major airway protection mechanism, and weaker bolus propulsion forces, mainly through impaired tongue thrust; so patients presenting those impairments are at high risk for aspiration. We also believe these impaired biomechanical events are critical factors in the pathophysiology of OD in post-stroke patients and that new neurorehabilitation treatments aiming at restoring swallowing function in post-stroke patients should be targeted to improve these specific impaired elements of the swallow response.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank our patients for their cooperation and all the members of the Dysphagia Team and the Neurology Unit of the Hospital de Mataró. We also thank Jane Lewis for correcting the English.

FUNDING

This study was supported by Grants from Fundació 'La Marató' de TV3 (11/2310), Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III (14/00453) and by a grant (INT 15/00026) from the Programa de Estabilización de Investigadores y de Intensificación de la Actividad Investigadora en el Sistema Nacional de Salud (I3 SNS).

DISCLOSURES

No competing interest to declare.

AUTHOR CONTRIBUTION

NV, LR & PC designed the research study; NV & LR performed the research and analyzed the data; DM & EP collected medical data; VA & AM performed and analyzed clinical V-VST and videofluoroscopy tests; NV, LR, OO, & PC wrote the paper.

Capítulo 4

A COMPARATIVE STUDY BETWEEN MODIFIED STARCH AND XANTHAN GUM THICKENERS IN POST-STROKE OROPHARYNGEAL DYSPHAGIA

Natàlia Vilardell, Laia Rofes, Viridiana Arreola, Renee Speyer, Pere Clavé.

Dysphagia. 2016 Apr;31:169-79

ABSTRACT

Background: Thickeners are used in post-stroke oropharyngeal dysphagia (OD) as a compensatory therapeutic strategy against aspirations.

Aims: To compare the therapeutic effects of modified starch (MS) and xanthan gum (XG) thickeners on swallow safety and efficacy in chronic post-stroke OD patients using clinical and videofluoroscopic (VFS) assessment.

Methods: Patients were studied by clinical assessment (volume-viscosity swallow test, V-VST) and VFS using 3 volumes (5, 10, 20mL) and 3 viscosities (liquid, nectar and spoon thick), comparing MS and XG.

Results: We studied 122 patients (46MS, 76XG). A) V-VST showed both thickeners similarly improved safety of swallow. Prevalence of safe swallowing significantly increased with enhanced viscosity ($P < 0.001$ vs liquid), MS: 47.83% at liquid, 84.93% at nectar, and 92.96% at spoon thick; XG, 55.31% at liquid, 77.78% at nectar and 97.84% at spoon thick. Patients on MS reported higher prevalence of pharyngeal residue at spoon thick viscosities. B) VFS: increasing bolus viscosity with either thickener increased prevalence of safe swallows ($P < 0.001$ vs liquid), MS: 30.25% liquid, 61.07% nectar, and 92.64% spoon thick; XG: 29.12% liquid, 71.30% nectar and 89.91% spoon thick. Penetration-Aspiration Scale score was significantly reduced with increased viscosity with both thickeners. MS increased oral and pharyngeal residues at nectar and spoon-thick viscosities but XG did not. Timing of airway protection mechanisms and bolus velocity were not affected by either thickener.

Conclusion: Increasing bolus viscosity with MS and XG thickeners strongly and similarly improved safety of swallow in chronic post-stroke OD by a compensatory mechanism; in contrast only MS thickeners increased oropharyngeal residue.

INTRODUCTION

Oropharyngeal dysphagia (OD) is a major complaint following stroke. A systematic review found that bedside screening techniques identified the lowest prevalence of OD following acute stroke (37% to 45%), clinical tests identified more (51% to 55%), and instrumental testing identified the highest prevalence (64% to 78%) [33]. Stroke patients may recover from OD during the first weeks but it persists in as many as 50% of patients and complications frequently arise [177]. Stroke patients can present impairments in swallowing efficacy causing malnutrition or dehydration in up to 25% patients [69], impaired safety of swallow with penetration in up to 40% and aspiration in up to 21% [48]. Aspirations

may lead to pneumonia (aspiration pneumonia, AP) associated with high mortality rates [31, 33, 210, 211].

Diet modification such as increase in bolus viscosity using thickeners is a common strategy for post-stroke OD. The level of evidence of this therapeutic strategy has been criticized as the number of papers is small and methodologies diverse [212]. Increased bolus viscosity is associated with increased safety of swallow in patients with OD associated with neurological diseases or aging [48, 192, 213, 214] and reduced mid-term pneumonia episodes [215]. On the other hand, increasing viscosity may impair efficacy of swallow by increasing prevalence of oropharyngeal residue [48] and the effect

of thickeners on the physiology of swallow response is not fully understood [48, 216]. A recent review also identified these two key effects with respect to thickened liquids and swallowing [217].

Thickeners are agents with the capacity to bind water. Modified starch (MS) granules are carbohydrate polymers composed of amylose and amylopectin which can absorb water and swell, resulting in an increase of fluid viscosity. MS thickeners present some limitations in taste, viscosity stability and solubility. The resulting solutions are described as having a starchy taste and grainy texture and increase viscosity over time due to continuous water absorption and hydrolysis caused by contact with amylase in the saliva [218, 219]. A new generation of gum-based thickeners has recently been developed. Xanthan gum (XG) molecules become entangled, creating new networks through a quick and stable process. In contrast with MS, XG has a better taste and a stable viscosity over time and is not affected by amylase [76, 219, 220]. Two recently published studies suggest that XG thickened liquids could present therapeutic advantages over MS thickened liquids [192, 221]. However, data comparing the effects of both groups of thickeners on swallowing function and their therapeutic outcomes are limited.

The aim of this study was to compare the therapeutic effects of two types of thickeners, modified starch and xanthan gum, in patients with chronic post-stroke oropharyngeal dysphagia. This was done by evaluating both clinical and videofluoroscopic signs and exploring the specific mechanisms of action of each thickener on swallow physiology.

MATERIAL AND METHODS

Study design and population

We performed a retrospective study on patients with chronic OD as a consequence of a previous stroke episode (>3 months) who were referred for swallowing evaluation to the Gastrointestinal Physiology Laboratory of the Hospital de Mataró (Spain). The study population was divided in two groups. The first group included patients studied between January 2012 and April 2013 who received MS thickener during the clinical and VFS assessment. The second group included patients who were screened during the period from June 2010 to October

2011 with XG as a thickener during assessment. Both groups were treated the same way except for the type of thickener.

Data collected

Clinical records of all post-stroke patients were reviewed and demographic and clinical data were retrospectively summarized and collected by the same investigator. These included days from stroke to the date of the assessment, type (ischemic or hemorrhagic) and localization (right or left hemisphere) of the stroke, functional capacity (Barthel Index) and comorbidities (Charlson Index). Swallowing symptoms measured with the Eating Assessment Test-10 (EAT-10) and nutritional status according to the body mass index (BMI) (kg/m²) and the Mini Nutritional Assessment short form (MNA-sf) were collected by the same clinicians during the swallowing assessment visit. Both clinical test (V-VST) and VFS studies were performed by the same dysphagia team, using the same clinical and instrumental protocols and equipment. All the swallowing assessment tests were analyzed by the same dysphagia team.

Experimental Design

To assess the effect of two types of thickeners on efficacy and safety of swallowing, the results of the clinical Volume-Viscosity Swallow Test (V-VST), and the videofluoroscopic (VFS) exploration were taken into account. In addition, the effect of both thickeners on the physiology of swallow response was assessed using VFS.

Clinical assessment

The V-VST is a clinical assessment method that uses swallow boluses of different volumes (5, 10 and 20 mL) and viscosities (thin liquid, nectar-like and spoon thick). The test allows safety and efficacy to be measured with the minimum risk for the patient, following the methodology previously described. Clinical signs of OD: Signs and symptoms of impaired efficacy of swallow: Signs of impaired efficacy of swallow: presence of oral residue (part of the bolus remaining in the oral cavity after swallow), efficiency of labial seal (ability to maintain the whole bolus in the oral cavity during the preparatory phase of swallow) and fractional swallow (multiple swallows per bolus), were evaluated for each swallow. The symptom of impaired efficacy of swallow, pharyngeal residue, was detected

by asking patients if something felt stuck or remained in the throat after each swallow. *Signs of impaired safety of swallow:* changes in voice quality (including wet voice), cough and decrease in oxygen saturation $\geq 3\%$ from the basal level (measured with a finger pulse-oximeter, Nellcor OxiMax, Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands) were also evaluated for each bolus [58].

Videofluoroscopy study

For the VFS study, all patients were imaged seated, in a lateral projection which included the oral cavity, pharynx, larynx, and cervical oesophagus. The same bolus volumes and viscosities were used as for the clinical test, following the algorithm also described in previous studies [58]. VFS signs of impairments in the efficacy of swallow were the presence of oral and/or pharyngeal residue, the latter in the vallecular and /or the pyriform sinus. VFS Signs of impaired safety of swallow were ones in which a penetration or an aspiration was detected [58] and the safety of each swallow was rated according to the Penetration-Aspiration Scale (PAS) [68]. Penetration was defined as material passing into the laryngeal vestibule but not below the vocal folds (PAS score 2-5) and aspiration was defined as material passing below the level of the vocal folds (PAS score 6-8) [68].

Oropharyngeal swallow response

Quantitative measurements of the effect of each bolus on oropharyngeal swallow response were obtained during 5mL boluses at each viscosity during the VFS study. Glossopalatal junction (GPJ) opening was given the time value 0 and the time interval in ms from GPJ opening to laryngeal vestibule (LV) closure was the main physiological parameter used to measure impaired airway protection [31]. Bolus propulsion was assessed by measuring the final velocity ($m \cdot s^{-1}$) acquired by the bolus in the segment between the GPJ and the upper esophageal sphincter (UES). Final bolus velocity was calculated for each 5mL bolus as: bolus acceleration (m/s^2) by UES opening time (ms), where acceleration is calculated as twice the distance from GPJ to UES (mm) divided by UES opening time squared, as described in our previous studies [48, 69].

Bolus preparation

For each thickener, three different viscosities (thin liquid, nectar, and spoon thick) were used during V-VST and VFS, according to the viscosity ranges of the National Dysphagia Diet Task Force which are 1–50 mPa·s for thin liquids, 51–350 mPa·s for nectar, and >1750 mPa·s for spoon thick, measured at 25°C and at a shear rate of $50 s^{-1}$ as previously described [72].

a) MS (Resource ThickenUp®, Nestlé Health Science, Vevey, Switzerland). For V-VST boluses with MS, thin liquid viscosity was obtained by using mineral water at room temperature, nectar viscosity by adding 4.5g/100mL MS and spoon thick viscosity by adding 9g/100mL [45]. The VFS solutions for MS were obtained by mixing 1:1 mineral water and the X-ray contrast Gastrografin® (Bayer Hispania SL, Sant Joan Despí, Spain) at room temperature. Thin liquid was obtained by mixing 1:1 mineral water and the X-ray contrast, nectar viscosity by adding 3.5g/100mL MS and spoon thick viscosity by adding 8g/100mL [48]. Solutions were prepared 5 minutes before starting the V-VST and 10 minutes before the VFS. All were carefully administered with a syringe.

b) XG (Resource ThickenUp Clear®, Nestlé Health Science, Lausanne, Switzerland). For V-VST studies with XG, thin liquid viscosity was obtained by using mineral water at room temperature, nectar viscosity by adding 1.2g/100 mL XG and spoon thick viscosity by adding 6g/100 mL [58, 192, 220]. The VFS solutions were obtained by mixing 1:1 mineral water and the X-ray contrast Gastrografin® at room temperature. Thin liquid was obtained by mixing 1:1 mineral water and the X-ray contrast, nectar viscosity by adding 2.4g/100mL XG and spoon thick viscosity by adding 5.4g/100mL [192, 220]. The solutions with XG thickener were prepared 5 minutes before starting the V-VST and 3 hours prior to the VFS in order to obtain an equivalent viscosity to MS boluses as previously described [192, 220]. Boluses were carefully administered with a syringe.

Data analysis and statistical methods

Quantitative parameters were described as mean \pm standard deviation (SD) and comparisons were assessed by the non-parametric Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests. Qualitative parameters were

described by relative and absolute frequencies. Prevalence of clinical and VFS signs was reported as the ratio between the number of each clinical or VFS sign divided by the total number of swallows at each bolus type (any particular volume/viscosity). Prevalence of safe swallows was described as the number of patients without any sign of impaired safety of swallow divided by the total number of patients who swallowed the bolus. To assess the therapeutic effect of both thickeners, two measurements were made: a) Prevalence of clinical and VFS signs observed in each bolus volume was compared between viscosities (for example, 5mL nectar compared with 5mL thin liquid) and represented in Figures 1,2,4,5); b) Prevalence of signs observed in all volumes together (5mL, 10mL and 20mL) were compared between viscosities (for example, all nectar boluses compared with all liquid boluses) and results from these comparisons were explained in results section. The effect on safety and efficacy of deglutition of increasing bolus viscosity was assessed by Fisher's test. Measurements of the effect of each bolus on oropharyngeal swallow response were calculated during 5mL swallows of each viscosity during the VFS study. P values <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Study population

We included 122 patients (75.13±9.97 years, 59.8% male) with a previous stroke episode who were screened for chronic OD. MS was used as thickening agent on 46 patients and XG on 76 patients. Demographic and clinical data are shown in **Table 1**. Differences were detected regarding the time from stroke episode to the screening visit date, which was shorter in the MS group, and the EAT-10 and MNA-sf questionnaire scores, which showed that patients in the XG group reported more clinical complaints of OD and presented poorer nutritional status.

Effect of thickeners on clinical OD signs during the V-VST

Clinical signs of impaired efficacy of swallow

Prevalence of clinical V-VST signs of impaired efficacy of swallow in OD patients for each thickener, volume and viscosity are shown in **Figure 1**. Main clinical signs of impaired efficacy in stroke patients were fractional swallow and oropharyngeal residue. Modified starch thickener: The prevalence of pharyngeal residue increased with viscosity from 10.96% at nectar to 28.17% at spoon thick viscosity (P<0.05 vs nectar). Prevalence of fractional swallow also increased with viscosity from 4.35% at thin liquid to 5.48% at nectar and up to 21.13% at spoon thick viscosity (P<0.05 vs thin liquid; P<0.01 vs nectar). Xanthan gum thickener: Prevalence of pharyngeal residue increased with viscosity from 2.23% at thin liquid to 5.33% at nectar and 11.26% at spoon thick viscosity (P<0.001 vs thin liquid; P<0.05 vs nectar). Prevalence of fractional swallow increased from 10.06% at thin liquid to 18.18% at spoon thick viscosity (P<0.05). Patients included in the MS group presented higher prevalence of pharyngeal residue symptoms at thin liquid (P<0.01) and spoon thick (P<0.01) viscosities compared with XG group.

Clinical signs of impaired safety of swallow

Prevalence of clinical V-VST signs of impaired safety of swallow in post-stroke OD patients considering each thickener, volume and viscosity are shown in **Figure 2**. Voice changes after swallow was the most prevalent clinical sign. Modified starch thickener: Prevalence of patients with safe swallow increased with viscosity. Prevalence of safe swallow was 47.83% at thin liquid, 84.93% at nectar (P<0.001 vs thin liquid) and up to 92.96% (P<0.001 vs thin liquid) at spoon thick viscosity. Increasing bolus viscosity to nectar and to spoon-thick viscosities with MS thickeners significantly reduced voice changes after deglutition. Xanthan gum thickener: XG thickeners also strongly increased the safety of swallow. Prevalence of safe swallow was 55.31% at thin liquid, 77.78% at nectar (P<0.001 vs thin liquid) and increased to 97.84% (P<0.001 vs thin liquid; P<0.001 vs nectar) at spoon thick viscosity. XG thickeners significantly reduced the prevalence of voice changes and cough after deglutition at nectar and spoon thick viscosities. Both thickeners presented similar therapeutic capacity to clinically improve safety of swallow. **Figure 3**.

Table 1. Demographic, clinical and nutritional patient characteristics plus level of significance (p) for group differences modified starch (MS) group versus xanthan gum (XG).

	MS group	XG group	p Value
Subjects	46	76	-
Sex (% men)	65.22	56.58	0.446
Age (years)	75.63 ± 8.40	74.83 ± 10.86	0.952
Time from stroke to evaluation visit (months)	7.45 ± 8.97	27.32 ± 72.04	0.0001
Barthel Index	83.26 ± 22.64	72.92 ± 26.32	0.160
Charlson Index	3.28 ± 1.34	3.76 ± 1.58	0.077
0	0% (0)	0% (0)	
1-2	26.09% (12)	25.00% (19)	
3-4	60.87% (28)	40.79% (31)	
≥5	13.04% (6)	34.21% (26)	
MNA-SF	11.78 ± 2.08	9.47 ± 2.60	< 0.0001
Malnourished (0-7)	6.67% (3)	22.37% (17)	
At risk (8-11)	26.67% (12)	53.95% (41)	
Well nourished (12-14)	66.67% (30)	23.68% (18)	
BMI	27.59 ± 4.60	26.97 ± 4.13	0.605
<18.5 kg/m ² (Underweight)	0% (0)	2.63% (2)	
18.5-24.9 kg/m ² (Normal weight)	33.33% (15)	25.00% (19)	
>25.0 kg/m ² (Overweight)	66.67% (30)	72.37% (55)	
EAT-10	4.82 ± 5.58	12.34 ± 10.37	< 0.0001
EAT-10 < 2	33.33% (15)	15.63% (10)	
EAT-10 ≥ 2	66.67% (30)	84.37% (54)	
Type of stroke			0.428
Ischemic	42.35% (36)	68.42% (52)	
Hemorrhagic	5.88% (5)	15.79% (12)	
Not specified	5.88% (5)	15.79% (12)	
Stroke lateralization			0.366
Right hemisphere	21.74% (10)	34.20% (26)	
Left hemisphere	45.65% (21)	43.42% (33)	
Not specified	32.61% (15)	22.37% (17)	

Figure 1. Prevalence of post-stroke OD patients with clinical signs and symptoms of impaired efficacy (V-VST) of swallow for each volume, viscosity and thickener. No significant differences were found in any of the conditions tested.

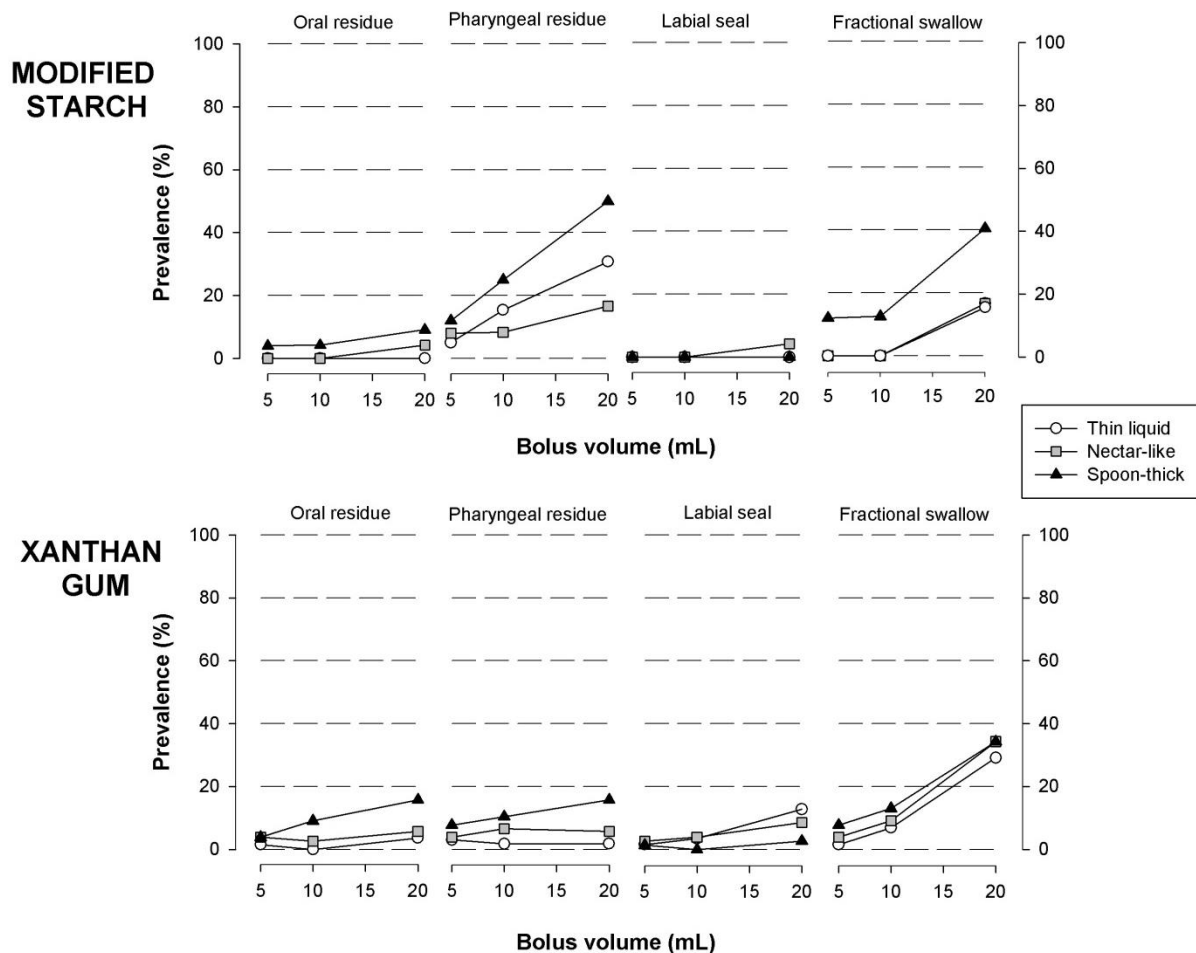


Figure 2. Prevalence of post-stroke OD patients with clinical signs of impaired safety (V-VST) of swallow and prevalence of safe swallow for each volume, viscosity and thickener. **P < 0.01, ***P < 0.001vs thin liquid.

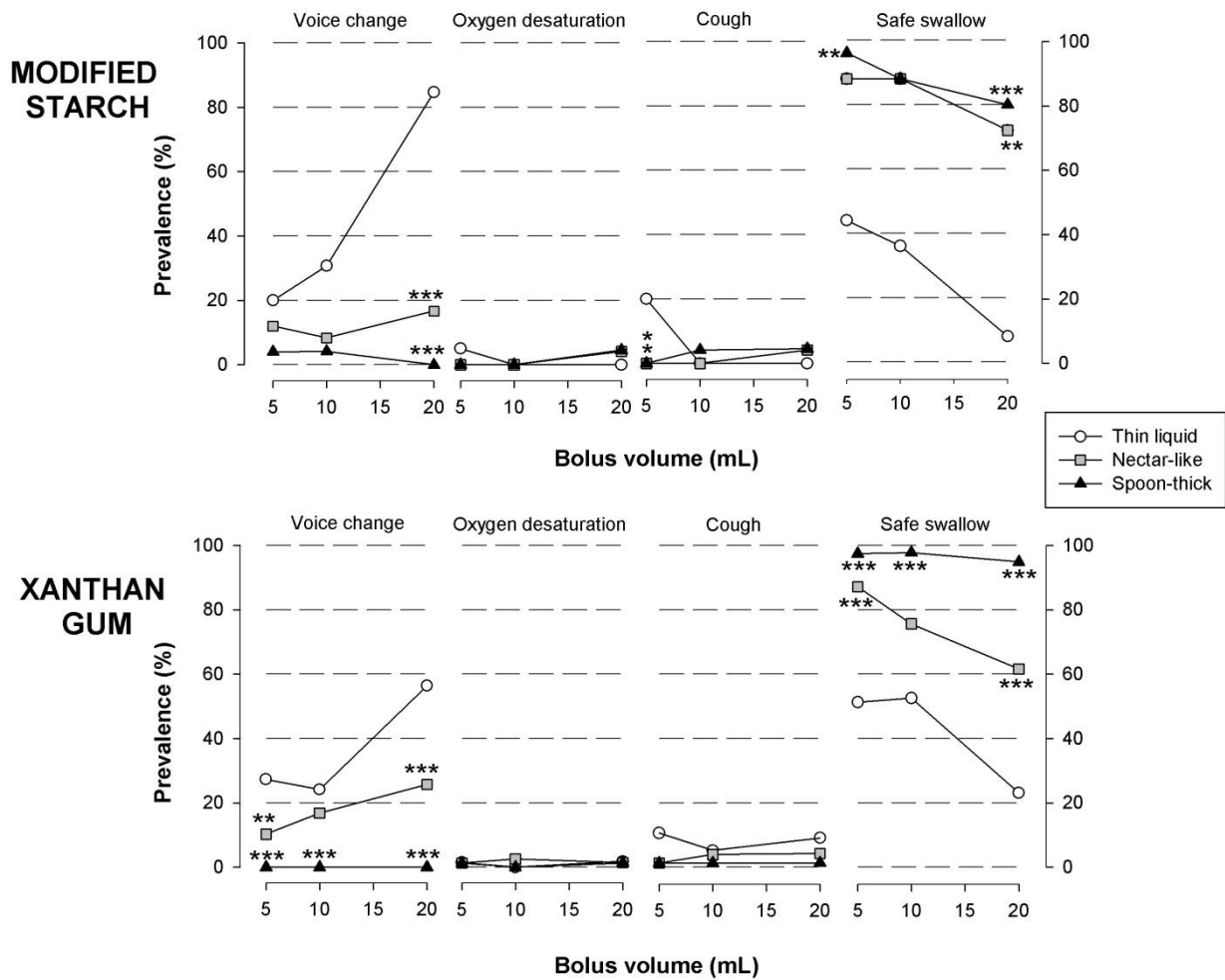
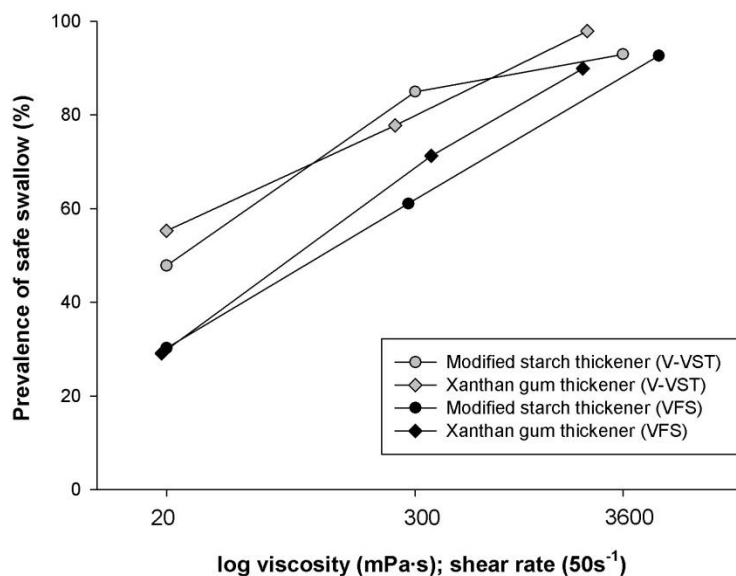


Figure 3. Prevalence of post-stroke patients with safe swallowing in V-VST and VFS with respect to bolus viscosity.



Effect of thickeners on VFS signs

VFS signs of impaired efficacy of swallow

Prevalence of clinical VFS signs of impaired efficacy of swallow in OD patients considering each thickener, volume and viscosity are shown in **Figure 4**. The main signs of impaired efficacy of swallow were presence of oropharyngeal residue and fractional swallow. Modified starch thickener:

Prevalence of oral residue ranged from 24.16% at thin liquid to 24.06% at nectar and 28.47% at spoon thick. Impaired labial seal remained practically undetected for all the viscosities ($P>0.05$). However, prevalence of pharyngeal residue increased with viscosity from 25.0% at thin liquid to 33.83% at nectar and up to 51.83% at spoon thick viscosity ($P<0.001$ vs thin liquid; $P<0.01$ vs nectar). Fractional swallow also increased with viscosity, from 17.50% at thin liquid to 18.80% at nectar and 29.20% at spoon thick viscosity ($P<0.05$ vs thin liquid; $P<0.05$ vs nectar). Xanthan gum thickener: In contrast to MS thickeners, the prevalence of pharyngeal residue or fractional swallow did not increase at any of the viscosities tested with XG. Prevalence of pharyngeal residue reached around 9% at thin liquid, nectar and spoon thick viscosities while fractional swallow remained at 25.27% at liquid, 23.32% at nectar and 24.56% at spoon thick ($P>0.05$). Moreover, increasing bolus viscosity to spoon thick reduced the prevalence of labial seal impairments from 3.85% at thin liquid to 0% at spoon thick viscosity ($P<0.001$ vs thin liquid). Prevalence of oral residue significantly increased from 8.79% at thin liquid to 17.10% at spoon thick viscosity ($P<0.05$ vs thin liquid).

MS thickener showed significant higher prevalence of oral and pharyngeal residue at thin liquid, nectar and spoon thick viscosities in comparison with XG. However, higher prevalence in labial seal impairments was detected in the XG group at liquid and nectar viscosities.

VFS signs of impaired safety of swallow

Prevalence of VFS signs of impaired safety of swallow in stroke patients with OD considering each thickener, volume and viscosity are represented in **Figure 5**. Modified starch thickener: Prevalence of patients with safe swallow (without

penetrations and/or aspirations) increased from 30.25% at thin liquid series to 61.07% at nectar ($P<0.001$ vs thin liquid) and up to 92.54% at spoon thick ($P<0.001$ vs thin liquid). Xanthan gum thickener: Prevalence of patients with safe swallow increased from 29.12% at liquid viscosity series, to 71.30% ($P<0.001$ vs liquid) at nectar viscosity and to 89.91% ($P<0.001$ vs thin liquid) at spoon thick viscosity series. PAS score for each thickener and viscosity are shown in **Figure 6**. For both thickeners, prevalence of swallows with clinically relevant penetrations (PAS scores from 3 to 5) and aspirations (PAS scores from 6 to 8) decreased significantly as bolus viscosity increased. For MS thickener, the prevalence was reduced from 69.05% at thin liquid to 44.0% at nectar ($P<0.05$ vs thin liquid) and to 11.11% at spoon thick ($P<0.001$ vs thin liquid; $P<0.01$ vs nectar) and for XG thickener, the prevalence was reduced from 50.0% at thin liquid to 19.48% at nectar ($P<0.001$ vs thin liquid) and 11.69% at spoon thick ($P<0.001$ vs thin liquid). Comparing both thickeners, the level of protection achieved at spoon thick viscosity was similar, but the XG thickener offered a greater therapeutic effect at nectar viscosity ($P<0.01$ vs MS).

Effect of thickeners on oropharyngeal physiology

Timing of swallow response

Modified starch thickener: Total duration of swallow response (time from GPJ opening to LV opening) at 5 mL thin liquid boluses was 998.14 ± 187.81 ms and was not affected by increasing bolus viscosity to nectar (1022.61 ± 183.14 ms) or spoon thick viscosities (983.48 ± 181.96 ms) ($P>0.05$ vs thin liquid). Time of airway closure (LV closure) using MS was 413.02 ± 132.30 ms at thin liquid, 416.52 ± 130.25 ms at nectar and 400.0 ± 166.96 ms at spoon thick viscosity. No significant differences were found ($P>0.05$ vs liquid). Xanthan gum thickener: Patients on XG presented a LV opening time of 952.0 ± 187.51 ms at thin liquid, also not modified with viscosity: 955.26 ± 174.41 ms at nectar and 965.33 ± 234.47 ms at spoon thick viscosity ($P>0.05$ vs liquid). Time of LV closure of patients on XG did not present significant differences as viscosity increased: LV closure time was 365.6 ± 139.5 ms during 5 mL thin liquid swallows, 347.9 ± 107.3 ms

during 5 mL nectar swallows and 371.9±185.5 ms at 5 mL spoon thick swallows (P>0.05).

Bolus kinematics

Modified starch thickener: In the MS group, the final velocity of 5 mL thin liquid bolus (0.52±0.20 m/s) was not significantly modified at nectar (0.45±0.18 m/s) nor spoon thick viscosity (0.47±0.19 m/s) (P>0.05).

Xanthan gum thickener: The final velocity in the XG group was neither affected as bolus viscosity increased: bolus velocity was 0.55±0.20 m/s at thin liquid, 0.51±0.20 m/s at nectar viscosity and 0.49±0.21 m/s at spoon thick viscosity. No significant differences were detected in the final bolus velocity between thickeners comparing all the viscosities tested (P>0.05).

Figure 4. Prevalence of post-stroke OD patients with VFS signs of impaired efficacy of swallow for each volume, viscosity and thickener. *P < 0.05, **P < 0.01 vs thin liquid.

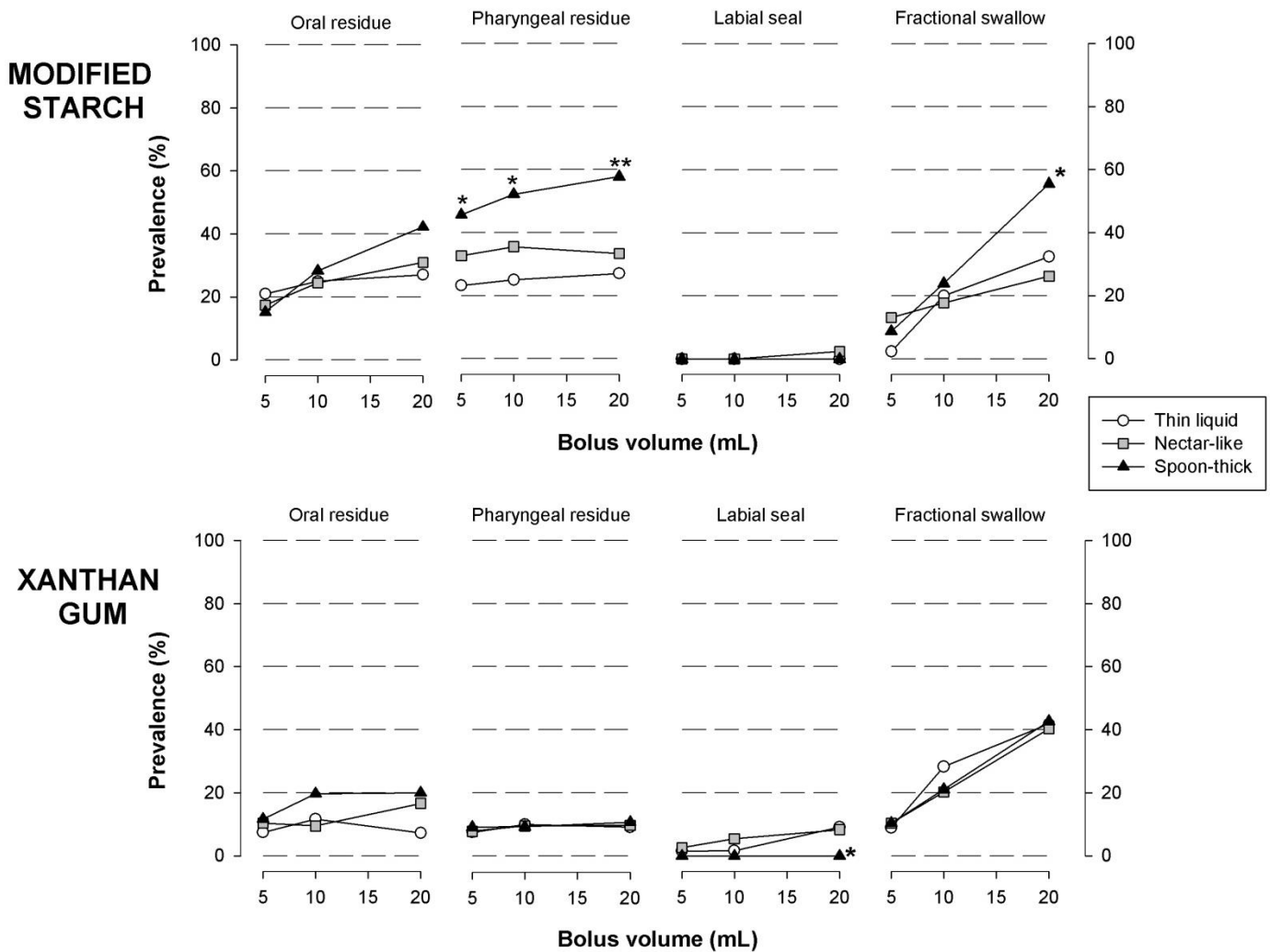


Figure 5. Prevalence of post-stroke OD patients with VFS signs of impaired safety of swallow for each volume, viscosity and thickener. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 vs thin liquid.

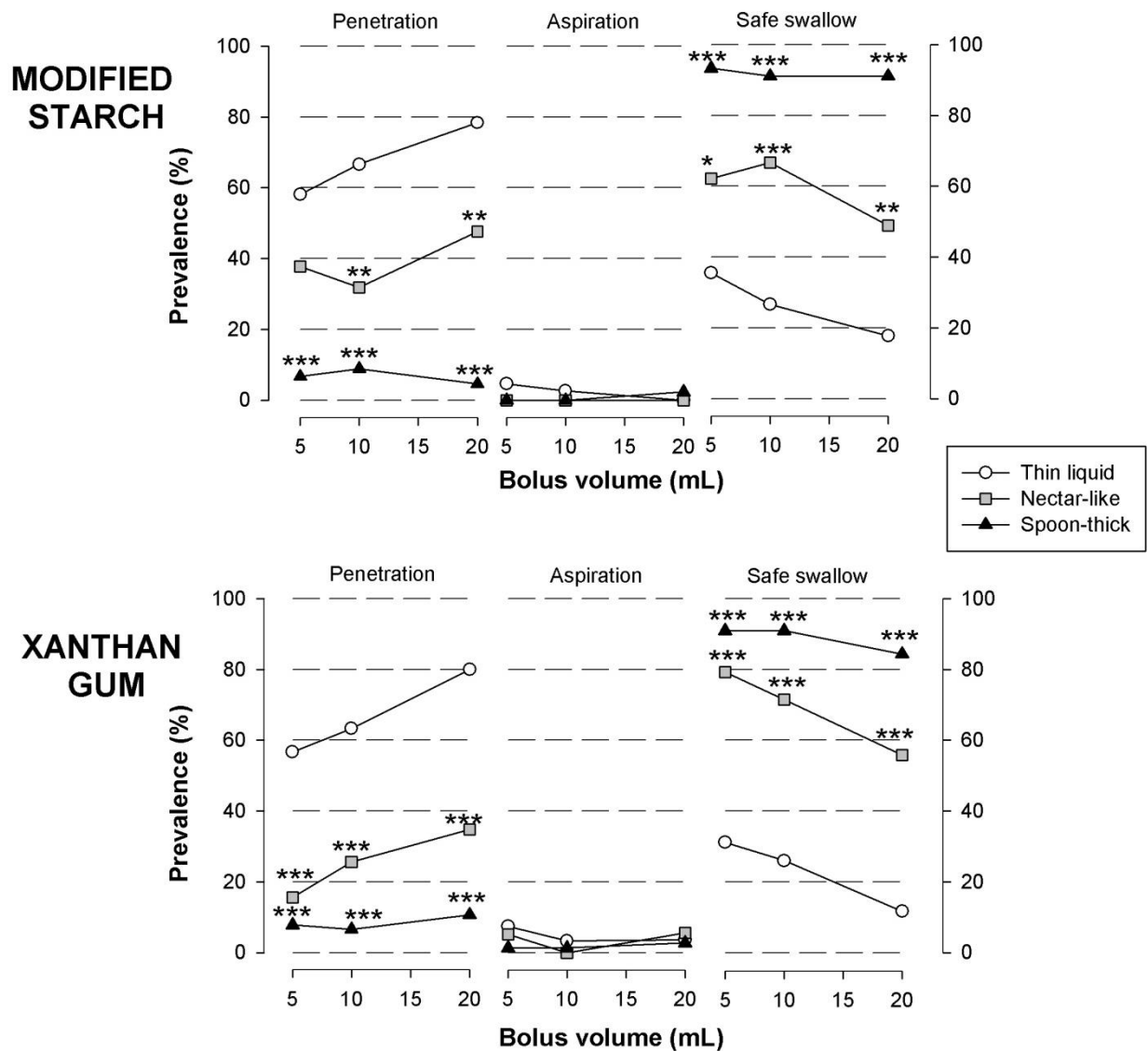
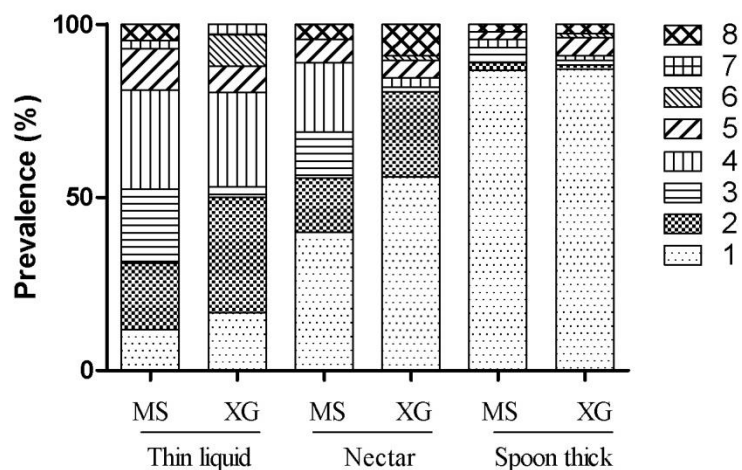


Figure 6. Prevalence of Penetration Aspiration Scale scores for each thickener and viscosity.



DISCUSSION

The main result of this comparative study is that thickening liquids with both agents (MS and XG) present a strong therapeutic effect on safety of swallow in chronic post-stroke OD patients. The prevalence of safe swallow using MS and XG thickeners increased with bolus viscosity reaching up to 89-92% of patients with post-stroke OD at spoon-thick viscosity. Regarding this effect, our results agree with a recent review [217] and several previous studies from our group that reported that increasing bolus viscosity using thickeners greatly improved safety of swallow. We also found that this therapeutic effect of thickeners is a purely compensatory mechanism without any major change on the timing of swallow response. [214, 222-224].

In this study, swallowing function was assessed by a trained dysphagia team by means of a clinical test (V-VST) and VFS, the latter considered the gold standard to assess swallowing function and physiology [31]. Although reliability was not specifically assessed in this study, internal controls from our unit found high inter-rater reliability of the PAS score for identification of aspiration and assessment ($\kappa=0.7051$). In addition, good intra-rater (0.9) and inter-rater (0.9) reliability have been previously reported for the laryngeal vestibule closure time, the main quantitative variable of our study, using the same equipment and methodology than that used in our study. This coincided with previous results reporting a similar reliability when the VFS analysis was performed by trained clinicians, as it was in this study [225, 226]. For the clinical and VFS studies, both MS and XG thickened boluses were prepared according to their specific methodology in order to obtain similar viscosity levels. It should be emphasized that to achieve the proper viscosities needed for the VFS, XG boluses were prepared 3 hours before starting the test [220].

Regarding efficacy of swallow, the most common signs shown by chronic post-stroke patients were pharyngeal residue and fractional swallow. When evaluated by VFS, increased prevalence of pharyngeal residue and fractional swallow with viscosity were only confirmed with the MS thickener. Previous VFS studies also described increased prevalence of

pharyngeal residue associated with increased bolus viscosity obtained with a MS thickener [48, 93, 227]. A recent systematic review mainly considering studies with MS thickeners also highlighted this negative side-effect of thickeners [217]. However, we have seen that the prevalence of pharyngeal residue seems also to be dependent on the composition of the thickening agent used. In the VFS assessment, we observed that the XG thickener did not increase the prevalence of pharyngeal residue despite reporting it in the clinical test. This point gives XG a therapeutic advantage *versus* MS thickeners, as pharyngeal residue puts patients at risk of post-swallow aspirations when swallow is finished and respiration is resumed [228]. The differences between the reporting of pharyngeal residue in the clinical test and the lack of residue in the VFS study could be attributed to impaired pharyngeal sensitivity presented by most post-stroke patients with OD [49], leading to possible misreporting of pharyngeal residue in the clinical test.

XG thickener improved efficacy of swallow more than MS despite patients in the XG group having worse nutritional status and swallowing complaints. We expected that patients with weakened oropharyngeal musculature would present more difficulties in moving thick boluses, with an increased likelihood of post swallow residue. Contrary to this hypothesis, patients in the XG group did not present any increase in pharyngeal residue with the thick boluses compared to thin liquid in the VFS study, highlighting again the advantage of XG thickener. This different behaviour observed between both thickeners can in part be explained by the different intrinsic properties of the fluids. While the fluids obtained with both thickeners presented the same levels of viscosity at 50 s^{-1} (which is thought to be a mean oral shear rate), as non-Newtonian fluids their viscosity varies with the force applied [220]. This means that tongue force may play a critical role in changing the shear rate and, depending on how vigorously the bolus moves through the mouth and into the pharynx, the real viscosity of the fluid in the pharyngeal cavity might significantly change. Bolus propulsion forces have been reported to vary depending on sensory properties of the bolus [93, 229], so the difference in taste and texture between the thickeners

could induce changes in bolus propulsion forces, which in turn could induce changes in real viscosities of fluids during swallow. Another possible explanation for the effect of the thickeners is that, from the rheological point of view, thickened fluids are classified as complex fluids which cannot be adequately described by single values of viscosity [221]. Therefore, several rheological bolus properties such as hardness, gumminess, adhesiveness, cohesiveness and chewiness may also play an important role in swallow physiology. A study identified some food textures with higher risk of aspiration in post-stroke OD patients and described that semisolid foods with high risk of aspiration presented higher gumminess, higher hardness and adhesiveness, and lower cohesiveness than those not aspirated [230]. Whatever the case, the influence of these intrinsic bolus properties on safety and efficacy of swallow needs further research.

Regarding the safety of swallow, similar effects were registered for both thickeners in the clinical test: a strong and significant increase in safe swallowing as bolus viscosity increased shown by the reduction in the prevalence of voice changes. These results were confirmed in the VFS study: both thickeners showed a significant reduction in the prevalence of unsafe swallows as viscosity increased, which was linked with a significant reduction in PAS score. These results correlate with results of previous studies that highlight the compensatory effect of thickeners in improving swallow safety [48, 70, 192, 231]. Maximum therapeutic effects and similar levels of protection were obtained at the highest viscosities of MS and XG. However, at nectar viscosity, the levels of protection obtained with XG were higher than the ones obtained with MS. This result agrees with the study of Leonard *et al* who suggested that XG thickeners present higher rates of protection of the safety of swallow than MS thickeners. In this study the involvement of different MS and XG thickener's rheological properties were considered and hypothesized to play a role in safety of swallow [221]. To achieve high levels of protection with intermediate or low viscosity levels is a relevant point in terms of treatment compliance, as the lower the viscosity, the greater the patient acceptance [218]. Another important aspect related to thickener compliance is to ensure an adequate level of hydration.

Highly thickened liquids have been shown to reduce patient's daily total fluid intake with the consequent risk of severe dehydration [232, 233]. This point emphasizes the importance of maintaining a proper level of safety with the minimum amount of thickener possible.

To study the mechanism of action of both thickeners during the VFS study, the timing of swallow response and bolus kinematics were analysed. Post-stroke patients included in the study presented a delayed total swallow response in comparison with timing previously described in healthy volunteers [48]. In contrast to data reviewed by Steele *et al* concluding that thickened liquids increase the duration of swallowing events and transit time measurements [217], we found that increasing bolus viscosity with either thickener did not change total duration of swallow response (LV opening time), nor the time of airway protection (LV closure time). So, the impaired physiology of swallow in post-stroke OD is not affected by viscosity and we can conclude that thickeners act through a compensatory mechanism. A trend was detected in the reduction of bolus velocity with the increase of viscosity. A reduction in the bolus velocity through the pharynx has been commonly accepted as the mechanism of action of thickeners [214]. However, in our study, we did not observe any significant effect on bolus velocity to explain the strong therapeutic effect of both thickeners. So, intrinsic bolus properties may play an important role in increasing safety of swallow in thickened liquids without any changes in bolus velocity or the timing of swallow response. It has been previously described that a moderate level of viscosity improves airway protection without modifying bolus velocity or swallow response timing [48, 192].

The main limitation of our study comes from its retrospective design that led to some differences in the basal status between the groups studied. Patients screened using XG thickener were chronic post-stroke patients, with a worse basal situation related to swallow symptoms and nutritional status compared to the MS group. However, as mentioned above, despite the worse status of patients, the XG thickener presented better results than the MS thickener. A prospective study evaluating both thickeners in two matching

groups should be performed to confirm these results.

Moreover, we should take into account that bolus velocity was indirectly measured using the VFS images. Measurement of bolus flow using other technologies, for instance, automatic impedance manometry, could add new information on the effects of thickeners on bolus flow. In the study of Leonard *et al*, the authors reported similar results to ours regarding the safety of swallow, but they do not offer any information related to the effect of both thickeners on the efficacy of swallow neither their effects on swallow physiology. As we have shown, these aspects are important and need investigating. Future studies should be prospective, the effect of both thickeners should be assessed on the same patients, and rheological properties

should be measured with the same method and equipment.

Studies have found that the swallow response can be improved by bolus supplementation with agonists of the transient receptor potential (TRP) channels such as acid [213], menthol [95], piperine [91, 92] and capsaicin [93]. Therefore, future research in the development of new OD treatment strategies should combine the demonstrated intrinsic effect of XG thickeners with these active substances.

CONFLICT OF INTEREST

The company that partially financed the study had no influence on or involvement in the results or the writing of the article.

DISCUSIÓN

En la presente Tesis Doctoral se ha expuesto un conjunto de estudios sobre las características epidemiológicas (incidencia y prevalencia), recuperación, evolución e historia natural, pronóstico, tratamiento compensador y neurorehabilitador de la disfagia orofaríngea (DO) asociada al ictus. Los estudios se han publicado o están en proceso de revisión en revistas internacionales indexadas y con factor de impacto.

En los distintos capítulos incluidos en la Tesis Doctoral se han tratado los siguientes puntos:

En el **Capítulo 1** hemos confirmado mediante test clínico la elevada prevalencia de DO asociada al ictus, caracterizado su historia natural y la prevalencia de pacientes que presentan una recuperación espontánea de las alteraciones de la deglución durante los tres primeros meses de evolución post-ictus. Además, se pone de manifiesto la necesidad del cribado y seguimiento de la función deglutoria en la fase aguda y crónica post-ictus.

En el **Capítulo 2** hemos evaluado conjuntamente las alteraciones del mecanismo del reflejo de la tos y de la función deglutoria en una muestra de pacientes post-ictus y descrito los factores de riesgo asociados, el factor pronóstico en la evolución clínica y las complicaciones asociadas a ambas alteraciones en los mecanismos de protección de la vía respiratoria.

En el **Capítulo 3** hemos estudiado mediante videofluoroscopia (VFS) la fisiopatología y las características biomecánicas de la DO asociada al ictus y en particular la fisiopatología de las alteraciones de la seguridad de la deglución (aspiraciones y penetraciones). La VFS confirma el retraso en el mecanismo de protección de la vía aérea (tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo) y una menor fuerza de propulsión lingual del bolo como los principales parámetros relacionados con la presencia de alteraciones de la seguridad (penetraciones y aspiraciones). Además, hemos determinado un punto de corte del tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo de 340 ms como factor fisiopatológico crítico y predictivo de dichas alteraciones de la seguridad de la deglución.

En el **Capítulo 4** hemos realizado un estudio comparativo entre el efecto terapéutico de los espesantes de almidón modificado y goma xantana en pacientes con alteraciones de la seguridad y eficacia de la deglución post-ictus para determinar los efectos específicos sobre las alteraciones de deglución y el efecto de cada espesante en la respuesta motora orofaríngea (RMO).

Finalmente, hemos descrito mediante un estudio piloto, el efecto terapéutico (eficacia clínica y potenciales efectos adversos) de la aplicación de nuevas estrategias de tratamiento neurorehabilitador basadas en la estimulación eléctrica intrafaríngea en el manejo de la DO post-ictus y su efecto sobre la seguridad y eficacia de la deglución, la respuesta motora orofaríngea y la severidad radiológica y clínica de la DO (**Anexo 1**).

1. PREVALENCIA DE LAS ALTERACIONES DE LA DEGLUCIÓN ASOCIADAS AL ICTUS

La DO es un trastorno común después de un ictus que afecta entre el 37 - 78% de los pacientes [33]. En este fenotipo de pacientes, la elevada prevalencia de alteraciones de la deglución remarca la importancia y la necesidad del cribado y de la evaluación clínica con el objetivo de seleccionar aquellos pacientes que requieren de técnicas de diagnóstico instrumental, para ofrecer un correcto diagnóstico, manejo y tratamiento de la DO y reducir al máximo las complicaciones nutricionales y respiratorias asociadas y los costes sanitarios derivados [34].

La elevada variabilidad en el rango de prevalencia de DO en pacientes con antecedentes de ictus se debe a la selección de los parámetros metodológicos del estudio: la severidad del episodio cerebrovascular, el tiempo transcurrido entre el ictus y el diagnóstico, la definición de DO y el método utilizado en su diagnóstico (test clínico o método instrumental) [234].

En todos los Capítulos de la Tesis, el cribado y diagnóstico clínico e instrumental de DO fue realizado por personal entrenado, cualificado y altamente especializado en el manejo de pacientes con alteraciones deglutorias siguiéndose, en todos los casos, el mismo algoritmo y protocolo. En la totalidad de los estudios se ha incluido, valorado y estudiado la función deglutoria de una muestra de 667 pacientes con ictus atendidos en el Hospital de Mataró entre los años 2012 y 2016.

En los Capítulos 1, 2 y 4 de la presente Tesis Doctoral se ha determinado la prevalencia de DO mediante el método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V) en diferentes subgrupos de pacientes post-ictus. El MECV-V es una prueba de esfuerzo deglutorio en la que se administran bolos de diferentes volúmenes (5, 10 y 20 mL) y viscosidades (néctar, líquido y puding), en orden creciente de dificultad. A diferencia de las múltiples variantes del test del agua ampliamente utilizadas en el cribado de la DO donde solo se administran distintos volúmenes de líquido [38, 52], el MECV-V permite identificar ambas alteraciones de la deglución (tanto de la eficacia como de la seguridad), así como determinar la existencia de alteración en la fase oral o faríngea de la deglución. Además, permite identificar y recomendar al paciente el nivel de viscosidad (líquido, néctar o puding) y el volumen (bajo, medio o alto) de los fluidos, así como el grado de adaptación de los alimentos (dieta normal, de fácil masticación o triturada) a seguir en el proceso de nutrición tanto a nivel hospitalario como domiciliario [45].

El MECV-V es un test clínico con elevada especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de DO (88% y 94%, respectivamente) y de alteraciones de la eficacia de la deglución (75% y 79%, respectivamente) [173]. Estas características psicométricas han sido posteriormente confirmadas en un estudio con pacientes post-ictus con valores de especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de alteraciones de la seguridad de la deglución del 64% y 84% y en el diagnóstico de aspiraciones del 71% y 88%, respectivamente [176].

Según una reciente revisión sistemática, el MECV-V y el *Toronto Bedside Swallowing Screening Test* (TOR-BSST) [66] (donde además se evalúa el movimiento de la lengua y la calidad de la

voz durante la fonación) son los dos métodos recomendados en la exploración de la función deglutoria en pacientes neurológicos [235], con una calidad metodológica, psicometría y aplicabilidad superiores a las presentadas por las múltiples variantes del test del agua [236].

Otra estrategia descrita en la revisión es la exploración clínica del reflejo de la tos mediante la utilización de nebulizaciones de ácido cítrico para la detección de alteraciones o ausencia de reflejo tusígeno como signo patológico asociado a riesgo de aspiraciones silentes. En este caso, la sensibilidad presentada por la técnica alcanzó el 79% y la especificidad un 59% [133, 235] (*discusión de la utilidad de la evaluación del reflejo tusígeno en el punto 6*).

En el Capítulo 1 con el objetivo de describir la evolución de la DO en el fenotipo de pacientes con antecedente de ictus, el test MECV-V fue realizado dos veces en la misma población. La primera durante las primeras 48 horas de hospitalización en la Unidad de Neurología (prevalencia DO del 39,7%) con el objetivo de evitar la pérdida de pacientes con disfagia transitoria que se resuelve en las primeras 48-96 horas [131]. Y se repitió en una siguiente visita de seguimiento en la fase crónica del episodio a los 3 meses post-ictus (prevalencia DO del 41,7%) en la Unidad de Pruebas Funcionales Digestivas. En estudios previos, nuestro grupo confirmó el correcto grado de concordancia en las evaluaciones de las mismas muestras realizadas por múltiples evaluadores, con un coeficiente Kappa del 0,63 (IC 95%= 0,45-0,78) [173].

La prevalencia de DO que hemos descrito en la fase aguda (39,7%) es similar al rango de 32,0 al 63,0% establecido en anteriores estudios [33, 35, 152, 153, 158, 162, 237]. El hecho de haber obtenido una prevalencia de DO correspondiente al rango inferior de lo descrito en otros estudios, podría explicarse debido a que en nuestros estudios se incluyeron principalmente pacientes con ictus de severidad leve, ya que los estudios se realizaron en un Hospital General al que no se derivan los casos más graves de ictus, y a que aquellos pacientes en estado crítico no pudieron ser incluidos por incapacidad de obtenerse el consentimiento informado.

Sin embargo, la prevalencia de DO obtenida mediante métodos clínicos en la fase crónica (42%), es similar a la registrada en previos estudios (alrededor 50%) [177]. En nuestro estudio, esta elevada prevalencia fue debida principalmente al diagnóstico *de novo* de alteraciones de la eficacia de la deglución que aparecen durante la evolución en un número significativo de los pacientes.

En el Capítulo 3 y 4 se emplearon métodos instrumentales como la videofluoroscopia (VFS) en el diagnóstico de la DO en la fase crónica. En el Capítulo 3, sólo se realizó la VFS a pacientes con signos de alteración de la seguridad de la deglución detectados en el método clínico y en el último capítulo de la tesis, se describió el efecto terapéutico de los espesantes de base de almidón modificado y de goma xantana. Estos objetivos de descripción de la fisiopatología y de evaluación del tratamiento son los puntos clave de la VFS, considerada técnica de referencia (*gold standard*) en la evaluación de la DO, ya que permite el estudio dinámico y la evaluación visual de las estructuras anatómicas que participan en la deglución y la cuantificación de variables temporales de la respuesta motora orofaríngea mediante la utilización de programas específicos de análisis de las secuencias [48, 238].

2. HISTORIA NATURAL DE LA DO ASOCIADA AL ICTUS

Actualmente, es conocido y aceptado que la representación cortical y sub-cortical de la deglución es bilateral y asimétrica, de modo que una lesión isquémica o hemorrágica con afectación de vías neuronales y estructuras cerebrales puede conducir a la aparición de alteraciones deglutorias. Mediante técnicas de exploración cerebral como la electroencefalografía (EEG) combinadas con técnicas de estimulación (como la estimulación magnética transcraneal, TMS o electromiografía faríngea, EMG) se ha descrito la capacidad de mejora de las alteraciones deglutorias por el mecanismo de plasticidad neuronal con un incremento de la representación cortical faríngea en el hemisferio no lesionado en la fase crónica post-ictus (a los 3 meses) [18, 50].

A pesar de que en la presente Tesis no hemos incluido el estudio de la actividad cerebral mediante las técnicas anteriormente mencionadas, en el Capítulo 1 se describió la historia natural de la DO asociada al ictus y los factores demográficos, clínicos y neurotopográficos asociados a la evolución de las manifestaciones clínicas deglutorias. Así, detectamos que el 42,4% de pacientes con signos y síntomas clínicos de alteraciones de la seguridad y el 29,9% de pacientes con alteraciones de la eficacia de la deglución en el momento de ingreso hospitalario experimentaron una importante recuperación espontánea de la DO durante el primer trimestre de evolución del ictus. Los principales parámetros clínicos asociados a la recuperación de las alteraciones de la seguridad de la deglución fueron la edad, la ausencia previa de cardiopatías y un mejor estado funcional en la fase crónica. A pesar de esta importante recuperación, hay que resaltar que las alteraciones de seguridad permanecen en la fase crónica hasta en el 19,8% de pacientes que han sobrevivido durante el primer trimestre, lo que les expone a un elevado riesgo de infecciones respiratorias durante la fase de seguimiento. La recuperación de las alteraciones de la eficacia de la deglución se asoció, de nuevo, a la ausencia de cardiopatías previas y a un menor grado de síntomas ansiosos/depresivos auto-referidos en la fase crónica.

En cambio, observamos la aparición de un relevante 25,9% de pacientes con nuevas manifestaciones clínicas de alteraciones de la eficacia de la deglución, principalmente asociadas a un peor estado funcional en la fase previa del ictus que se mantiene en el momento del alta hospitalario y en la fase crónica, con mayor riesgo de institucionalización, un peor estado de salud con mayor afectación de la movilidad, mayor grado de dependencia en las actividades de la vida diaria y una elevada sensación/percepción de dolor y malestar general. Esta elevada prevalencia de alteraciones de la eficacia en estos pacientes probablemente los expone a un elevado riesgo de malnutrición.

Otros autores que describieron la evolución de la DO post-ictus detectaron también una importante reducción de la prevalencia de las alteraciones clínicas de la seguridad, principalmente entre los 3 y 6 meses post-ictus [36, 60, 177]. Se ha descrito una reducción de las prevalencias de tos durante la deglución del 38,5% (reducción del 65% en la fase aguda hasta el 40% a los 6 meses) asociada a infartos en el territorio vascular anterior (hemisféricos)

en contraposición con la afectación del tronco encefálico y cerebelo [53]. Otros estudios describieron una mayor incidencia de recuperación clínica de la función deglutoria en la fase crónica del ictus del 51% durante el ingreso hasta el 11% a los 6 meses y se detectó la aparición de nuevos casos de pacientes con alteraciones no previamente diagnosticadas del 2,3% a los seis meses [52]. Esta incidencia descrita de aparición de nuevos casos, es muy inferior a la detectada en nuestra población principalmente debido a los autores del proyecto realizaron el cribado de DO mediante una variante del test del agua (deglución de bolos de 5 y 60mL), test en el que no son consideradas las manifestaciones asociadas a las alteraciones de la eficacia de la deglución y probablemente este resultado también es debido a un seguimiento más tardío que tuvo lugar a los 6 meses post-ictus [52].

Estos estudios y nuestros resultados ponen de manifiesto que las alteraciones de la función deglutoria post-ictus son una condición dinámica y que necesitan evaluarse sistemática y continuamente en este fenotipo de pacientes con el objetivo de detectar y tratar aquellos pacientes post-ictus en riesgo de complicaciones nutricionales y respiratorias.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DO ASOCIADA AL ICTUS

Con el objetivo de describir los principales parámetros fisiopatológicos asociados a la DO post-ictus para focalizar posibles dianas terapéuticas diseñamos un estudio en el que se incluyeron pacientes con clínica de DO y un test volumen viscosidad positivo que fueron posteriormente estudiados mediante videofluoroscopia (VFS).

Durante los últimos años, nuestro grupo ha desarrollado un método muy preciso de medida de la cronología de la respuesta motora orofaríngea. Así, en el Capítulo 3 se confirmó que los principales parámetros cinéticos y biomecánicos asociados a las alteraciones de la seguridad de la deglución (penetraciones y aspiraciones) en pacientes con DO asociada al ictus son la presencia de un retraso en el tiempo de protección de la vía aérea (tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo) y que la disminución de la fuerza de propulsión lingual del bolo causa la presencia de residuos orofaríngeos que incrementarían el riesgo de aspiraciones post-deglutorias. Estos resultados confirman los datos previamente publicados por nuestro grupo que describieron el enlentecimiento de la respuesta motora (>806 ms), el retraso en el cierre del vestíbulo laríngeo (>245 ms) y la disminución de la fuerza del bolo ($<0,20$ mJ) como los principales factores fisiopatológicos críticos en la población de ancianos con disfagia [11], y en poblaciones con DO asociada a afectaciones cerebrales traumáticas y a enfermedades neurodegenerativas [48].

El tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo es un parámetro descrito en la década de los noventa y definido como el intervalo de tiempo transcurrido desde la apertura de la unión glosopalatina hasta el cierre del vestíbulo laríngeo [10, 31] facilitado por el desplazamiento hacia arriba y hacia adelante del hioides que provoca la caída de la epiglotis sobre el espacio laríngeo como resultado de la presión pasiva de la base de la lengua y la contracción activa del músculo ariepiglótico [5]. En estos estudios preliminares también se detectó que los pacientes con

afectación de la seguridad de la deglución presentaban un retraso y una prolongación del tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo que exponía la vía aérea desprotegida al paso del bolo alimenticio al tracto respiratorio [10, 31]. Además, con el objetivo de ampliar el conocimiento en la fisiopatología de la DO y determinar cuál es la magnitud del retraso en el tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo asociado a alteraciones de la seguridad de la deglución, tras el procesamiento de las secuencias de la VFS con un software de análisis específico, describimos mediante curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) un punto de corte del tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo como un parámetro fisiológico indicativo de riesgo de alteraciones de la seguridad. Teniendo en cuenta que el tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo en población adulta y sana es inferior a 160 ms [48], definimos que un tiempo de cierre del vestíbulo >340 ms ofrece una precisión adecuada como para considerarse un parámetro indicativo de riesgo de penetraciones y/o aspiraciones en el análisis de VFS de aquellos pacientes en los que no se detecta el paso de parte del bolo a la vía aérea en la observación directa de las secuencias VFS. Estos resultados confirman las principales dianas terapéuticas a las que deberían dirigirse los tratamientos para la DO asociada al ictus: el retraso en el cierre de la vía respiratoria, y la débil fuerza de propulsión del bolo alimentario.

Otros parámetros cinéticos relacionados con la aparición de aspiraciones en pacientes con ictus, no considerados en el Capítulo 3 pero evaluados por otros autores, son el retraso en el inicio de la fase faríngea de la deglución (*delayed pharyngeal swallow*, DPS) [46, 239] que se correlaciona con el alargamiento del tiempo de tránsito faríngeo (*pharyngeal transit time*, PTT) [47, 240] la reducción de la extensión máxima del hioides y el retraso en el tiempo de elevación de la laringe, que reducen la protección de la vía aérea y la apertura del EES [46, 241].

4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA DO POST-ICTUS

Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de alteraciones de la deglución, determinadas en los distintos capítulos de la tesis (Capítulo 1 y 2) fueron la edad avanzada, la presencia de cardiopatías previas, una mayor severidad del ictus según el valor de la escala NIHSS y un peor estado funcional y nutricional. En este sentido, existen múltiples estudios que coinciden en que la edad [35, 209, 242, 243] la presencia de ictus previos [158, 243], la severidad del ictus (35, 44, 203, 237, 243) y un peor estado funcional (38, 158) y nutricional (38) son factores asociados a la DO post ictus. **Tabla 1.**

En estos estudios se utilizaron múltiples y variados métodos para el cribado y diagnóstico de la DO. Así, se emplearon desde registros o informes clínicos con los resultados del cribado por logopedas mediante tests clínicos o instrumentales [44]; múltiples tests clínicos variantes del test del agua [38, 52, 203] y otros en los que se incluyeron bolos de distintos volúmenes y texturas como el MECV-V [58] y el *Gugging Swallowing Screen* (GUSS) [159], entre otros [35, 158, 237]; hasta evaluaciones instrumentales mediante videofluoroscopia (VFS) [40, 209].

En relación a la neurotopografía de la lesión, existen varios estudios centrados en la identificación de los patrones neurotopográficos asociados a la DO post-ictus, con metodologías variadas que dan lugar a resultados y conclusiones variables e inconsistentes. En nuestros estudios pudimos determinar que la presencia de ictus con afectación total de la circulación anterior (TACI) se asoció a DO (Capítulo 2). Este hallazgo confirmaría que las lesiones de gran extensión con elevada severidad conducirían a la aparición de DO, ya que los ictus tipo TACI corresponden a episodios de ictus corticales grandes y graves con afectación de los áreas irrigados por la arteria cerebral media (ACM) y la arteria cerebral anterior (ACA)+ACM y caracterizados por la presencia de disfunción cerebral cortical [25]. Esta asociación entre TACI y DO fue anteriormente descrita por otros autores [152, 155] además de la relación entre la presencia DO y los ictus isquémicos en la ACM y la arteria cerebral posterior (ACP) [35]. En cambio, no hemos identificado ningún parámetro relacionado con la lateralidad y la localización de la lesión isquémica con la DO. A pesar de esto, otros autores relacionaron significativamente la presencia de ictus anteriores con la alteración de la fase oral caracterizada por el incremento del residuo oral, y a los ictus del territorio posterior con alteraciones de la fase faríngea con aparición de penetraciones y aspiraciones [44]. En función de la lateralidad de la lesión, la afectación del hemisferio izquierdo se ha asociado también a alteraciones de la fase oral mientras que la afectación del hemisferio derecho se ha relacionado con la afectación faríngea con alteración de la seguridad de la deglución [42, 244]. En consonancia con estos resultados también se describieron que los ictus con lateralización derecha de la lesión estaban mayormente asociados a DO de evolución más crónica y severa [38, 43, 245].

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a la disfagia orofaríngea (DO). NIHSS: National institute of Health Stroke Scale; FIM: Functional Independence Measurement.

AUTOR AÑO	MUESTRA	EVALUACIÓN DO	FACTORES ASOCIADOS A DO
Muriana 2016 [243]	395	Test clínico	<ul style="list-style-type: none"> · Edad · Ictus previo · Severidad del ictus (NIHSS) · Volumen de la lesión
Power 2009 [209]	90	VFS	<ul style="list-style-type: none"> · Edad · Volumen de la lesión
Baroni 2012 [158]	212	Test clínico	<ul style="list-style-type: none"> · Ictus previo · Afectación del hemisferio izquierdo · Alteraciones motoras y/o sensoriales · Peor estado funcional (Escala Rankin e Índice Barthel)
Paciaroni 2004 [35]	406	Test clínico	<ul style="list-style-type: none"> · Edad · Severidad del ictus (NIHSS) · Presencia de somnolencia
Kim 2012 [44]	604	Registros/informes	<ul style="list-style-type: none"> · Severidad del ictus (NIHSS) · Peor estado funcional (Escala Rankin)
Galovic 2013 [203]	94	Test clínico	<ul style="list-style-type: none"> · Severidad del ictus (NIHSS) · Volumen de la lesión
Terré 2006 [40]	138	VFS	<ul style="list-style-type: none"> · Localización posterior (tronco encefálico y cerebelo) de la lesión
Arnold 2016 [159]	570	Test clínico	<ul style="list-style-type: none"> · Severidad del ictus (NIHSS) · Hipertensión arterial
Falsetti	151	Test clínico	<ul style="list-style-type: none"> · Peor estado funcional (FIM)

2009 [38]			<ul style="list-style-type: none"> · Peor estado nutricional – malnutrición · Disartria y afasia · Infartación cortical en lado no dominante
Smithard 2007 [155]	1188	Test clínico	<ul style="list-style-type: none"> · Edad · Sexo femenino · Antecedente de fibrilación auricular · TACI · Severidad del ictus
Okubo 2012 [237]	50	Test clínico	<ul style="list-style-type: none"> · Severidad del ictus (NIHSS) · Alteración del lenguaje · Escala Glasgow
Flowers 2017 [242]	160	Test clínico	<ul style="list-style-type: none"> · Infartación medular, insular y del tronco encefálico · Lesiones capsulares internas · Atrofia cerebral · Edad

5. FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS A LA DO POST-ICTUS

La presencia de DO asociada al ictus se ha relacionado como una condición que enlentece la recuperación clínica y se asocia a una elevada prevalencia de reingresos, institucionalización y morbi-mortalidad [33, 210, 211]. Asimismo, en la fase aguda son altamente conocidas las asociaciones entre DO post-ictus y neumonía [38, 62, 131, 246], DO post-ictus y mayor duración de la hospitalización [151-153], DO post-ictus e institucionalización [152-154, 156, 178] y DO post-ictus y mortalidad [131, 152].

En el Capítulo 2, con el objetivo de determinar el efecto de la DO como un factor pronóstico de mala evolución clínica asociado a infecciones respiratorias, institucionalización y mortalidad en la fase crónica, realizamos el seguimiento de los pacientes con antecedente de ictus que habían sobrevivido al primer trimestre. Además, en relación al estado funcional en la fase crónica post-ictus, en el Capítulo 1 pudimos determinar que la aparición *de novo* de alteraciones de la eficacia de la deglución no detectadas en el cribado de la fase aguda, se asoció a un peor estado funcional al alta y a los 3 meses post-ictus, y a una peor percepción del estado de salud referido por el propio paciente con afectación de la movilidad, incapacidad en la realización de las actividades básicas diarias y elevada incidencia de dolor/malestar.

En la Tabla 2 se resumen los principales estudios descriptivos de los factores pronósticos asociados a la DO post-ictus. Así, nuestro grupo estudió una serie de pacientes post-ictus ingresados en el mismo hospital con similares características clínicas y de severidad del ictus a las incluidas en los estudios de esta Tesis y pudimos determinar que la DO incrementaba diez veces la incidencia de infecciones respiratorias durante la estancia hospitalaria, cinco veces durante los primeros 3 meses y duplicaba la incidencia hasta los siguientes 12 meses post-ictus. Además, la DO fue un factor pronóstico de peor estado funcional a los 3 meses post-ictus (según valor de la Escala de Rankin), y de mayor mortalidad a lo largo de todo el seguimiento (hasta el primer año post-ictus) (*artículo de Rofes L, actualmente en revisión en la revista Neurogastroenterology and Motility*).

Otro estudio publicado por Paciaroni, en el que se determinó la evolución clínica de los pacientes en la fase crónica del ictus describió que la DO era un factor de peor estado funcional y mortalidad durante los primeros 3 meses del ictus [34]. El seguimiento hasta los primeros tres meses post-ictus de pacientes con DO asociada al ictus también fue realizado por otros

autores que describieron la DO como factor pronóstico de institucionalización y mortalidad [158, 159].

Otros autores que alargaron el seguimiento hasta los 6 o 12 meses post ictus obtuvieron la misma asociación entre DO e infección respiratoria [168], institucionalización y mortalidad [153]. El seguimiento más largo reportado corresponde al realizado por *Smitahrd* [155] y describió una asociación estadísticamente significativa entre DO e institucionalización a los 3 meses y a los 4 y 5 años post-ictus, entre DO y peor estado funcional a los 4 años, entre DO y mortalidad a los 3 meses y aunque la tendencia se mantiene hasta los 5 años, esta asociación es menos significativa a medida que avanzan los años post-ictus.

En resumen, estos resultados y nuestros estudios confirman los ya previamente descritos y ponen de manifiesto la necesidad de un cribado sistemático durante la evolución post-ictus, llevado a cabo por un equipo multidisciplinar (enfermeras, logopedas, dietistas, gastroenterólogos, otorrinolaringólogos, radiólogos, rehabilitadores, geriatras, neurólogos y cirujanos digestivos) con el objetivo de reducir al máximo las complicaciones asociadas a la DO y su impacto económico en el coste sanitario.

Tabla 2. Factores pronóstico asociados a la disfagia orofaríngea (DO) post-ictus. FEES: Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing.

AUTOR AÑO	MUESTRA	EVALUACIÓN DO	SEGUIMIENTO	FACTORES PRONÓSTICO DO
Rofes 2017 (en revisión)	395	Test clínico	12 meses	· Peor estado funcional (Escala Rankin) · Infección respiratoria · Mortalidad
Paciaroni 2004 [35]	406	Test clínico	3 meses	· Peor estado funcional (Escala Rankin) · Mortalidad
Smithard 2007 [155]	1188	Test clínico	5 años	· Institucionalización · Peor estado funcional (Índice Barthel) · Mortalidad
Masiero 2008 [168]	67	FEES	6 meses	· Infección respiratoria
Baroni 2012 [158]	212	Test clínico	3 meses	· Mortalidad
Bonilha 2014 [154]	3200	Código ICD	12 meses	· Institucionalización · Mortalidad
Arnold 2016 [159]	570	Test clínico	3 meses	· Institucionalización · Mortalidad

6. EVALUACIÓN DEL REFLEJO TUSÍGENO EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE ICTUS

Tal y como se ha comentado en el apartado anterior, la neumonía en pacientes con DO asociada al ictus supone un problema significativo de salud con elevados costes sanitarios asociados [125, 247]. Es conocido que la neumonía presenta una etiología multifactorial [248, 249], sin embargo, la presencia de aspiraciones silentes (sin respuesta tusígena frente a la aspiración del contenido del bolo), muy frecuente hasta en el 67% de los pacientes post-ictus con aspiración [135] se considera un factor de riesgo importante que incrementa la prevalencia de neumonía [135, 137, 199].

La deglución y la tos son funciones altamente interrelacionadas a nivel neurofisiológico, por lo que en el Capítulo 2 consideramos evaluar la incidencia de ambas alteraciones en pacientes post-ictus. Las alteraciones en la deglución pueden acompañarse de la afectación de la tos y de la respiración en pacientes con enfermedades neurológicas con afectación del tronco cerebral, sub-corteza o corteza cerebral [250]. Nos interesó particularmente considerar la evolución clínica a largo plazo en el subgrupo de pacientes con alteración de la DO y del reflejo tusígeno principalmente centrada en la aparición de infecciones respiratorias.

En la Tabla 3 se ha resumido la bibliografía disponible de la evaluación del reflejo tusígeno en pacientes post ictus, otros fenotipos de pacientes y en voluntarios sanos. Actualmente, existe una elevada variabilidad en la metodología usada según el agente tusígeno, concentraciones empleadas, procedimiento de nebulización y en la definición de la respuesta a evaluar en el test (conservación y ausencia del reflejo tusígeno). La metodología utilizada en nuestro estudio fue la descrita y recomendada por la *European Respiratory Society* [151] y consistió en aplicar nebulizaciones simples, vía nasal, de concentraciones crecientes de ácido cítrico (7,8; 15,6; 31,2; 62,5; 125; 250; 500 y 1000 mmol·L⁻¹) durante 15 segundos. Los parámetros de respuesta tusígena considerados fueron la concentración de agente que provocaba dos (C2) y cinco (C5) toses durante la nebulización o hasta los primeros 30 segundos post-nebulización. El test de evaluación se detenía una vez alcanzada la C5. Se consideró la ausencia de respuesta al test de la tos, y por lo tanto un paciente no-respondedor, cuando el paciente no tosía cinco veces con ninguna de las concentraciones nebulizadas. En cambio, en la evaluación de la respuesta tusígena, otros autores han utilizado agentes tusígenos diferentes al ácido cítrico (ácido L-tartárico [141, 143] o capsaicina [142, 144, 251, 252]; distinto rango de concentración de las diluciones del ácido cítrico desde 400 a 3000 mM [146, 149, 1893, 253]; distintos protocolos de administración de las soluciones de ácido cítrico que de administración simple [149, 189] o de múltiples dosis [139, 146, 254] y distintos equipos de administración como un nebulizador ultrasónico [149, 189] o un nebulizador neumático [139]. Además, existen controversias en los parámetros de respuesta al test de la tos considerados; así, algunos autores contabilizaron el número de toses emitidos en un determinado período de tiempo [189, 191, 253] o la latencia tusígena (tiempo hasta la aparición de la primera tos) [147, 148]. Esta elevada variabilidad metodológica condiciona la interpretación del test y las definiciones de normalidad o de ausencia de reflejo tusígeno. El criterio de ausencia de respuesta utilizado en nuestro estudio (ausencia de C5) fue también utilizado por otros autores [142, 144, 149, 189, 191, 252, 255]. Aun así, otros describieron este concepto como la ausencia de tos durante el tiempo de exposición [139, 147, 148] o la incapacidad de emitir un número inicialmente fijado de toses (dos o cuatro) [146].

Nuestros resultados destacaron incidencias muy menores de alteraciones en el reflejo tusígeno (5,8%) en comparación con las prevalencia de alteración de la deglución (40,4%). Por lo que concluimos que existen diferencias entre los patrones fisiopatológicos de la afectación del reflejo tusígeno y de la deglución en pacientes con antecedente de ictus hemisférico, donde esta última recibiría un mayor control cortical afectado tras el episodio isquémico.

De la misma manera que una revisión recientemente publicada [139, 189], ninguna variable demográfica, clínica ni neurotopográfica alcanzó significación estadística para considerarse un factor de riesgo asociado a la ausencia de respuesta tusígena. A pesar de esto, pudimos describir ciertos parámetros que retardaron el reflejo tusígeno con necesidad de elevadas concentraciones de agente tusígeno para la aparición de la respuesta. Estos parámetros fueron el sexo masculino, ictus hemorrágicos y los ictus TACI y con afectación del tronco encefálico; variables principalmente relacionadas con la severidad del ictus y con la afectación de la localización del centro regulador de la tos (ubicado en el tronco encefálico) [196].

Para determinar la asociación, previamente descrita [137, 141] entre la ausencia de reflejo tusígeno y una peor evolución clínica, registramos los casos de reingresos hospitalarios, infecciones respiratorias, institucionalización y mortalidad hasta los primeros 12 meses post-ictus reportados en las historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos en el estudio. En este sentido, no pudimos determinar ninguna asociación significativa entre la ausencia de reflejo tusígeno y ninguna de las variables de mala evolución consideradas. En cambio, la presencia de DO o de alteraciones en la seguridad de la deglución se asoció a mayor riesgo de institucionalización, infecciones respiratorias y mortalidad confirmándose incidencias más elevadas de mala evolución en aquellos pocos pacientes (sólo cuatro) con afectación de ambas funciones deglutoria y tusígena [137, 141].

Por esto, consideramos que la evaluación del reflejo tusígeno no ha mostrado la consistencia suficiente como para sugerir su integración en la práctica clínica habitual de cribado y diagnóstico de la DO en el fenotipo de población estudiado. Esta conclusión también ha sido previamente reflejada en otro estudio en el que tampoco se obtuvieron evidencias suficientes [139]. En cambio, recomendamos la evaluación clínica sistemática de la disfagia mediante el test volumen-viscosidad puesto que la identificación de alteraciones deglutorias afecta e interviene seriamente en el pronóstico vital de los pacientes.

Tabla 3. Evaluación del reflejo tusígeno. C2: concentración que provoca dos toses; C5: concentración que provoca cinco toses; ND: no descrito; VS: voluntario sano; SNG: sonda nasogástrica.

AUTOR AÑO	MUESTRA	FENOTIPO	AGENTE TUSÍGENO	CONCENTRACIONES	DESCRIPCIÓN RESPUESTA AL TEST	DESCRIPCIÓN AUSENCIA RESPUESTA AL TEST (% PACIENTES NO RESPONDEDORES)
Vilardell 2016 [167]	225	Ictus	Ácido cítrico	7,8; 15,6; 31,2; 62,5; 125; 250; 500 y 1000 mM	C2/C5	<5 tos (5,8%)
Miles 2013 [146]	181	Variado	Ácido cítrico	400; 600; 800 mM	C2	No C2 en 2/3 repeticiones (ND)
Wakasugi 2008 [133]	204	Variado	Ácido cítrico	1000 mM	Número de tos en un minuto	< 4 tos (29,9%)
Addington 1999 [141]	161	Ictus	Ácido L-tartárico	20%	Tos	Ausencia o leve tos involuntaria (18,6%)
Guillen- Solà 2015 [149]	134	Ictus	Ácido cítrico	1000 mM	C5	< 5 tos (26,8%)
Lee 2014 [148]	59 VS + 101 pacientes	Variado	Ácido cítrico	1000 mM	Latencia tos	No tos (ND)
Sato 2012 [147]	141	Variado	Ácido cítrico	1000 mM	Latencia tos	No tos (46,9%)
Wakasugi 2014 [189]	160	Variado	Ácido cítrico	1000 mM	C5	< 5 tos (45,0%)
Barber 2005 [253]	25	HV	Ácido cítrico	0; 10; 30; 100; 300; 1000; 2000; 3000 mM	Número de tos en 10 segundos	No tos (8,0%)
Miles 2013 [139]	148	Ictus	Ácido cítrico	800, 1200 mM	C2	No tos en 800 o 1200 mM (17,6%)
Addington 2005 [136]	818	Ictus	Ácido L-tartárico	20%	Tos	No tos (10,0%)
Ebihara 2003 [191]	10 VS + 25 Parkinson	Variado	Ácido cítrico	0,07 - 36%	Número de tos en 1 minuto	<5 tos (ND)
Smith 1998 [251]	28	Variado	Capsaicina	0,07-20·10 ⁻⁴ M	Tos	No especificado (ND)
Yamanda 2008 [256]	19	Variado	Ácido cítrico	0,07 - 36%	C2/C5	No especificado (ND)
Dicpinigaitis 1998 [144]	100	HV	Capsaicina	0,98 - 1000 M	C2/C5	<5 tos (0%)
Kastelik 2002 [255]	101	Variado	Capsaicina	0,1 - 100 µM	C2/C5	<5 tos (ND)
	118	Variado	Ácido cítrico	1 - 1000 mM	C2/C5	<5 tos (ND)
Niimi 2003 [252]	21 VS+ 7 pacientes	Variado	Capsaicina	1,22 - 1250 mM	C5	<5 tos (ND)
Kelsall 2015 [257]	100	Variado	Ácido cítrico	30 - 4000 mM	C2/C5	No especificado (ND)
Gui 2010 [193]	39	HV	Ácido cítrico	0,07 - 36%	C2/C5	No especificado (ND)
Pecova 2007 [142]	17	HV	Capsaicina	0,49 - 1000 µmol/l	C2/C5	< 5 tos (23,5%)
			Ácido cítrico	1; 3; 10; 30; 100; 300; 1000 mM	C2/C5	< 5 tos (52,9%)
Nakajoh 2000 [137]	143 ictus + 14 SNG	Variado	Ácido cítrico	0,03 - 36%	C5	No tos (100% SNG)

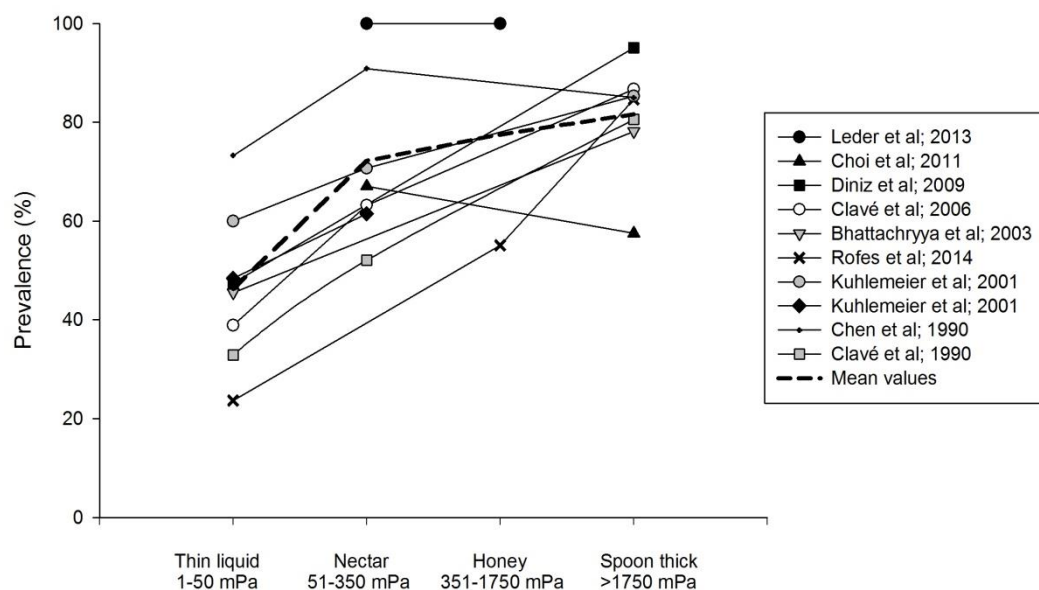
7. **ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DE LA DO ASOCIADA AL ICTUS (DESDE LA COMPENSACIÓN A LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA INTRAFARÍNGEA)**

INCREMENTO DE LA VISCOSIDAD DEL BOLO

Tradicionalmente en el manejo de la DO se han utilizado estrategias compensadoras de modificación del volumen y de la viscosidad del bolo [258]. A pesar de que actualmente existen múltiples clasificaciones de la terminología relacionada con los niveles de viscosidad publicados por diversas Sociedades y/o Grupos de Expertos [71, 72, 259, 260], el incremento de la viscosidad del bolo se asocia a un incremento de la seguridad de la deglución con reducción de las penetraciones/aspiraciones. El efecto terapéutico de los espesantes se describe mediante múltiples mecanismos de acción que incluyen desde la modificación de la RMO y de la cinética del bolo hasta el efecto intrínseco de las propiedades del bolo. Estos aspectos fueron estudiados en el Anexo 5 y posteriormente confirmados en el Capítulo 4 donde se determinó dicho efecto tras la utilización de espesantes de base de almidón modificado y de goma xantana en el fenotipo concreto de pacientes con antecedente de ictus.

En el Anexo 5 se presenta una reciente revisión bibliográfica apoyada por la *European Society for Swallowing Disorders* (ESSD) para dilucidar la evidencia de la utilización de los espesantes en pacientes con DO. En este trabajo se incluyeron artículos de calidad metodológica (>50%) según el sistema *Critical appraisal tool* (CAT) o *QualSyst* [261] y nivel de evidencia según la *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) [262] que estudiaron los cambios en la fisiología deglutoria vinculados a la utilización de espesantes. Las principales conclusiones de la revisión asociadas al uso de espesantes fueron el incremento de la prevalencia de degluciones seguras **Figura 25**; se describió la presencia de residuo orofaríngeo potencialmente relacionado con el riesgo de aspiraciones post-deglutorias; se describieron efectos/modificaciones controvertidos sobre la respuesta motora orofaríngea y la cinética del bolo destacándose la implicación de las propiedades intrínsecas del mismo en el efecto terapéutico compensador y se trató el concepto de *palatabilidad* de los fluidos con espesante descrito como el conjunto de características organolépticas que hacen que un alimento sea más o menos placentero para un individuo, de modo que en aquellos pacientes con poca aceptación del líquido con agente espesante, se podría ver afectada la ingesta total diaria de fluidos y asociarse a un mayor riesgo de deshidratación [75].

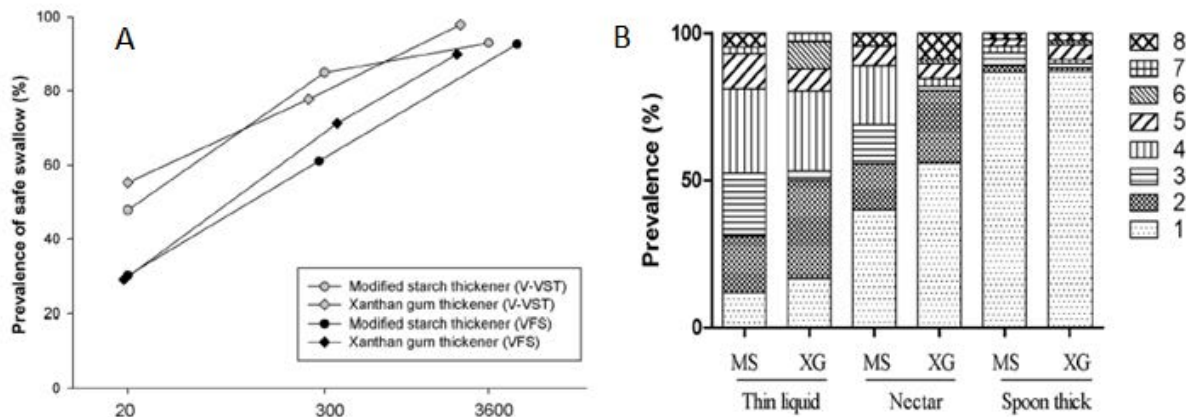
Figura 25. Prevalencia de pacientes con degluciones seguras en los estudios incluidos en la revisión (Anexo 5).



Por tanto, pudimos confirmar el efecto terapéutico de los agentes espesantes también descrito en una reciente revisión sistemática [217]. Mientras que en el grupo de pacientes post-ictus, la prevalencia de degluciones seguras asociada al uso de espesantes ascendió hasta el 92% en la viscosidad púding con la correspondiente reducción de la severidad de las penetraciones/aspiraciones (PAS) **Figura 26**. En relación a la biomecánica deglutoria, y a pesar de que el fenotipo de pacientes post-ictus presentó tiempos de duración total de la deglución ($1022,6 \pm 183,1$ ms almidón / $955.3 \pm 174,4$ ms goma xantana) y de cierre del vestíbulo laríngeo ($416,5 \pm 130,2$ ms almidón / $347,9 \pm 107,3$ ms goma xantana) superiores a los anteriormente descritos en población sana ($\leq 740 \pm 8$ ms y $\leq 160 \pm 7$ ms, respectivamente) [48], no observamos ninguna modificación de los parámetros de la RMO al incrementar la viscosidad del bolo. En este sentido, los mismos resultados habían sido previamente descritos por nuestro grupo [192]. En cambio, otros autores han reportado el incremento del tiempo de tránsito faríngeo por reducción de la velocidad del bolo en pacientes sanos [210-212] y en poblaciones con DO asociada al ictus [224] a pesar de que en nuestro estudio, de la misma manera que otros previamente publicados [48, 192], no detectamos afectación de la velocidad del bolo al incrementarse la viscosidad. Por tanto, estos resultados demostraron que las propiedades intrínsecas del bolo como la viscosidad, la dureza, la gomosidad, la elasticidad, la cohesión, la adherencia y la masticabilidad son propiedades que también afectan la fisiología de la deglución. Así, un estudio describió las propiedades de los alimentos con mayor riesgo de aspiración en pacientes con DO asociada a ictus y fueron aquellos alimentos con una elevada gomosidad, dureza y adherencia y baja cohesión [230].

Figura 26. (A) Representación gráfica del incremento en la prevalencia de pacientes deglución segura asociada al incremento de la viscosidad del bolo a textura líquida (20 mPa·s), néctar

(300 mPa·s) y puding (3600 mPa·s) y (B) la consiguiente disminución de la severidad de las penetraciones/aspiraciones (escala Rosenbek) (Anexo 5).



TRATAMIENTO CON ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA INTRAFARÍNGEA (EEI)

Otras estrategias más recientemente instauradas en el manejo de la DO son las terapias neurorehabilitadoras que pretenden mejorar la fisiología de la deglución restaurando la función deteriorada mediante la reorganización de la actividad cortical y subcortical (plasticidad neuronal) en ambos hemisferios, principalmente en el hemisferio no afectado por la lesión isquémica [50, 100, 265].

En este sentido una reciente revisión de las estrategias terapéuticas neurorehabilitadoras de la DO en pacientes post-ictus manifestó que actualmente los avances terapéuticos se centran en estrategias que promueven la plasticidad neuronal con efectos sobre la mejora de la función deglutoria tanto a nivel periférico como central mediante técnicas de estimulación eléctrica periférica y técnicas de estimulación central no invasivas, con importantes beneficios clínicos ya descritos. De modo que el paradigma del tratamiento de la DO asociada al ictus está cambiando de la compensación a la recuperación de la alteración deglutoria [14].

En el Anexo 4 de la presente Tesis evaluamos el tratamiento de estimulación de la vía aferente mediante la aplicación de estímulos eléctricos intrafaríngeos (EEI) en pacientes con DO post-ictus. Esta estrategia se fundamenta en la ya conocida afectación de la sensibilidad faríngea descrita en pacientes con DO asociada al ictus, y por tanto, tradicionalmente relacionada con la fisiopatología de las alteraciones deglutorias [49]; y con los recientes resultados descritos por nuestro grupo, sobre la afectación de la conducción e integración cortical de los estímulos sensoriales faríngeos en pacientes con DO crónica asociada al ictus (*artículo de Cabib C, en revisión en la revista European Journal of Neurology*).

El procedimiento de tratamiento con EEI consistió en aplicar estímulos de una frecuencia de 5Hz a 280V al 75% de la intensidad media de tolerancia durante 10 minutos (3 sesiones) mediante un catéter nasal dispuesto de dos electrodos en anillo posicionados a nivel intermedio de la faringe [100]. La aplicación de los parámetros de EEI anteriormente descritos ha

demostrado que es una técnica segura que mejora la función deglutoria en pacientes con DO post-ictus con reducción de la severidad de las aspiraciones e incremento en la prevalencia de degluciones seguras, que acelera la retirada de la sonda nasogástrica (SNG) y reduce el tiempo de hospitalización. Algunos autores describieron mejoría en los tiempos de RMO. **Tabla 4.**

En nuestro estudio con una muestra de 10 pacientes en el grupo control y 10 pacientes en el grupo de tratamiento observamos una tendencia a la mejoría de la severidad de la DO (escala PAS) y de los mecanismos de protección de la vía respiratoria (reducción del tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo), sin obtención de diferencias estadísticamente significativas debido principalmente a la baja tasa de reclutamiento con escaso número de pacientes en cada brazo del estudio. Otro aspecto a considerar es la baja intensidad de EEI aplicada en nuestra población tratada ($11,0 \pm 4,1$ mA). Es una intensidad similar a la del estudio de Vasant [266] donde tampoco obtuvieron efectos significativamente estadísticos, y también observaron una tendencia a la mejoría. Este concepto de intensidad sub-óptima de estimulación ($<10,2$ mA) fue también considerada como una de las causas de la no obtención de resultados favorables a la EEI en un estudio multicéntrico con elevada muestra de pacientes post-ictus tratados [103]. Este reciente estudio multicéntrico en el que participó nuestro grupo con la aportación de nueve pacientes con DO asociada al ictus, presentaba diferencias metodológicas a las descritas en nuestro estudio piloto ya que en este ensayo clínico con grupo activo y grupo control, los pacientes recibieron el tratamiento con EEI en la fase aguda y sub-aguda (inferior a los 42 días) post-ictus.

Un aspecto importante a considerar es que en nuestro estudio, al igual que en otros previamente publicados [101, 103, 266, 267], se confirmaron los datos de buena tolerancia y de seguridad del protocolo y de la técnica de estimulación.

Finalmente, estos resultados sugieren la necesidad de realizar futuros estudios de mayor tamaño de muestra para la descripción y la confirmación de los efectos de la EEI en pacientes con DO crónica asociada al ictus.

Tabla 4. Descripción de los parámetros de estimulación eléctrica intrafaríngea y de los resultados obtenidos. EEI: Estimulación eléctrica intrafaríngea; DO: Disfagia orofaríngea; DSR: Dysphagia Severity Rating; SNG: Sonda Nasogástrica; PAS: Penetration-Aspiration Scale

AUTOR AÑO	MUESTRA	INTENSIDAD APLICADA (mA)	EVALUACIÓN POST-TRATAMIENTO	RESULTADOS EEI
Vilardell (estudio piloto)	20	Promedio: 11,0±4,1	A las 2 semanas post-EEI	· Tendencia reducción severidad DO · Tendencia reducción tiempo de cierre vestibulo laríngeo
Jayasekeran 2010 [101]	28	Promedio: 14,4±1,3	A las 2 semanas del cribado	· Reducción severidad aspiraciones · Mejora estado nutricional (DSR) · Reducción estancia hospitalaria · Sin cambios en la RMO
Fraser 2002 [100]	16	Promedio: 16,0±2,0	1 hora post-EEI	· Reducción severidad aspiraciones · Reducción tiempo tránsito faríngeo · Reducción tiempo respuesta deglutoria
Vasant 2016 [266]	36	Rango: 10,3–25,9	A las 2 semanas y 3 meses post-EEI	· Tendencia reducción severidad DO · Tendencia reducción tiempo de retirada SNG · Tendencia reducción estancia hospitalaria · Tendencia incremento deglución segura
Suntrup 2015 [267]	30	Rango: 25,0–27,0	24h post-EEI	· Reducción tiempo de retirada SNG
Bath 2016 [103]	162	Promedio: 14,8±7,9	A las 2 semanas y 3 meses post-EEI	· Reducción similar del PAS en el grupo con tratamiento activo y simulado · Tendencia a la mejora del estado funcional · Sin cambios en el estado nutricional, prevalencia de infecciones respiratorias ni mortalidad

PERSPECTIVAS DE FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE LA DO

En nuestro grupo hemos publicado los resultados de los primeros protocolos de estudio de los potenciales sensoriales evocados faríngeos (PSEP) evaluados mediante electroencefalografía (EEG). Estos resultados nos han permitido confirmar la afectación de la sensibilidad de la vía aferente en la población anciana con DO y en los pacientes con DO asociada al ictus, y considerar que la mejoría de la vía aferente representa un objetivo potencial en el tratamiento de la DO asociada a la edad y al ictus [268] [*Cabib C, en revisión EJN*]. Además, en nuestro grupo hemos iniciado un estudio de los potenciales motores evocados faríngeos evaluados mediante TMS para el estudio de la vía eferente y hemos comenzado a aplicar protocolos de tratamiento mediante estrategias de estimulación central (rTMS, tDCS) en el tratamiento de la DO asociada al ictus en la fase aguda y crónica. Los resultados derivados de los nuevos estudios permitirán avanzar en el conocimiento de cambiar la estrategia de rehabilitación de las alteraciones deglutorias de la compensación a la neurorehabilitación.

A pesar de estos resultados favorables es importante destacar que se requieren más estudios de evaluación de las nuevas estrategias de tratamiento de la DO en el fenotipo de pacientes con antecedente de ictus con el objetivo de ampliar el tamaño de población tratada, certificar los parámetros y protocolo óptimos de tratamiento de las estrategias de neurorehabilitación y confirmar los efectos neurofisiológicos de mejora de la severidad y de la clínica de las alteraciones de la deglución, así como verificar la seguridad de los pacientes frente a las nuevas terapias.

En resumen, en la presente Tesis hemos abordado desde el diagnóstico de la DO asociada al ictus mediante métodos clínicos como el MECV-V, que nos han permitido describir la prevalencia de paciente post-ictus con afectaciones de la seguridad y eficacia de la deglución, hasta conocer su historia natural de recuperación o empeoramiento clínico durante la fase crónica. El seguimiento realizado a los pacientes nos ha permitido describir las complicaciones asociadas a la DO post-ictus. Además, de confirmar mediante estudios videofluoroscópicos los principales factores fisiopatológicos asociados a la DO post-ictus y ampliar el conocimiento de la fisiopatología; así como describir los efectos de las estrategias compensadoras basadas en la utilización de agentes espesantes y fijar nuevas dianas terapéuticas centradas en la neurorehabilitación de la afectación de la función deglutoria tanto a nivel periférico como central; a la expectativa de que estos resultados iniciales se confirmen en ensayos clínicos aleatorizados y que las estrategias de neurorehabilitación pasen a implementarse, más pronto que tarde, en la práctica clínica habitual de manejo y tratamiento de la DO asociada al ictus.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes post-ictus presentan una elevada prevalencia de signos clínicos y videofluoroscópicos de alteraciones de la eficacia y de la seguridad de la deglución principalmente asociadas a factores demográficos (edad avanzada) y factores clínicos relacionados con la severidad del ictus y con un peor estado funcional.
2. La DO asociada al ictus es una condición dinámica que requiere de la evaluación continua de los pacientes tanto en la fase aguda como crónica. Esto se debe a que un significativo porcentaje de los pacientes experimenta la recuperación espontánea de las alteraciones de la seguridad de la deglución durante el primer trimestre, pero en cambio, una fracción también relevante de pacientes acaba desarrollando nuevos signos de alteración de la eficacia de la deglución asociada a una peor evolución clínica durante este período. Las alteraciones de la seguridad de la deglución se convierten en una condición crónica en aproximadamente el 20% de los pacientes que sobreviven al primer trimestre post-ictus.
3. La evaluación clínica de los pacientes con antecedente de ictus no se beneficiaría de la inclusión de pruebas de evaluación del reflejo tusígeno debido a la baja prevalencia de alteraciones del reflejo tusígeno en este fenotipo de pacientes y al confirmarse que la mayor incidencia de infecciones respiratorias, institucionalización y mortalidad se asocia principalmente a la presencia de DO y alteraciones de la seguridad de la deglución post-ictus.
4. La fisiopatología de la DO asociada al ictus se relaciona con un retraso en la protección de la vía respiratoria (tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo) y con una menor fuerza de propulsión lingual del bolo. Hemos determinado que un tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo superior a 340 ms es parámetro fisiopatológico crítico en la identificación de pacientes con riesgo de alteraciones de la seguridad de la deglución, penetraciones y/o aspiraciones.
5. Hemos confirmado el intenso efecto terapéutico compensador de los espesantes, tanto de base de almidón modificado como de goma xantana, en el manejo de la DO post-ictus. Este efecto se produce sin provocar cambios significativos en la respuesta motora orofaríngea ni en la cinética del bolo.

6. Nuestro estudio piloto de evaluación del tratamiento neurorehabilitador mediante estimulación eléctrica intrafaríngea sugiere que se trata de una estrategia segura en el manejo de la DO asociada al ictus y que provoca una tendencia a la mejoría de la respuesta motora orofaríngea con reducción del tiempo de protección de la vía respiratoria y reducción de la severidad de las penetraciones y/o aspiraciones. Se requieren estudios de mayor tamaño muestral que confirmen las tendencias observadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller AJ. Deglutition. *Physiol Rev.* 1982;62:129-84.
2. A J. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev.* 2001;81:929-69.
3. Donner MW. Radiologic evaluation of swallowing. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:S20-3.
4. Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM, Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Atlas of anatomy.* New York: Thieme Medical; 2009.
5. Standring S, Borley NR, Collins P, Crossman AR, Gatzoulis MA, Healy JC. *Pharynx. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 40th ed. Amsterdam: Elsevier Limited; 2008.
6. Drake RL, Vogl WA, Mitchell AWM. *Head and Neck. Gray's Anatomy for Students.* 2nd ed ed. Amsterdam: Elsevier Inc; 2005.
7. Moore KL. *Anatomía con orientación clínica.* 3ª ed ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993.
8. Cook IJ, Dodds WJ, Dantas RO, Massey B, Kern MK, Lang IM, et al. Opening Mechanisms of the Human Upper Esophageal Sphincter. *Am J Physiol* 1989;257:G748-G59.
9. Massey BT. Physiology of oral cavity, pharynx and upper esophageal sphincter: GI Motility online [Internet]. 2006 [Citado 22 Abril 2017]. Disponible en: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo2.html>.
10. Kahrilas PJ, Lin S, Rademaker AW, Logemann JA. Impaired deglutitive airway protection: a videofluoroscopic analysis of severity and mechanism. *Gastroenterology* 1997;113:1457-64.
11. Rofes L, Arreola V, Almirall J, Cabré M, Campins L, García-Peris P, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal Dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. *Gastroenterol Res Pract.* 2011.
12. Logemann JA. *Mechanisms of Normal and Abnormal Swallowing.* Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 5th ed ed. Amsterdam: Elsevier Inc; 2010.
13. Hamdy S, Rothwell JC, Brooks DJ, Bailey D, Aziz Q, Thompson DG. Identification of the cerebral loci processing human swallowing with H2(15)O PET activation. *J Neurophysiol.* 1999;81:1917-26.
14. Cabib C, Ortega O, Kumru H, Palomeras E, Vilardell N, Alvarez-Berdugo D, et al. Neurorehabilitation strategies for poststroke oropharyngeal dysphagia: from compensation to the recovery of swallowing function. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1380:121-38.
15. Kitagawa J, Shingai T, Takahashi Y, Yamada Y. Pharyngeal branch of the glossopharyngeal nerve plays a major role in reflex swallowing from the pharynx. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282:R1342-7.
16. Netter FH. *Head and Neck. Atlas of Human Anatomy.* 6th ed. Amsterdam: Elsevier Inc; 2014.

17. Jean A, Dallaporta M. Electrophysiologic characterization of the swallowing pattern generator in the brainstem GI Motility online [Internet]. 2006 [Citado 22 Abril 2017]. Disponible en: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo9.html>
18. Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Singh KD, Barlow J, Hughes DG, et al. The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease. *Nature Medicine*. 1996;2.
19. Martin RE, Goodyear BG, Gati JS, Menon RS. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans. *J Neurophysiol*. 2001;85:938-50.
20. Hamdy S. Role of cerebral cortex in the control of swallowing: GI Motility online [Internet]. 2006 [Citado 22 Abril 2017]. Disponible en: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo8.html>.
21. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud 2009 [MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL [Internet]. [Citado 22 Abril 2017]. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf>.
22. Abilleira S, Ribera A, Sanchez E, Roquer J, Duarte E, Tresserras R, et al. In-hospital stroke care in Catalonia (Spain). Results of the "First Clinical Audit of Stroke. Catalonia, 2005/2006. *Gac Sanit*. 2008;22:565-73.
23. Primaria GdPCpemdpcIeA. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS: MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL [Internet]. 2009 [Citado 22 Abril 2017]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_466_Ictus_AP_Lain_Entr_compl.pdf
24. Easton JD, Albers GW, Caplan LR, Saver JL, Sherman DG. Discussion: Reconsideration of TIA terminology and definitions. *Neurology*. 2004;27:S29-S34.
25. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and Natural-History of Clinically Identifiable Subtypes of Cerebral Infarction. *Lancet* 1991;337:1521-6.
26. Díez-Tejedor E, Del Brutto O, Álvarez-Sabín J, Muñoz M, Abiusi G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. *Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. Rev Neurol*. 2001;33: 455-64.
27. Díez Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matías Guiu J, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. Guía para el tratamiento y prevención del ictus Guías y protocolos de la SEN. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 133-83.
28. Nakamura OK. Anatomia Vasculuar. Carlos Ventura; Giovanni Guido Cerri (Org) Ultrasonografía Vasculuar: Correlação com Angiotomografía. 1. 1 ed ed. Rio de Janeiro: Revinter;; 2012. p. 9-15.
29. Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, J A. Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:481-3.
30. Gallofre M, Abilleira S, Tresserras R, de la Puente ML. The stroke programme of Catalonia. *Med Clin (Barc)*. 2009;24:589-93.

31. Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology*. 1999;116:455-78.
32. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision [Internet]. 2017 [Citado 22 Abril 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
33. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*. 2005;36(12):2756-63.
34. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 12:259-70.
35. Paciaroni M, Mazzotta G, Corea F, Caso V, Venti M, Milia P, et al. Dysphagia following stroke. *Eur Neurol*. 2004;51:162-7.
36. Broadley S, Croser D, Cottrell J, Creevy M, Teo E, Yiu D, et al. Predictors of prolonged dysphagia following acute stroke. *J Clin Neurosci*. 2003;10:300-5.
37. Horner J, Buoyer FG, Alberts MJ, Helms MJ. Dysphagia following brain-stem stroke. Clinical correlates and outcome. *Arch Neurol*. 1991;48:1170-3.
38. Falsetti P, Acciai C, Palilla R, Bosi M, Carpinteri F, Zingarelli A, et al. Oropharyngeal dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and clinical predictors in patients admitted to a neurorehabilitation unit. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:329-35.
39. Young EC, Durant-Jones L. Developing a dysphagia program in an acute care hospital: a needs assessment. *Dysphagia*. 1990;5:159-65.
40. Terré R, Mearin F. Oropharyngeal dysphagia after the acute phase of stroke: predictors of aspiration. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2006;18:200-5.
41. Bastian HC. *A Treatise on Aphasia and Other Speech Defects*. London: Lewis; 1898.
42. Robbins J, Levine RL, Maser A, Rosenbek JC, Kempster GB. Swallowing after unilateral stroke of the cerebral cortex. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74:1295-30.
43. Suntrup S, Kemmling A, Warnecke T, Hamacher C, Oelenberg S, Niederstadt T, et al. The impact of lesion location on dysphagia incidence, pattern and complications in acute stroke. Part 1: dysphagia incidence, severity and aspiration. *Eur J Neurol*. 2015;22:832-8.
44. Kim SY, Kim TU, Hyun JK, Lee SJ. Differences in videofluoroscopic swallowing study (VFSS) findings according to the vascular territory involved in stroke. *Dysphagia*. 2014;29:444-9.
45. Clavé P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr*. 2008;27:806-15.
46. Bingjie L, Tong Z, Xinting S, Jianmin X, Guijun J. Quantitative videofluoroscopic analysis of penetration-aspiration in post-stroke patients. *Neurol India*. 2010;58:42-7.

47. Power ML, Hamdy S, Singh S, Tyrrell PJ, Turnbull I, Thompson DG. Deglutitive laryngeal closure in stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:141-6.
48. Clavé P, de Kraa M, Arreola V, Girvent M, Farré R, Palomera E, et al. The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1385-94.
49. Aviv JE, Martin JH, Sacco RL, Zagar D, Diamond B, Keen MS, et al. Supraglottic and pharyngeal sensory abnormalities in stroke patients with dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105:92-7.
50. Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Power M, Singh KD, Nicholson DA, et al. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex. *Gastroenterology*. 1998;115:1104-12.
51. Mihai PG, Otto M, Domin M, Platz T, Hamdy S, Lotze M. Brain imaging correlates of recovered swallowing after dysphagic stroke: A fMRI and DWI study. *Neuroimage Clin*. 2016;12:1013-21.
52. Smithard DG, O'Neill PA, England RE, Park CL, Wyatt R, Martin DF, et al. The natural history of dysphagia following a stroke. *Dysphagia*. 1997;12:188-93.
53. Terré R, Mearin F. Resolution of tracheal aspiration after the acute phase of stroke-related oropharyngeal dysphagia. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:923-32.
54. Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients. *Postgrad Med J*. 2006;82:383-91.
55. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:919-24.
56. Burgos R, Sarto B, Segurolo H, Romagosa A, Puiggrós C, Vázquez C, et al. [Translation and validation of the Spanish version of the EAT-10 (Eating Assessment Tool-10) for the screening of dysphagia]. *Nutr Hosp*. 2012;27:2048-54.
57. Wallace KL, Middleton S, Cook IJ. Development and validation of a self-report symptom inventory to assess the severity of oral-pharyngeal dysphagia. *Gastroenterology*. 2000;118:678-87.
58. Rofes L, Arreola V, Clavé P. The volume-viscosity swallow test for clinical screening of dysphagia and aspiration. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2012;72:33-42.
59. Osawa A, Maeshima S, Tanahashi N. Water-swallowing test: screening for aspiration in stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:276-81.
60. Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:236-41.
61. Gottlieb D, Kipnis M, Sister E, Vardi Y, Brill S. Validation of the 50 ml3 drinking test for evaluation of post-stroke dysphagia. *Disabil Rehabil*. 1996;18:529-32.
62. Gordon C, Hewer RL, Wade DT. Dysphagia in acute stroke. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;15:411-4.

63. Lim SH, Lieu PK, Phua SY, Seshadri R, Venketasubramanian N, Lee SH, et al. Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients. *Dysphagia*. 2001;16:1-6.
64. Wu MC, Chang YC, Wang TG, Lin LC. Evaluating swallowing dysfunction using a 100-ml water swallowing test. *Dysphagia*. 2004;19:43-7.
65. Hinds NP, Wiles CM. Assessment of swallowing and referral to speech and language therapists in acute stroke. *Q J Med*. 1998;91:829-35.
66. Martino R, Silver F, Teasell R, Bayley M, Nicholson G, Streiner DL, et al. The Toronto Bedside Swallowing Screening Test (TOR-BSST): development and validation of a dysphagia screening tool for patients with stroke. *Stroke*. 2009;40:555-61.
67. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, et al. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke*. 2007;38:2948-52.
68. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, JL W. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*. 1996;11:93-8.
69. Rofes L, Arreola V, Romea M, Palomera E, Almirall J, Cabré M, et al. Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia in the frail elderly. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2010;22:851-8.
70. Leder SB, Judson BL, Sliwinski E, Madson L. Promoting safe swallowing when puree is swallowed without aspiration but thin liquid is aspirated: nectar is enough. *Dysphagia*. 2013;28:58-62.
71. British Dietetic Association and the Royal College of Speech and Language Therapists. *Dysphagia Diet Food Texture Descriptors* [Internet]. 2011 [Citado 22 Abril 2017]. Disponible en: <http://www.thenacc.co.uk/assets/downloads/170/Food%20Descriptors%20for%20Industry%20Final%20-%20USE.pdf>
72. The National Dysphagia Diet Task Force. *National dysphagia diet: standardization for optimal care*. Chicago: American Dietetic Association; 2002.
73. Cichero JA, Steele C, Duivesteyn J, Clavé P, Chen J, Kayashita J, et al. The Need for International Terminology and Definitions for Texture-Modified Foods and Thickened Liquids Used in Dysphagia Management: Foundations of a Global Initiative. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2013;24:280-29.
74. O'Leary M, Hanson B, Smith C. Viscosity and non-Newtonian features of thickened fluids used for dysphagia therapy. *J Food Sci*. 2010;75:E330-8.
75. Newman R, Vilardell N, Clavé P, Speyer R. Effect of Bolus Viscosity on the Safety and Efficacy of Swallowing and the Kinematics of the Swallow Response in Patients with Oropharyngeal Dysphagia: White Paper by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD). *Dysphagia*. 2016;31:232-49.

76. Cichero JA. Thickening agents used for dysphagia management: effect on bioavailability of water, medication and feelings of satiety. *Nutr J*. 2013.
77. Manual de nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria: Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral [Internet]. 2017 [Citado 22 Abril 2017]. Disponible en: http://www.senpe.com/documentacion/publicaciones/manuales/senpe_manual_nadya.pdf
78. Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Crary MA. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging*. 2012;7:287-98.
79. Lewin JS, Hebert TM, Putnam JB Jr, DuBrow RA. Experience with the chin tuck maneuver in postesophagectomy aspirators. *Dysphagia*. 2001;3:216-9.
80. Logemann JA, Kahrilas PJ, Kobara M, Vakil NB. The benefit of head rotation on pharyngoesophageal dysphagia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989;70:767-71.
81. Clavé P, Arreola V, Velasco M. Guía de diagnóstico y de tratamiento nutricional y rehabilitador de la disfagia orofaríngea Tratamiento rehabilitador. Barcelona: Nestlé Nutrition; 2011. p. 155-68.
82. Vilardell N, Rofes L, Clavé P. Disfagia orofaríngea. In: Lacima JS, M. Mínguez, A. Accarino, editor. *Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva*. 2: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 105-16.
83. Martin BJ, Logemann JA, Shaker R, Dodds WJ. Normal laryngeal valving patterns during three breath-hold maneuvers: a pilot investigation. *Dysphagia*. 1993;8:11-20.
84. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Colangelo LA. Super-supraglottic swallow in irradiated head and neck cancer patients. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 1997;19:535-40.
85. McCullough GH, Kamarunas E, Mann GC, Schmidley JW, Robbins JA, Crary M. Effects of Mendelsohn maneuver on measures of swallowing duration post stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2012;19:234-43.
86. Lazarus C, Logemann JA, Song CW, Rademaker AW, Kahrilas P. Effects of voluntary maneuvers on tongue base function for swallowing. *Folia Phoniatr Logop*. 2002;54:171-6.
87. Shaker R, Easterling C, Kern M, Nitschke T, Massey B, Daniels S, et al. Rehabilitation of swallowing by exercise in tube-fed patients with pharyngeal dysphagia secondary to abnormal UES opening. *Gastroenterology*. 2002;122:1314-21.
88. Vay L, Gu C, McNaughton PA. The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications. *Br J Pharmacol*. 2012;165:787-801.
89. Hamamoto T, Takumida M, Hirakawa K, Tatsukawa T, Ishibashi T. Localization of transient receptor potential vanilloid (TRPV) in the human larynx. *Acta Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;129:560-8.

90. Alvarez-Berdugo D, Rofes L, Casamitjana JF, Padrón A, Quer M, P C. Oropharyngeal and laryngeal sensory innervation in the pathophysiology of swallowing disorders and sensory stimulation treatments. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1380:104-20.
91. Ebihara T, Ebihara S, Maruyama M, Kobayashi M, Itou A, Arai H, et al. A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:1401-6.
92. Rofes L, Arreola V, Martin A, Clavé P. Effect of oral piperine on the swallow response of patients with oropharyngeal dysphagia. *J Gastroenterol.* 2014;49:1517-23.
93. Rofes L, Arreola V, Martin A, Clavé P. Natural capsaicinoids improve swallow response in older patients with oropharyngeal dysphagia. *Gut* 2012;62:1280-7.
94. Ebihara T, Takahashi H, Ebihara S, Okazaki T, Sasaki T, Watando A, et al. Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:824-8.
95. Ebihara T, Ebihara S, Watando A, Okazaki T, Asada M, Ohru T, et al. Effects of menthol on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with dysphagia. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62:369-71.
96. Bülow M, Olsson R, Ekberg O. Videoradiographic analysis of how carbonated thin liquids and thickened liquids affect the physiology of swallowing in subjects with aspiration on thin liquids. *Acta Radiol.* 2003;44:366-72.
97. Rofes L, Arreola V, López I, Martin A, Sebastián M, Ciurana A, et al. Effect of surface sensory and motor electrical stimulation on chronic poststroke oropharyngeal dysfunction. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society.* 2013;25:888-e701.
98. National Institute for Health and Care Excellence. Transcutaneous neuromuscular electrical stimulation for oropharyngeal dysphagia London: National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. 2014 [Citado 22 Abril 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg490/resources/transcutaneous-neuromuscular-electrical-stimulation-for-oropharyngeal-dysphagia-1899870045622981>
99. Gallas S, Marie JP, Leroi AM, Verin E. Sensory transcutaneous electrical stimulation improves post-stroke dysphagic patient. *Dysphagia.* 2010;25:291-7.
100. Fraser C, Power M, Hamdy S, Rothwell J, Hobday D, Hollander I, et al. Driving plasticity in human adult motor cortex is associated with improved motor function after brain injury. *Neuron.* 2002;34:831-40.
101. Jayasekaran V, Singh S, Tyrrell P, Michou E, Jefferson S, Mistry S, et al. Adjunctive functional pharyngeal electrical stimulation reverses swallowing disability after brain lesions. *Gastroenterology.* 2010;138:1737-46.
102. Scutt P, Lee HS, Hamdy S, Bath PM. Pharyngeal Electrical Stimulation for Treatment of Poststroke Dysphagia: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Stroke Res Treat.* 2015;2015.

103. Bath PM, Scutt P, Love J, Clavé P, Cohen D, Dziewas R, et al. Pharyngeal Electrical Stimulation for Treatment of Dysphagia in Subacute Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2016;47:1562-70.
104. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15:333-43.
105. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, A; P-L, Safety of TMS Consensus Group, EuroQol T. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2008-39.
106. Park JW, Oh JC, Lee JW, Yeo JS, Ryu KH. The effect of 5Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2013;25:324-e250.
107. Rhee WI, Won SJ, Ko SB. Diagnosis with manometry and treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation in Dysphagia. *Ann Rehabil Med*. 2013;37:907-12.
108. Verin E, Leroi AM. Poststroke dysphagia rehabilitation by repetitive transcranial magnetic stimulation: a noncontrolled pilot study. *Dysphagia*. 2009;24:204-10.
109. Michou E, Raginis-Zborowska A, Watanabe M, Lodhi T, Hamdy S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: a Novel Approach for Treating Oropharyngeal Dysphagia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18.
110. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;3:633-9.
111. Shigematsu T, Fujishima I, Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27:363-9.
112. Yang EJ, Baek SR, Shin J, Lim JY, Jang HJ, Kim YK, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on post-stroke dysphagia. *Restor Neurol Neurosci*. 2012;30:303-11.
113. Foley NC, Martin RE, Salter KL, Teasell RW. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. *J Rehabil Med*. 2009;41:707-13.
114. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S. Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc*. 1989;89:1092-6.
115. Kaiser M J, Bauer J M, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:782-8.
116. Todorovic V, Russell C, Stratton R, Ward J, Elia N. The 'MUST' Explanatory Booklet: A Guide to the 'Malnutrition Universal Screening Tool' (MUST) for Adults: Malnutrition Advisory Group (MAG) Standing Committee of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN); 2003.

117. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, ; P, Educational and Clinical Practice Committee ESoPaENE. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003;22:415-21.
118. Rowat A, Smith L, Graham C, Lyle D, Horsburgh D, Dennis M. A pilot study to assess if urine specific gravity and urine colour charts are useful indicators of dehydration in acute stroke patients. *J Adv Nurs.* 2011;67:1976-83.
119. Akimoto T, Ito C, Kato M, Ogura M, Muto S, E K. Reduced hydration status characterized by disproportionate elevation of blood urea nitrogen to serum creatinine among the patients with cerebral infarction. *Med Hypotheses.* 2011;77:601-4.
120. Crary MA, Humphrey JL, Carnaby-Mann G, Sambandam R, Miller L, Silliman S. Dysphagia, nutrition, and hydration in ischemic stroke patients at admission and discharge from acute care. *Dysphagia.* 2013;28:69-76.
121. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke.* 1984;15:492-6.
122. Vermeij FH, Scholte op Reimer WJ, de Man P, van Oostenbrugge RJ, Franke CL, de Jong G, et al. Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey. *Cerebrovasc Dis.* 2009:465-71.
123. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2011;11:110.
124. Nguyen VQ, PrvuBettger J, Guerrier T, Hirsch MA, Thomas JG, Pugh TM, et al. Factors associated with discharge to home versus discharge to institutional care after inpatient stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96:1297-30.
125. Katzan IL, Dawson NV, Thomas CL, Votruba ME, Cebul RD. The cost of pneumonia after acute stroke. *Neurology.* 2007;68:1938-43.
126. Ortega O, Parra C, Zarcero S, Nart J, Sakwinska O, Clavé P. Oral health in older patients with oropharyngeal dysphagia. *Age Ageing.* 2014;43:132-7.
127. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke.* 1996;27:1028-32.
128. Hannawi Y, Hannawi B, Rao CP, Suarez JI, Bershad EM. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacle. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35:430-43.
129. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest.* 2003;124:328-36.
130. NIH Stroke Scale. National Institutes of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. 2017 [Citado 22 Abril 2017]. Disponible en: http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf
131. Smithard DG, O'Neill PA, Parks C, Morris J. Complications and outcome after acute stroke. Does dysphagia matter? *Stroke.* 1996;27:1200-4.

132. Ramsey D, Smithard D, Kalra L. Silent aspiration: what do we know? *Dysphagia*. 2005;20:218-25.
133. Wakasugi Y, Tohara H, Hattori F, Motohashi Y, Nakane A, Goto S, et al. Screening Test for Silent Aspiration at the Bedside. *Dysphagia* 2008;23:364-70.
134. Smith CH, Logemann JA, Colangelo LA, Rademaker AW, Pauloski BR. Incidence and patient characteristics associated with silent aspiration in the acute care setting. *Dysphagia*. 1999;14:1-7.
135. Daniels SK, Brailey K, Priestly DH, Herrington LR, Weisberg LA, Foundas AL. Aspiration in patients with acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79.
136. Addington WR, Stephens RE, Widdicombe JG, K R. Effect of stroke location on the laryngeal cough reflex and pneumonia risk. *Cough* 2005;4:1-4.
137. Nakajoh K, Nakagawa T, Sekizawa K, Matsui T, Arai H, Sasaki H. Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. *Journal of Internal Medic*. 2000;247:39-42.
138. Lee PCL, Cotterill-Jones C, Eccles R. Voluntary control of cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2002;15:317-20.
139. Miles A, Zeng IS, McLauchlan H, Huckabee ML. Cough reflex testing in Dysphagia following stroke: a randomized controlled trial. *Clin Med Res*. 2013;5:222-33.
140. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L. Anatomy and Neurophysiology of Cough CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2014;146:1633-48.
141. Addington WR, Stephens RE, KA G. Assessing the laryngeal cough reflex and the risk of developing pneumonia after stroke: an interhospital comparison. *Stroke* 1999;30:1203-7.
142. Pecova R, Javorkova N, Kudlicka J, Tatar M. Tussigenic agents in the measurement of cough reflex sensitivity. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007;58:531-8.
143. Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Matsuda T. Sex difference in the inhaled tartaric acid cough threshold in non-atopic healthy subjects. *Thorax*. 1990;45:633-4.
144. Dicipinigaitis PV, Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest* 1998;113:1319-21.
145. Millqvist E, Bende M. Capsaicin cough sensitivity is decreased in smokers. *Respir Med*. 2001;95:19-21.
146. Miles A, Moore S, McFarlane M, Lee F, Allen J, Huckabee ML. Comparison of cough reflex test against instrumental assessment of aspiration. *Physiology & Behavior*. 2013;118:25-31.
147. Sato M, Tohara H, Iida T, Wada S, Inoue M, Ueda K. Simplified Cough Test for Screening Silent Aspiration. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2012;93:1982-6.
148. Lee JY, Kim DK, Seo KM, Kang SH. Usefulness of the simplified cough test in evaluating cough reflex sensitivity as a screening test for silent aspiration. *Ann Rehabil Med*. 2014;38:476-84.

149. Guillén-Solà A, Chiarella SC, Martinez-Orfila J, Duarte E, Alvarado-Panesso M, Figueres-Cugat A, et al. Usefulness of Citric Cough Test for Screening of Silent Aspiration in Subacute Stroke Patients: A Prospective Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2015;96:1277-83.
150. Smith Hammond CA, Goldstein LB. Cough and aspiration of food and liquids due to oral-pharyngeal dysphagia: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:154S-68S.
151. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Diczpinigaitis F, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *European Respiratory Jo*. 2007;29:1256-76.
152. Guyomard V, Fulcher RA, Redmayne O, Metcalf AK, Potter JF, Myint PK. Effect of dysphasia and dysphagia on inpatient mortality and hospital length of stay: a database study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2101-6.
153. Odderson IR, Keaton JC, McKenna BS. Swallow management in patients on an acute stroke pathway: quality is cost effective. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76:1130-3.
154. Bonilha HS, Simpson AN, Ellis C, Mauldin P, Martin-Harris B, Simpson K. The one-year attributable cost of post-stroke dysphagia. *Dysphagia*. 2014;29:545-52.
155. Smithard DG, Smeeton NC, Wolfe CD. Long-term outcome after stroke: does dysphagia matter? *Age Ageing*. 2007;36:90-4.
156. Kenmuir CL, Hammer M, Jovin T, Reddy V, Wechsler L, A J. Predictors of Outcome in Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke and Mild Stroke Scale Scores. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1685-9.
157. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;13:119-26.
158. Baroni AF, Fabio SR, Dantas RO. Risk factors for swallowing dysfunction in stroke patients. *Arq Gastroenterol* 2012;49:118-24.
159. Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A, Meisterernst J, Schlager M, Mono ML, et al. Dysphagia in Acute Stroke: Incidence, Burden and Impact on Clinical Outcome. *PLoS One*. 2016;11.
160. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, et al. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Asso*. 2012;1:42-50.
161. Jeyaseelan RD, Vargo MM, Chae J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) as An Early Predictor of Poststroke Dysphagia. *PM R*. 2015;7:593-8.
162. Flowers HL, Silver FL, Fang J, Rochon E, Martino R. The incidence, co-occurrence, and predictors of dysphagia, dysarthria, and aphasia after first-ever acute ischemic stroke. *J Commun Disord*. 2013;46:238-48.
163. Diaz-Guzman J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sanchez R, Barbera G, Fuentes B, Fernandez-Perez C, et al. Incidence of strokes in Spain. Methodological foundations of the Iberictus study. *Rev Neurol*. 2008;47:617-23.

164. Corso G, Bottacchi E, Tosi P, Caligiana L, Lia C, Veronese Morosini M, et al. Outcome Predictors in First-Ever Ischemic Stroke Patients: A Population-Based Study. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014.
165. Teismann IK, Suntrup S, Warnecke T, Steinsträter O, Fischer M, Flöel A, et al. Cortical swallowing processing in early subacute stroke. *BMC Neurol*. 2011.
166. Muriana D, Palomeras E, Rofes L, Sanchez D, Vilardell N, Casado V, et al. Incidence, risk factors and early complications of post-stroke oropharyngeal dysphagia. 5th Congress of European Society for Swallowing Disorders; 1-3 october 2015; Barcelona.
167. Vilardell N, Rofes L, Nascimento WV, Muriana D, Palomeras E, P C. Cough reflex attenuation and swallowing dysfunction in sub-acute post-stroke patients: prevalence, risk factors, and clinical outcome. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2017;29.
168. Masiero S, Pierobon R, Previato C, Gomiero E. Pneumonia in stroke patients with oropharyngeal dysphagia: a six-month follow-up study. *Neurol Sci*. 2008.
169. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*. 1989;46:660-2.
170. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
171. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988;19:1497-500.
172. The EuroQol Group (1990). EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16:199-208.
173. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, P C. Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2014;26:1256-65.
174. Parker C, Power M, Hamdy S, Bowen A, Tyrrell P, Thompson DG. Awareness of dysphagia by patients following stroke predicts swallowing performance. *Dysphagia*. 2004;19:28-35.
175. Kidd D, Lawson J, Nesbitt R, MacMahon J. Aspiration in acute stroke: a clinical study with videofluoroscopy. *Q J Med*. 1993;86:825-9.
176. Guillén-Solà A, Marco E, Martínez-Orfila J, Mejias MFD, Passalacqua MD, Duarte E, et al. Usefulness of the volume-viscosity swallow test for screening dysphagia in subacute stroke patients in rehabilitation income. *Neurorehabilitation* 2013;33:631-8.
177. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke*. 1999;30:744-8.

178. Maeshima S, Osawa A, Hayashi T, Tanahashi N. Factors associated with prognosis of eating and swallowing disability after stroke: a study from a community-based stroke care system. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:926-30.
179. Nakayama E, Tohara H, Hino T, Sato M, Hiraba H, Abe K, et al. The effects of ADL on recovery of swallowing function in stroke patients after acute phase. *J Oral Rehabil.* 2014;41:904-11.
180. Lango MN, Egleston B, Fang C, Burtness B, Galloway T, Liu J, et al. Baseline health perceptions, dysphagia, and survival in patients with head and neck cancer. *Cancer.* 2014;120:840-7.
181. Carrión S, Cabré M, Monteis R, Roca M, Palomera E, Serra-Prat M, et al. Oropharyngeal dysphagia is a prevalent risk factor for malnutrition in a cohort of older patients admitted with an acute disease to a general hospital. *Clin Nutr.* 2015;34:436-42.
182. Takahata H, Tsutsumi K, Baba H, Nagata I, Yonekura M. Early intervention to promote oral feeding in patients with intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Neurol.* 2011.
183. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics Authors. European Heart Network and European Society of Cardiology ed. Brussels: European Heart Network AISBL and the European Society of Cardiology; 2012.
184. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-9.
185. Vilardell N, Rofes L, Arreola V, Speyer R, Clavé P. A Comparative Study Between Modified Starch and Xanthan Gum Thickeners in Post-Stroke Oropharyngeal Dysphagia. *Dysphagia.* 2016;31:169-79.
186. Leith DE, Butler JP, Sneddon SL, Brain JD. Cough. In: P.T. Macklem JM, editor. *Handbook of Physiology.* Bethesda: American Physiological Society; 1986. p. 315-36.
187. Shannon R, Baekey DM, Morris KF, Lindsey BG. Ventrolateral medullary respiratory network and a model of cough motor pattern generation. *Journal of Applied Physiology.* 1998;84:2020-3.
188. Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Hobson A, Barlow J, Thompson DG. Cranial nerve modulation of human cortical swallowing motor pathways. *Am J Physiol* 1997;272:802-8.
189. Wakasugi Y, Tohara H, Nakane A, Murata S, Mikushi S, Susa C, et al. Usefulness of a handheld nebulizer in cough test to screen for silent aspiration. *Odontology* 2014;102:76-80.
190. Wright CE, Jackson J, Thompson RL, Morice AH. Validation of the ERS standard citric acid cough challenge in healthy adult volunteers. *Cough* 2010;10.
191. Ebihara S, Saito H, Kanda A, Nakajoh M, Takahashi H, Arai H, et al. Impaired efficacy of cough in patients with Parkinson disease. *Chest* 2003;124:1009-15.
192. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Swanson J, P C. The effects of a xanthan gum-based thickener on the swallowing function of patients with dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:1169-79.

193. Gui P, Ebihara S, Kanezaki M, Suda C, Nikkuni E, Ebihara T, et al. Gender Differences in Perceptions of Urge To Cough and Dyspnea Induced by Citric Acid in Healthy Never Smokers. *Chest* 2010;138:1166-72.
194. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, Rudd A, Di Carlo A, Bejot Y, et al. Three-month stroke outcome The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. *Neurology* 2011;76:159-65.
195. Stone SP, Alder SJ, Gladman JRF. Predicting outcome in acute stroke. *British Medical Bulletin* 2000;56:486-94.
196. Mazzone SB, Canning BJ. Central nervous system control of the airways: pharmacological implications. *Current Opinion in Pharmacology* 2002;2:220-8.
197. Hammond CAS, Goldstein LB, Zajac DJ, Gray L, Davenport PW, Bolser DC. Assessment of aspiration risk in stroke patients with quantification of voluntary cough. *Neurology* 2001;56:502-6.
198. Widdicombe J, Eccles R, Fontana G. Supramedullary influences on cough. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006;152:320-8.
199. Bolser DC, Gestreau C, Morris KF, Davenport PW, Pitts TE. Central Neural Circuits for Coordination of Swallowing, Breathing, and Coughing Predictions from Computational Modeling and Simulation. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2013;46:957-64.
200. Hammond CAS, Goldstein LB. Cough and aspiration of food and liquids due to oral-pharyngeal dysphagia - ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:154S-68S.
201. Fox AJ, Barnes PJ, Urban L, Dray A. An in vitro study of the properties of single vagal afferents innervating guinea-pig airways. *J Physiol* 1993;469:21-35.
202. Ortega O, Clavé P. Oral Hygiene, Aspiration, and Aspiration Pneumonia: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Curr Phys Med Rehabil Rep* 2013;1:292-5.
203. Galovic M, Leisi N, Muller M, Weber J, Abela E, Kagi G, et al. Lesion location predicts transient and extended risk of aspiration after supratentorial ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:2760-7.
204. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9:105-18.
205. Moon HI, Pyun SB, Kwon HK. Correlation between Location of Brain Lesion and Cognitive Function and Findings of Videofluoroscopic Swallowing Study. *Ann Rehabil Med*. 2012;36:347-55.
206. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24:35-41.
207. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic D*. 1987;40:373-83.
208. Palomeras E, Fossas P, Casado V, Cano A, Sanz P, Muriana D. Registro de Ictus del Hospital de Mataró: 10 años de registro en un hospital comarcal. *Neurologia*. 2015;30:283-9.

209. Power ML, Hamdy S, Goulermas JY, Tyrrell PJ, Turnbull I, Thompson DG. Predicting aspiration after hemispheric stroke from timing measures of oropharyngeal bolus flow and laryngeal closure. *Dysphagia*. 2009;24:257-64.
210. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke*. 2003;34:975-81.
211. Ickenstein GW, Stein J, Ambrosi D, Goldstein R, Horn M, Bogdahn U. Predictors of survival after severe dysphagic stroke. *J Neurol*. 2005;252:1510-6.
212. Speyer R, Baijens L, Heijnen M, Zwijnenberg I. Effects of therapy in oropharyngeal dysphagia by speech and language therapists: a systematic review. *Dysphagia*. 2010;25:40-65.
213. Kuhlemeier KV, Palmer JB, Rosenberg D. Effect of liquid bolus consistency and delivery method on aspiration and pharyngeal retention in dysphagia patients. *Dysphagia*. 2001;16:119-22.
214. Dantas RO, Kern MK, Massey BT, Dodds WJ, Kahrilas PJ, Brasseur JG, et al. Effect of swallowed bolus variables on oral and pharyngeal phases of swallowing. *Am J Physiol Rev*. 1990;258:G675-81.
215. Groher ME. Bolus management and aspiration pneumonia in patients with pseudobulbar dysphagia. *Dysphagia*. 1987;1:215-6.
216. Bhattacharyya N, Kotz T, Shapiro J. The effect of bolus consistency on dysphagia in unilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:632-6.
217. Steele CM, Alsanei WA, Ayanikalath S, Barbon CE, Chen J, Cichero JA, et al. The influence of food texture and liquid consistency modification on swallowing physiology and function: a systematic review. *Dysphagia*. 2015;30:2-26.
218. Matta Z, Chambers E, Garcia JM, Helverson JM. Sensory characteristics of beverages prepared with commercial thickeners used for dysphagia diets. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:1049-54.
219. Garcia JM, Chambers E, Matta Z, Clark M. Viscosity measurements of nectar- and honey-thick liquids: product, liquid, and time comparisons. *Dysphagia*. 2005;20:325-35.
220. Nita SP, Murith M, Chisholm H, Engmann J. Matching the rheological properties of videofluoroscopic contrast agents and thickened liquid prescriptions. *Dysphagia*. 2013;28:245-52.
221. Leonard RJ, White C, McKenzie S, Belafsky PC. Effects of bolus rheology on aspiration in patients with dysphagia. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114:590-4.
222. Dooley CP, Schlossmacher B, Valenzuela JE. Effects of alterations in bolus viscosity on esophageal peristalsis in humans. *Am J Physiol*. 1988;254:G8-11.
223. Lazarus CL, Logemann JA, Rademaker AW, Kahrilas PJ, Pajak T, Lazar R, et al. Effects of bolus volume, viscosity, and repeated swallows in nonstroke subjects and stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74:1066-70.

224. Bisch EM, Logemann JA, Rademaker AW, Kahrilas PJ, Lazarus CL. Pharyngeal effects of bolus volume, viscosity, and temperature in patients with dysphagia resulting from neurologic impairment and in normal subjects. *J Speech Hear Res.* 1994;37:1041-9.
225. Hind JA, Gensler G, Brandt DK, Gardner PJ, Blumenthal L, Gramigna GD, et al. Comparison of trained clinician ratings with expert ratings of aspiration on videofluoroscopic images from a randomized clinical trial. *Dysphagia.* 2009;2009(24):211-7.
226. Kelly AM, Drinnan MJ, Leslie P. Assessing penetration and aspiration: how do videofluoroscopy and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing compare? *Laryngoscope.* 2007;117:1723-7.
227. Hind J, Divyak E, Zielinski J, Taylor A, Hartman M, Gangnon R, et al. Comparison of standardized bariums with varying rheological parameters on swallowing kinematics in males. *J Rehabil Res Dev.* 2012;49:1399-404.
228. Perlman AL, Booth BM, Grayhack JP. Videofluoroscopic predictors of aspiration in patients with oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia.* 1994;9:90-5.
229. Pelletier CA, Dhanaraj GE. The effect of taste and palatability on lingual swallowing pressure. *Dysphagia.* 2006;21:121-8.
230. Momosaki R, Abo M, K K. Swallowing analysis for semisolid food texture in poststroke dysphagic patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:267-70.
231. Hamdy S, Jilani S, Price V, Parker C, Hall N, Power M. Modulation of human swallowing behaviour by thermal and chemical stimulation in health and after brain injury. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society.* 2003;15:69-77.
232. Goulding R, Bakheit AM. Evaluation of the benefits of monitoring fluid thickness in the dietary management of dysphagic stroke patients. *Clin Rehabil.* 2000;14:119-24.
233. McGrail A, Kelchner LN. Adequate oral fluid intake in hospitalized stroke patients: does viscosity matter? *Rehabil Nurs.* 2012;37:252-7.
234. Takizawa C, Gemmell E, Kenworthy J, Speyer R. A Systematic Review of the Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Stroke, Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, Head Injury, and Pneumonia. *Dysphagia.* 2016;31:434-41.
235. Kertscher B, Speyer R, Palmieri M, Plant C. Bedside screening to detect oropharyngeal dysphagia in patients with neurological disorders: an updated systematic review. *Dysphagia.* 2014;29:204-12.
236. Suiter DM, Leder SB. Clinical utility of the 3-ounce water swallow test. *Dysphagia.* 2008;23:244-50.
237. Okubo PC, Fábio SR, Domenis DR, Takayanagui OM. Using the National Institute of Health Stroke Scale to predict dysphagia in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33:501-7.

238. Langmore SE, Schatz K, Olson N. Endoscopic and videofluoroscopic evaluations of swallowing and aspiration. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100:678-81.
239. Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Ohmae Y, Kahrilas PJ. Normal swallowing physiology as viewed by videofluoroscopy and videoendoscopy. *Folia Phoniatr Logop*. 1998;50:311-9.
240. Choi KH, Ryu JS, Kim MY, Kang JY, Yoo SD. Kinematic analysis of dysphagia: significant parameters of aspiration related to bolus viscosity. *Dysphagia*. 2011;26:392-8.
241. Steele CM, Cichero JA. Physiological factors related to aspiration risk: a systematic review. *Dysphagia*. 2014;29:295-304.
242. Flowers HL, AlHarbi MA, Mikulis D, Silver FL, Rochon E, Streiner D, et al. MRI-Based Neuroanatomical Predictors of Dysphagia, Dysarthria, and Aphasia in Patients with First Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2017;7:21-34.
243. Muriana D. Factors de risc clínics, fisiopatològics i topogràfics associats a disfàgia orofaríngia en pacients amb ictus (Tesis Doctoral) Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2016.
244. Daniels SK, Foundas AL, Iglesia GC, Sullivan MA. Lesion site in unilateral stroke patients with dysphagia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1996;6:30-4.
245. Smithard DG, O'Neill PA, Martin DF, England R. Aspiration following stroke: is it related to the side of the stroke? *Clin Rehabil*. 1997;11:73-6.
246. Teasell R, Foley N, Fisher J, Finestone H. The incidence, management, and complications of dysphagia in patients with medullary strokes admitted to a rehabilitation unit. *Dysphagia*. 2002;17:115-20.
247. Schmidt J, Holas M, Halvorson K, Reding M. Videofluoroscopic evidence of aspiration predicts pneumonia and death but not dehydration following stroke. *Dysphagia*. 1994;9:7-1.
248. Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, Chen Y, Murray JT, Lopatin D, et al. Predictors of aspiration pneumonia: how important is dysphagia? *Dysphagia*. 1998;13:69-81.
249. Ortega O, Sakwinska O, Combremont S, Berger B, Sauser J, Parra C, et al. High prevalence of colonization of oral cavity by respiratory pathogens in frail older patients with oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2015;27:1804-16.
250. Martin-Harris. Clinical implications of respiratory-swallowing interactions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;16:194-9.
251. Smith PE, Wiles C. Cough responsiveness in neurogenic dysphagia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:385-8.
252. Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Suzuki K, Tanaka E, et al. Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia. *Thorax*. 2003;58:152-3.
253. Barber CM, Curran AD, Bradshaw LM, Morice AH, Rawbone R, Fishwick D. Reproducibility and validity of a Yan-style portable citric acid cough challenge. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18:177-80.

254. Miles A, Huckabee ML. Intra- and inter-rater reliability for judgement of cough following citric acid inhalation. *Int J Speech Lang Pathol*. 2013;15:209-15.
255. Kastelik JA, Thompson RH, Aziz I, Ojoo JC, Redington AE, AH M. Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:961-4.
256. Yamanda S, Ebihara S, Ebihara T, Yamasaki M, Asamura T, Asada M, et al. Impaired urge-to-cough in elderly patients with aspiration pneumonia. *Cough*. 2008;4.
257. Kelsall A, Decalmer S, McGuinness K, Woodcock A, Smith JA. Sex differences and predictors of objective cough frequency in chronic cough. *Thorax*. 2009;64:393-.
258. Curran J, Groher ME. Development and dissemination of an aspiration risk reduction diet. *Dysphagia*. 1990;5:6-12.
259. Atherton M, Bellis-Smith N, Cichero JAY, Suter M. Texture-modified foods and thickened fluids as used for individuals with dysphagia: Australian standardised labels and definitions. *Nutr Diet*. 2007;64(53-76).
260. IASLT & Irish Nutrition and Dietetic Institute. Irish consistency descriptors for modified fluids and food [Internet]. 2009 [Citado 22 Abril 2017]. Disponible en: <http://www.iaslt.ie/info/policy.php>
261. Kmet LM, Lee RC, Cook LS. Standard quality assessment criteria for evaluating primary research papers from a variety of fields. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 2004.
262. Guidelines for the development and implementation of clinical guidelines. 1st ed. Canberra: Australian Government Publishing Service; 1995.
263. Inamoto Y, Saitoh E, Okada S, Kagaya H, Shibata S, Ota K, et al. The effect of bolus viscosity on laryngeal closure in swallowing: kinematic analysis using 320-row area detector CT. *Dysphagia*. 2013;28:33-42.
264. Matsuo K, Kawase S, Wakimoto N, Iwatani K, Masuda Y, Ogasawara T. Effect of viscosity on food transport and swallow initiation during eating of two-phase food in normal young adults: a pilot study *Dysphagia*. 2013;28:63-8.
265. Michou E, Mistry S, Jefferson S, Tyrrell P, Hamdy S. Characterizing the mechanisms of central and peripheral forms of neurostimulation in chronic dysphagic stroke patients. *Brain Stimul*. 2014;7:66-73.
266. Vasant DH, Michou E, O'Leary N, Vail A, Mistry S, S; H, et al. Pharyngeal Electrical Stimulation in Dysphagia Poststroke: A Prospective, Randomized Single-Blinded Interventional Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30:866-75.
267. Suntrup S, Marian T, Schröder JB, Suttrup I, Muhle P, Oelenberg S, et al. Electrical pharyngeal stimulation for dysphagia treatment in tracheotomized stroke patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2015;41:1629-37.
268. Rofes L, Ortega O, Vilardell N, Mundet L, Clavé P. Spatiotemporal characteristics of the pharyngeal event-related potential in healthy subjects and older patients with oropharyngeal

dysfunction. *Neurogastroenterology and motility* : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2017;29.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Los resultados obtenidos durante el proceso de investigación que ha llevado a la elaboración de la presente Tesis doctoral han sido publicados previamente en revistas científicas indexadas o están en proceso de revisión:

Artículos originales en revisión

Capítulo 1: Vilardell N, Rofes L, Muriana D, Palomeras E, Alvarez-Berdugo D, Clavé P. Natural history of swallow function during the 3-months period after stroke. European Journal of Neurology (en revisión).

Artículos originales

Capítulo 2: Vilardell N, Rofes L, Nascimento WV, Muriana D, Palomeras E, Clavé P. Cough reflex attenuation and swallowing dysfunction in sub-acute post-stroke patients: prevalence, risk factors, and clinical outcome. Neurogastroenterol Motil. 2017 Jan;29(1). doi: 10.1111/nmo.12910. Epub 2016 Jul 18. PubMed PMID: 27424849.

Capítulo 3: Vilardell N, Rofes L, Arreola A, Martin A, Muriana D, Palomeras E, Ortega O, Clavé P. Videofluoroscopic assessment of the pathophysiology of chronic post-stroke oropharyngeal dysphagia. Neurogastroenterol Motil 2017; In press. doi:10.1111/nmo.13111

Capítulo 4: Vilardell N, Rofes L, Arreola V, Speyer R, Clavé P. A Comparative Study Between Modified Starch and Xanthan Gum Thickeners in Post-Stroke Oropharyngeal Dysphagia. Dysphagia. 2016 Apr;31(2):169-79. doi: 10.1007/s00455-015-9672-8. Epub 2015 Nov 25. PubMed PMID: 26607158.

Anexo 5: Newman R, Vilardell N, Clavé P, Speyer R. Effect of Bolus Viscosity on the Safety and Efficacy of Swallowing and the Kinematics of the Swallow Response in Patients with Oropharyngeal Dysphagia: White Paper by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD). Dysphagia. 2016 Apr;31(2):232-49. doi:10.1007/s00455-016-9696-8. Epub 2016 Mar 25. Review.

Capítulo de libro

Anexo 6: Vilardell N, Rofes L, Clavé P. Disfagia orofaríngea. En: Serra J, Mínguez M, Accarino A, Lacima G, editores. Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva. Vol 2. 1ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2014.p. 105-116

ANEXOS

Anexo 1: Eating Assessment Tool-10 (EAT-10)

1. Mi problema para tragar me ha llevado a perder peso.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

6. Tragar es doloroso.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

2. Mi problema para tragar interfiere con mi capacidad para comer fuera de casa

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

7. El placer de comer se ve afectado por mi problema para tragar.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

3. Tragar líquidos me supone un esfuerzo extra.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

8. Cuando trago, la comida se pega en mi garganta.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

4. Tragar sólidos me supone un esfuerzo extra.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

9. Toso cuando como.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

5. Tragar pastillas me supone un esfuerzo extra.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

10. Tragar es estresante.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

A. PUNTUACIÓN

Sume el número de puntos y escriba la puntuación total en los recuadros.

Puntuación total (máximo 40 puntos)

B. QUÉ HACER AHORA

Si la puntuación total que obtuvo es mayor o igual a 3, usted puede presentar problemas para tragar de manera eficaz y segura. Le recomendamos que comparta los resultados del EAT-10 con su médico.

Referencia: Belafsky et al. Validity and Reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2008; 117 (12):919-24.

Anexo 2: Mini Nutritional Assessment Tool short-form (MNA-sf)



Mini Nutritional Assessment MNA®

No Nombre:	Apellidos:	Sexo:
Fecha:	Edad:	Peso en kg:
		Talla en cm:

Responda al cuestionario eligiendo la opción adecuada para cada pregunta. Sume los puntos para el resultado final.

Cribaje	
A Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?	
0 = ha comido mucho menos	
1 = ha comido menos	
2 = ha comido igual	<input type="checkbox"/>
B Pérdida reciente de peso (<3 meses)	
0 = pérdida de peso > 3 kg	
1 = no lo sabe	
2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg	
3 = no ha habido pérdida de peso	<input type="checkbox"/>
C Movilidad	
0 = de la cama al sillón	
1 = autonomía en el interior	
2 = sale del domicilio	<input type="checkbox"/>
D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?	
0 = sí 2 = no	<input type="checkbox"/>
E Problemas neuropsicológicos	
0 = demencia o depresión grave	
1 = demencia moderada	
2 = sin problemas psicológicos	<input type="checkbox"/>
F1 Índice de masa corporal (IMC = peso / (talla) ² en kg/m ²)	
0 = IMC < 19	
1 = 19 ≤ IMC < 21	
2 = 21 ≤ IMC < 23	
3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
SI EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL NO ESTÁ DISPONIBLE, POR FAVOR SUSTITUYA LA PREGUNTA F1 CON LA F2. NO CONTESTE LA PREGUNTA F2 SI HA PODIDO CONTESTAR A LA F1.	
F2 Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm)	
0 = CP < 31	
3 = CP ≥ 31	<input type="checkbox"/>
Evaluación del cribaje (máx. 14 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 puntos:	estado nutricional normal
8-11 puntos:	riesgo de malnutrición
0-7 puntos:	malnutrición

Para una evaluación más en profundidad, puede utilizar la versión completa del MNA® disponible en www.mna-elderly.com

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of the MNA® - Its History and Challenges*. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465.

Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF)*. J. Geront 2001;56A: M366-377.

Guigoz Y. *The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.

* Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

© Nestlé, 1994, Revision 2009. N67200 12/99 10M

Para más información: www.mna-elderly.com

Anexo 3: National institute of health stroke scale (NIHSS)

NIHSS			
Ítems		P	Exploración
1a. Nivel de conciencia	Alerta	0	Vigil, nivel de conciencia normal.
	Somnoliento	1	Responde a estímulos verbales
	Estuporoso	2	Responde solo a estímulos dolorosos o repetitivos
	Coma	3	Responde con reflejos motores o efectos autonómicos o no responde, flácido, arrefléctico
1b. Preguntas LOC (mes y edad)	Responde ambas bien	0	En afasia y estupor se puntúa 2.
	Responde solo una bien	1	En incapacidad para emitir lenguaje no secundario a afasia (intubación, anartria...) se puntúa 1.
	Incorrecto	2	Solo se valora la respuesta inicial, sin ayuda.
1c. Órdenes LOC	Ambas bien	0	Dos órdenes sencillas: abrir y cerrar los ojos, abrir y cerrar el puño. Solo puntúa el primer intento. Si se hace el intento pero no se concluye la acción por debilidad también puntúa.
	Solo una bien	1	
	Incorrecto	2	Si no responde a la orden verbal se muestra la tarea a realizar.
2. Mirada	Normal	0	Se valoran movimientos oculares voluntarios o reflejos, en el plano horizontal.
	Parálisis parcial	1	1 punto: mirada anormal en uno o ambos ojos, sin desviación oculocefálica ni parálisis total; desviación conjugada de la mirada que puede ser vencida por actividad voluntaria o refleja; paresia periférica aislada (III, IV, VI pc).
	Desviación oculocefálica	2	Si ceguera preexistente, alteración de la agudeza visual o campos visuales u otros, explorar con movimiento reflejos.
3. Campos visuales	Sin déficit campimétricos	0	Campimetría por confrontación, mediante conteo de dedos o reflejo de amenaza, con estimulación simultánea de ambos ojos. Así se valora si existe extinción visual (ítem 11).
	Cuadrantanopsia homónima	1	
	H. homónima bilateral, ceguera	2	Si ceguera preexistente se puntúa 3.
		3	
4. Parálisis facial	Movimientos normales y simétricos	0	Enseñar los dientes, levantar las cejas y cerrar los ojos. Si no comprenden o poco reactivos puntuar la asimetría de la mueca con estímulos dolorosos.
	Paresia leve	1	
	Parálisis parcial	2	
	Parálisis completa	3	
5a. MSI	No claudica (5/5)	0	Extender brazos con palmas hacia abajo, 90° si en sedestación o 45° si en decúbito supino. Claudica cuando el brazo cae antes de 10".
	Claudica (4/5)	1	
5b. MSD	Contra gravedad, con resistencia	2	En decúbito supino, extender las piernas 30°. Claudica si cae antes de 5".
	(3/5)	3	
6a. MII	Contra gravedad, sin resistencia	3	Amputación o fusión articular en cadera se puntúa 9 y se explica el por qué.
6b. MID	(1-2/5)		
	Sin movimiento (0/5)	4	
7. Ataxia de miembros	Ausente	0	Maniobras dedo-nariz y talón-rodilla para descartar lesión cerebelosa unilateral. Con ojos abiertos. Se puntúa cuando disimetría desproporcional a la debilidad. Si amputación o fusión articular se puntúa 9 y se explica.
	Una extremidad	1	
	Dos extremidades	2	
8. Sensibilidad	Normal	0	Brazos, piernas, tronco y cara.
	Hipoestesia leve-moderada	1	En afasias o estupor valorar muecas ante pinchazo o retirada con estímulos dolorosos.
	Hipoestesia grave o anestesia	2	2 puntos, otras situaciones: pérdida bilateral de sensibilidad; cuadriplegia; coma.
9. Lenguaje (afasia)	Normal	0	Sin afasia
	Afasia leve-moderada	1	Errores de nominación, parafasias y/o afectación de la comprensión/expresión, sin gran limitación.
	Afasia grave	2	Af. de Broca, Wernicke, Transcortical, nominal.
	Afasia global o mutismo	3	3 puntos, otras situaciones: coma. Si están intubados se le pide que escriban.
10. Disartria	No hay	0	Si intubado u otras barreras físicas que impidan lenguaje se puntúa 9, con explicación añadida.
	Leve-moderada	1	
	Grave o anartria	2	
11. Extinción	No hay	0	Sin alteraciones.
	Parcial	1	Inatención o extinción visual, táctil, auditiva, espacial o personal (solo una modalidad afecta)
	Completa	2	Negligencia o extinción (más de una modalidad) Si déficit visual grave preexistente, con sensibilidad normal, se puntúa 0.

Anexo 4: ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA INTRAFARÍNGEA: DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA Y DE LOS RESULTADOS DE TRATAMIENTO EN UN GRUPO DE PACIENTES CON DISFAGIA OROFARÍNGEA POST-ICTUS

RESUMEN

Introducción:

El tratamiento de la disfagia orofaríngea (DO) post-ictus está evolucionando desde estrategias puramente compensatorias (espesantes) hacia estrategias terapéuticas activas. Una de estas estrategias tiene el objetivo de estimular la vía aferente mediante estimulación eléctrica intrafaríngea (EEI) y recuperar la función deglutoria.

Objetivo:

Estudio piloto para evaluar la eficacia y seguridad de la EEI en pacientes con DO post-ictus: a) Evaluar mediante videofluoroscopia (VFS) el efecto terapéutico del tratamiento con EEI en la respuesta motora orofaríngea (RMO), la severidad de las penetraciones/aspiraciones y la prevalencia de pacientes con deglución segura ($PAS \leq 2$). b) Determinar la seguridad del tratamiento con EEI.

Métodos:

Se recogieron datos demográficos y clínicos, y se diagnosticó la DO mediante el test clínico (método de exploración clínica volumen-viscosidad) e instrumental (VFS).

- a) Grupo control: Recibió recomendaciones de adaptación de la dieta con espesante.
- b) Grupo tratamiento: Además de las recomendaciones nutricionales, realizó 3 sesiones de EEI. Paradigma de tratamiento: frecuencia: 5 Hz; voltaje: 280V; intensidad: 75% de la intensidad máxima tolerada; duración del tratamiento: 10 minutos.
- c) Diseño experimental: Se evaluaron y compararon los parámetros clínicos y de la RMO de las VFS iniciales y de seguimiento (a los 15 días), realizadas en el grupo de pacientes tratados con EEI y en el grupo control.

Resultados:

- a) Eficacia: el grupo control no presentó reducción de la severidad del PAS entre la VFS inicial y se observó un incremento del 5,6% en el tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo (LVC). En el grupo tratamiento (intensidad de tratamiento de $11,0 \pm 4,1$ mA), presentó una tendencia de reducción del PAS máximo de $3,5 \pm 1,8$ a $2,5 \pm 1,7$ (-28,6%) y del tiempo de LVC de $448,0 \pm 112,8$ ms a $380,0 \pm 186,9$ ms (-15,2%).
- b) Seguridad: sin aparición de efectos adversos relacionados con la EEI.

Conclusiones:

Este estudio piloto demuestra que la EEI es un técnica terapéutica segura que se relaciona con una tendencia a la mejoría de la severidad de la DO y de los mecanismos de protección de la vía respiratoria.

INTRODUCCIÓN

La disfagia orofaríngea (DO) es una complicación frecuente después de un ictus. Su prevalencia oscila entre el 51–55% si se utilizan métodos clínicos para su diagnóstico y ascienden hasta el 78% con técnicas instrumentales. La DO persiste y se hace crónica hasta en el 40% de los pacientes, con un riesgo triplicado de infecciones respiratorias (neumonías) y malnutrición [1]. La DO crónica se asocia a mayor riesgo de morbilidad, institucionalización e incremento del gasto sanitario [2].

En el manejo de la DO existen dos tipos de estrategias terapéuticas. La primera, de carácter clásico y compensador tiene como objetivo mantener la nutrición por vía oral en las condiciones de máxima seguridad [3]. La segunda, de tipo neurorehabilitador pretende mejorar la fisiología de la deglución restaurando la función deteriorada mediante la recuperación de la plasticidad neuronal [4]. Existe evidencia científica que relaciona la recuperación de la neuroplasticidad cortical, y por consiguiente del control cortical de la deglución, mediante estrategias terapéuticas que incrementan la estimulación de la vía aferente [5, 6] implicada en el desencadenamiento, el procesamiento, la modulación y la integración de la respuesta motora orofaríngea (RMO) a nivel del tronco encefálico, sub-cortical y cortical [7, 8]. Muy recientemente nuestro grupo ha demostrado una alteración severa del procesamiento sensorial a nivel cortical ipsilateral en pacientes con DO post ictus [4]. La estimulación eléctrica intrafaríngea (EEI) es una técnica de estimulación aferente que ha demostrado, en pacientes con DO post-ictus, una reducción del tiempo de tránsito faríngeo, del tiempo de respuesta deglutoria y del riesgo de aspiraciones relacionado con un incremento en la excitabilidad faríngea a nivel cortico-bulbar y con el incremento de la representación cortical faríngea en el hemisferio no afectado. Estos resultados se obtuvieron después de la aplicación de un estímulo eléctrico (0,2 ms; 280 V) a nivel intrafaríngeo (5Hz durante 10 minutos, al 75% de la intensidad máxima tolerada), en tres sesiones de tratamiento [9]. En contraposición, resultados de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado fase III que evaluó el efecto de la EEI en el tratamiento de las alteraciones de la seguridad de la deglución según la escala de penetración/aspiración de Rosenbek en la fase aguda de pacientes con DO asociada al ictus, no demostró mejora de la DO. Aun así, en este ensayo se confirmaron los aspectos de seguridad del tratamiento con EEI y se destacó la necesidad de nuevos estudios de evaluación de la EEI como estrategia terapéutica [10].

El objetivo de este estudio fue evaluar la evolución clínica de los pacientes con DO crónica asociada al ictus mediante la comparación de los parámetros de la respuesta motora orofaríngea, la severidad de las penetraciones/aspiraciones y la prevalencia de pacientes con deglución segura ($PAS \leq 2$) analizados en una videofluoroscopia (VFS) inicial y en una de seguimiento, en un grupo de pacientes tratados mediante estrategias compensatorias (grupo control) y en un grupo tratado con estimulación eléctrica intrafaríngea (EEI).

METODOLOGÍA

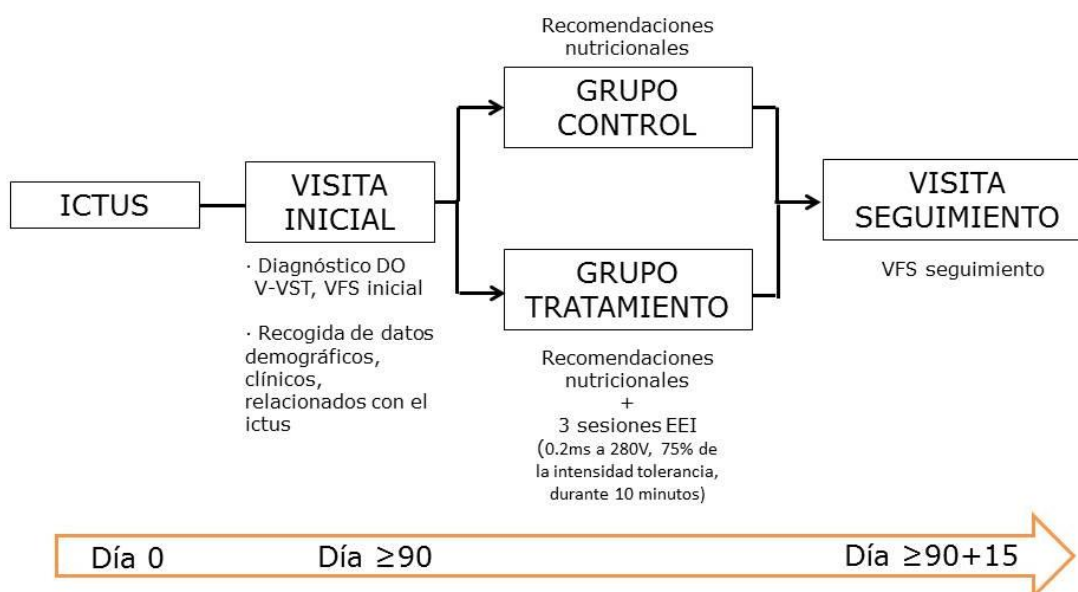
Población estudiada

Pacientes con diagnóstico clínico (MECV-V) e instrumental (VFS) de DO crónica (> 3 meses) secundaria a un ictus. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado de participación en el estudio, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Mataró, ejecutado siguiendo los principios y normativas de la Declaración de Helsinki. Código del protocolo 17/11. Código de registro ClinicalTrials.gov NCT01777672.

Diseño del experimento

En una visita inicial, se recogieron datos sociodemográficos, sobre el estado funcional (Índice de Barthel [11] y Escala de Rankin modificada [12], el estado nutricional con el formulario *Mini Nutritional Assessment short form* (MNA-sf) [13], parámetros clínicos y neurotopográficos del ictus relacionados con el tiempo transcurrido desde el episodio hasta la visita, la severidad del ictus mediante la escala *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) [14], el tipo de ictus (isquémico o hemorrágico) y la lateralidad de la lesión. Además, en la misma visita se realizó el diagnóstico clínico de DO mediante el método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V), y en aquellos pacientes con signos de alteración clínica de la seguridad, se confirmó el diagnóstico mediante técnicas instrumentales videofluoroscópicas (VFS). Los pacientes con penetraciones superiores o iguales a 2, en la escala de penetración/aspiración (PAS) de Rosenbek [15], se incluyeron en el estudio. Con los resultados de los estudios clínicos e instrumentales realizados, todos los pacientes recibieron recomendaciones de adaptación de líquidos y sólidos. Además, los pacientes del grupo de tratamiento recibieron tres sesiones de EEI. Todos los pacientes, realizaron una visita de seguimiento a los 15 días de la visita inicial donde se repitió la VFS y se compararon los parámetros videofluoroscópicos entre ambas visitas, tanto de la población del grupo control como la tratada con EEI. **Figura 1.**

Figura 1. Esquema del diseño experimental del estudio.



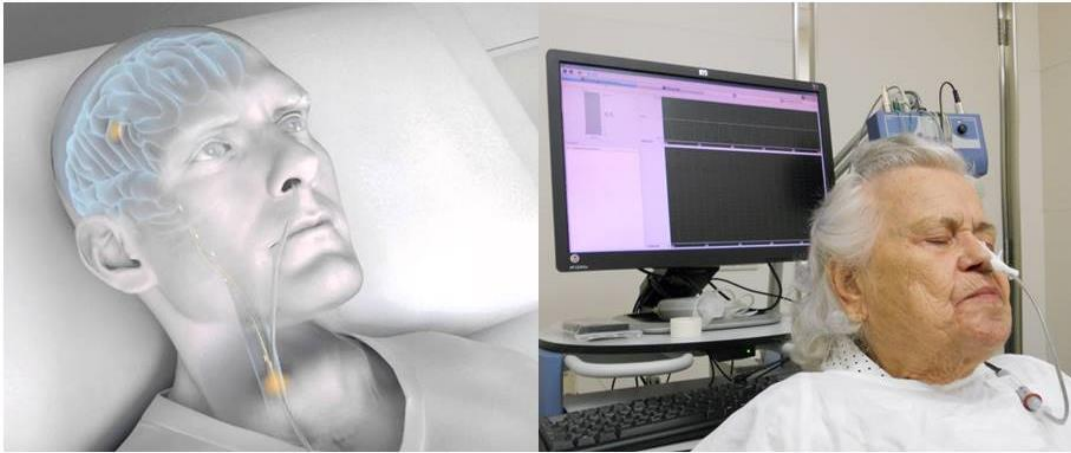
Métodos

- Evaluación clínica de la DO: El método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V), utiliza bolos de distintos volúmenes (5, 10 y 20 mL) y viscosidades (líquido, néctar y puding), para evaluar la eficacia y la seguridad de la deglución con el mínimo riesgo para el paciente. Los signos y síntomas de alteración de la eficacia de la deglución evaluados son: residuo oral, residuo faríngeo, fallo del sello labial y deglución fraccionada. Mientras que los signos de alteración de la seguridad son: cambio de voz (voz húmeda), tos y desaturación de oxígeno $\geq 3\%$ respecto del nivel basal (medido con pulsioxímetro) [16, 17].
- Evaluación instrumental de la DO: La videofluoroscopia (VFS) registra la visión lateral (con el paciente sentado) de la cavidad oral, faringe, laringe y esófago, durante la deglución de los mismos volúmenes y viscosidades de los bolos y algoritmo utilizados en la exploración clínica. La secuencia de imágenes obtenidos con un Super XT-20 Toshiba Intensifier Toshiba Medical Systems Europe, se registran a 25 fotogramas·s⁻¹ con una videocámara Panasonic AG DVX-100B, Matsushita Electric Industrial Co, Ltd; para su posterior procesamiento y análisis mediante el programa Swallowing Observer, Image & Physiology SL. El análisis de cada secuencia de deglución incluye la detección de signos de alteración de la eficacia de la deglución: presencia de residuo en cavidad oral y faringe (en valécula y/o senos piriformes); y de signos de alteración de la seguridad como la presencia de penetraciones y/o aspiraciones [16, 18] clasificadas según la escala PAS [15].

Para el análisis de la respuesta motora orofaríngea (RMO) de la VFS inicial y de la visita de seguimiento se utilizaron los datos de la deglución de 5mL néctar. Los parámetros cinéticos definidos fueron los tiempos (en ms) transcurridos entre la apertura y el cierre de distintas estructuras: el cierre del vestíbulo laríngeo (LVC) y la apertura del esfínter esofágico superior (UESO); considerándose que la apertura de la unión glosopalatina acontece en el tiempo 0. El parámetro fisiológico más importante a considerar, en la valoración de las alteraciones de protección de la vía aérea es el LVC [19].




- Recomendaciones de adaptación de la dieta y de los líquidos: según los resultados en el test clínico e instrumental, con confirmación del diagnóstico de DO, se facilitaron las recomendaciones de adaptación de los alimentos (dieta normal, blanda o puré) y de los líquidos a textura líquida, néctar o puding a volúmenes bajos (5mL) medios (10mL) o altos (20mL), según los estándares descritos por la *British Dietetic Association* [20]. Con el objetivo de asegurar una ingesta segura por vía oral [3, 16].
- Tratamiento con estimulación eléctrica intrafaríngea (EEI): la estimulación eléctrica intrafaríngea se aplicó con un catéter introducido vía nasal, dispuesto de un par electrodos en anillo separados una distancia de 1cm entre sí (Gaeltec Ltd). Los electrodos se posicionaban a 14-15cm de los orificios nasales, y el catéter se conectaba al módulo Neuro de Solar GI HRM System (Medical Measurement Systems) **Figura 2**.

Figura 2. Posicionamiento de la sonda de estimulación eléctrica intrafaríngea.



La intensidad de la estimulación se calculaba en cada sesión, incrementando la intensidad de 1mA en 1mA, hasta determinar el nivel de sensorial donde el paciente comenzaba a percibir estímulos; y después, hasta llegar al nivel de tolerancia, donde el paciente refería malestar. Todos los niveles se determinaron por triplicado y promediaron. Los pacientes recibieron estímulos a una frecuencia de 5Hz, a 280V, al 75% de la intensidad media de tolerancia, durante 10 minutos, un total de 3 sesiones (parámetros previamente considerados óptimos) [9]. **Figura 3.**

Figura 3. Material y protocolo utilizados en la estimulación eléctrica intrafaríngea.

<p>Intra-pharyngeal electrical catheter with a pair of bipolar platinum ring electrodes positioned in the pharynx</p>	
<p>Electrodes connected to an electrical stimulator to generate the stimuli</p>	
<p>Stimuli parameters: 0.2 ms pulses, 280 V Frequency= 5 Hz Intensity= 75% mean tolerance threshold 10 minutes/session 1 daily session/3 times week</p>	

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron considerando el promedio \pm desviación estándar (DS) y las cualitativas en frecuencias relativas y absolutas. Las comparaciones de variables cuantitativas se realizaron mediante los test no paramétricos de Kruskal-Wallis y Mann-

Whitney; y para la determinación de la asociación de variables cualitativas se utilizó el test de Fisher. En el análisis comparativo de los parámetros cinéticos de la RMO de la VFS inicial y de seguimiento, se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, para variables no paramétricas. Se consideraron valores $p < 0,05$ para la determinación de resultados estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa *GraphPad Prism 6* software (San Diego, CA, USA).

RESULTADOS

Población estudiada

Se incluyeron un total de 20 pacientes con DO asociada al ictus; 10 pacientes recibieron únicamente medidas de compensación de la dieta y los líquidos (grupo control) y 10 recibieron tratamiento con EEI (grupo tratamiento). En resumen, se estudió una población de edad avanzada con el antecedente de ictus isquémico de severidad leve, con un estado funcional sub-óptimo e incapacidad leve-moderada y un correcto estado nutricional, en el momento de la visita inicial. Entre ambos grupos, no se observaron diferencias demográficas, en la severidad y tipología del ictus ni en el estado funcional y nutricional. Aun así, la afectación de la lesión isquémica fue predominantemente en el hemisferio derecho en el grupo control y en el izquierdo en el grupo tratamiento. **Tabla 1.**

Tabla 1. Descriptivo de la población incluida en el estudio y comparativa de los parámetros demográficos, clínicos y neurotopográficos entre los pacientes del grupo control y del grupo tratamiento. NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; MNA-sf: Mini Nutritional Assessment short-form.

	PACIENTES INCLUIDOS	GRUPO CONTROL	GRUPO TRATAMIENTO	OR (IC95%); P-valor
Muestra (n)	20	10	10	-
Edad	74,8±13,2	77,2±13,6	72,5±13,1	0,307
Sexo masculino	45%	50%	40%	1,000
Tiempo transcurrido entre ictus y la visita inicial (días)	261,5±502,3	372,6±689,6	138,6±19,8	0,325
NIHSS Puntuación ≥6	4,8±5,8 30%	3,1±5,0 20%	6,9±6,3 40%	0,16 0,31 (0,04-2,39);0,350
Tipo de ictus (%) Isquémico Hemorrágico	95% 5%	100% 0	90% 10%	3,31(0,12-90,68);1,000
Lateralización de la lesión Hemisferio derecho Hemisferio izquierdo No valorado	30% 55% 15%	60% 40% 0	0% 70% 30%	< 0,0001
Estado funcional visita inicial Índice Barthel Escala Rankin	69,3±34,4 2,7±1,4	67,0± 8,8 2,8 ± 1,8	69,4±32,5 2,6±1,0	0,780 0,719
MNA-sf visita inicial ≤ 11 puntos	11,4±2,9 35%	10,6±3,4 50%	12,1±2,0 20%	0,622 0,25 (0,03-1,82);0,350

Diagnóstico clínico de DO, MECV-V: Tanto en el grupo control como en el grupo tratamiento, se determinó una prevalencia del 100% de alteraciones de la seguridad. El principal signo clínico de alteración de la seguridad de la deglución en los pacientes del grupo control fue el cambio de voz o voz húmeda en la textura néctar y líquida (100%). Mientras que en el grupo tratamiento, la prevalencia de cambio de voz o voz húmeda en la textura néctar fue del 80% y el 20% restante presentó tos después de la deglución de líquido.

Diagnóstico instrumental de DO, VFS:

En la VFS de la visita inicial, el 100% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron DO con alteraciones de la seguridad y de la eficacia de la deglución.

La máxima severidad de los episodios de penetración/aspiración (PAS máximo) presentados durante la deglución de los distintos bolos de la VFS, se clasificaron como penetraciones (PAS 2-5) en el 80% de los pacientes del grupo control y de aspiraciones (PAS 6-8) en el 20% restante. Mientras que el 90% de los pacientes del grupo tratamiento presentó signos de penetración y el 10% de aspiración. El PAS máximo registrado en las VFS de los pacientes del grupo control fue de $4,3 \pm 1,9$; mientras que en el grupo tratamiento fue de $3,8 \pm 1,8$.

Los principales signos de alteración de la eficacia de la deglución se registraron durante la deglución de la serie puding con presencia de residuo oral (63,3%), residuo en valécula (63,3%) y residuo en los senos piriformes (23,3%); mientras que el grupo tratamiento presentó altas prevalencias de residuo en valécula (63,3%), deglución fraccionada (46,7%) y residuo oral (40,0%).

Tratamiento con EEI

El promedio de la intensidad de tratamiento aplicada en las sesiones de EEI fue de $11,0 \pm 4,1$ mA (primera sesión $11,0 \pm 3,8$ mA; segunda sesión $9,6 \pm 4,4$ mA y tercera sesión $12,3 \pm 4,0$ mA).

Seguridad y efectos adversos

Ninguno de los pacientes tratados con EEI registró ningún efecto adverso relacionado con el tratamiento o protocolo utilizados que obligara a la interrupción y suspensión del tratamiento.

Comparativa VFS visita inicial vs VFS visita seguimiento:

- **Grupo Control:** No se observó una reducción de la severidad de las penetraciones/aspiraciones acorde con la escala PAS entre la VFS inicial ($3,3 \pm 2,0$) y de seguimiento ($3,5 \pm 2,2$); $P=0,662$, ni se observó ninguna mejoría en la prevalencia de pacientes con deglución segura ($PAS \leq 2$) en la visita inicial (50%) y de seguimiento (50%) ($OR=1,0$; $IC=0,2-5,8$; $P=1,000$). En la RMO, se observó un incremento del 5,6% en el tiempo promedio de LVC durante la deglución de 5mL néctar entre la VFS inicial ($356,0 \pm 83,2$ ms) y de seguimiento ($376,0 \pm 84,8$ ms); $P=0,427$. Y no se modificó el tiempo de apertura del EES manteniéndose en 264ms, tanto en la VFS inicial como de seguimiento.

- **Grupo Tratamiento:** Se detectó una tendencia a la reducción de la puntuación máxima de la escala de Rosenbek (PAS máximo) durante la deglución de la serie néctar, inicial ($3,5 \pm 1,8$) y post-tratamiento ($2,5 \pm 1,7$); $P=0,390$ (reducción del 28,6%). **Figura 4.** La prevalencia de pacientes con deglución segura al inicio (50%) del tratamiento aumentó al finalizar el tratamiento con EEI (70%) ($OR=0,43$; $IC=0,1-2,7$) aunque la diferencia no alcanza la

significación estadística; $P=0,650$. En el análisis de la RMO, se observó una importante disminución del 15,2% en el tiempo de LVC, entre la VFS inicial ($448.0 \pm 112.8\text{ms}$) y la de seguimiento ($380.0 \pm 186.9\text{ms}$); $P=0.159$; y una reducción en el tiempo de apertura del EES del 7,2% entre la VFS inicial ($332,0 \pm 111,6\text{ms}$) y de seguimiento ($308,0 \pm 130,7$); $P=0,654$.

Tabla 2.

Figura 4. Distribución de la prevalencia de los niveles máximos de penetración/aspiración (PAS máximo) durante la deglución de la serie néctar, en la VFS inicial y final del grupo control y tratamiento.

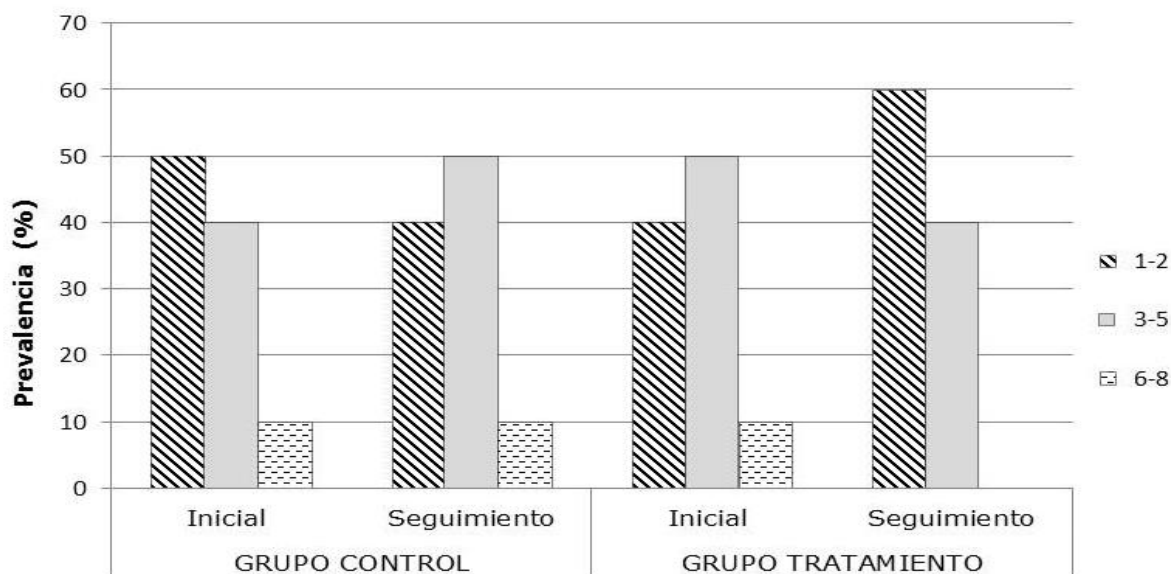


Tabla 2. Comparativa VFS visita inicial vs VFS visita seguimiento durante la deglución del néctar (N) y parámetros cinéticos de la respuesta motora orofaríngea. LVC: cierre del vestíbulo laríngeo; UESO: apertura del esfínter esofágico superior; PAS: escala de penetración/aspiración.

	GRUPO CONTROL			GRUPO TRATAMIENTO		
	Inicial	Seguimiento	P-Valor	Inicial	Seguimiento	P-Valor
PAS 5N	1,5 0,9	2,2±2,3	0,4283	2,0±1,2	1,9±1,5	0,984
PAS 10N	2,5±2,1	1,9±1,6	0,8904	2,8±2,2	2,0±1,5	0,531
PAS 20N	2,4±1,5	2,3±1,5	0,8149	2,5±1,3	2,3±1,6	0,695
PAS máximo serie N	3,3±2,0	3,5±2,2	0,6618	3,5±1,8	2,5±1,7	0,391
LVC 5N	356,0±83,2	376,0±84,8	0,4269	448,0±112,8	380,0±186,9	0,159
UESO 5N	264,0±75,9	264,0±73,5	1,000	332,0±111,6	308,0±130,7	0,654

DISCUSIÓN

El primer resultado de este estudio piloto es que la EEI es una técnica terapéutica segura para el tratamiento de la DO post ictus. En el estudio actual, no se han obtenido datos estadísticamente significativos de mejoría asociada al tratamiento con EEI en una población de pacientes con DO crónica asociada al ictus. Aun así, el grupo de pacientes tratados con EEI presentó una importante disminución de la prevalencia y severidad de las penetraciones/aspiraciones y una mejoría de la respuesta motora orofaríngea con reducción del tiempo de protección de la vía aérea (tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo), durante la deglución de bolos de consistencia néctar. En el grupo control no se observó ninguna mejoría de estos parámetros.

Actualmente, existen estudios suficientes que reafirman que el tratamiento con EEI induce cambios en la actividad cortical y subcortical en ambos hemisferios, con un mayor incremento de la excitabilidad cortical en el hemisferio no afectado por la lesión isquémica. Esta capacidad de recuperación se explicaría porque la función deglutoria presenta una representación cortical bilateral, de modo que en el hemisferio no afectado, existe una mayor superficie cortical intacta con susceptibilidad de reorganización superior a la disponible en el lado afectado por la lesión cerebral [5, 9, 21].

Las características de los protocolos de EEI mayormente testados y consensuados, corresponden a los parámetros de estimulación utilizados en nuestro estudio. Así, los parámetros de estimulación que producen el efecto máximo de estimulación de la actividad cortical medidos con estimulación magnética transcraneal (TMS), y asociados a la mejoría de la función deglutoria en pacientes con DO asociada a un ictus, son frecuencias de 5Hz a intensidades de corriente del 75% de la estimulación máxima tolerada durante 10 minutos [5, 9]. Estos parámetros de estimulación han sido posteriormente utilizados y se confirmó que la aplicación del tratamiento tres veces por semana, se asocia a una mejoría de las alteraciones deglutorias post-ictus, en comparación con otras pautas de tratamiento aplicadas durante 5 días (1 sesión EEI durante 5 días, 3 sesiones diarias durante 5 días) [22].

Los resultados ya descritos del tratamiento con EEI de las alteraciones de la deglución en pacientes con DO asociada al ictus, son reducciones significativas en la severidad de las penetraciones/aspiraciones (PAS medio) [9, 22], del número de pacientes con deglución no segura (PAS>3) [23], de la severidad de la DO [22], de los tiempos de la RMO (tiempo de tránsito faríngeo) [9], disminución de la estancia hospitalaria [22, 23] y retirada de la sonda nasogástrica [23].

Existe un meta-análisis de tres ensayos clínicos aleatorizados (grupo tratamiento y control) en el que se consideraron los datos individuales de 73 pacientes con DO asociada al ictus donde se describió la asociación entre el tratamiento con EEI y la reducción, a las 2 semanas de la aleatorización, del PAS medio ($3,4 \pm 1,7$ vs $4,1 \pm 1,7$; $P=0,020$) y de la

severidad de la DO (acorde a la escala *Dysphagia severity rating scale*; DSRS) ($3,5\pm 3,8$ vs $4,9\pm 4,4$; $P=0.040$) y una tendencia a la disminución de la estancia hospitalaria [24].

En este sentido, a pesar de que en nuestro estudio no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, hemos observado una tendencia a la reducción de la severidad de la DO según el PAS medio, y una reducción del tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo asociado a una mayor protección de la vía aérea, en el grupo de pacientes tratados con EEI.

Los principales aspectos del estudio actual que podrían haber limitado la obtención de resultados significativos serían el reducido número de pacientes en ambos grupos (10 pacientes en el control y 10 pacientes en el grupo de tratamiento); y la baja intensidad de estimulación aplicada en el grupo de tratamiento (parámetro significativamente asociado a la reducción de la severidad de las aspiraciones) [9]. Así, la intensidad promedio en nuestro estudio fue de $11,0\pm 4,1$ mA; inferior a la descrita en otros estudios (rango 12,5-19,9) [9, 22, 23]. Este fenómeno de infradosificación fue también descrito en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado en el que se trataron 162 pacientes post-ictus con DO (intensidad media de EEI= $14,8\pm 7,9$ mA), sin observarse reducciones significativas en la severidad videofluoroscópica de las penetraciones/aspiraciones (puntuación PAS) ni en la severidad clínica de la DO (DSRS) [10]. Sin embargo, se confirmaron los datos de buena tolerancia y seguridad del protocolo y de la técnica de estimulación, ya reportados en estudios unicéntricos con menor tamaño muestral de pacientes incluidos [22, 23, 25] al igual que en nuestro estudio.

En conclusión, en este estudio no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los parámetros videofluoroscópicos y cinéticos de la RMO, entre la VFS inicial y de seguimiento realizadas en un grupo de pacientes con DO post-ictus con recomendaciones de compensación y en un grupo con tratamiento activo con EEI. Aun así, se observó una tendencia a la disminución de la puntuación máxima de la escala de penetración/aspiración (PAS máximo) (reducción del 28,6%) y una importante disminución del 15,2% en el tiempo promedio de cierre del vestíbulo laríngeo, durante la deglución de la serie néctar; y se confirmaron los aspectos de seguridad de la técnica y del protocolo de EEI. Estos resultados sugieren la necesidad de realizar futuros estudios de mayor tamaño muestral y protocolo de aleatorización a los grupos de tratamiento, para la descripción y la confirmación de los efectos de la EEI en pacientes con DO crónica asociada al ictus.

REFERENCIAS

1. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*. 2005;36:2756-63.
2. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nat*

Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 May;12(5):259-70. doi: 10.1038/nrgastro.2015.49. Review. PubMed PMID: 25850008.

3. Speyer R, Baijens L, Heijnen M, Zwijnenberg I. Effects of therapy in oropharyngeal dysphagia by speech and language therapists: a systematic review. *Dysphagia*. 2010;25:40-65. doi: 10.1007/s00455-009-9239-7.
4. Cabib C, Ortega O, Kumru H, Palomeras E, Vilardell N, Alvarez-Berdugo D, Muriana D, Rofes L, Terré R, Mearin F, Clavé P. Neurorehabilitation strategies for poststroke oropharyngeal dysphagia: from compensation to the recovery of swallowing function. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1380:121-138.
5. Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Power M, Singh KD, Nicholson DA, Tallis RC, Thompson DG. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex. *Gastroenterology*. 1998;115:1104-12
6. Mihai PG, Otto M, Domin M, Platz T, Hamdy S, Lotze M. Brain imaging correlates of recovered swallowing after dysphagic stroke: A fMRI and DWI study. *Neuroimage Clin*. 2016;12:1013-1021.
7. Kitagawa J, Shingai T, Takahashi Y, Yamada Y. Pharyngeal branch of the glossopharyngeal nerve plays a major role in reflex swallowing from the pharynx. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282:R1342-7.
8. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 2001;81:929-69.
9. Fraser C, Power M, Hamdy S, Rothwell J, Hobday D, Hollander I, Tyrell P, Hobson A, Williams S, Thompson D. Driving plasticity in human adult motor cortex is associated with improved motor function after brain injury. *Neuron*. 2002;34:831-40.
10. Bath PM, Scutt P, Love J, Clavé P, Cohen D, Dziewas R, Iversen HK, Ledl C, Ragab S, Soda H, Warusevitane A, Woisard V, Hamdy S; Swallowing Treatment Using Pharyngeal Electrical Stimulation (STEPS) Trial Investigators. Pharyngeal Electrical Stimulation for Treatment of Dysphagia in Subacute Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2016;47:1562-70.
11. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
12. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1998;19:1497-500
13. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony P, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Grathwohl D, Vellas B, Sieber CC; MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *Nutr Health Aging*. 2009;13:782-8.
14. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*. 1989;46:660-2.
15. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*. 1996 Spring;11(2):93-8.
16. Clavé P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr*. 2008;27:806-15

17. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1256-65.
18. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Swanson J, Clavé P. The effects of a xanthan gum-based thickener on the swallowing function of patients with dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:1169-79
19. Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology.* 1999;116:455-78.
20. Wendin K, Ekman S, Bülow M, Ekberg O, Johansson D, Rothenberg E, Stading M. Objective and quantitative definitions of modified food textures based on sensory and rheological methodology. *Food Nutr Res.* 2010;54
21. Michou E, Mistry S, Jefferson S, Tyrrell P, Hamdy S. Characterizing the mechanisms of central and peripheral forms of neurostimulation in chronic dysphagic stroke patients. *Brain Stimul.* 2014;7:66-73.
22. Jayasekeran V, Singh S, Tyrrell P, Michou E, Jefferson S, Mistry S, Gamble E, Rothwell J, Thompson D, Hamdy S. Adjunctive functional pharyngeal electrical stimulation reverses swallowing disability after brain lesions. *Gastroenterology.* 2010;138:1737-46.
23. Vasant DH, Michou E, O'Leary N, Vail A, Mistry S, Hamdy S; Greater Manchester Stroke Research Network. Pharyngeal Electrical Stimulation in Dysphagia Poststroke: A Prospective, Randomized Single-Blinded Interventional Study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30:866-75.
24. Scutt P, Lee HS, Hamdy S, Bath PM. Pharyngeal Electrical Stimulation for Treatment of Poststroke Dysphagia: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Stroke Res Treat.* 2015;2015:429053.
25. Suntrup S, Marian T, Schröder JB, Suttrup I, Muhle P, Oelenberg S, Hamacher C, Minnerup J, Warnecke T, Dziewas R. Electrical pharyngeal stimulation for dysphagia treatment in tracheotomized stroke patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2015;41:1629-37.

Anexo 5: Newman R, Vilardell N, Clavé P, Speyer R. Effect of Bolus Viscosity on the Safety and Efficacy of Swallowing and the Kinematics of the Swallow Response in Patients with Oropharyngeal Dysphagia: White Paper by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD). *Dysphagia*. 2016 Apr;31(2):232-49

Anexo 6: Vilardell N, Rofes L, Clavé P. Disfagia orofaríngea. En: Serra J, Mínguez M, Accarino A, Lacima G, editores. Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva. Vol 2. 1ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2014.p. 105-116