

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties 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>



Universitat Autònoma de Barcelona

MECANISMOS FARMACOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA FUNCIÓN DEGLUTORIA

MECANISMOS FARMACOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA FUNCIÓN DEGLUTORIA

Línea de investigación: Alteraciones de la motilidad digestiva humana

Tesis doctoral presentada por Marta Miarons Font
para optar al grado de Doctor

Programa de Doctorado en Medicina (UAB)
Junio 2018

Directora: Dra. Laia Rofes Salsench

Tutor: Dr. Carlos Guarner Aguilar

LAIA ROFES SALSENCH,

Investigadora del centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) dependiente del Instituto de Salud Carlos III.

CARLOS GUARNER AGUILAR,

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

HACEN CONSTAR QUE:

Que la memoria titulada "Mecanismos farmacológicos implicados en la función deglutoria" presentada por MARTA MIARONS FONT 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, 28 de Mayo de 2018.

Dra. Laia Rofes Salsench
Directora de la Tesis

Dr. Carlos Guarner Aguilar
Tutor de la Tesis

Marta Miarons Font
Doctorando

A la meva família

Agraïments

És el moment de tancar una etapa important de la meva vida, la de la Tesi Doctoral, la qual ha estat, juntament amb la residència, una etapa molt enriquidora, en la que he après, disfrutat i també patit, però que m'ha donat algunes respostes i m'ha plantejat noves preguntes per no perdre la il·lusió de seguir aprenent.

Voldria agrair a totes les persones que han estat implicades en aquest camí. En primer lloc, m'agradaria donar les gràcies a la Dra. Laia Rofes, la directora d'aquesta Tesi, per acollir-me amb els braços oberts des del primer dia. Per creure amb mi, per la teva expertesa, coneixements, perseverança i bona disposició. Perquè, tot i veure'ns obligades a continuar treballant des de la distància, m'he sentit sempre companyada.

Al Dr. Pere Clavé, pel suport que he rebut i les hores que m'has dedicat perfeccionant tots els detalls. Per la teva rigorositat, experiència, pels consells i perles de coneixement que m'has transmès. Gràcies, Pere, per haver compartit amb mi les ganes d'investigar i l'entusiasme de seguir donant el millor de mi.

Al Dr. Carlos Guarner per acceptar tutoritzar aquesta Tesi. Per la bona disposició i amabilitat que ha tingut sempre amb mi.

A la Clara Agustí, gràcies per interessar-te, recolzar-me i companyar-me en tots els meus projectes. Als meus altres grans companys i amics del Servei de Farmàcia: en Xavier Fàbregas, la Teresa Gurrera, en David López, l'Azhara Sánchez, en Lluís Campins, la Marcel.la Camps, en Sergio Marín i la Laia Pérez. Per les vivències compartides, per la gran família que hem format, i per fer que aquest temps viscut amb vosaltres hagi estat tan especial, tant dins com fora de l'hospital.

A l'Elisabet Palomeras i al Dr. Mateu Serra, per la seva ajuda incondicional, pels seus bons consells, la seva disponibilitat per resoldre tots els meus dubtes i per ajudar-me en la meva formació en el disseny d'estudis i estadística.

A tot l'equip del laboratori, per entendre més que ningú aquest procés, per obrir-me les portes i guiar-me durant tot aquest temps.

A tots els professionals de l'Hospital de Mataró que han intervingut en alguna part d'aquesta Tesi, per la seva ajuda i col·laboració en atendre les meves preguntes i/o facilitar-me la inclusió de pacients i l'obtenció de dades per a la realització d'algun dels estudis, principalment al Dr. Cabré, Dr. Almirall, Dr. Burdoy, Dra. Bartolomé i Dr. Barón. A tots els altres professionals que, tot i no haver intervingut directament en aquesta tesi, fan que el meu dia a dia a l'Hospital sigui agradable.

Als meus pares. Perquè sense vosaltres no seria a on sóc. Gràcies per ser-hi sempre. A la mare, lluitadora innata, perquè tu m'has ensenyat a lluitar per tot el que vull amb la felicitat de tenir objectius i il·lusions a la vida! Al pare, per les llargues converses comentant la Tesi i l'empenta per continuar-la amb la mateixa energia, per tot el suport que m'heu donat dia rere dia. Perquè només vosaltres sabeu del cert el què això significa per a mi.

A la meva àvia i al padrí, pel vostre interès diari per les vostres nétes/filloles i els seus "projectes".

A l'Eli, la meva germana i referent, el gran pilar del meu camí, per estar sempre al meu costat incondicionalment. A en Raül, el millor company de vida per a la meva germana, perquè els dos m'heu donat la gran alegria del meu darrer any i de la família, en Nil 😊.

Finalment, a en Roger. Amb qui he compartit tantes aventures i bons moments, però també moltes hores de dedicació, els dos amb objectius clars pels quals ens donem suport i, finalment, anem aconseguint. Per totes les vivències junts i el futur que tenim per endavant.

Gràcies a tots,

Marta Miarons

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Los resultados obtenidos durante el proceso de investigación que ha llevado a la elaboración de esta Tesis doctoral elaborada como compendio de publicaciones han sido publicados previamente en revistas científicas indexadas:

Artículos originales

Publicación 1:

Miarons M, Campins, L, Palomera E, Cabré M, Rofes L. Drugs related to oropharyngeal dysphagia in older people. *Dysphagia.* 2016;31(5):697-705.

Publicación 2:

Miarons M, Clavé P, Wijngaard R, Ortega O, Arreola V, Nascimento W, Rofes L. Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia assessed by videofluoroscopy in patients with dementia taking antipsychotics. *JAMDA. In press Accepted Manuscript.*

Publicación 3:

Miarons M, Tomsen N, Nascimento W, Espín À, López-Faixó D, Clavé P, Rofes L. Increased levels of substance P in patients taking beta-blockers are linked with a protective effect on oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil. In press Accepted Manuscript.*

Artículos de revisión

Anexos:

Miarons M, Rofes L. Antipsychotic medication and oropharyngeal dysphagia: systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(12):1332-1339.

Miarons M, Cabib C, Barón FJ, Rofes L. Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(11):1389-1398.

ABREVIATURAS

ACT: antidepresivos tricíclicos	MN: Malnutrición
AP: <i>Aspiration pneumonia</i> (=NA)	MUST: <i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>
ARA II: Antagonistas de angiotensina II	NA: Neumonía aspirativa (=AP)
AS: Alteración de la seguridad	NAC: Neumonía adquirida en la comunidad (=CAP)
BDA: <i>British Dietetic Association</i>	NDD: <i>Neurodegenerative diseases</i> (=END)
BMI: <i>Body mass index</i> (=IMC)	NK: Neuroquinina
CAP: <i>Community-acquired pneumonia</i> (=NAC)	NMES: Electroestimulación neuromuscular
CDR: Clinical Dementia Rating	NPX: <i>Nasopharynx</i>
CIE: Clasificación internacional de Clasificació internacional de enfermedades (=ICD)	NRS: <i>Nutritional Risk Screening</i>
CM: Comorbilidades	NTS: Núcleo del tracto solitario
DLB: Demencia con cuerpos de Lewy	OD: <i>Oropharyngeal dysphagia</i> (=DO)
DO: Disfagia orofaríngea (=OD)	OMR: <i>Oropharyngeal motor response</i> (=RMO)
DSG: <i>Dorsal Swallowing Group</i>	OMS: Organización Mundial de la Salud (=WHO)
EAT-10: <i>Eating Assessment tool-10</i>	OSR: Oropharyngeal swallow response
ECA: Enzima convertidora de angiotensina	PAS: <i>Penetration-aspiration scale</i>
EES: Esfínter esofágico superior (=UESO)	PEG: Gastrostomía endoscópica percutánea
EEI: Esfínter esofágico inferior (=LOS)	RDO: Respuesta deglutoria orofaríngea (=OSR)
ELA: Esclerosis lateral amiotrófica	REM: Movimientos oculares rápidos
ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas	RIA: Radioinumonanálisis
END: Enfermedades neurológicas y neurodegenerativas (=NDD)	ROC: Características operativas del receptor (ROC)
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	RMO: Respuesta motora orofaríngea (=OMR)
EPS: <i>Extrapyramidal symptoms</i> , síntomas extrapiramidales	RTMS: Estimulación magnética transcraneal repetitiva
ESPEN: <i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>	SPCD: Síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia
ESSD: <i>European Society for Swallowing disorders</i>	SD: <i>Standard deviation</i>
EUGMS: <i>European Union Geriatric Medicine Society</i>	SNC: Sistema nervioso central
FEES: Fibroendoscópia de la deglución	SNG: Sonda nasogástrica
GABA: Ácido Gamma-aminobutírico	SNP: Sistema nervioso periférico
GDS: <i>Global Deterioration Scale</i>	SSQ: <i>Sydney Swallow Questionnaire</i>
GI: Gastrointestinal	TDCS: Estimulación transcraneal directa
GPJ: Sello glosopalatino	TMS: Estimulación magnética transcraneal
IACE: Inhibidores acetilcolinesterasa	TRP: <i>Transient Receptor Potencial</i>
IB: Índice de Barthel	UESO: <i>Upper esophageal sphincter opening</i>
ICD: Clasificación internacional de enfermedades (=CIE)	UGA: Unidad geriátrica de agudos
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	VFS: Videofluoroscopia
IMAO: Inhibidores de la monoamina oxidasa	VGI: Valoración geriátrica integral
IMC: Índice de masa corporal (=BMI)	VL: Vestíbulo laríngeo
ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	VPJ: Sello velofaríngeo
LCR: Líquido cefalorraquídeo	VSG: <i>Ventral swallowing group</i>
LVC: <i>Laryngeal vestibule closure</i>	V-VST: <i>Volume-Viscosity Swallowing Test</i> (=MECV-V)
LOS: <i>Lower esophageal sphincter</i> (=EEI)	WHO: <i>World Health Organization</i> (=OMS)
MECV-V: Método de Exploración Clínica Volumen-Viscosidad (=V-VST)	

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	7
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	9
ABREVIATURAS	11
RESUMEN / SUMMARY	15
INTRODUCCIÓN	21
1. Introducción	23
1.1. Disfagia orofaríngea	23
1.2. Disfagia orofaríngea en los ancianos	29
1.3. Disfagia orofaríngea en las personas con demencia	32
2. Diagnóstico	34
2.1. Identificación del paciente diana: instrumentos de cribado	34
2.2. Valoración clínica de la disfagia orofaríngea	34
2.3. Técnicas instrumentales	36
3. Complicaciones clínicas de la disfagia	39
3.1. Complicaciones asociadas a alteraciones de la eficacia de la deglución	39
3.2. Complicaciones asociadas a alteraciones de la seguridad de la deglución	40
4. Tratamiento	42
4.1. Tratamiento actual	42
4.2. Nuevas estrategias terapéuticas	45
5. Sustancia P	47
5.1. Introducción a la sustancia P	47
5.2. Papel fisiológico de la sustancia P	47
5.3. Efectos de la sustancia P en la disfagia orofaríngea	48
6. Farmacología en la disfagia	49
6.1. Fármacos con posibles efectos perjudiciales en la deglución	50
6.2. Fármacos con posibles efectos positivos en la deglución	53
REFERENCIAS	55
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
Hipótesis	73
Objetivos	75
RESULTADOS	77
PUBLICACIÓN I	
Drugs related to oropharyngeal dysphagia in older people.	79
PUBLICACIÓN II	
Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia assessed by videofluoroscopy in patients with dementia taking antipsychotics.	93

Apéndice I:	100
Supplementary Table 1.	
Characteristics of dementia patients regarding the Penetration-Aspiration Scale (PAS).	101
Supplementary Table 2.	
Characteristics of dementia patients regarding the presence of oral and/or pharyngeal residue.	102
PUBLICACIÓN III	
Increased levels of substance P in patients taking beta-blockers are linked with a protective effect on oropharyngeal dysphagia	103
RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	119
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	123
1. Variable principal: disfagia orofaríngea	126
2. Métodos de exploración de la disfagia orofaríngea: método de clínica volumen-viscosidad (MECV-V) y videofluoroscopia (VFS)	126
3. Características clínicas de los pacientes incluídos en los estudios	128
4. Fisiopatología de los ancianos y de los ancianos con demencia	128
5. Fármacos con efectos positivos y negativos en la deglución	130
6. Tratamiento actual de la disfagia orofaríngea	133
Referencias	135
CONCLUSIONES	139
PERSPECTIVAS DE FUTURO	143
ANEXOS	147
1. Mini Nutritional Assessment - Short Form (MNA-sf)	149
2. Antipsychotic medication and oropharyngeal dysphagia: Systematic Review	151
Apéndice I: Supplementary Table 1. Quality assessment of the studies	159
Supplementary Table 2. Justification for excluding articles	160
3. Miarons M. Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(11):1389-1398.	163
Apéndice I: Supplementary Material 1. Design of the algorithm.	173
Supplementary Material 2. Pharmacological characteristics of Antipsychotics.	174
Supplementary Material 3. STOPP/START criteria, the Beers criteria and the FORTA classification.	175
4. Beca del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona 2017/2018.	179

RESUMEN SUMMARY

RESUMEN

El objetivo de esta Tesis Doctoral ha sido estudiar de forma integrada diferentes aspectos relacionados con los fármacos y la disfagia orofaríngea (DO).

La Tesis se ha centrado en el estudio de diferentes mecanismos farmacológicos implicados en la deglución. El objetivo del primer estudio fue **conocer qué fármacos pueden relacionarse con un efecto perjudicial y cuáles con un efecto beneficioso en la DO**. Para este objetivo, se estudiaron retrospectivamente 966 pacientes ancianos ingresados en una Unidad Geriátrica de Agudos (UGA) en los que se realizó sistemáticamente el método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V) para diagnosticar la presencia de DO y se revisó su tratamiento farmacológico, clasificando los fármacos según el nivel 4 (clasificación farmacológica y terapéutica) del sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química. Los resultados sugirieron que los antipsicóticos (código ATC N06A), los antidepresivos (código ATC N02B) y los fármacos contra la demencia (código ATC N06D) se asociaban a un empeoramiento de la función deglutoria. No obstante, ninguno de ellos mostró una significación estadística cuando se ajustaron por patología (incluyendo la demencia y la depresión, respectivamente). En cuanto a los efectos beneficiosos en la deglución, se observó un efecto favorable de los agentes que actúan en el sistema de renina-angiotensina (código ATC C08C), los antidiabéticos orales (código ATC A10B), los antagonistas del calcio (código ATC C08C), los antiinflamatorios y productos antireumáticos, no esteroidales (código ATC M01A) y los beta-bloqueantes (código ATC C07A). Aunque únicamente se mantuvo la significación estadística una vez realizado el análisis multivariado con este último grupo de fármacos.

El objetivo del segundo estudio y el del anexo fue **ampliar el conocimiento del efecto de los antipsicóticos en la DO**. El estudio del anexo consistió en una revisión sistemática de la evidencia publicada hasta el momento basada en estudios clínicos que relacionaban la DO con los antipsicóticos, que concluyó que los pacientes en tratamiento con antipsicóticos pueden desarrollar disfagia, pero es difícil diferenciar si este efecto es debido al fármaco o a la enfermedad en sí. Por este motivo, el segundo estudio se realizó en pacientes con demencia, y se compararon los parámetros deglutorios evaluados mediante la videofluoroscopia (VFS) de los pacientes con demencia en tratamiento con antipsicóticos para los síntomas conductuales de la demencia con pacientes también con demencia pero sin tratamiento con antipsicóticos. No obstante, no se encontraron diferencias significativas entre estos dos grupos, únicamente se observó un retraso en el tiempo de apertura del esfínter esofágico superior (EES) que no fue clínicamente significativo. Asimismo, se comparó la fisiopatología de la deglución de pacientes con demencia con pacientes sin demencia. En este caso, sí hubo diferencias, ya que los pacientes con demencia presentaron un retraso en el tiempo de respuesta motora orofaríngea (RMO) y una mayor prevalencia de alteraciones de la seguridad de la deglución en comparación con los pacientes sin demencia.

Finalmente, los objetivos del tercer estudio fueron **explorar las concentraciones de sustancia P (SP) en sangre y en saliva en pacientes que estaban en tratamiento crónico con beta-bloqueantes** utilizando la prueba de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), y **conocer la relación de los niveles de SP con la DO**. A partir de este estudio pudimos obtener 3 conclusiones: (i) las concentraciones de SP en sangre y en saliva de los pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes fueron significativamente superiores en comparación con las de los pacientes que no estaban en tratamiento con beta-bloqueantes; (ii) la prevalencia de DO fue significativamente menor en los pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes; y (iii) los pacientes con DO presentaron significativamente menores concentraciones de SP en saliva que los pacientes sin DO.

SUMMARY

The objective of this Doctoral Thesis has been to study different aspects related to drugs and oropharyngeal dysphagia (OD).

The Thesis has focused on the study of different pharmacological mechanisms involved in the swallowing function. The objective of the first study was **to know which drugs could be associated with a detrimental effect and which ones with a beneficial effect in OD**. For this purpose, we retrospectively studied 966 elderly patients admitted to an Acute Geriatric Unit (AGU), in which we systematically performed the volume-viscosity swallow test (V-VST) to assess the presence of OD, and reviewed their pharmacological treatment. We classified the drugs according to the level 4 (pharmacological and therapeutic classification) of the Anatomical, Therapeutics, Chemical (ATC) system. The results of this study suggested that antipsychotics (ATC code N06A), antidepressants (ATC code N02B) and anti-dementia drugs (ATC code N06D) were associated with a worse swallowing function. However, none of them showed statistical significance when adjusted for pathology (including dementia and depression). Regarding the beneficial effects on the swallowing function, we found that agents acting in the renin-angiotensin system (ATC code C08C), oral antidiabetics (ATC code A10B), calcium antagonists (ATC code C08C), anti-inflammatories and antirheumatic products, nonsteroidal (ATC code M01A) and beta-blockers (ATC code C07A) could have a protective effect on OD. Only statistical significance was maintained after the multivariate analysis with beta-blockers.

The objective of the second study and the one included in the Annex was **to increase the knowledge of the effect of antipsychotics in OD**. The study included in the Annex 1 consisted of a systematic review of the evidence based on clinical studies that studied OD related with antipsychotics. We concluded that patients on antipsychotic treatment may develop dysphagia. However, it is difficult to differentiate whether this effect is due to the drug or the disease itself. For this reason, the second study was conducted in patients with dementia. In this study, we compared swallowing parameters, evaluated by a videofluoroscopy (VFS) study, of patients with dementia in treatment with antipsychotics for behavioral symptoms of dementia with patients also with dementia but without treatment with antipsychotics. Similarly, the pathophysiology of the swallowing function of patients with dementia was compared with patients without dementia. We found differences in these two groups but we did not find significant differences in patients with dementia in treatment with antipsychotics in comparison to those without treatment with antipsychotics. We only found a delay in the upper esophageal sphincter time, but it was not clinically significant. Finally, we found an increase of the oropharyngeal motor response time and a higher prevalence of impaired safety of swallowing in patients with dementia compared with patients without dementia.

Finally, the objectives of the third study were **to explore the serum and saliva substance P (SP) levels in patients who were in treatment with beta-blockers** using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and **to know the relationship of SP levels with OD**.

From this study, we were able to obtain 3 conclusions: (i) SP serum and saliva levels of patients treated with beta-blockers were significantly higher in comparison with those patients who were not in treatment with beta-blockers; (ii) the prevalence of OD was significantly lower in patients taking beta-blockers; and (iii) patients with OD had significantly lower SP levels in saliva than patients without OD.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Disfagia orofaríngea

La disfagia orofaríngea (DO), definida como el síntoma que se refiere a la dificultad o incomodidad para formar y/o mover el bolo alimentario desde la boca al esófago [1,2] supone un problema sanitario, tanto para los pacientes como para las organizaciones e instituciones sanitarias, con resultados negativos como consecuencia de la elevada morbilidad [3-5]. Los síntomas ocasionados por la disfagia incluyen: dificultad en la masticación o preparación del bolo, atragantamiento o regurgitación, tos y cambios en la calidad de la voz después de la deglución, sensación de obstrucción del alimento en cualquier nivel del tracto alimentario y deglución dolorosa. Estos síntomas son más significativos cuando se asocian a neumonía por aspiración, pérdida de peso, alteración en el estado nutricional o a una combinación de éstos [6]. Se han identificado varias causas de DO, resumidas en la **Tabla 1**. Su prevalencia real es difícil de determinar y los estudios publicados difieren significativamente en los datos reportados, dependiendo de diferentes factores como la patología asociada, el estadio de ésta, el método diagnóstico utilizado, el entorno del paciente, entre otros. No obstante, los colectivos más vulnerables de padecerla son los pacientes con enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cerebrovasculares y los ancianos frágiles [4,5].

Tabla 1. Causas más frecuentes identificadas de disfagia orofaríngea. Modificado de Cook and Kharilas. 1999 [7] y Daniels et al. 2006 [8].

Neurológicas y degenerativas
Envejecimiento
Neurológicas Accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Guillain-Barré, demencia (enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy), trastornos del movimiento (enfermedad de Parkinson, parálisis pseudobulbar, enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, tumores del tronco cerebral, traumatismo craneoencefálico, poliomielitis, síndrome post polio, discinesia tardía, encefalopatías metabólicas).
Musculares y reumatológicas Enfermedad mixta del tejido conectivo (síndrome de superposición), dermatomiositis, miastenia gravis, distrofias musculares, distrofia oculofaríngea, poliomiositis, sarcoidosis.
No degenerativas
Congénitas Parálisis cerebral
Traumatológicas Lesión cerebral traumática
Metabólicas Amiloidosis, síndrome de Cushing, tirotoxicosis, enfermedad de Wilson
Estructurales Barra cricofaríngea, divertículo de Zenker, membranas cervicales, tumores orofaríngeos, tumor cerebral, osteofitos y alteraciones esqueléticas, fisura palatina.
Infecciosas Difteria, botulismo, enfermedad de Lyme, sífilis, mucositis (herpes, citomegalovirus, candidiasis).
Iatrogénicas Efectos secundarios de fármacos (quimioterapia, antipsicóticos, antidepresivos, anticolinérgicos, etc.), post-quirúrgica, radioterapia, corrosivos, intubación prolongada.

1.1.1. Fisiología de la deglución

El complejo proceso de la deglución puede dividirse en tres fases secuenciales, las cuales se resumen en el siguiente párrafo:

- Fase oral: los alimentos son manipulados en la boca para conseguir la consistencia adecuada y, mediante la ayuda de la lengua se propulsa el bolo hacia la parte posterior hasta que empieza la deglución faríngea.
- Fase faríngea: el bolo se desplaza a través de la faringe.
- Fase esofágica: la peristalsis esofágica conduce el bolo desde el esófago cervical al torácico e interior del estómago [9].

Cada una de estas fases puede estar afectada y originar un trastorno de la deglución:

- **Fase oral**: la fase oral se divide en dos subfases, la **fase oral preparatoria** y la **fase oral impulsora** [10,11].

La **fase oral preparatoria** es de control voluntario e incluye la masticación y la formación del bolo alimenticio. La ingesta del bolo alimenticio requiere el descenso de la mandíbula, la apertura de los labios y la depresión de la lengua. Posteriormente, mediante la masticación se adecua el tamaño, la forma y la consistencia del bolo ingerido, por lo que los sólidos son degradados y molidos por acción de la dentadura. Esta acción requiere de un complejo y repetitivo movimiento mandibular y la ayuda de la lengua para reducir los sólidos blandos o solubles aplastándolos contra las estructuras óseas que rodean la cavidad oral y mezclándolos con los elementos líquidos del bolo ingerido. Al mismo tiempo, la parte posterior de la lengua entra en contacto con el paladar blando formando el sello glosopalatino que evita que el bolo caiga anticipadamente hacia la orofaringe.

Seguidamente, el bolo se mueve en dirección antero-posterior hacia la orofaringe al generarse la propulsión por parte de la lengua en ser presionada con el paladar duro, y es ubicado en la parte posterior del dorso de la lengua para ser propulsado hacia la orofaringe [13].

La segunda parte de la fase oral (**fase impulsora**) también es voluntaria, y su función principal es la de la propulsión lingual del bolo en la orofaringe. Al inicio de la fase oral impulsora, la parte anterior de la lengua se pone en contacto con el paladar duro ubicando el bolo en la parte posterior de la cavidad oral. Asimismo, la parte posterior de la lengua entra en contacto con el paladar blando, formando el sello glosopalatino y evitando la caída prematura del bolo hacia la orofaringe. Seguidamente, la lengua presiona contra el paladar duro generando una onda de presión que provoca que el bolo se mueva en dirección antero-posterior y sea propulsado hacia la orofaringe. En este momento, el paladar blando se eleva para abrir el sello glosopalatino y cerrar la nasofaringe. Después de que el bolo pase a la orofaringe, se vuelve a cerrar el sello glosopalatino para prevenir el escape retrógrado del bolo hacia la cavidad oral. Entonces, se considera finalizada la fase oral [13].

- **Fase faríngea**: es una fase involuntaria que comprende el periodo desde que el bolo entra en la cavidad faríngea hasta que sale del esfínter esofágico superior (EES) y éste se cierra. Se produce a continuación de la fase oral o se puede activar sin necesidad de la fase oral en respuesta a estímulos faríngeos.

La fase faríngea se inicia por la estimulación de receptores faríngeos que envían información al sistema nervioso central (SNC) y desencadenan la respuesta motora orofaríngea (RMO). La RMO se caracteriza por una serie de eventos que permiten pasar de una configuración respiratoria (aquella en la que la nasofaringe, la orofaringe, la laringe y el resto de estructuras de la vía respiratoria forman un canal continuo por el que circula el flujo de aire) a una configuración digestiva (que comunica la boca, la orofaringe, la larin-

gofaringe y el esófago), mediante la propulsión del bolo y la apertura del EES, mediante la recuperación de la vía respiratoria [14,15]. Estos cambios de configuración se producen mediante la apertura y cierre coordinado del sello glosopalatino, el sello velofaríngeo, el vestíbulo laríngeo (VL) y el EES. Inmediatamente después de la apertura del sello glosopalatino, y por tanto, de la entrada del bolo en la orofaringe, el paladar blando se eleva y la pared posterior de la faringe se mueve medialmente para entrar en contacto y formar el sello velofaríngeo que cierra la nasofaringe para evitar la regurgitación nasal del bolo. Seguidamente, y a medida que el bolo va avanzando por la faringe, se producen una serie de eventos destinados a proteger la vía respiratoria: por un lado, se produce la abducción de las cuerdas vocales y de los aritenoides que sellan la vía respiratoria; los aritenoides, además, se mueven hasta contactar con la base de la epiglotis. En este momento se produce la retroflexión de la epiglotis como consecuencia de la presión pasiva por parte de la base de la lengua y la contracción activa de los músculos ariepiglóticos, que acaba de cerrar el vestíbulo laríngeo y desvía el bolo alimenticio fuera de la entrada de la laringe (**Figura 1**). Por otro lado, los músculos suprahioideos y los músculos longitudinales de la laringe mueven el hioídes y la laringe hacia arriba y anteriormente, por lo que posicionan la entrada de la laringe bajo la base de la lengua, fuera de la zona de paso del bolo alimentario. Esta acción ayuda también al acortamiento y expansión del espacio hipofaríngeo y a la apertura del EES, que a la vez también se eleva unos 2-2.5 centímetros, facilitando el paso del bolo hacia el esófago [12,16].

La contracción secuencial de los tres músculos constrictores faríngeos se ha postulado como la fuerza motriz que impulsa el bolo hacia el esófago [17,18].

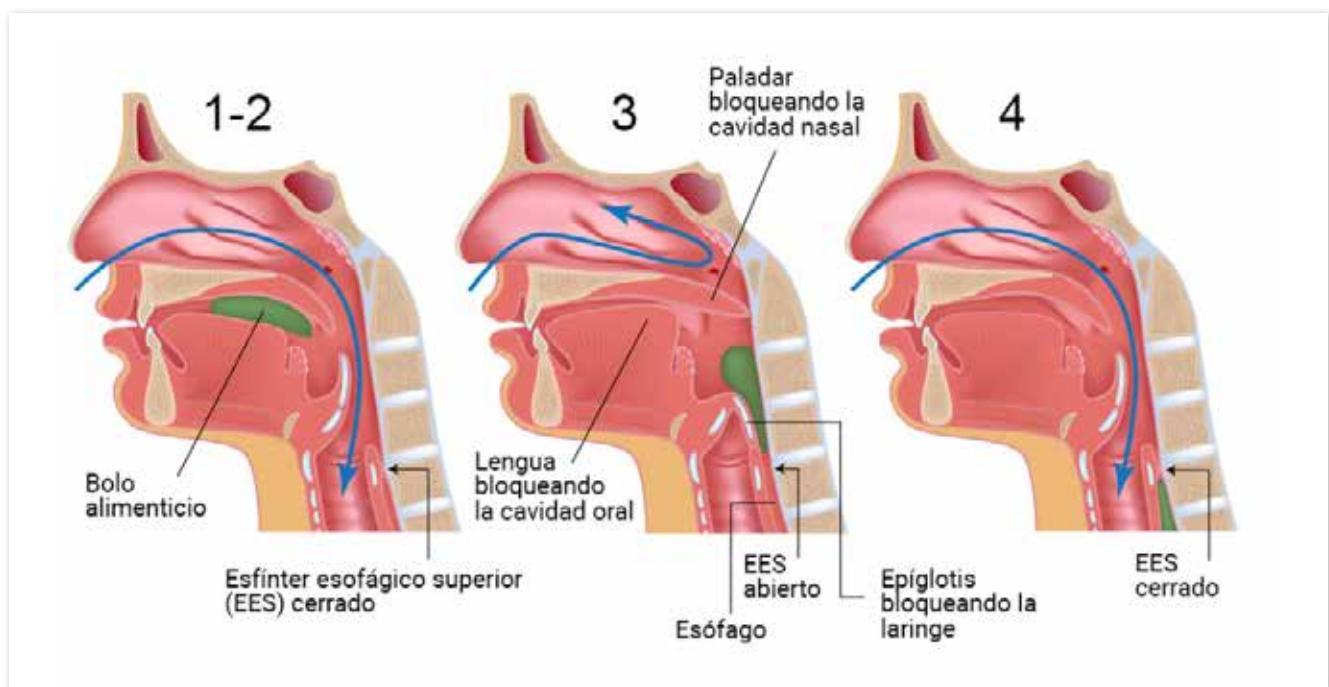


Figura 1. Vista lateral de la cabeza y cuello mostrando la progresión del bolo por la cavidad oral y la faringe. Adaptado de Humbert IA et al. 2015 [12]. EES: esfínter esofágico superior.

- **Fase esofágica:** es una fase también involuntaria, que se inicia con la apertura del EES y continúa con el movimiento peristáltico de la musculatura esofágica. En la apertura del EES intervienen cuatro mecanismos principales: a) la interrupción del tono vagal sobre el músculo cricofaríngeo, lo que permite la desaparición de la contracción muscular de origen central que lo mantiene cerrado; b) la tracción sobre la cara anterior del esfínter causada por la contracción de la musculatura supra-hioidea; c) la presión sobre el esfínter

ejercida por el bolo alimentario, la magnitud de la cual depende de la fuerza de propulsión lingual; y d) la distensibilidad del esfínter que permite su relajación completa, con bajas presiones residuales y escasa resistencia durante el paso del bolo [5], completándose así el acto de la deglución.

1.1.2. Control neural de la deglución

La deglución es un proceso bien coordinado que implica una compleja secuencia de contracciones musculares sincronizadas mediante la correcta interacción entre áreas del SNC. Intervienen los receptores periféricos que captan e integran la información sensorial relacionada con las características del bolo, los nervios aferentes que transmiten esta información a los centros deglutorios del bulbo raquídeo y las regiones corticales y subcorticales, que integran y modulan la RMO, la cual es transmitida a los músculos efectores por parte de las motoneuronas de diversos pares craneales [20,21]. También requiere la integridad anatómica de la orofaringe y la laringe, el correcto funcionamiento de unos treinta pares de músculos estriados incluyendo el EES y una estrecha coordinación con el sistema respiratorio [22]. El inicio voluntario de la deglución, por tanto, precisa de la integridad de las áreas sensoriomotoras del córtex cerebral, que, en conjunción con influencias subcorticales, modulan el patrón de actividad deglutoria. La compleja secuencia de contracción y relajación de la musculatura orofaríngea que da lugar a una deglución normal se desencadena y controla por un grupo de neuronas dentro de la formación reticular del tronco del encéfalo. Estas neuronas se conocen en su conjunto como generador del patrón central. Las neuronas de este centro estimulan directamente los núcleos motores de los pares craneales del tronco del encéfalo, responsables de los músculos orofaríngeos que participan en la deglución. Los núcleos motores de la mayoría de los músculos relacionados con la deglución, así como los generadores de patrones responsables de su inicio están localizados en el tronco encefálico, especialmente en el núcleo del tracto solitario (NTS) y el núcleo ambiguo [23].

Esquemáticamente, el control neural de la deglución integra tres componentes [24]:

1. **Estimulación sensorial y sistema aferente**
2. **Centros organizadores centrales**
3. **Eferencias motoras procedentes de los pares craneales**

1.1.2.1. Estimulación sensorial y sistema aferente

Para poder iniciar el proceso de la deglución se requiere información aferente o sensorial mediante tres tipos de estímulos recogidos por los receptores periféricos y transmitidos a los núcleos cerebrales, que tendrán su origen en el bolo alimenticio y sus características físico-químicas: gusto, olor y quimiosensación, y que comprende los receptores químicos, mecánicos y térmicos. La información llega a los centros deglutorios del bulbo raquídeo, y las regiones corticales y subcorticales que integran y controlan la RMO para finalmente ser llevada a cabo por los músculos efectores mediante motoneuronas de diversos pares craneales [22].

El nervio trigémino (V par craneal) juega un papel fundamental en la quimiosensación, como también los nervios glosofaríngeo y vago (**Figura 2**). Estas fibras, y más en concreto, la rama maxilar del trigémino, la rama faríngea del glosofaríngeo y dos ramas del nervio vago, el nervio superior laríngeo y la rama faríngea inervan las áreas más efectivas para que transmita la RMO como son el arco palatofaríngeo y los pliegues ariepiglóticos [25]. Estas aferencias, que proyectan hacia el centro de la deglución en el tronco cerebral y a estructuras corticales y subcorticales, expresan las principales dianas moleculares encargadas de integrar los estímulos somatosensoriales, que son la familia de receptores-canales transmembrana *Transient Recep-*

tor Potencial Ion Channel (TRP) [26], y más en concreto los subtipos TRPV1, TRPA1 y TRPM8. Son agonistas de estos canales, actuando como estímulos somatosensoriales la capsaicina y las temperaturas elevadas (agonistas TRPV1) [27], la piperina (agonista TRPV1 y TRPA1) [28], el mentol (agonista TRPM8) [29,30] y las temperaturas bajas (agonista TRPA1 y TRPM8) [31]. Una de nuestras hipótesis de trabajo es que los fármacos beta-bloqueantes podrían incrementar el input sensorial y modular el componente motor de la RMO mediante el agonismo de alguno de los subtipos de TRP.

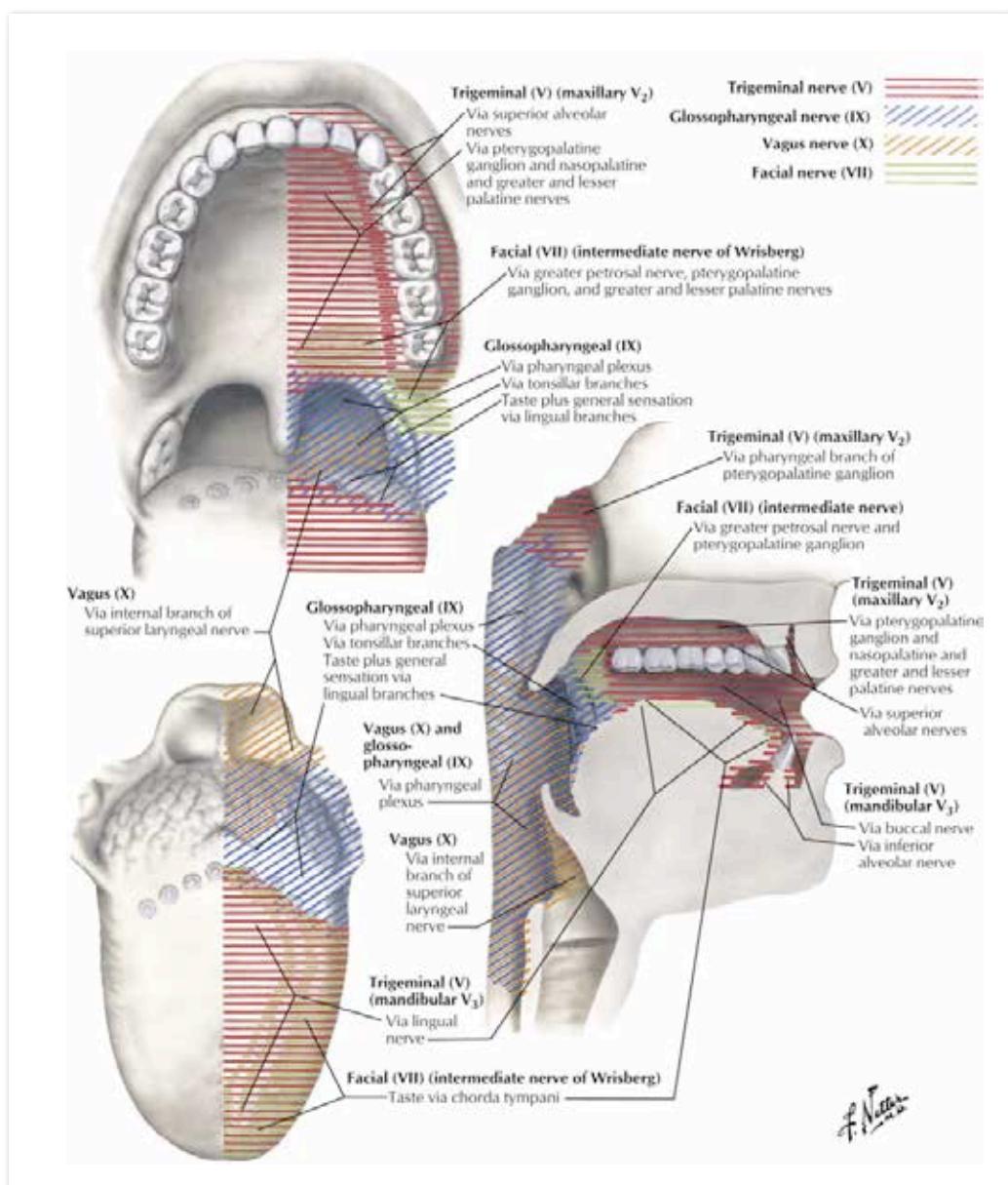


Figura 2. Inervación de la cavidad oral y de la faringe. Adaptado de Netter FH. 2014 [32].

1.1.2.2. Centros organizadores centrales

Cuando el sistema aferente envía la información al centro deglutorio, se produce la integración y reconocimiento de los estímulos para coordinar la RMO. El centro deglutorio está situado en el bulbo raquídeo del tronco encefálico y está formado por dos grupos de interneuronas bien intercomunicadas entre ellas: el *Dorsal Swallowing Group* (DSG) y el *Ventral Swallowing Group* (VSG). El DSG está situado en el NTS y su respuesta sináptica tiene una latencia muy corta y estable (1-2 ms), indicando una vía de conexión mono-

sináptica con las neuronas aferentes [33]. En cambio, el VSG está situado en la cara ventrolateral del bulbo, por encima del núcleo ambiguo, y su respuesta sináptica requiere varios pulsos para iniciar la respuesta (7-12 ms), sugiriendo una vía polisináptica [33]. Probablemente, las neuronas del VSG son activadas mediante neuronas del DSG, siendo éstas las responsables de integrar la información convergente de la periferia y de las áreas corticales y generar el patrón motor deglutorio cuando se alcanza el umbral de estímulo necesario, mientras que las interneuronas del VSG serían las responsables de distribuir la respuesta a los diferentes núcleos motores [33]. En cuanto a la activación de la corteza cerebral durante la deglución, estudios realizados mediante magnetoelectroencefalografía (MEG) y estimulación magnética transcraneal (TMS) han demostrado que en individuos sanos se observa una activación bilateral y asimétrica de diferentes áreas corticales durante la deglución, sugiriendo la existencia de un hemisferio dominante para este proceso independiente de la mano dominante [34,35]. Esta lateralización explica la variable afectación de la deglución en pacientes con ictus unilaterales hemisféricos y los diversos patrones de recuperación en la fase crónica, ya que la DO se produciría cuando el ictus afecta al hemisferio dominante. Por otra parte, a nivel subcortical se activan los ganglios de la base, el tálamo, la amígdala i el cerebelo pero su papel en el proceso de la deglución no está todavía bien definido [35].

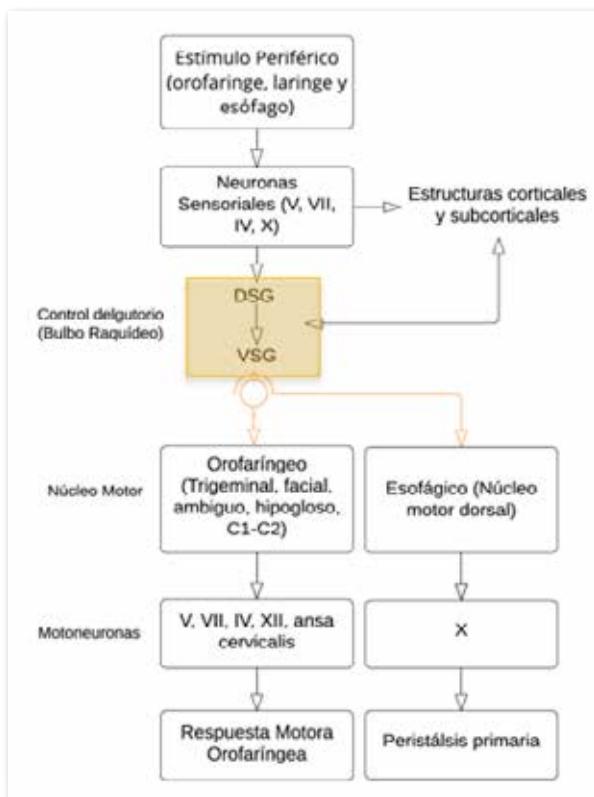
1.1.2.3. Eferencias motoras procedentes de los pares craneales

El estímulo motor al aparato muscular de la orofaringe para la deglución se transmite por medio de axones, cuyos cuerpos celulares se localizan en los núcleos de la protuberancia del tronco encefálico (trigémino y facial), del bulbo raquídeo (núcleo ambiguo e hipogloso) y de la medula espinal cervical (C1-C2). Los axones de estas neuronas viajan a través de los nervios craneales V, VII, IX, X, XI y XII y los nervios espinales cervicales altos (C1, C2 y C3) que forman el asa cervical. Los centros encefálicos envían impulsos mediante motoneuronas de los nervios craneales a los diferentes músculos efectores. Durante la fase oral y en el proceso de masticación intervienen músculos del grupo facial inervados por el VII par craneal, masticatorios inervados por el V par craneal y del movimiento de la lengua (hipogloso, XII par craneal). En la deglución intervienen los músculos suprahioideos (V, VII y XII pares craneales) y los infrahioideos (asa cervical), también los del paladar, faringe y laringe (plexo faríngeo X, ramas del IX y X pares craneales y del ganglio cervical superior) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Control neurológico de la deglución. Adaptado de Bernabeu 2002 [36].

Control neurológico de las aferencias en la deglución	
Sensibilidad	Inervación
Sensibilidad general 2/3 anteriores de la lengua	Trigémino (V)
Gusto 2/3 anteriores de la lengua	Facial (VII)
Sensibilidad general y gusto 1/3 posterior de la lengua	Glosofaríngeo (IX)
Amígdalas, faringe, paladar blando	Vago o neumogástrico (X)
Laringe, vísceras	Glosofaríngeo (IX) y vago (X)

Control neurológico de las eferencias en la deglución	
Actividad motora	Innervación
Músculos masticatorios	Trigémino (V)
Músculo orbicular de los labios y mímica	Facial (VII)
Lengua	Hipogloso (XII)
Constrictores de la faringe y estilofaríngeo	Glosofaríngeo (IX)
Paladar, faringe, laringe	Vago (X)
Esófago	Vago (X)



Finalmente, todos los músculos intrínsecos de la laringe están inervados por motoneuronas que tienen sus somas localizadas en el núcleo ambiguo, y los axones viajan a través de la rama inferior laríngea del nervio recurrente laríngeo (X par craneal) (**Figura 3**) [13,22]

Figura 3. Esquema de la red multidimensional implicada en el control neural de la deglución. Adaptado de Clavé et al. 2015 [22]. La respuesta motora deglutoria se genera a través del centro de la deglución, una red interneuronal ubicada en el bulbo raquídeo del tronco cerebral llamada *central pattern generator* (CPG), que recibe inputs tanto de la corteza cerebral como las entradas sensoriales periféricas de la faringe y la laringe, DSG (Dorsal swallowing group), VSG (Ventral swallowing group).

1.2. Disfagia orofaríngea en los ancianos

La DO se asocia íntimamente al envejecimiento [37]. Recientemente, la *European Society of Swallowing Disorders* (ESSD) y la *European Union Geriatric Medicine Society* (EUGMS) han publicado un documento de consenso en el que reconocen la DO como un síndrome geriátrico [38]. Atendiendo a su elevada prevalencia, su relación con múltiples factores de riesgo, su interacción con otros síndromes geriátricos, las complicaciones que se derivan de ella y su mal pronóstico, diversos estudios y revisiones de la literatura han mostrado que la DO cumple los requisitos para ser considerada un síndrome geriátrico y que requiere un abordaje multifactorial y multidisciplinar [39,40]. La DO en el anciano puede originarse como consecuencia de cambios en la fisiología deglutoria asociados al envejecimiento, o bien secundaria a otras patologías, mayoritariamente neurológicas y neurodegenerativas, altamente prevalentes en esta población. Los ancianos tienen una deglución más lenta y una fuerza de propulsión del bolo más débil. No obstante, en condiciones normales, la seguridad y la efectividad de la deglución no están comprometidas. Así, el envejecimiento por sí mismo no es causa de disfagia con relevancia clínica, pero existen estudios neurofisiológicos en los que se ha visto que el envejecimiento ocasiona cambios en la anatomía del cuello y de la cabeza, así como en diferentes mecanismos neuronales y musculares, produciéndose una pérdida de la reserva funcional, una disminución de la elasticidad tisular, cambios en la columna cervical, menor producción de saliva, deterioro del estado dental, reducción de la sensibilidad oral y faríngea y disminución de la función olfatoria y gustativa que pueden afectar el proceso deglutorio aumentando la susceptibilidad a padecer disfagia [41,42]. Cuando los cambios neuronales, musculares y de anatomía relacionados en el mecanismo deglutorio se producen en ancianos sanos y robustos, y no comprometen la seguridad de la deglución, hablamos de **presbifagia** [43]. La presbifagia se utiliza para describir los efectos de los cambios en la deglución relacionados con la edad, sin que sea necesaria la existencia de una enfermedad añadida. Con el envejecimiento se describe una fase oral prolongada, una disminución de la presión de la lengua, un retraso en la activación

del reflejo de la deglución, un cierre tardío del VL, una disminución de la capacidad de deglutir volúmenes grandes, un aumento de los residuos orales y faríngeos, un número mayor de aspiraciones silentes o penetraciones y un retraso significativo en el tiempo de apertura del EES [44,45].

Algunos de estos cambios están relacionados con el proceso fisiológico del envejecimiento, la llamada presbifagia primaria, pero la mayoría de los factores están relacionados con el deterioro funcional y la fragilidad, ambos relacionados con la edad, denominándose, en este caso, presbifagia secundaria. Los factores de riesgo más importantes de las personas mayores se muestran en la **Figura 4**.

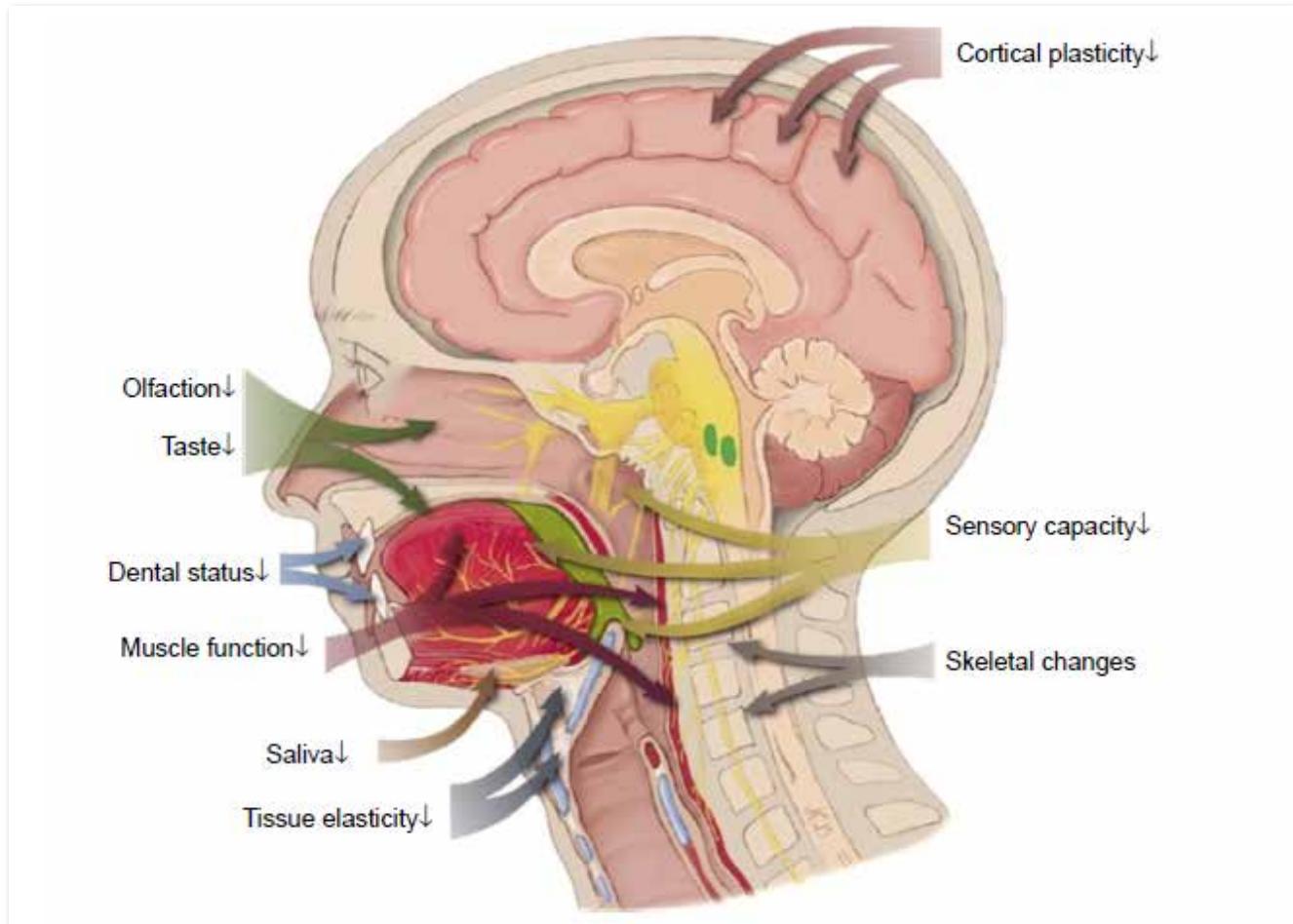


Figura 4. Factores asociados con disfagia en los ancianos. ↓ indica disminución de la función. Adaptado de Wirth et al. 2015 [45].

Además de los expuestos anteriormente, se han encontrado diversos factores de riesgo asociados con la DO y sus complicaciones en este tipo de pacientes, como son la vulnerabilidad, la discapacidad funcional, el estado nutricional alterado, la sarcopenia o debilidad muscular, las comorbilidades (sobre todo la elevada prevalencia de enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares) y la polifarmacia [46], que convierten a la gente mayor en una población muy susceptible que esta situación de presbifagia evolucione a DO y desenboque en complicaciones [47].

En las personas sanas el proceso de la deglución tiene una duración de 0.600 a 1.000 s. Además, los individuos sanos tienen un tiempo de reacción de la musculatura submental rápido [48], una RMO corta (<0.740 s), un cierre del VL (<0.160 s) y del EES (<0.220 s) rápidos, una alta velocidad del bolo (>35 cm/s) y una intensa fuerza lingual de propulsión (>0.33 mJ) [49]. Por el contrario, la RMO en ancianos está alterada, sobre todo

en aquellos con enfermedades neurológicas [15,49]. Esta población presenta un tiempo de reacción de la musculatura submental prolongado [50] y una mayor duración de la RMO debido al retraso de la fase inicial de la deglución (reconfiguración de la vía aérea a digestiva) [50]. Además, el tiempo de cierre del VL y del EES es el doble que en voluntarios sanos, lo que facilita la ocurrencia de degluciones no seguras y aspiraciones [15,49]. También se ha postulado que los ancianos presentan una velocidad del bolo enlentecida (<10 cm/s) debido a una débil fuerza lingual de propulsión (<0.14 mJ) que facilita que se produzcan alteraciones de la eficacia de la deglución y la presencia de residuo orofaríngeo durante ésta [49]. Así, la patogénesis de las alteraciones de la eficacia (residuo oral, faríngeo y deglución fraccionada) en ancianos está relacionada con alteraciones en las fuerzas de propulsión del bolo causadas por debilidad muscular de la lengua asociada a sarcopenia (disfagia sarcopénica) [50]. La disfagia sarcopénica se ha definido recientemente como la disfunción deglutoria debida a la sarcopenia de la musculatura esquelética de la deglución [51,52]. La patogénesis de las alteraciones de la seguridad (penetraciones y aspiraciones) en ancianos está asociada a un retraso en la RMO, principalmente por un retraso en el cierre del VL, debido, a su vez, a una respuesta neural enlentecida. Ésta es consecuencia de la afectación de la vía sensorial aferente orofaríngea en esta población, a la elevada prevalencia de enfermedades neurológicas y neurodegenerativas y a diferentes de los factores de riesgo expuestos anteriormente [14,22]. Varios estudios documentaron que una masa y una función reducidas de los músculos implicados en el proceso de la deglución contribuyen a la disfagia debida al envejecimiento. Feng et al. demostraron que el volumen del músculo geniohioideo se redujo significativamente en sujetos ancianos en relación con los más jóvenes y más en los sujetos ancianos que aspiraban en comparación con los sujetos ancianos que no padecían aspiraciones [53]. Butler et al. demostraron que la fuerza de la lengua también está significativamente asociada con la presencia de aspiración en individuos mayores [54].

El resumen de los hallazgos en la DO del anciano está recogido en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Fisiopatología de la DO en el anciano. Adaptado de Rofes et al. 2010 [40].

Función alterada	Signos VFS	Fisiología	Consecuencias
Seguridad: asociada al retraso de la respuesta motora orofaríngea	Penetración Aspiración Aspiración silente	Aumento del intervalo entre la apertura del GPJ y el cierre del VL Retraso del cierre del VL Disminución o abolición del reflejo tusígeno Lentitud en la elevación del hioídes Retraso de la apertura del EES	Infecciones respiratorias Neumonía por aspiración
Eficacia: asociada a la disminución de las fuerzas de propulsión	Residuo orofaríngeo Deglución fraccionada Sellado labial ineficaz Control lingual ineficaz	Disminución fuerza de propulsión de la lengua Disminución de la velocidad de progresión del bolo Lentitud en la elevación del hioídes	Malnutrición Deshidratación

DO: disfagia orofaríngea, EES: esfínter esofágico superior, GPJ: sello glosopalatino, VFS: videofluoroscopia, VL: vestíbulo laríngeo.

Envejecimiento y prevalencia de disfagia orofaríngea en ancianos

El envejecimiento progresivo de la población es una situación demográfica que actualmente se observa y que aumentará en los próximos años y décadas. En Europa, y según el informe *the 2009 ageing report: económico and Budgetary Projections for EU-27 member states 2008-2060* [55], la población mayor de 65 años

está aumentando de los 85 millones de personas en 2008 (un 17,2% del total de los 495 millones de habitantes) a 151 millones el 2060 (un 29,9% de los 505 millones de habitantes previstos para la época), de los que los mayores de 80 (*oldest-old*) se triplicarán, pasando de 22.000.000 a 61.000.000. Los datos disponibles y la previsión estadística para España son similares a la situación europea. Así, si actualmente la población geriátrica mayor de 65 años representa el 18,4%, en los próximos 40 años la previsión es que se duplique hasta alcanzar el 31,9% de la población [56]. Una de las consecuencias del envejecimiento es la aparición de un sector poblacional con multimorbilidad y situación de enfermedad crónica avanzada. Más de 16 millones de jubilados de EEUU y hasta el 30% de personas mayores europeas requieren cuidados específicos para la DO [56]. Las estimaciones de los costes hospitalarios anuales asociados a DO también son enormes; el coste medio de un episodio de neumonía aspirativa (NA) es de 17.000 dólares y aumenta con la comorbilidad. Aunque los costes financieros pueden ser objetivamente cuantificados, la calidad de vida, la depresión y el aislamiento social son más difíciles de cuantificar. Además del impacto económico, la DO ocasiona una carga social y psicológica importante en los pacientes y familiares [57]. Se estima que la DO afecta a un 23% de los ancianos que viven en la comunidad, a un 56-78% de los ancianos institucionalizados, y hasta el 44% de los ancianos ingresados en un hospital general (**Tabla 4**) [58-72].

Tabla 4. Prevalencia de DO en la población anciana

Fenotipo	Población	Método de evaluación	Prevalencia	Referencias
Ancianos	De la comunidad	Cribado (Cuestionarios)	11.4%-33.7%	Barczi SR 2000 [61] Bloem BR 1990 [62] Cook IJ 1999 [63] Holland G 2011 [64] Kawashima K 2004 [65] Lindgren S 1991 [66] Roy N 2007 [67] Yang EJ 2013 [68]
		Exploración clínica (MECV-V)	23%	Serra-Prat M 2011 (59)
	Hospitalizados en UGA	No especificado/ Test del agua/ MECV-V	29.4%-60%	Barczi SR 2000 [61] Cabré M 2014 [58] Lee A 1999 [71] Siebens H 1986 [69]
	Hospitalizados con NAC	Test del agua/MECV-V	55%-91.7%	Cabré M 2010 [70] Almirall J 2012 [71]
		Exploración instrumental	75%	Almirall J 2012 [71]
	Institucionalizados	Cribado (Cuestionarios)	40%	Nogueira D 2013 [72]
		Test del agua	38%	
		Cribado + exploración clínica	51%	Lin LC 2002 [60]

DO: disfagia orofaríngea, MECV-V: método de exploración clínica volumen-viscosidad, NAC: neumonía adquirida en la comunidad, UGA: unidad geriátrica de agudos.

1.3. Disfagia orofaríngea en las personas con demencia

La DO es la causa más frecuente de aspiración, y la neumonía, probablemente por aspiración, es la causa más frecuente de muerte en personas con demencia [73-79]. Si la prevalencia de DO en pacientes ancianos es elevada, su prevalencia en pacientes con demencia lo es incluso más. Los estudios publicados han encontrado que la prevalencia de DO en personas con demencia oscila entre el 19 y el 84%, dependiendo de la selección de pacientes y la metodología utilizada en los estudios, y es superior en fases más avanzadas de la enfermedad (**Tabla 5**) [80-85].

Los mecanismos por los que este grupo de pacientes presenta dificultades de deglución varían según los diferentes tipos de demencia y las lesiones corticales y/o subcorticales que existan, las cuales originan cambios en la deglución y en el control neural de la misma [86]. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), los déficits tienden a producirse en los aspectos sensoriales de la deglución, lo que conduce a un tiempo de tránsito oral retardado [87]. Así, en las fases iniciales de la EA, se produce una prolongación de la fase oral, lo que se caracteriza por retraso del inicio de la fase faríngea y disminución del movimiento lingual. En la fase moderada de la enfermedad se asocia, también, dificultad para la preparación oral del bolo, el aclaramiento faríngeo, la apertura del esfínter esofágico superior y aspiración visible en la VFS [88]. Priefer y Robbins estudiaron 15 ancianos sanos y 10 individuos con EA y demencia leve según lo definido por la *Clinical Dementia Rating Scale* (CDRS) mediante videofluoroscopia (VFS). Los pacientes con EA presentaron cambios en la capacidad de deglución en comparación con los controles sanos [76]. Hubo diferencias significativas en la duración del tránsito oral para sólidos ($p < 0.05$), en la duración de la respuesta faríngea (durante la fase faríngea de la deglución) para líquidos ($p < 0.05$), y en la duración total de la deglución para líquidos ($p < 0.05$), que se prolongaron en el grupo con EA. En el estudio prospectivo de Horner et al., los pacientes con una puntuación moderada en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) de 11-20 a severa (MMSE de 1-10) se evaluaron mediante VFS [81]. La puntuación de la praxis oral (capacidad de organizar movimientos secuenciados en la boca) se correlacionó significativamente con la severidad de la demencia ($p < 0.02$), y la puntuación del examen videofluoroscópico global (máximo de 28 puntos, incluyendo la puntuación de la subescala de aspiración) también fue significativamente diferente en pacientes con demencia moderada y severa en comparación con pacientes con demencia leve ($p < 0.02$) [81]. Suh et al. compararon la función deglutoria en pacientes con EA moderada a severa y demencia vascular con VFS [83]. Los pacientes con EA presentaron un retraso significativo en el tránsito oral de líquidos ($p < 0.008$), mientras que los pacientes con demencia vascular mostraron más déficits en la formación del bolo y la masticación ($p < 0.039$), y una mayor frecuencia de aspiración silenciosa ($p < 0.011$). En general, en los pacientes con demencia vascular se observa afectación del aspecto motor de la deglución, resultando difícil la formación del bolo y la masticación. Además, las personas con demencia vascular tienen una tasa más alta de aspiración silenciosa en comparación con pacientes con EA [83]. Estos resultados concuerdan con un estudio que ha demostrado que la neumonía por aspiración es una causa de muerte en los pacientes con demencia [89]. Otro estudio de Marik et al. en el que usaron VFS, encontraron trastornos graves en la deglución y el reflejo de la tos en pacientes con demencia, ya que más de la mitad presentaron penetraciones en el LV o aspiraciones más allá de los pliegues vocales durante la respuesta deglutoria, muchas de ellas silenciosas como resultado del deterioro simultáneo del reflejo de tos [90].

Tabla 5. Prevalencia de DO en pacientes con demencia

Fenotipo	Población	Método de evaluación	Prevalencia	Referencias
Alzheimer		Test del agua	41%	Sato E 2014 [84]
		Exploración instrumental	57-84%	Priefer 1997 [76] Horner J 1994 [82]
Demencia		Según los cuidadores	19-30%	Langmore SE 2007 [81] Ikeda M 2002 [85]
Otras demencias		Exploración instrumental	57-84%	Suh MK 2009 [83] Langmore SE 2007 [81] Horner J 1994 [82] Robbins J 2008 [80]

DO: disfagia orofaríngea.

2. Diagnóstico

El proceso de diagnóstico del paciente con disfagia debe ser abordado de forma integrada por un equipo multidisciplinar de profesionales que identifique, de forma secuencial, a los pacientes en riesgo de disfagia, lleve a cabo evaluaciones clínicas y realice pruebas diagnósticas instrumentales cuando sea necesario.

2.1. Identificación del paciente diana: instrumentos de cribado

La historia clínica del paciente, una exploración física y los resultados de un test de cribado básico, como el *Eating Assessment Tool-10* (EAT-10) [91] o el *Sydney Swallow Questionnaire* (SSQ) [92] son necesarios en el proceso de diagnóstico del paciente con disfagia. Los test de cribado básico se han resumido en la

Tabla 6.

Tabla 6. Instrumentos de cribado de la DO.

	Tipo de cuestionario	Variable evaluada	Puntuación
EAT-10	Cuestionario de 10 preguntas autoadministrado por el paciente. El EAT-10 está traducido y validado al español [91].	Sintomatología, severidad e impacto clínico y social de la disfagia.	Cada pregunta puntuá de 0 (ningún problema) a 4 (problema serio). Una puntuación final de ≥ 3 indica anormalidad. Con este punto de corte la sensibilidad es del 85% y la especificidad del 82%. Otro estudio recomendó un punto de corte de ≥ 2 , ya que la sensibilidad aumentaba al 89% y se mantenía la especificidad [93].
SSQ	Cuestionario de 17 preguntas autoadministrado por el paciente [92].	Severidad de los síntomas de la disfagia.	Cada pregunta se responde en una escala analógica visual horizontal de 100 mm, donde el paciente marca con una X el punto que él cree 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 X. Se desconoce la precisión diagnóstica de este cuestionario.

EAT-10: *Eating Assessment Tool-10*, DO: disfagia orofaríngea, SSQ: *Sydney Swallow Questionnaire*.

Todo aquel paciente que sea identificado en riesgo de disfagia en esta etapa debe ser referido a una exploración deglutoria más exhaustiva.

2.2. Valoración clínica de la disfagia orofaríngea

Los métodos de exploración clínica permiten recoger los datos para establecer un primer diagnóstico clínico, además de poder identificar los principales signos y síntomas de la DO y seleccionar a los pacientes que necesitan un examen de exploración instrumental como la videofluoroscopia (VFS) o la fibroendoscopía de la deglución (FEES). A diferencia de los métodos de cribado, los métodos de diagnóstico clínico requieren una formación específica, evalúan la presencia, severidad y mecanismos de la DO y la seguridad y la eficacia de la deglución. Existen diferentes métodos de exploración clínica:

- **Test del agua:** es una de las herramientas más utilizadas históricamente para realizar la exploración clínica de la deglución [94]. Aunque hay varias variantes, en la más común, el paciente bebe 90 mL de agua de un vaso sin interrupción [95]. La presencia de tos pre o post deglución, la voz húmeda o una velocidad de ingestión inferior a 10 ml/s se consideran anormales [96]. Es un test que presenta una alta sensibilidad para detectar aspiraciones (94-95%) pero una baja especificidad (26-46%) [94]. No obstante, el paciente tiene

que ingerir interrumpidamente grandes cantidades de líquido, por lo que se le puede poner en riesgo de padecer aspiraciones.

- **Método de Exploración Clínica Volumen-Viscosidad** (MECV-V o V-VST de las siglas del inglés *Volume-Viscosity Swallow Test*): es el método de exploración clínica más usado. El MECV-V es una prueba de esfuerzo diseñada por Clavé et al. para identificar los principales signos y síntomas de alteración de la seguridad y de la eficacia de la deglución [97]. Este método permite establecer la viscosidad ideal para ser administrada de forma segura y eficaz. Secuencialmente, se administran una serie de bolos de diferentes volúmenes y viscosidades, en orden creciente de dificultad. Se administra primero un bolo de viscosidad néctar a un volumen de 5 ml, continuando con la administración de volúmenes de 10 ml y 20 ml, respectivamente. Posteriormente, se sigue con una serie de bolos de viscosidad líquido de los mismos volúmenes, y finalmente con la serie de pudín (Figura 5).

Serie primera	Viscosidad néctar	Volumen (ml): 5-10-20
Serie segunda	Viscosidad líquido	Volumen (ml): 5-10-20
Serie tercera	Viscosidad pudín	Volumen (ml): 5-10-20

Figura 5. Series de bolos, viscosidades y volúmenes utilizados para la realización del MECV-V. Adaptado de Clavé et al. 2011 [103].

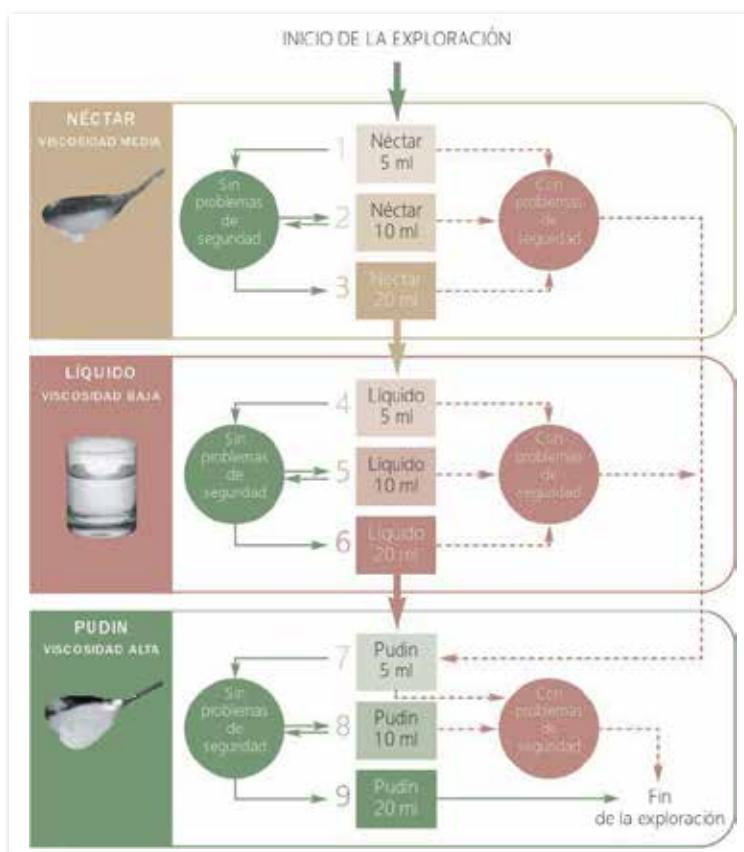


Figura 6. Método de exploración clínica volumen-viscosidad. Adaptado de Clavé et al. 2011 [98].

Si el paciente presenta signos de alteración de la seguridad de la deglución en algún bolo, la serie de interrumpe y se continúa con pudín o finaliza la exploración (Figura 6). El MECV-V ha mostrado una sensibilidad del 94% y una especificidad del 88% para detectar DO. Además, tiene una sensibilidad del 91% para la aspiración y una sensibilidad del 79% para detectar alteración de la eficacia (Tabla 7) [97]. Es un test seguro, rápido y preciso. Además el uso de diferentes viscosidades y volúmenes da más información que el test del agua y protege a los pacientes de padecer aspiraciones.

En esta Tesis doctoral se ha usado el MECV-V como principal medida clínica de disfagia debido a estas cualidades.

Tabla 7. Comparativa de las diferentes propiedades psicométricas del MECV-V según diferentes espesantes utilizados en la prueba. Adaptado de Rofes et al. 2014 [99] y Clavé et al. 2011 [98] por S. Carrión.

Test MECV-V	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Espesante almidón				
Residuo oral	69,2	80,6	39,1	93,5
Residuo faríngeo	86,4	34,6	75	52,9
Deglución fraccionada	88,4	87,5	96,8	63,6
Alteración seguridad	88,2	64,7	90,9	57,9
Aspiraciones	100	28,8	28,8	100
Penetraciones	83,7	64,7	87,2	57,9
Goma Xantana				
DO	94	88	98	70
Alteración eficacia	79	75	93	67
Alteración seguridad	87	81	93	46
Aspiraciones	91	28	21	94

2.3. Técnicas instrumentales

En los pacientes en los que en los test de cribado o de valoración clínica se ha obtenido un resultado positivo, las técnicas instrumentales confirman el diagnóstico y ayudan a indicar la terapia compensadora adecuada. En aquellos pacientes en los que no sea factible la realización de dichas técnicas, por ejemplo, en pacientes institucionalizados, el tratamiento compensador se puede indicar según los resultados del MECV-V [102]. Las técnicas instrumentales incluyen la videofluoroscopia (VFS), la fibroendoscopia de la deglución (FEES), la manometría faringoesofágica de alta resolución y la ultrasonografía.

Videofluoroscopia

La VFS es una técnica radiológica dinámica que consiste en la obtención de una secuencia de imágenes en perfil lateral y/o anteroposterior de la cavidad oral, la faringe, la laringe y el esófago cervical de un paciente mientras traga una serie de bolos de contraste hidrosoluble o de sulfato de bario, que pueden presentarse en diferentes volúmenes o viscosidades. Actualmente, se considera la técnica de referencia para el estudio de la DO. El análisis imagen por imagen de la secuencia videofluoroscópica permite realizar estudios tanto cualitativos (signos de alteración de la fase oral y de la fase faríngea de la deglución) como cuantitativos (cronología de la respuesta motora orofaríngea, cinemática del bolo y movimiento de las estructuras deglutorias como son el hioides y la laringe) de la deglución.

a) Signos videofluoroscópicos de la fase oral

Los principales signos de alteración de la **eficacia durante la fase oral** de la deglución son el residuo orofaríngeo (definido como la presencia de contraste radiológico en la boca o la faringe, incluyendo la vallécula y los senos piriformes) una vez concluida la deglución, que está relacionado fundamentalmente con la disminución de la fuerza de propulsión de la lengua y con el retraso en el movimiento del hioides, la apraxia y la disminución del control y de la propulsión lingual del bolo. Muchos pacientes presentan apraxia deglutoria (dificultad, retraso o imposibilidad de iniciar la fase oral) después de un accidente vascular cerebral (AVC), también presente en pacientes con Alzheimer y aquéllos en los que se observa una disminución de la sensibilidad oral [98]. Las alteraciones del control lingual (imposibilidad de formar el bolo) o de su propulsión van a causar un residuo oral o en la vallécula. El principal signo que informa de **alteración de la seguridad de la fase oral** es la insuficiencia del sello palatogloso (lengua-paladar blan-

do), disfunción muy grave que va a originar la caída del bolo a la hipofaringe antes del disparo de la RMO y mientras la vía respiratoria está todavía abierta provocando una aspiración predeglutoria.

b) Signos videofluoroscópicos de la fase faríngea

Los principales signos videofluoroscópicos de la **eficacia de la deglución durante la fase faríngea** son la presencia de penetraciones en el vestíbulo laríngeo (el contraste entra dentro del vestíbulo laríngeo pero no traspasa las cuerdas vocales), y las aspiraciones traqueobronquiales (el contraste entra en el vestíbulo laríngeo y traspasa las cuerdas vocales), producidos, fundamentalmente, por el retraso en el cierre del VL y el residuo hipofaríngeo. Cuando éste es bilateral, es consecuencia de una contracción faríngea débil y predispone a la aspiración postdeglutoria y alteraciones en la apertura del EES [100]. Los pacientes con AVC pueden presentar un residuo unilateral como consecuencia de una parálisis faríngea unilateral. Los signos videofluoroscópicos de la **seguridad de la fase faríngea** son la lentitud o la incoordinación del patrón motor deglutorio faríngeo y las penetraciones y/o aspiraciones. Las penetraciones se visualizan con la entrada de contraste en el vestíbulo laríngeo sin rebasar las cuerdas vocales y las aspiraciones cuando el contraste atraviesa las cuerdas y pasa al árbol traqueobronquial [99,100].

La posibilidad de digitalización y análisis cuantitativo de las imágenes de la videofluoroscopia permite en la actualidad una medida precisa de la RMO en los pacientes con disfagia.

Nuestro grupo ha observado que la lentitud en el cierre del VL y la lentitud en la apertura del EES son los parámetros más relacionados con la posibilidad de padecer una aspiración [101,102]. Por otro lado, la existencia de residuos orofaríngeos se correlaciona estrechamente con la disminución de la fuerza de propulsión lingual que determina la velocidad y energía cinética del bolo [102].

Cinemática de la RMO: Las mediciones clásicas de la RMO se obtienen durante la deglución de un bolo común (en nuestro caso con 5 mL néctar ya que casi todos los pacientes son capaces de realizarlo) y con la medición de la reconfiguración orofaríngea: el tiempo de cierre o apertura del sello glosopalatino (GPJ), velofaríngeo (VPJ), el cierre del VL y la apertura del EES. La apertura del GPJ se considera tiempo = 0 (**Figura 7**) [103].

Además, mediante VFS también se pueden llevar a cabo las siguientes mediciones:

Velocidad media del bolo y velocidad final: la velocidad media se calcula como el tiempo que pasa desde que la parte inferior del bolo atraviesa el GPJ hasta que llega al EES dividido entre la distancia que los separa. La velocidad final del bolo (cuando llega al EES) se calcula usando la fórmula: $v = v_0 + at$; (v_0 : velocidad inicial = 0; * a : aceleración del bolo en EES; t : tiempo que tarda el bolo en llegar a EES) [40].

Fuerza de propulsión de la lengua: se calcula mediante la segunda ley de Newton con la siguiente fórmula: $F = ma$ (m : masa del bolo; * a : aceleración del bolo en el EES) y se expresa en mN.

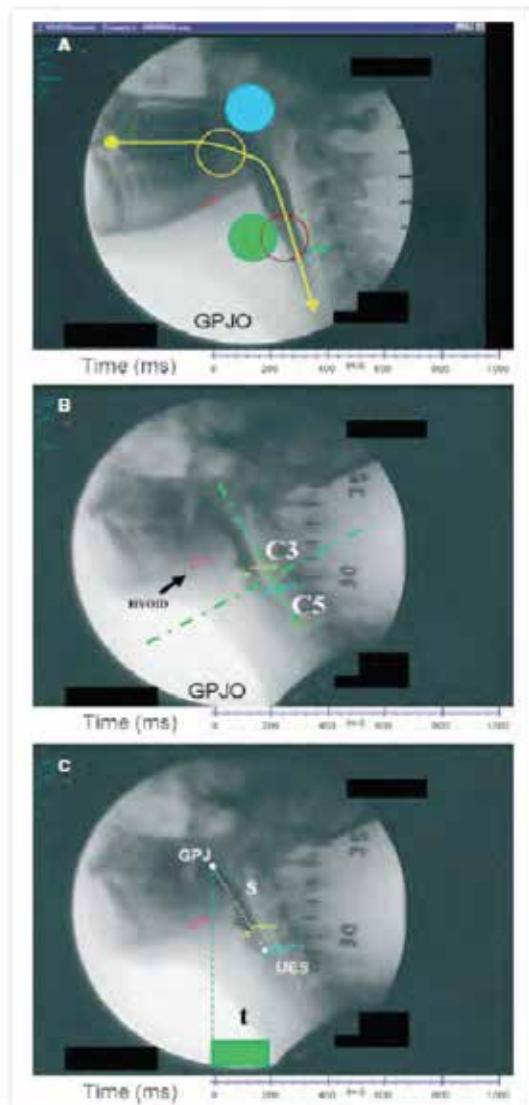
* La aceleración se calcula mediante la ecuación del movimiento rectilíneo uniformemente acelerado: $s = s_0 + v_0(t - t_0) + \frac{1}{2}a(t - t_0)^2$; (s : distancia entre el GPJ y EES; t : tiempo que tarda el bolo en recorrer s ; s_0 , t_0 y v_0 son valores iniciales que toman el valor de 0) [40].

Severidad de la deglución mediante VFS. Mediante VFS es posible clasificar las alteraciones de la seguridad de la deglución según su severidad. Para ello se utiliza la escala de Penetración-Aspiración (PAS) descrita por Rosenbeck et al. [103] (**Tabla 8**), que tiene en cuenta tanto el nivel de penetración de contraste en la vía respiratoria como la respuesta del paciente. La escala mide el grado de penetraciones y aspiraciones y las clasifica en ocho niveles, dependiendo de si el material contacta con las cuerdas vocales o pasa a través de ellas sin esfuerzo para expulsarlo [103]. Esta clasificación se ha usado de forma continua durante esta tesis doctoral para clasificar la severidad de la DO de nuestros pacientes. Su puntuación va de 1 a 8, consi-

derándose 1 como deglución normal, de 2-5 presencia de penetraciones y de 6-8 de aspiraciones [103]. En resumen, valores con una puntuación de 1-2 se consideran degluciones seguras (las penetraciones de nivel 2 son muy leves y pueden observarse en voluntarios sanos) y de 3-8 degluciones no seguras. Además, la VFS puede determinar si la penetración ocurre antes, durante o tras la deglución [14]. Las aspiraciones que ocurren antes de la deglución están asociadas a un fallo del GPJ, mientras que las que aparecen durante la deglución son causadas por un retraso en el desencadenamiento de la fase faríngea de la deglución (elección laríngea, descenso de la epiglotis y cierre de las cuerdas vocales).

Tabla 8. Escala de penetración-aspiración. Adaptado de Rosenbek et al. [103] por O. Ortega.

Penetraciones	Aspiraciones		Deglución Segura
			Deglución no segura
1-El material no entra a la vía respiratoria.			
2-El material entra en la vía respiratoria, permanece por encima de las cuerdas vocales y es expulsado de la vía respiratoria.			
3-El material entra en la vía respiratoria, permanece por encima de las cuerdas vocales y no es expulsado de la vía respiratoria (residuo).			
4-El material entra en la vía respiratoria, contacta con las cuerdas vocales y es expulsado de la vía respiratoria.			
5-El material entra en la vía respiratoria, contacta con las cuerdas vocales y no es expulsado de la vía respiratoria (residuo).			
6-El material entra en la vía respiratoria, traspasa las cuerdas vocales y es expulsado a la laringe o fuera de la vía respiratoria.			
7-El material entra en la vía respiratoria, traspasa las cuerdas vocales y no es expulsado de la tráquea a pesar del esfuerzo.			
8-El material entra en la vía respiratoria, traspasa las cuerdas vocales y no se realiza ningún esfuerzo para expulsarlo (aspiración silente).			



Así, la VFS permite valorar la seguridad y la eficacia de la deglución para poder tipificar el tipo de alteraciones de la deglución presentes, poder indicar tratamiento/s y/o evaluar su resultado clínico.

Figura 7. Respuesta motora orofaringea. A) Tiempo de apertura y cierre de la unión glosopalatina (GPJ), de la unión velofaríngea (VPJ), del vestíbulo laríngeo (LV) y del esfínter esofágico superior (EES), realizando las medidas respecto a la apertura de la GPJ como tiempo 0. B) La extensión y tiempo del movimiento del hioídes se hace referenciando la esquina anterior-inferior de C3 como el origen de la XY del sistema de coordenadas, y el eje vertical se define por la línea que une las esquinas antero-inferior de C3 y C5. C) La cinemática del bolo, con la determinación de la velocidad del bolo (media y máxima) y la energía cinética antes de entrar en el EES. Adaptado de Rofes L et al. [40].

Fibroendoscopia de la deglución (FEES)

La FEES (del inglés *Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing*) es una técnica en la que se usa un fibroscopio flexible conectado a una fuente de luz y un aparato de vídeo que permite grabar la secuencia de imágenes de la deglución. Es bien tolerada, fácilmente repetible y se puede realizar en la cabecera del paciente. Al igual que con la VFS, pueden utilizarse diferentes consistencias y volúmenes del bolo, que se administran teñidos con colorante alimentario para evaluar la deglución. Mediante esta técnica se pueden visualizar la faringe y la laringe, durante y después de la deglución, apreciándose el residuo en el seno piriforme y en las valléculas, así como las penetraciones de los líquidos o del bolo. Tiene el inconveniente de que no es posible evaluar la fase oral y que, durante la deglución, existe una 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, en parte, la visualización directa de penetraciones y aspiraciones durante la deglución [100,104-106]. Ambas técnicas pueden grabarse y después visualizarse para mejorar la interpretación y las habilidades de los profesionales que las realizan.

3. Complicaciones clínicas de la disfagia

La DO es un factor de mal pronóstico para los pacientes que la padecen. Los pacientes ingresados con disfagia presentan hospitalizaciones más largas y un mayor número de complicaciones severas, las cuales tienen un gran impacto en la salud de los pacientes, en su estado nutricional, su capacidad funcional y su calidad de vida. Las complicaciones clínicas de la disfagia pueden agruparse en dos grupos según la alteración que se observa: (i) alteración de la eficacia de la deglución o ingestión ineficiente de líquidos o nutrientes, que produce malnutrición o deshidratación; y (ii) alteración de la seguridad de la deglución que da lugar a penetraciones y aspiraciones, las cuales pueden causar infecciones respiratorias, reingresos y neumonía por aspiración. Todas estas complicaciones conducen a la fragilidad e institucionalidad de los pacientes, además de aumentar la morbilidad [14,39,40].

3.1. Complicaciones asociadas a alteraciones de la eficacia de la deglución

Las alteraciones de la eficacia, caracterizadas por la incapacidad de transportar la totalidad del bolo alimentario y la presencia de residuo orofaríngeo, son debidas a una baja fuerza de propulsión de la lengua y a la sarcopenia. Quienes las padecen no pueden ingerir eficazmente los nutrientes y líquidos necesarios para tener un estado hídrico y nutricional óptimo, por lo que pueden producir malnutrición:

3.1.1. Malnutrición

La malnutrición (MN) en pacientes con DO generalmente se asocia con alteración de la ingesta oral y de la fuerza de propulsión del bolo [40] debido a la debilidad de la musculatura del cuello y de la lengua y a la disminución del grosor de la lengua, en el contexto de la sarcopenia y la fragilidad [107]. La malnutrición contribuye a un peor pronóstico de la enfermedad, ya que empeora el sistema inmune y la función muscular, y retrasa la posible recuperación de la DO. Por estos motivos, es importante monitorizar el estado nutricional de los pacientes con DO para evitar complicaciones adicionales [108]. Además, una Resolución del Consejo de Europa sobre alimentación y nutrición en los hospitales ha reconocido que la malnutrición en los pacientes hospitalizados también conduce a hospitalizaciones prolongadas, disminución en la calidad de vida y costos innecesarios de atención sanitaria, e identifica la DO como un importante factor contribuyente a la malnutrición [109]. En consecuencia, es necesario evaluar el estado nutricional de los

pacientes con DO e identificar a los pacientes malnutridos o que estén en riesgo de malnutrición para poder realizar las intervenciones pertinentes. La evaluación del estado nutricional y la intervención temprana mejoran el pronóstico de los pacientes. Existen diferentes herramientas para realizar la evaluación y el cribado nutricional en las diferentes poblaciones. El test *Mini Nutritional Assessment* (MNA®) [110] es una herramienta válida para evaluar el estado nutricional [111]. Está integrado por 18 ítems que comprenden la evaluación antropométrica (peso, talla y pérdida de peso), evaluación general (estilo de vida, medicamentos y movilidad), evaluación de la dieta (número de comidas, alimentos e ingesta de líquidos), autonomía a la hora de comer y autopercepción de la salud y el estado nutricional. La versión corta del MNA® (MNA® Short-Form, MNA®-SF) [110] (**Anexo 1**) está formada por las primeras 6 preguntas del test, conserva la precisión y validez de la versión larga y puede ser completada en menos de 5 minutos. Otras herramientas de cribado nutricional recomendadas por la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) son el *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) para los adultos de la comunidad y el *Nutritional Risk Screening* (NRS)-2002 para los pacientes hospitalizados [112].

3.2. Complicaciones asociadas a alteraciones de la seguridad de la deglución

3.2.1. Neumonía por aspiración

La neumonía por aspiración (NA) se define como una infección pulmonar con evidencia radiológica de condensación en los pacientes con trastornos de la deglución. La NA se produce cuando el líquido, saliva o alimentos que contienen microorganismos patógenos respiratorios de la orofaringe son aspirados a la vía aérea [90], ocurriendo muy a menudo en pacientes con DO. La aspiración de pequeñas cantidades de secreciones orofaríngeas durante el sueño es un hallazgo común en adultos sanos, que, generalmente, no acaba conduciendo a complicaciones debido a la baja carga de bacterias patógenas en las secreciones faríngeas normales, junto con un transporte ciliar activo y un sistema inmune humorar y celular normales (gracias, en parte, a un buen estado nutricional). Sin embargo, cuando se aspiran volúmenes importantes durante la deglución en un paciente con un estado inmunológico alterado y alta carga microbiana patógena en la orofaringe, puede desarrollarse la NA [90]. La NA puede ocurrir hasta en el 50% de las aspiraciones de las personas mayores con una mortalidad asociada del 50% [71].

Un estudio realizado en pacientes ancianos independientes que vivían en la comunidad mostró que la incidencia anual de infecciones del tracto respiratorio inferior fue mayor en los pacientes que presentaban DO en comparación con pacientes que no la presentaban (40.0 versus 21.8%; p= 0.030; OR = 2.39) [113]. Teramoto S et al. mostraron que el número de ingresos causados por NA entre todos los ingresos por neumonía, aumentaba gradualmente con la edad, siendo de 0% en los pacientes de 50 años o más jóvenes y hasta del 90% en los de 90 años o mayores [114]. Otro estudio encontró que alrededor de un 10% de los ancianos independientes que viven en la comunidad e ingresan por neumonía son diagnosticados de NA, y la prevalencia aumenta en un 30% si están institucionalizados [115]. Más del 20% de los pacientes que han sufrido un ictus sufren una NA en los primeros días tras el mismo y es la primera causa de muerte en el primer año tras el alta [116]. En un estudio que incluía pacientes mayores de 70 años hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad los autores encontraron que la prevalencia de DO (valorada mediante el test clínico del agua realizado durante el ingreso) era superior al 50% en el grupo de pacientes mayores de 84 años respecto al grupo de ancianos de 70 a 84 años, y al año de seguimiento, la mortalidad también era superior en este grupo (55.4% vs. 26.7%, p= 0.001) [70]. En el caso de los pacientes con demencia, en un estudio en el que se incluyeron pacientes con demencia en fase severa, en estadios 6 y 7 de la *Global Deterioration Scale* (GDS), la mortalidad a los 6 meses tras haber sufrido una neumonía fue del 53% [117].

La fisiopatología de la NA se explica fundamentalmente por tres factores de riesgo: (i) la DO con alteración de la eficacia y de la seguridad de la deglución; (ii) la vulnerabilidad con MN, fragilidad, comorbilidad, funcionalidad reducida y alteraciones de la inmunidad; y (iii) la deficiente salud e higiene oral, lo que contribuye a la colonización bacteriana por posibles patógenos respiratorios [118]. Una revisión describe la NA como una complicación frecuente de la DO, siendo los principales factores de riesgo la edad, mala higiene dental (placa dental colonizada), MN, tabaquismo, uso de algunos antibióticos, inhaladores (para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), deshidratación y disminución de la inmunidad [4].

La fisiopatología de las complicaciones respiratorias y nutricionales de la DO en los ancianos está resumida en la **Figura 5**.

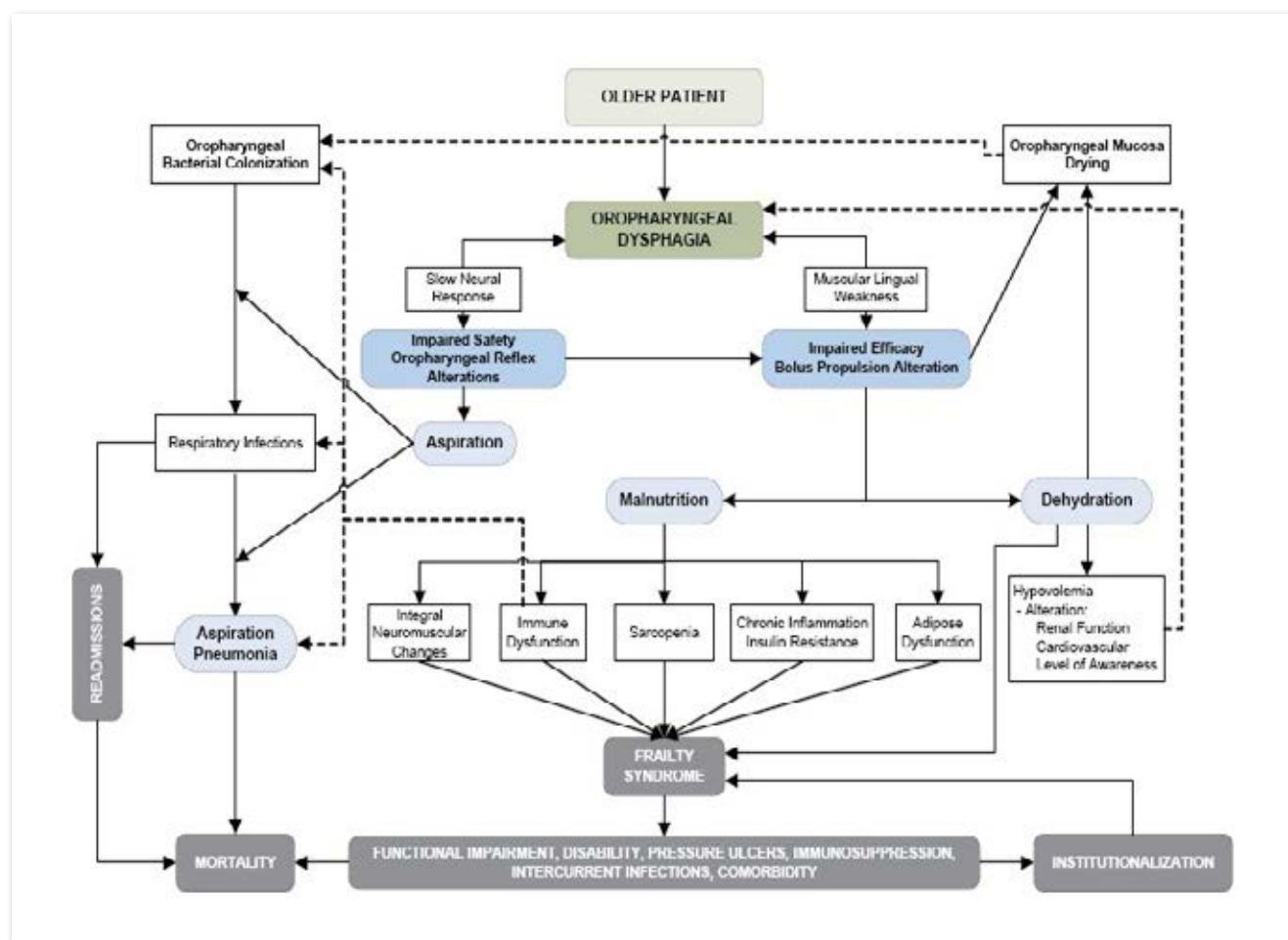


Figura 8. Fisiopatología de las complicaciones respiratorias y nutricionales asociadas con la DO en los pacientes ancianos. De Ortega O et al. [39].

3.2.2. Reingresos e institucionalización

La DO es un factor de riesgo muy frecuente, independiente e importante de reingreso hospitalario por neumonía en personas mayores. Un estudio encontró una tasa de reingreso hospitalario por neumonía de 3.67 reingresos por cada 100 persona-año en individuos sin DO y 6.72 en aquellos con DO [58]. Además, la DO conduce a la fragilidad, lo que se asocia con mayores tasas de institucionalización, hospitalización y muerte [46]. En otro estudio, los autores encontraron que la tasa de institucionalización al alta en pacientes con DO que ingresaron en una UGA fue mayor que aquellos que no padecían signos de DO (52.4% vs 28.5%, p <0.001) [119].

3.2.3. Mortalidad

La DO está asociada a mortalidad de manera independiente a la causa que la produce debido a las complicaciones de la misma (neumonía por aspiración, desnutrición y deshidratación) y en cualquier entorno (domicilio, hospital y residencias) [70,71,118,120,121]. Como se ha comentado anteriormente, en el caso de la demencia e independientemente de la fase de la enfermedad, la neumonía por aspiración asociada a la DO es la causa fundamental de muerte en estos pacientes [73,74,116,117].

4. Tratamiento

El tratamiento de la DO tiene dos objetivos principales: (i) prevenir las complicaciones como consecuencia de la disfunción deglutoria presente (desnutrición, deshidratación y neumonía aspirativa); y (ii) revertir la disfunción deglutoria, siempre que sea posible. Así, el tratamiento es generalmente compensatorio, rehabilitador, o una combinación de ambos [122]. Las intervenciones compensatorias evitan o reducen los efectos de una respuesta deglutoria orofaríngea alterada y las rehabilitadoras mejoran estas alteraciones a nivel biomecánico. Por otra parte, existen tratamientos que estimulan la recuperación de la función deglutoria como estrategias de neuroestimulación o estimulación química, pero en general se encuentran en fase de investigación.

4.1. Tratamiento actual

Actualmente existen diferentes tipos de intervenciones que se agrupan en: modificaciones del bolo (adaptación de los líquidos y adaptación de los sólidos), posturas y maniobras durante la deglución, praxias neuromusculares y otras intervenciones (higiene oral, suplementación nutricional y rehabilitación de la deglución). No hay una estrategia específica que se adapte a todos los pacientes pero algunas de ellas son recomendables para todos: comer despacio y disponer de suficiente tiempo para lograr un bolo adecuado para poder manejarlo, no comer ni beber si se tiene prisa o se está cansado, repartir la alimentación en 5 o 6 comidas diarias con el paciente en estado de alerta, postura correcta durante la comida (espalda recta y cabeza ligeramente inclinada hacia delante), colocar los alimentos en la parte más fuerte de la boca si hay debilidad unilateral, comida supervisada pero fomentando la autoalimentación en un ambiente tranquilo y relajado, y evitar alimentos de doble textura y de riesgo (alimentos que mezclen líquidos y sólidos, que se puedan fundir o se enganchen y que se deshagan o se fragmenten con facilidad), entre otros [38]. Además de estas recomendaciones generales, los tratamientos convencionales son mayoritariamente compensatorios:

1. **Adaptación de los líquidos:** Tanto la modificación de la textura de la dieta como el incremento de la viscosidad de los líquidos tienen el propósito de hacer que la deglución sea más lenta y por lo tanto, más segura, ya que la adaptación de la viscosidad del bolo permite un mayor control y protección de la vía respiratoria [70,123], con la consiguiente reducción en la incidencia de penetraciones en el VL y aspiraciones traqueobronquiales [40,49,124,125]. Hay diversos ensayos clínicos aleatorizados realizados con esta opción terapéutica (nivel de evidencia A) [126]. Se ha observado que el incremento de la viscosidad, tanto con espesantes basados en almidón modificado como en goma xantana, incrementan de forma importante la seguridad de la deglución mediante un mecanismo compensatorio. Sin embargo, en paralelo a su efecto terapéutico, el aumento de la viscosidad del bolo con espesantes basados en almidón aumenta el residuo orofaríngeo post-deglutorio, especialmente en pacientes con propulsión del bolo deficiente como los pacientes ancianos y los pacientes con enfer-

medades neurodegenerativas, lo que podría aumentar el riesgo de aspiraciones postdeglutorias. Otra desventaja de los líquidos espesados a base de almidón es que, en general, no son bien aceptados por los pacientes y el grado de cumplimiento es bajo [127]. En la práctica clínica, la viscosidad que se obtiene depende de varios factores, como el tipo de producto utilizado (almidón modificado o goma xantana), la cantidad de espesante añadido y las características iniciales del líquido a espesar (pH, temperatura, contenido en grasa y azúcar) [128]. Este tratamiento es viscosidad-dependiente, es decir, a mayor viscosidad, mayor porcentaje de degluciones seguras en pacientes ancianos con DO [49]. Una revisión de Penman JP y Thomson M [129] propone diferentes niveles de adaptación de los líquidos y de modificación de la textura en puré líquido/diluido (de consistencia homogénea), puré más espeso/suave (de consistencia homogénea pero más espeso), picado fino (con tamaño de partícula de 0.5x0.5 cm) y modificada normal (evitando alimentos que supongan riesgo de asfixia y con tamaño de partícula de 1.5x1.5cm).

2. **Adaptación de los sólidos:** Las adaptaciones de la dieta deben personalizarse a la capacidad deglutoria del paciente y deben reevaluarse y readjustarse regularmente. La *British Dietetic Association* (BDA) y el *Royal College of Speech and Language Therapists* clasifican las modificaciones de la textura de los sólidos en cuatro categorías: textura B, C, D y E [130].



La textura B se refiere a una dieta puré fino, que no puede comerse con tenedor porque no mantiene la consistencia, la textura C corresponde a textura de puré espeso o denso que sí mantiene la consistencia y que, por lo tanto, puede ser comida con tenedor, la textura D es una dieta picada fina, no triturada, contiene alimentos suaves, tiernos y húmedos que requieren cierta masticación y que pueden acompañarse con una salsa cremosa densa, y la textura E corresponde a una dieta blanda, con alimentos enteros que requieren masticación pero que puede aplastarse con un tenedor e ir acompañada con una salsa cremosa menos espesa. Por otro lado, la *American Dietetic Association* publicó en 2002 la *National Dysphagia Diet* en la que se consideran cuatro posibles tipos de dieta: el nivel 1 corresponde a dieta puré; el nivel 2 consiste en una dieta de fácil masticación con alimentos blandos, troceados, húmedos y de fácil formación del bolo; el nivel 3 en una dieta que permite la administración de alimentos en condiciones normales exceptuando aquellos alimentos más duros, pegajosos o crujientes; y el nivel 4 corresponde a una dieta normal [131].

3. **Posturas y maniobras:** Las estrategias posturales permiten modificar la dirección del bolo evitando o reduciendo las aspiraciones y el residuo orofaríngeo. La flexión anterior del cuello permite proteger la vía respiratoria mientras que la flexión posterior facilita el drenaje gravitatorio faríngeo y mejora la velocidad del tránsito oral. La rotación de la cabeza hacia el lado faríngeo paralizado

dirige el bolo hacia el lado sano, aumenta la eficacia del tránsito faríngeo y facilita la apertura del EES [132,133]. Las maniobras deglutorias son estrategias específicas con el objetivo de compensar biomecánicamente alteraciones fisiológicas durante la deglución con el objetivo de proteger la vía aérea, facilitar el cierre laríngeo y 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: la deglución supraglótica, la deglución supersupraglótica, la deglución forzada, la maniobra de Mendelsohn y la maniobra de Masako (**Tabla 9**) [134]. El nivel de evidencia del uso de esta estrategia de tratamiento es B (la mayoría de estudios realizados con esta opción terapéutica son ensayos clínicos no aleatorizados) [126], con estudios limitados, contradictorios y con muestras poblacionales pequeñas [135,136].

Tabla 9. Maniobras deglutorias. Adaptado de Clavé P, et al. 2011 [134] i Speyer R, et al. 2010 [126].

Maniobras deglutorias	Ejecución	Objetivo	Utilidad
Deglución supraglótica	Realizar una apnea voluntaria en el momento de la deglución y toser después de tragar para eliminar residuos acumulados en la glotis o faringe	Cerrar los pliegues vocales antes y durante la deglución para proteger la vía respiratoria de la aspiración y toser inmediatamente después para eliminar cualquier residuo.	En pacientes que presentan penetración o aspiración durante la fase faríngea o que presentan un enlentecimiento del movimiento faríngeo
Deglución supersupraglótica	Similar a la anterior pero añadiendo una deglución de esfuerzo.		
Deglución de esfuerzo	Deglutir contrayendo la musculatura faríngea y cervical.	Aumentar el movimiento posterior de la base de la lengua durante la deglución para mejorar la propulsión del bolo	En pacientes con baja propulsión en bolo.
Doble deglución	Realizar una doble deglución.		
Maniobra de Mendelsohn	Elegir de manera consciente la laringe, aumentando la amplitud del ascenso laríngeo. En la posición de ascenso el paciente debe tragar y mantener unos segundos la posición de máximo ascenso después de haber tragado.	Mejorar la apertura del EES.	Retrasa en el cierre del EES, mejora el vaciado faríngeo y evita la aspiración post-deglución.

4. **Praxias neuromusculares:** las praxias neuromusculares consisten en repeticiones de ejercicios con el objetivo de entrenar músculos específicos o grupos de músculos orofaciales y de cuello para facilitar la fisiología de la deglución, mejorando la movilidad, el tono muscular, la sensibilidad y la motricidad de los órganos implicados en la deglución [14,137,138]. La más conocida es la maniobra de Shaker que permite potenciar la musculatura hioidea, incrementar la apertura anteroposterior del UES y disminuir el residuo y las aspiraciones post-deglutorias [139]. El nivel de evidencia de estos tratamientos es A [126].
5. **Higiene oral y suplementación nutricional:** la higiene oral está relacionada con la colonización por patógenos respiratorios y el desarrollo de infecciones respiratorias y neumonía aspirativa [140], con lo que, una parte importante de la evaluación de los pacientes con disfagia debe ser la higiene oral y el estado nutricional. Según una revisión sistemática, la higiene oral, consistente en cepillarse los dientes después de cada comida, limpiar la prótesis dental una vez al día y acudir periódicamente a un profesional de la salud oral, puede tener un efecto preventivo en el des-

rrollo de neumonía [141] e infecciones respiratorias, puede reducir el riesgo de mortalidad por neumonía en uno de cada diez casos [142] y tener un efecto preventivo sobre la neumonía fatal en los pacientes mayores dependientes [143]. Además, en aquellos casos en los que la vía oral no sea segura o no permita cubrir los requerimientos nutricionales necesarios pero se mantenga la capacidad funcional intestinal, se considerará la alimentación enteral mediante la colocación de sondas nasoentéricas o de enterostomías [144]. El sondaje intragástrico transnasal con sondas nasogástricas (SNG) es de elección para administrar los nutrientes directamente en el estómago durante períodos de tiempo inferiores a 6 semanas; en cambio, 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). Ambas estrategias de nutrición permiten la administración de fórmulas de nutrición enteral adaptadas a los requerimientos del paciente [144].

6. **Rehabilitación:** La rehabilitación de la deglución consiste en ejercicios que entrenan músculos específicos o grupos musculares con el objetivo de mejorar la función muscular de la lengua y labios y lograr la adecuada formación del bolo y su homogeneidad en la cavidad oral antes de la deglución [107]. En general, las intervenciones basadas en ejercicios deglutorios han demostrado mejorar la deglución funcional y la alteración deglutoria, así como reducir o evitar comorbilidades relacionadas con la disfagia [142]. Un estudio demostró que los ejercicios linguales progresivos (durante 8 semanas) mejoraron la presión isométrica y el volumen de la lengua, lo que sugiere que este enfoque ayudaría a prevenir la DO asociada a la sarcopenia, común en el paciente frágil [107]. La evidencia científica de este tipo de ejercicios se corresponde con el nivel B [126].

4.2. Nuevas estrategias terapéuticas

Actualmente, existen nuevos tratamientos basados en la neuro-estimulación y la neuro-rehabilitación con el objetivo de mejorar la fisiología de la deglución mediante la recuperación de la función deglutoria en vez de compensar las alteraciones de la deglución [38,42]. Su finalidad es estimular la plasticidad cortical y restaurar la fisiología deglutoria deteriorada. Se pueden clasificar en las que promueven la neuroplasticidad mediante el aumento del estímulo sensorial orofaríngeo por medios físicos, eléctricos, farmacológicos o químicos (estrategias de estimulación sensorial periféricas) y las que estimulan directamente la corteza motora faríngea y las vías corticobulbares (estrategias de estimulación centrales).

4.2.1. Estrategias de estimulación periféricas

4.2.1.1. Estimulación química: diversos derivados naturales usados como estimulantes sensoriales de la deglución han sido probados con notables efectos sobre la RMO. Estos compuestos ejercen su acción mayoritariamente a través de la familia de receptores-canales transmembrana, los TRP *Channels*, comentados en el apartado 1.1.2 de **Control neural de la deglución** [26,145]. Estos receptores se expresan en las neuronas sensoriales primarias de la orofaringe [26] y actúan aumentando el estímulo sensorial a los núcleos centrales de la deglución del tronco cerebral y a la corteza cerebral, lo que, potencialmente, podría promover la reorganización neuronal y facilitar la activación de la respuesta deglutoria. Varios estudios de suplementación del bolo con agonistas de los receptores TRPV1 (capsaicina y piperina) han mejorado la RMO reduciendo las penetraciones y aspiraciones traqueobronquiales [27,146-149]. La administración aguda de capsaicina (10^{-8} - 10^{-6} M) reduce la latencia deglutoria (tiempo que transcurre desde la instilación de 1 mL de agua destilada en la faringe hasta el inicio de la deglución) [145], y la administración diaria de capsaicina durante un mes (10^{-6} M) también acorta la latencia deglutoria en pacientes ancianos con disfa-

gia, sobre todo en las personas mayores con alto riesgo de aspiración [146]. Por otra parte, 30 días de estimulación olfativa con aceite de pimienta negra también demostraron acortar la latencia deglutoria en un grupo de pacientes con disfagia después de un ictus [147]. Otros estímulos químicos usados en pacientes con DO son los líquidos carbonatados [150] y el mentol [151], así como combinaciones de diferentes estímulos [152]. Otros estimulantes de los receptores TRPV1 como el calor o el ácido también han demostrado mejorar la deglución [29,31,32,153,154]. El ácido se ha asociado a una reducción en el tiempo de tránsito oral, el tiempo de retraso faríngeo, a la mejora de la eficacia de la deglución y la reducción de la prevalencia de aspiraciones y penetraciones [153].

4.2.1.2. Estimulación eléctrica: la estimulación eléctrica estimula eléctricamente los nervios y/o músculos deglutorios a través de electrodos colocados en el cuello del paciente para mejorar la RMO. Se divide en: (i) estimulación eléctrica transcutánea o neuromuscular (NMES), que se aplica mediante electrodos de superficie situados en posiciones específicas en el cuello de los pacientes; y (ii) estimulación eléctrica intrafaríngea de electrodos de superficie, que se aplica usando una sonda introducida en la faringe [155,156].

Los principales nervios que se estimulan en la NMES son el nervio laríngeo superior, la rama faríngea del nervio glosofaríngeo y dos ramas del nervio vago, y la rama faríngea y la rama maxilar del nervio trigémino. En general, se aplican pulsos eléctricos bifásicos de $300\ \mu\text{s}$ con una frecuencia de 80 Hz y una amplitud de entre 2,5 y 25 mA dependiendo de la tolerancia del paciente [157]. La NMES requiere que esté preservada la inervación de la musculatura y facilita la contracción muscular. Estudios con animales y humanos han mostrado que mediante la estimulación de áreas sensoriales inervadas por el nervio glosofaríngeo (IX) y el vago (X) se produce una mejora en la respuesta deglutoria [158,159]. Existen dos estrategias principales de estimulación eléctrica: la motora, mediante estímulos eléctricos que facilitan la contracción muscular; y la estimulación eléctrica sensorial, es decir, mediante estímulos eléctricos de baja intensidad sin llegar a producir la contracción muscular [157]. En pacientes con DO originada por un ictus, el tratamiento con NMES, tanto a intensidad sensorial como motora, incrementó la prevalencia de degluciones seguras y redujo el tiempo de cierre del VL [160]. La terapia se ha relacionado con un mejor pronóstico clínico, con una mejora del estado nutricional y reducción de la estancia hospitalaria durante el episodio agudo [161].

4.2.2 Estrategias de estimulación centrales

El objetivo de las técnicas de estimulación central es inducir la neuroplasticidad cortical mediante estimulación directa de la corteza cerebral. Las principales técnicas de estimulación central no invasivas son la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) y la estimulación transcraneal directa (tDCS). Ambas han mostrado resultados positivos en los primeros estudios realizados en pacientes con DO post ictus en cuanto a la mejora de la RMO [161-165].

4.2.2.1 Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS): La rTMS es una técnica no invasiva que realiza la estimulación eléctrica de la corteza cerebral a través de una bobina para generar un campo magnético. Ha demostrado buenos resultados en pacientes con DO tras un ictus, mejorando la seguridad de la deglución y el tiempo de elevación de la laringe [163].

4.2.2.2. Estimulación transcraneal directa (tDCS): La tDCS es una terapia segura y bien tolerada que utiliza corriente eléctrica (normalmente 1-2 mA) que pasa a través del cerebro. Una combinación de varias variables (intensidad de la corriente, duración de los estímulos, y la colocación de electrodos) determinarán los efectos de la terapia [164,165].

5. Sustancia P

5.1. Introducción a la sustancia P

La sustancia P (SP) es un neuropéptido con actividad neurotransmisora que realiza sus funciones mediante la unión con el receptor neuroquinina (NK) 1, del que es su ligando principal [166]. Fue descubierta en el año 1931, y los trabajos más importantes en cuanto a su distribución y efectos farmacológicos se realizaron durante los siguientes 30 años [167]. La SP actúa como neurotransmisor, neuromodulador (al regular la actividad de otros neurotransmisores) y hormona, ya que ejerce su actividad a distancia respecto a los lugares de dónde es liberada. Además, está implicada en la regulación, tanto del reflejo de la deglución como de la tos. Se expresa y se encuentra contenida en las fibras C no mielinizadas de los extenso plexos nerviosos del epitelio de la faringe, la laringe y la tráquea, como son los nervios glosofaríngeo y laríngeo superior; nervios esenciales en el proceso deglutorio [168,169]. Numerosos autores han descrito la existencia de SP en la mayoría de las partes del SNC y sistema nervioso periférico (SNP) de todos los mamíferos estudiados. Si bien su distribución es muy variable entre diferentes áreas anatómicas, se localiza principalmente en los núcleos caudado y putamen, los núcleos amigdalares del hipocampo, cápsula interna y septum [170,171]. En el resto del organismo, la SP está también ampliamente distribuida, localizándose en los vasos sanguíneos o terminaciones nerviosas de la mayoría de órganos y tejidos: piel, folículos pilosos, glándulas sudoríparas, aparato respiratorio, genitourinario y cardiovascular, en los plexos mientérico y submucoso del sistema digestivo e incluso en la pulpa dentaria [172-174]. También se ha aislado en prácticamente la totalidad de fluidos del organismo: sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina [175], saliva [176], líquido peritoneal [177], y leche materna [178], lo que facilita su determinación. La SP es fácilmente soluble en agua y alcohol pero insoluble en éter y cloroformo y se destruye rápidamente en un ambiente alcalino [179-181]. En una electroforesis en papel, viaja al cátodo a pH <10 y su punto isoeléctrico se encuentra cerca de 9 [182]. La actividad biológica de la SP es destruida por tripsina y pepsina pero es resistente a carboxipeptidasas [183]. La actividad de destrucción de la SP producida por la quimotripsina es aproximadamente 200 veces mayor que la de tripsina [183]. Dado que no se encuentran diferencias fisicoquímicas o biológicas entre la SP presente en el cerebro y en el intestino, se considera la misma [184].

5.2. Papel fisiológico de la sustancia P

Debido a la generalizada distribución de la SP por el organismo, pronto se estudió su supuesto papel fisiológico y sus acciones farmacológicas. No obstante, las preparaciones de SP utilizadas cuando se descubrió no eran suficientemente puras y, por tanto, algunos de los efectos observados podrían ser debido a otros factores además de la SP [185]. Destaca el papel de la SP en el SNC, donde se encuentran concentraciones de SP mucho más altas en el dorsal en comparación con las raíces ventrales de la médula espinal [186], por lo que se ha sugerido que la SP puede servir como un transmisor de la neurona sensorial primaria y actuar como modulador de la actividad neuronal [186]. En el hipotálamo, la SP estimula la liberación de la hormona del crecimiento cuando se administra tanto por vía intraventricular [187] como por vía intravenosa [188], pero no tiene efecto en la liberación de la hormona del crecimiento de las células de la glándula pituitaria *in vitro* [189]. También la prolactina se libera por vía intraventricular después de la administración de SP [190], mientras que la secreción de gonadotropina se encuentra inhibida [191]. Estos hallazgos sugieren que la SP está involucrada en el control de la secreción hormonal. Varios estudios han demostrado que la SP se libera en la *sustancia nigra* en situación de aumento de la concentración de potasio [192] y que el Ácido

Gamma-aminobutírico (GABA), el ácido L-glutámico y la nicotina inhiben la liberación de SP inducida por potasio [193]. La complejidad de las acciones de la SP en la sustancia nigra es probablemente consecuencia de su interacción con los neurotransmisores clásicos. La aparición de SP en el SNC humano ha sido estudiada en detalle por inmunohistoquímica [193] y por radioinmunoanálisis (RIA) [194]. En pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia senil, enfermedades caracterizadas por cambios a lo largo de la neocorteza, varias áreas corticales muestran una inmunorreactividad de SP significativamente menor que la observada en sujetos sanos [195].

En la periferia, la SP se localiza principalmente en dos sistemas: en las neuronas sensoriales primarias y en las neuronas intrínsecas del tracto gastrointestinal (GI). La observación de grandes cantidades de SP en la pared intestinal y sus poderosos efectos espasmogénicos han llevado a pensar que la SP puede desempeñar un papel en el control de motilidad intestinal [81]. Además, la SP, administrada en inyecciones en la cámara anterior del ojo, produce miosis [196] por un efecto directo sobre el músculo del esfínter pupilar. Dosis altas de SP, sin embargo, provocan un aumento de la presión ocular y pérdida de proteínas de los vasos sanguíneos [196]. En el esófago, la SP se encuentra en concentraciones de 10 veces superiores en la parte inferior en comparación con la parte superior [197]. Las fibras nerviosas del plexo mientérico y submucoso del esófago contienen también sustancia P [197]. En el estómago, la concentración más elevada de SP se encuentra en el plexo mientérico ganglionar, y la capa muscular longitudinal tiene un alta densidad en comparación con otras partes del tracto GI. En el intestino delgado, la SP se encuentra, sobre todo, en la capa muscular circular, siendo mucho menos frecuente su localización en la capa muscular longitudinal [198]. En el intestino grueso, la densidad más alta de SP se encuentra en el plexo mientérico y en la capa muscular circular [198]. La SP tiene un poderoso efecto estimulante en la mayoría de los capas musculares del tracto GI: en concentraciones de 10^{-8} a 10^{-7} M, la SP aumenta la tensión basal de los músculos aislados del esófago y, en gran medida, mejora la respuesta contráctil al estímulo eléctrico [198]. Finalmente, la SP estimula la secreción pancreática exocrina *en vivo* e *in vitro* [199]. En el tracto GI, el mecanismo de acción de la SP es doble: tiene un efecto estimulante directo en el músculo liso y un efecto neurotrópico local que implica la estimulación de fibras aferentes en el arco reflejo peristáltico [200].

La SP, además, es uno de los compuestos vasodilatadores más potentes. Administraciones de SP en dosis de 10 nmol provocan, en el tejido adiposo y el músculo esquelético, una vasodilatación relacionada con la dosis [201]. Del mismo modo, la administración intraarterial de SP aumenta el flujo sanguíneo en el hígado, el mesenterio y las arterias ilíacas [202].

Como se ha comentado, la actividad de la SP ha sido detectada por RIA en plasma sanguíneo del hombre y varios animales [203-205]. En el hombre se han reportado niveles de 70 a 300 pmol/l [203], 50 a 620 pmol/l [204] y 30 pmol/l [205]. En hombres sanos, los niveles de SP en plasma aumentan en respuesta a un alto contenido proteico de la comida y parecen variar durante el sueño, desde valores indetectables a valores de 430 pmol/l, con una media de 77 pmol/l [206]. El primer pico aparece aproximadamente 1 hora después del inicio del sueño y los picos subsecuentes siguen a intervalos de aproximadamente 1/2 hora, aunque el nivel plasmático de SP no está relacionado con el movimiento ocular rápido (REM) o fases de sueño no REM [207].

5.3. Efectos de la sustancia P en la disfagia orofaríngea

A nivel de la fisiología deglutoria, la SP actúa sensibilizando las terminales nerviosas haciendo que tenga un papel fundamental en la regulación de la deglución a nivel periférico [208]. El primer informe sobre el efecto sialogénico de la SP fue realizado por Vogler et al. [209], quienes observaron que

la administración intravenosa de una preparación de SP altamente purificada indujo una salivación profusa.

Asimismo, se ha postulado que la disminución de SP en la faringe conlleva un retraso en el reflejo de la deglución y un aumento en el tiempo de tránsito faríngeo [210]. Así, estudios recientes demuestran que la SP puede ser un indicador biológico de disfagia [210, 211], basándose en el hecho de que la SP está presente en las fibras nerviosas no colinérgicas vagales que inervan las vías respiratorias [212] y está implicada en los mecanismos para la prevención de la aspiración, tales como el reflejo de la tos y los movimientos en la deglución. De hecho, algunos estudios describen una disminución en los niveles de SP en suero en pacientes con enfermedad cerebrovascular con disfagia [213, 214]. También se han descrito concentraciones de SP en esputo de aproximadamente siete veces inferiores en pacientes ancianos con neumonía aspirativa en comparación con ancianos sanos [210]. Otro estudio examinó la relación entre los niveles de SP en suero y la presencia o ausencia de disfagia en pacientes con alguna enfermedad cerebrovascular o neurodegenerativa, observando una fuerte relación entre los niveles de SP en suero y la presencia de disfagia [215]. Por lo tanto, mantener unos niveles adecuados de SP a nivel faríngeo parece esencial para mantener una deglución segura, y la regulación de sus niveles se convierte en una diana farmacológica para el tratamiento de la DO. En este sentido, Jia et al. observaron que el uso de antagonistas de la dopamina reduce la síntesis de sustancia P, tanto en los cuerpos celulares como las terminales nerviosas, lo que se ha asociado con una alteración de la función deglutoria [168]. Por otra parte, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de antagonistas de angiotensina (ARA) II se ha asociado con un aumento de los niveles de SP produciendo una mejora de la función deglutoria y una disminución de la neumonía [216-221]. En pacientes que habían sufrido un ictus y que presentaban aspiraciones silentes, el tratamiento con IECA derivaba hacia un aumento de la concentración de SP en suero y una consiguiente desaparición de las aspiraciones silentes en un 73,8% de los casos [218]. Como se ha comentado la estimulación olfativa mediante aceite de pimienta negra ha demostrado acortar la latencia deglutoria en pacientes con disfagia, debido a que aumentó la concentración de SP en suero, acompañado de un acortamiento del tiempo de latencia de la deglución y un mayor flujo sanguíneo en las áreas de la corteza cingulada anterior y la corteza insular izquierda que apuntaban a una reorganización cortical [222]. Además, la administración de capsaicina (10^{-6} - 10^{-9} M), un agonista de los TRPV1, de forma aguda o diaria (10^{-6} M) reduce el tiempo de inicio (latencia) del reflejo deglutorio en ancianos con disfagia, que se postula que podría ser debido al aumento de la sustancia P [223,224]. Finalmente, la estimulación eléctrica de la faringe mejoró la rehabilitación de la disfagia después de un accidente cerebrovascular (ACV) [225,226] y también fue capaz de inducir la liberación de SP faríngea en un estudio aleatorizado controlado en voluntarios sanos [227].

6. Farmacología en la disfagia orofaríngea

Como consecuencia de que la deglución es una actividad compleja y altamente coordinada, la exposición a ciertos fármacos, sobre todo los que tienen efectos nerviosos centrales, neuromusculares o inmunomoduladores puede interferir en la deglución, tanto en las fases esofágica como orofaríngea [228,229]. Neuroanatómicamente, las regiones del tronco cerebral que funcionan como generadores de patrones centrales emparejados, controlan el patrón secuencial de la deglución con la regulación de núcleos supramedulares, incluyendo el sistema extrapiramidal de estructuras subcorticales y de varias áreas corticales. A nivel del tronco encefálico, el neurotransmisor primario en la estimulación del mecanismo de la

deglución es el glutamato y sus análogos, mientras que otros neurotransmisores, como la dopamina y la acetilcolina, pueden desempeñar un papel regulador en las vías supramedulares [229], y la SP ha demostrado tener un rol fundamental en el reflejo de la deglución, aún en investigación [210]. Las estructuras subcorticales, incluyendo los ganglios basales, la amígdala y el hipotálamo, que están implicados en la iniciación y control motores, pueden tener una influencia tanto facilitadora como inhibitoria sobre la deglución mediante acciones dopaminérgicas. Teniendo en cuenta los complejos procesos neurofisiológicos que controlan la deglución, se podría esperar que los fármacos que actúan sobre el SNC y modulan estas vías neuronales influenciando en estos neurotransmisores, interfieran en la deglución [229]. A pesar de la implicación de los medicamentos como una causa plausible de disfagia, la evidencia disponible respecto a la asociación entre disfagia y fármacos es insuficiente, aunque el manejo integrado de ambos factores es recomendable.

6.1. Fármacos con posibles efectos perjudiciales en la deglución

Como se ha comentado en el apartado 1.1.2 de **Control neural de la deglución**, la deglución está regulada por un sistema jerárquico que se extiende desde las cortezas frontales y límbicas hasta los ganglios basales, el hipotálamo, la protuberancia y la médula. Los programas neuronales que controlan y coordinan la actividad muscular en serie se almacenan en núcleos medulares que tienen las propiedades de los generadores de patrones centrales [230]. Se cree que los generadores de patrón central medular se localizan en la formación reticular medial de la médula rostral (fase faríngea) y en el retículo adyacente al núcleo del tracto solitario (fases faríngea y esofágica) [231] y se proyectan hacia el núcleo ambigu, que interioriza los músculos estriados del esófago, la faringe y la laringe [232] y el núcleo motor dorsal del vago, que controla la contracción muscular en el esófago restante [230]. El núcleo motor dorsal parasimpático y las neuronas motoras primarias del núcleo ambigu son colinérgicas, mientras que el núcleo del tracto solitario recibe un aporte colinérgico del núcleo tegmental pedunculopontino [233]. El papel de otros neurotransmisores que también se encuentran en estos núcleos medulares, como la noradrenalina, el glutamato, el óxido nitroso, la SP, la encefalina, la somatostatina y el GABA no están claros, pero se ha sugerido que algunos fármacos que actúan modificando la acción de estos neurotransmisores pueden tener un papel en la deglución [33]. Varios medicamentos se han asociado con una función deglutoria alterada, pero los medicamentos que actúan a nivel del SNC son particularmente importantes [229]. Además de éstos, los fármacos con efecto anticolinérgico pueden conducir a hiposalivación y xerostomía, pudiendo ocasionar disfagia. El flujo salival normal es de entre 0,7 a 1 mL/min, mientras que la hiposalivación se considera cuando la producción salival es inferior a 0,7 mL/min [234]. El envejecimiento tiene un impacto mínimo en el flujo salival, pero la edad avanzada y la aparición de enfermedades crónicas conducen al uso de fármacos que pueden disminuir el flujo salival hasta un 40% o pueden alterar el proceso de la deglución por cualquier otro mecanismo [234].

A continuación, se muestran algunas familias de fármacos que se han asociado con efectos perjudiciales en la deglución:

Antipsicóticos

Se ha sugerido que los medicamentos antipsicóticos (también conocidos como neurolépticos) pueden causar disfagia [235]. Los antipsicóticos son un grupo químicamente heterogéneo de fármacos con un mecanismo de acción común, actúan principalmente bloqueando los receptores D2 de la dopamina cerebral, además de otros receptores, y son ampliamente utilizados en la población geriátrica para controlar

el comportamiento agresivo o disruptivo, actuando como antagonistas de la dopamina. Sin embargo, es recomendable que se establezcan programas de retirada de antipsicóticos en pacientes ancianos con un uso prolongado de éstos.

De todos los antipsicóticos, se ha sugerido que la loxapina, flufenazina, trifluoperazina, risperidona, olanzapina o haloperidol [236-241], entre otros, pueden deteriorar la función deglutoria [240-243] debido a una serie de mecanismos: (i) por un lado, los antipsicóticos pueden disminuir el contenido de SP que se encuentra en los extensos plexos nerviosos del epitelio de la faringe, laringe y tráquea [210], alterando la sensibilización de las terminaciones nerviosas y, por tanto, la regulación de la deglución a nivel periférico [208]. La disminución de la SP en la faringe por los antipsicóticos conlleva a un retraso en el reflejo de la deglución y a un aumento en el tiempo de tránsito faríngeo. De esta forma, debido a que los antipsicóticos han mostrado reducir la síntesis de SP [210], se confirma el papel de la dopamina a nivel de señalización [168,244]; (ii) además, debido al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2, los antipsicóticos pueden producir tanto efectos terapéuticos como adversos, incluyendo síntomas extrapiramidales (EPS) y discinesia tardía (síntomas que pueden conducir a disfagia) como consecuencia de su acción en la vía nigroestriatal. Así, las neuronas dopaminérgicas desempeñan un papel en la homeostasis del sistema extrapiamidal, que se cree que modula y regula las neuronas motoras, especialmente implicadas en la coordinación de movimientos musculares complejos como la deglución. La prevalencia de EPS con el uso de antipsicóticos oscila entre 20% y 50% en diferentes estudios [241] y se ha sugerido que los antipsicóticos atípicos, por su menor actividad antagonista dopaminérgica, contribuyan en menor instancia a la disfagia [242]; y, finalmente, (iii) los antipsicóticos, principalmente los antipsicóticos atípicos, tienen otras acciones farmacológicas a concentraciones terapéuticas, pudiendo bloquear receptores histamínicos (H), acetilcolinérgicos, alfa y beta-adrenérgicos y muscarínicos, lo que también puede contribuir al desarrollo de disfagia [243]. Por ejemplo, su efecto anticolinérgico puede producir sequedad de boca y deterioro del transporte del bolo orofaríngeo, mientras que el antagonismo del receptor H1 bloquea la salivación, lo que podría facilitar la aspiración como resultado de una alteración de los reflejos laríngeos [244].

En los últimos años, varios estudios observacionales han explorado la asociación entre el uso de antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, y el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) secundaria a disfagia, principalmente en pacientes de edad avanzada. Una revisión sistemática encontró que el riesgo de neumonía aumentaba significativamente con el uso de antipsicóticos típicos (OR 1.68, 95% CI 1.39-2.04) y también de antipsicóticos atípicos (OR 1.98, 95% CI 1.67-2.35) [245]. La evidencia científica actual apoya la relación entre el uso de antipsicóticos en ancianos que viven en la comunidad y el desarrollo de NAC de una manera dependiente de la dosis poco después del inicio del tratamiento [246].

Antidepresivos

Los antidepresivos son medicamentos prescritos para pacientes de todas las edades para el tratamiento de una variedad de enfermedades psiquiátricas (depresión, enfermedad afectiva, insomnio, ansiedad y trastorno bipolar) [247]. Se ha sugerido que algunos antidepresivos con acciones anticolinérgicas como los antidepresivos tricíclicos pueden producir xerostomía, lo que conduce a una alteración del transporte del bolo orofaríngeo y a DO, provocando que el paciente presente una sensación de deglución deteriorada [248,249]. Los antidepresivos tricíclicos son relativamente no selectivos, ya que, actúan, no sólo en los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos, sino también en los sistemas muscarínicos, histamínicos y α-adrenérgicos [250-252]. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)

aumentan la disponibilidad de serotonina en las terminales post-sinápticas mediante el bloqueo de la recaptación a la terminal presináptica [251]. Los ISRS parecen tener menos efectos secundarios que los antidepresivos tricíclicos, que presentan efectos anticolinérgicos y cardiovasculares significativos [250]. Por otro lado, los inhibidores de la monoamina-oxidasa (IMAO) inhiben la MAO, la enzima responsable de la degradación de diversos neurotransmisores, incluida la adrenalina, la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, de manera que permiten que la serotonina y la noradrenalina se acumulen en la unión sináptica, en las ubicaciones de almacenaje, en el SNC y el sistema sináptico independiente [253]. El bupropion es un antidepresivo atípico que ejerce su efecto evitando la recaptación de noradrenalina y dopamina en la sinapsis, facilitando así la transmisión neuronal [254]. El efecto antidepresivo del litio, un agente estabilizador del estado de ánimo utilizado para tratar la fase depresiva del trastorno bipolar, puede derivar de su capacidad de aumentar los niveles de serotonina en el SNC [255]. La mayoría de estos medicamentos antidepresivos pueden inducir xerostomía, sialoadenitis, gingivitis, disgeusia, glositis, edema de la lengua y estomatitis, que casi siempre aparecen a causa de la disfunción de la glándula salival inducida por la medicación, ya que disminuyen la velocidad del flujo salival y/o alteran la composición salival [256,257], además de causar letargia, fatiga y manca de control y memoria que pueden afectar la capacidad del individuo para practicar una buena técnica de higiene bucal, lo que también contribuye a padecer disfagia [258]. Los antidepresivos tienen una acción anticolinérgica o antimuscarínica, que bloquea las acciones del sistema parasimpático al inhibir los efectos de la acetilcolina en los receptores de las glándulas salivales. Esto resulta en una disminución de la excreción de fluidos por las glándulas probablemente porque la porción simpática del sistema nervioso independiente predomina sobre el sistema parasimpático "bloqueado". Por lo tanto, los antidepresivos pueden disminuir el flujo salival por una vasoconstricción simpática adrenérgica, ya que, cuando hay hiperactividad simpática y bloqueo parasimpático, se produce xerostomía, que secundariamente, puede causar DO [259]. Finalmente, las interferencias en vías centrales (serotoninérgicas y dopaminérgicas) también pueden alterar y dificultar la deglución [260].

Fármacos con efectos anticolinérgicos

La acetilcolina es un neurotransmisor de acción central y periférico responsable de la excitación en la unión neuromuscular. Los fármacos con efectos anticolinérgicos bloquean los efectos producidos por la acetilcolina, e incluyen los fármacos anticolinérgicos de acción muscarínica o bloqueantes neuromusculares, además de otros fármacos con efectos anticolinérgicos a parte de su efecto principal como antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos o antiparkisonianos, los cuales pueden causar disfagia por afectación de los músculos liso y estriado [261,262]. Los fármacos antimuscarínicos se pueden usar para tratar afecciones espásticas del tracto GI o del tracto urinario, mareo por movimiento, síntomas extrapiramidales causados por otros fármacos y bradicardia sinusal. El principal problema relacionado con la función de deglución es la acción antimuscarínica, que puede provocar una disminución de la producción de mucus y saliva en la nariz, la boca y la garganta, causando sequedad de boca y aumentando el riesgo de caries dental. Sin embargo, hay otros efectos secundarios de los fármacos con efectos anticolinérgicos que pueden afectar la capacidad del paciente para deglutir con seguridad [263], como, por ejemplo, disminución de la coordinación, pérdida de memoria, confusión, desorientación, incapacidad para mantener la atención, pensamiento ilógico, alteraciones visuales, entre otros. Además, un uso prolongado de anticolinérgicos en ancianos ha demostrado aumentar el riesgo de deterioro mental y físico, con un mayor riesgo de disfagia debido a dificultades para deglutar, desnutrición y muerte [264].

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas se usan generalmente como anticonvulsivantes, ansiolíticos, relajantes musculares y sedantes hipnóticos [265]. Se ha observado que aumentan significativamente el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y amnesia en ancianos [266]. Pueden afectar la función de la deglución de tres maneras: (i) debido a su acción depresiva sobre el SNC, concretamente, la actividad neuronal en el núcleo del tracto solitario (NTS) es inhibida por el ácido γ-aminobutírico (GABA), y la administración de benzodiacepinas puede potenciar el sistema de GABA en el SNC y causar disfagia [265]; (ii) por causar hiposalivación e hipertrofia acinar en las glándulas parótidas [267]; y (iii) por una inhibición directa de las neuronas del tronco cerebral que regulan la deglución, demostrado en experimentos en animales [266]. No obstante, el efecto de las benzodiacepinas sigue siendo objeto de debate, ya que, por el contrario, se ha sugerido que pueden ejercer un efecto protector en la NAC, comúnmente asociada con disfagia. Esto puede explicarse por el hecho de que las benzodiacepinas inhibirían la fase de sueño REM, evitando las microaspiraciones bronquiales asociadas con esta fase del sueño [268].

6.2. Fármacos con posibles efectos beneficiosos en la deglución

A continuación se exponen los fármacos de los que existe evidencia que podrían facilitar el proceso de la deglución:

Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos permiten el reemplazo dopaminérgico. La levodopa es el precursor de la dopamina. Concretamente, se absorbe en el duodeno y se transporta a través del torrente sanguíneo hasta el cerebro, convirtiéndola en dopamina por acción de la enzima dopa descarboxilasa. A través de este proceso de absorción, corrige el déficit bioquímico causado por la enfermedad de Párkinson [269], mejorando los síntomas motores globales y reduciendo la tasa de mortalidad de estos pacientes [270]. Los fármacos dopaminérgicos han demostrado ser efectivos para mejorar la sintomatología psiquiátrica. Sin embargo, hay poca evidencia sobre los efectos directos de la levodopa en la deglución [271]. La mayoría de los estudios realizados tienen muestras pequeñas y muestran una ligera mejoría en la disfagia en una parte de los participantes [272]. Así, el rol periférico potencial de la dopamina que actúa en el plexo mientérico esofágico, principalmente demostrado en pacientes con Parkinson con degeneración neuronal local con cuerpos de Lewy es incierto y es probable que se relacione también con un aumento de los niveles de SP, pero se desconoce si el efecto se encuentra sólo en pacientes con enfermedad de Parkinson o también en otros pacientes [273].

Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina y Antagonistas de angiotensina II

En pacientes ancianos los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAs) y los antagonistas de angiotensina II (ARA II) pueden asociarse a un efecto beneficioso en la DO [216,217]. Una posible explicación para este hallazgo es que los pacientes ancianos tienden a presentar sarcopenia y atrofia muscular por desuso, y los IECAs y ARA II pueden mejorar la remodelación muscular y proteger contra la atrofia por desuso [218]. Esta mejora en la función muscular podría ser responsable de la facilitación de la función de deglución en estos pacientes [216]. Algunos estudios, la mayoría de ellos realizados en poblaciones japonesas y en pacientes post-ictus encontraron que los IECAs se asociaban con un efecto protector en la DO. En el estudio de Ohkubo et al. el tratamiento con IECAs resultó en un aumento de SP en el suero, la cual se encuentra en las fibras nerviosas y es normalmente degradada por el ACE [217]. El aumento de SP mejoró

el reflejo de la deglución y la sensibilidad-reflejo de la tos, conduciendo a una reducción en la incidencia de neumonía por aspiración en los participantes asiáticos, pero no entre los no asiáticos, ya que la población asiática y europea difieren en el distribución de un polimorfismo particular en el gen ACE que afecta su actividad y a los niveles de SP [219,220].

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio (principalmente nifedipina y verapamilo) relajan el músculo liso, disminuyen la presión de reposo del esfínter esofágico inferior (EEI) y afectan la transmisión neuromuscular implicada en la facilitación de la deglución. Este efecto se produce especialmente en pacientes con disminución de la contractilidad esofágica y aumento de la presión del EEI (en pacientes con acalasia) [274]. Weiser et al. encontraron que nifedipina disminuía significativamente la presión del EEI (de 29.0 mmHg a 9.0 mmHg) en todos los sujetos que recibieron nifedipina de un total de 6 pacientes y notaron una mejora de la disfagia (en este caso esofágica) [275]. Esta caída se produjo a los 20-30 minutos de la ingestión oral de 20 mg de nifedipina, y el efecto duró otros 30 minutos. Becker y Burakoff investigaron el mismo efecto en el verapamilo a 0.15 mg/kg vía intravenosa, en ocho sujetos [276] y notaron una disminución de aproximadamente 30% en la presión de reposo de EEI que duró aproximadamente 10-15 minutos después del cese de la administración de verapamilo. En contraste con la disminución de la presión del EEI observada después de nifedipina y verapamilo, un tercer antagonista del calcio, diltiazem, no produjo ningún efecto sobre el EEI después de dosis orales suficientes para proporcionar buenos niveles sanguíneos terapéuticos y efectos secundarios de enrojecimiento y dolor de cabeza [277].

En la **Tabla 10** se resumen los efectos más importantes encontrados de los antagonistas del calcio en la disminución de la presión del EEI y la facilitación de la deglución en pacientes con acalasia.

Tabla 10. Efecto de los antagonistas del calcio en la presión del esfínter esofágico inferior (en mmHg).

Fármaco	N de pacientes	Vía de administración	Presión media anterior (mmHg)	Presión media posterior (mmHg)
Nifedipina [275]	6	Oral	29.0	9.0*
Verapamilo [276]	8	Iv	20.8	14.1*
Diltiazem [277]	5	Oral	18.4	18.2 ^{ns}

N: número de pacientes, iv: intravenoso, ns: no significativo *p <0.05.

Así, los antagonistas del calcio pueden producir una disminución significativa de la presión del EEI mejorando los síntomas de la acalasia relacionados con la disfagia.

En resumen, el conocimiento de los posibles factores de riesgo farmacológicos causantes de disfagia, además del desarrollo de estrategias basadas en fármacos para acelerar la respuesta a la deglución es un campo relevante de la investigación para la gestión de la DO asociada al envejecimiento.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Moreno A, Collado A, Clavé P. Exploraciones radiológicas anatómicas y funcionales en la patología esofágica. En: Rodríguez-Téllez M, Herreras M. Enfoque multidisciplinar de la patología esofágica y sus complicaciones. Madrid: IMC; 2006. p. 39-59.
2. Clavé P, Terré A, De Kraa M, Serra-Prat M. Recommendations on Clinical Practice. Approaching oropharyngeal dysphagia. Rev Esp Enf Dig 2004;96:119-31.
3. Clave P, Verdaguer A, Arreola V. Oral-pharyngeal dysphagia in the elderly. Medicina Clinica 2005; 124(19):742-748.
4. Almirall J, Cabré M, Clavé P. Neumonía aspirativa. Med Clin (Barc) 2007;129:424-432.
5. Clavé P, Arreola V, Velasco M, et al. Diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea funcional. Aspectos de interés para el cirujano digestivo. Cir Esp 2007;82:62-76.
6. Groher M. Nature of the problem. In: Groher M, editor. Logemann J. Anatomy and physiology of normal deglutition. In: Hyams H, editor. Evaluation and treatment of swallowing disorders. 2nd ed. Austin Texas: Proo ed; 1999. P. 13-47.
7. Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. Gastroenterology 1999;116:455-78.
8. Daniels S. Neurological disorders affecting oral, pharyngeal swallowing. GI Motility online 2006;16 May 2006.
9. Logemann J. Anatomy and physiology of normal deglutition. In: Hyams H, editor. Evaluation and treatment of swallowing disorders. 2nd ed. Austin Texas: Proo ed; 1999. P. 13-47.
10. Daniels SK, Brailey K, Foundas AL. Lingual discoordination and dysphagia following acute stroke. Analyses of lesion localization. Dysphagia 1999;14(2):85-92
11. Schindler JS, Kelly JH. State of the art review. Swallowing disorders in the elderly. Laryngoscope 2002;112(4):589-602.
12. Humbert IA, Christopherson H, Lokhande A. Surface electrical stimulation perturbation context determines the presence of error reduction in swallowing hyolaryngeal kinematics. A J Speech Lang Pathol 2015;24(1):72-80.
13. Massey BT. Physiology of oral cavity, pharynx and upper esophageal sphincter. GI Motility Online 2006 [citado 1 Septiembre 2017]; Disponible en: <http://goo.gl/5X4Nkx>
14. Rofes L, Arreola V, Almirall J, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. Gastroenterol Res Pract 2011;2011:818979.
15. Kahrilas PJ, Lin S, Rademaker AW, Logemann YA. Impaired deglutitive airway protection: a videofluoroscopic analysis of severity and mechanism. Gastroenterology 1997;113: 1457-64.
16. Logemann JA, Kahrilas PJ, Cheng J, et al. Closure mechanisms of laryngeal vestibule during swallow. Am J Physiol 1992;262: G338-G334.
17. Kahrilas PJ, Lin SZ, Logemann JA, Ergun GA, Facchini F. Deglutitive Tongue Action – Volume Accommodation and Bolus Propulsion. Gastroenterology 1993;104:152-62.
18. Kahrilas PJ, Logemann JA, Lin S, Ergun GA. Pharyngeal clearance during swallowing: a combined manometric and videofluoroscopic study. Gastroenterology 1992;103:128-36.

19. Bernabeu Guitart M. Anatomía y fisiología de la deglución. Disfagia neurógena: evaluación y tratamiento. Badalona: Fundació Instituto Guttmann; 2002. P. 5-19
20. Miller AJ. Deglutition. Physiol Rev 1982;62(1):129-84.
21. Jean A. Brainstem control of swallowing: localization and organization of the central pattern generator for swallowing In: Taylor, editor. *Neurophysiology of the jaws and teeth*. London: MacMillan; 1990. P. 294-321.
22. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12(5):259-70.
23. Schindler JS, Kelly JH. State of the art review: Swallowing disorders in the elderly. Laryngoscope 2002;112(4):589-602.
24. Saeian K, Shaker R. Management of swallowing Disorders. In: Eamonn M, editor. *Neurogastroenterology*. 1st ed: Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004. P. 275-301.
25. 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-R1347.
26. Hamamoto T, Takumida M, Hirakawa A, Tatsukawa T, Ishibashi T. Localization of transient receptor potential vanilloid (TRPV) in the human larynx. Acta Otolaryngol 2009;129:560-8.
27. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997;389:816-24.
28. Okumura Y, Narukawa M, Iwasaki Y, et al. Activation of TRPV1 and TRPA1 by Black Pepper Components. Biosci Biotechnol Biochem 2010;74:1068-72.
29. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, et al. A TRP channel that sense cold stimuli and menthol. Cell 2002;108:705-15.
30. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature 2002;416:52-8.
31. Vay L, Gu CJ, McNaughton PA. The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications. Br J Pharmacol 2012;165:787-801.
32. Netter FH. Head and Neck. Atlas of Human Anatomy. 6th ed. Amsterdam: Elsevier Inc; 2014.
33. Jean A. Brain stem control of swallowing: Neuronal network and cellular mechanisms. Physiol Rev 2001;81(2):929-69.
34. Teissman IK, Sunstrup S, Warnecke T, et al. Cortical swallowing processing in early subacute stroke. Bmc Neurol 2011;11:34.
35. Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease. Nature Med 1996;2(11):1217-24.
36. Bernabeu M. Anatomía y fisiología de la deglución. Disfagia neurógena: evaluación y tratamiento. Badalona: Fundació Institut Guttmann; 2002. P. 5-19.
37. Martín A, Ortega O, Clavé P. Rev Esp Geriatr Gerontol 2018;53(1):3-5.
38. Baijens LW, Clavé P, Cras P, et al. European Society for Swallowing Disorders-European Union Geriatric Medicine Society white paper: Oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. Clin Interv Aging 2016;11:1403–28.
39. Ortega O, Cabré M, Clave P. Oropharyngeal dysphagia: aetiology and effects of ageing. J Gastroenterol Hepatol Res 2014;3(5):1049–1054.

40. Rofes L, Arreola V, Romea M, et al. Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia in the frail elderly. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(8):851–858, e230.
41. Ney DM, Weiss JM, Kind AJ, Robbins J. Senescent swallowing: impact, strategies and interventions. *Nutr Clin Pract* 2009;24:395-413.
42. Wirth R, Dziewas R, Beck AM, et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons – from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. *Clin Interv Aging* 2016;11:189–208.
43. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology and Pathophysiology. *J Bone Metabol* 2013;20:1-10.
44. Tracy JF, Logemann JA, Kahrilas PJ, Jacob P, Kobara M, Krugler C. Preliminary observations on the effects of age on oropharyngeal deglutition. *Dysphagia* 1989;4(2):90–94.
45. Muhle P, Wirth R, Glahn J, Dziewas R. Age-related changes in swallowing. Physiology and pathophysiology. *Nervenarzt* 2015;86(4):440–451.
46. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: An emerging research and clinical paradigm – Issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(7):731-37.
47. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* 2004;4:112–124.
48. Nagaya M, Sumi Y. Reaction time in the submental muscles of normal older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(5):975-76.
49. Clavé P, De Kraa M, Arreola V, et al. The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(9):1385-94.
50. Nagaya M, Sumi Y. Reaction time in the submental muscles of normal older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(5):975-76.
51. Wakabayashi H. Presbyphagia and sarcopenic dysphagia: Association between aging sarcopenia, and deglutition disorders. *J Frailty Aging* 2014;3:97–103.
52. Wakabayashi H. Transdisciplinary approach for sarcopenia. Sarcopenic dysphagia. Japanese. *Clin Calcium* 2014;24:1509–17.
53. Feng X, Todd T, Lintzenich CR, et al. Aging-related geniohyoid muscle atrophy is related to aspiration status in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68(7):853–860.
54. Butler SG, Stuart A, Leng X, et al. The relationship of aspiration status with tongue and handgrip strength in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66(4):452–458.
55. European Commission. The 2009 Ageing Report: Economic and budgetary projections for the EU-27 Member States (2008-2060). 2009.
56. Instituto Nacional de Estadística. Proyección de la Población de España a Largo Plazo, 2009-2049. 2010.
57. Lee A, sitoh YY, Lieu PK, Phua SY, Chin JJ. Swallowwing impairment and feeding dependency in the hospitalised elderly. *Ann Arcada Med Singapore* 1999;28:371-6.
58. Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Almirall J, Palomera E, Clavé, P. Oropharyngeal Dysphagia is a Risk Factor for Readmission for Pneumonia in the Very Elderly Persons: Observational Propsective Study. *J Gerontol A Biol Sci med Sci* 2014;69:330-7.
59. Serra-Prat M, Hinojosa G, López D, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia and impaired safety and efficacy of swallow in independently living older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(1)186-187.

60. Lin LC, Wu SC, Chen HS, Wang TG, Chen MY. Prevalence of impaired swallowing in institutionalized older people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1118–23.
61. Barczi SR, Sullivan PA, Robbins J. How should dysphagia care of older adults differ? Establishing optimal practice patterns. *Semin Speech Lang* 2000;21(4):347-361.
62. Bloem BR, Lagaay AM, Vanbeek W, Haan J, Roos RAC, Wintzen AR. Prevalence of Subjective Dysphagia in Community Residents Aged Over 87. *BMJ* 1990;300:721-2.
63. Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999;116(2):455-478.
64. Holland G, Jayasekeran V, Pendleton N, Horan M, Jones M, Hamdy S. Prevalence and symptom profiling of oropharyngeal dysphagia in a community dwelling of an elderly population: a self-reporting questionnaire survey. *Dis Esophagus* 2011;24:476-80.
65. Kawashima K, Motohashi Y, Fujishima I. Prevalence of dysphagia among communitydwelling elderly individuals as estimated using a questionnaire for dysphagia screening. *Dysphagia* 2004;19:266-71.
66. Lindgren S, Janzon L. Prevalence of swallowing complaints and clinical findings among 50-79-year-old men and women in an urban population. *Dysphagia* 1991;6(4):187-192.
67. Roy N, Stemple J, Merrill RM, Thomas L. Dysphagia in the elderly: preliminary evidence of prevalence, risk factors, and socioemotional effects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116:858-65.
68. Yang EJ, Kim MH, Lim JY, Paik NJ. Oropharyngeal Dysphagia in a Community-Based Elderly Cohort: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Korean Med Sci* 2013;28:1534-9.
69. Siebens H, Trupe E, Siebens A, et al. Correlates and consequences of eating dependency in institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc* 1986;34(3):192-198.
70. Cabre M, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clave P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Ageing* 2010;39:39-45.
71. Almirall J, Cabré M, Clavé P. Complications of oropharyngeal dysphagia: aspiration pneumonia. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2012;72, 67–76.
72. Nogueira D, Reis E. Swallowing disorders in nursing home residents: how can the problem be explained? *Clin Interv Aging* 2013;8:221-7.
73. Burns A, Jacoby R, Luthert P, Levy R. Cause of death in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1990;19:341e344.
74. Chouinard J. Dysphagia in Alzheimer disease: A review. *J Nutr Health Aging* 2000;4:214e217.
75. Van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, et al. Metaanalysis of dysphagia and aspiration pneumonia in frail elders. *J Dent Res* 2011;90:1398e1404.
76. Priefer BA, Robbins J. Eating changes in mild stage Alzheimer's disease: a pilot study. *Dysphagia* 1997;12:212-21.
77. Easterling CS, Robbins E. Dementia and dysphagia. *Geriatr Nurs* 2008;29:275e285.
78. Alagiakrishnan K, Bhanji RA, Kurian M. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in different types of dementia: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:1e9.
79. Rösler A, Lessmann H, von Renteln-Kruse W, Stansschuss S. Dysphagia and dementia: Disease severity and degree of dysphagia as assessed by fiberoptic endoscopy. *Eur J Geriatr* 2008;31:127e130.
80. Robbins J, Gensler G, Hind J, et al. Comparison of 2 interventions for liquid aspiration on pneumonia incidence: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;148(7)509–518.

81. Langmore SE, Olney RK, Lomen-Hoerth C, et al. Dysphagia in patients with frontotemporal lobar dementia. *Arch Neurol* 2007;64(1):58-62.
82. Horner J, Alberts M, Dawson D, Cook G. Swallowing in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994;8(3):177–189.
83. Suh M, Kim H, Na D. Dysphagia in patients with dementia: Alzheimer versus vascular. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:178–184.
84. Sato E, Hirano H, Watanabe Y, et al. Detecting signs of dysphagia in patients with Alzheimer's disease with oral feeding in daily life. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14(3):549-55.
85. Ikeda M, Brown J, Holland AJ, et al. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;73(4):371- 76.
86. Feinberg MJ, Ekberg O, Segall L, Tully J. Deglutition in elderly patients with dementia – findings of videofluorographic evaluation and impact on staging and management. *Radiology* 1992;183(3):811–814.
87. Chouinard J. Dysphagia in Alzheimer disease: A review. *J Nutr Health Aging* 2000;4:214-217.
88. Affoo RH, Foley N, Rosenbek J, Shoemaker JK, Martin RE. Swallowing dysfunction and autonomic nervous system dysfunction in Alzheimer's disease: a scoping review of the evidence. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(12):2203–2213.
89. Grasbeck A, Englund E, Horstmann V, Passant U, Gustafson L. Predictors of mortality in frontotemporal dementia: a retrospective study of the prognostic influence of pre-diagnostic features. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(7):594-601.
90. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest* 2003;124(1):328–336.
91. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:919-24.
92. 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.
93. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clave 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(9):1256–1265.
94. Suiter DM, Leder SB. Clinical utility of the 3- ounce water swallow test. *Dysphagia* 2008;23:244-50. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ. Validation of the 3-oz water swallow test for aspiration following stroke. *Arch Neurol* 1992;49:1259-61.
95. Nathadwarawala KM, Nicklin J, Wiles CM. A timed test of swallowing capacity for neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992;55(9):822-5.
96. Westergren A. Detection of eating difficulties after stroke: a systematic review. *Int Nurs Rev* 2006;53(2):143-49.
97. Clave 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.
98. Clavé P, Arreola V, Velasco M. Evaluación y diagnóstico de la disfagia orofaríngea. Guía de diagnóstico y de tratamiento nutricional y rehabilitador de la disfagia orofaríngea editado por Nestle. Ed. Glosa, 2011. p. 57:78.
99. 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.

100. Kelly AM, Leslie P, Beale T, Payten C, Drinnan MJ. Fibreoptic endoscopic evaluation of swallowing and videofluoroscopy: does examination type influence perception of pharyngeal residue severity? *Clin Otolaryngol* 2006;31(5):425–432.
101. Utsinger PD, Resnick D, Shapiro R. Diffuse skeletal abnormalities in Forestier disease. *Arch Intern Med* 1976;136:763–768.
102. Kahrilas PJ, Lin S, Rademaker AW, Logemann JA. Impaired deglutitive airway protection: a videofluoroscopic analysis of severity and mechanism. *Gastroenterology* 1997;113:1457-64.
103. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration aspiration scale. *Dysphagia* 1996;11(2):93–98.Leder SB, Murray JT. Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;19:787.
104. Bradi S, Donzelli J. The modified barium swallow and the functional endoscopic evaluation of swallowing. *Otolaryngol Clin North Am* 2013;46(6):1009-22.
105. Langmore SE, Aviv JE. Endoscopic Evaluation and Treatment of Swallowing Disorders. New York: Thieme Medical Publishers; 2001.
106. Clave P, Rofes L, Carrión S, et al. Pathophysiology, relevance and natural history of oropharyngeal dysphagia among older people. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2012;72:57–66.
107. Robbins J, Gangnon RE, Theis SM, Kays SA, Hewitt AL, Hind JA. The effects of lingual exercise on swallowing in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(9):1483–1489.
108. Hickson M, Frost G. An investigation into the relationships between quality of life, nutritional status and physical function. *Clin Nutr* 2004;23(2):213–221.
109. Resolution ResAP(2003)3 on food and nutritional care in hospitals. Council of Europe, Comitte of Ministers. 2003 [citado 24 Octubre 2017]; Disponible en: URL: <http://goo.gl/6Amw2z>
110. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 2009;15:116-22.
111. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, 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.
112. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415-21.
113. Serra-Prat M, Palomera M, Gomez C, et al. Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: a population-based prospective study. *Age Ageing* 2012;41(3):376–381.
114. Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(3):577–579.
115. Shariatzadeh MR, Huang JQ, Marrie TJ. Differences in the features of aspiration pneumonia according to site of acquisition: community or continuing care facility. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(2):296–302.
116. Ickenstein GW, Clave P, Dziewas R, et al. Diagnosis and Treatment of Neurogenic Dysphagia. 1st ed. Bremen: Uni-Med Verlag AG; 2011.
117. Morrison RS, Siu AL. Survival in end-stage dementia following acute illness. *JAMA* 2000;284: 47-52.
118. Ortega O, Clavé P. Oral hygiene, aspiration, and aspiration pneumonia: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Curr Phys Med Rehabil Rep* 2013;1:292–295.

119. Carrión S, Cabre M, Monteis R, 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(3):436–442.
120. Warren JL, Bacon WE, Harris T, Mcbean AM, Foley DJ, Phillips C. The burden and outcomes associated with dehydration among US elderly, 1991. *Am J Public Health* 1994;84(8):1265–1269.
121. Lindroos E, Saarela RKT, Soini H, et al. Caregiver-reported swallowing difficulties, malnutrition, and mortality among older people in assisted living facilities. *J Nutr Health Aging* 2014;(18):718-722.
122. Logemann J. Treatment of Oral and Pharyngeal Dysphagia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;19(4):803-16.
123. 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-E338.
124. 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.
125. Groher ME. Bolus Management and Aspiration Pneumonia in Patients with Pseudobulbar Dysphagia. *Dysphagia* 1987;1:215-6.
126. Speyer R, Baijens L, Heijnen M, et al. Effects of therapy in oropharyngeal dysphagia by speech and language therapists: A systematic review. *Dysphagia* 2010;25(1):40-65.
127. Garcia JM, Chambers E, Molander M. Thickened liquids: Practice patterns of speech-language pathologists. *Am J Speech Lang Pathol* 2005;14:4-13.
128. 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-E338.
129. Penman JP, Thomson M. A review of the textured diets developed for the management of dysphagia. *J Hum Nutr Diet* 1998;11:51–60.
130. The British Dietetic Association. Dysphagia Diet Food Texture Descriptors. 2012 [citado 25 Noviembre 2017]. Disponible en: URL: <http://goo.gl/MqitEO>
131. The National Dysphagia Diet Task Force. National Dysphagia Diet: Standardization for Optimal Care. Chicago: American Dietetic Association 2002.
132. Rasley A, Logemann JA, Kahrilas PJ, et al. Prevention of barium aspiration during videofluoroscopic swallowing studies - Value of change in posture. *Am J Roentgenol* 1993;160(5):1005-09.
133. Logemann JA, Kahrilas PJ, Kobara M, et al. The benefit of head rotation on pharyngoesophageal dysphagia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70(10):767-71.
134. Clavé P, García Peris P. Guía de Diagnóstico y de Tratamiento Nutricional y Rehabilitador de la Disfagia Orofaríngea. Editorial Glosa (Barc) 2011:158-165.
135. Ashford J, McCabe D, Wheeler-Hegland K, et al. Evidence-based systematic review: Oropharyngeal dysphagia behavioral treatments. Part III-Impact of dysphagia treatments on populations with neurological disorders. *J Rehabil Res Dev* 2009;46:195- 204.
136. Logemann JA. Dysphagia - Evaluation and treatment. *Folia Phoniatr Logop* 1995;47(3):140-64.
137. Schindler A, Vincon E, Grossi E, et al. Rehabilitative management of oropharyngeal dysphagia in acute care settings: data from a large Italian teaching hospital. *Dysphagia* 2008;23:230-6.
138. Shaker R, Easterling C, Kern M, et al. Rehabilitation of swallowing by exercise in tube-fed patients with pharyngeal dysphagia secondary to abnormal UES opening. *Gastroenterology* 2002;122(5):1314- 21.

139. Logemann JA, Rademaker A, Pauloski BR, et al. A randomized study comparing the shaker exercise with traditional therapy: a preliminary study. *Dysphagia* 2009;24(4):403-411.
140. Ortega O, Sakwinska O, Combremont S, et al. High prevalence of colonization of oral cavity by respiratory pathogens in frail older patients with oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27(12):1804-1816.
141. Van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, Schols JMGA, de Baat C. Oral health care and aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *Gerodontology* 2013;30(1):3-9.
142. Sjogren P, Nilsson E, Forsell M, et al. A systematic review of the preventive effect of oral hygiene on pneumonia and respiratory tract infection in elderly people in hospitals and nursing homes: effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(11):2124-30.
143. Sparks-Stein PMiller CS, Fowler CB. Oral disorders. In: Ham's Primary Care Geriatrics. Elsevier 2013.
144. Canton A, Valero MA, Alvarez-Hernandez J. Soporte nutricional. In: Clave P, Garcia-Peris P, editors. Guía de diagnóstico y de tratamiento nutricional y rehabilitador de la disfagia orofaríngea. Barcelona: Editorial Glosa; 2011.
145. Ebihara T, Sekizawa K, Nakazawa H, et al. Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet* 1993;341(8842):432.
146. Ebihara T, Takahashi H, Ebihara S, et al. Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(5):824-28.
147. Ebihara T, Ebihara S, Maruyama M, et al. A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(9):1401-06.
148. Rofes L, Arreola V, Martin A, et al. Natural capsaicinoids improve swallow response in older patients with oropharyngeal dysphagia. *Gut* 2013;62(9):1280-87.
149. Rofes L, Arreola V, Martin A, et al. Effect of oral piperine on the swallow response of patients with oropharyngeal dysphagia. *J Gastroenterol* 2014;49(12):1517-23.
150. Bulow M, Olsson R, Ekberg O. Videoradiographic analysis of how carbonated thin liquids and thickened liquids affect the physiology of swallowing in subjects with aspiration or thin liquids. *Acta Radiol* 2003;44:366-72.
151. Ebihara T, Ebihara S, Watando A, 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.
152. Ebihara T, Ebihara S, Yamazaki M, et al. Intensive stepwise method for oral intake using a combination of transient receptor potential stimulation and olfactory stimulation inhibits the incidence of pneumonia in dysphagic older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(1):196-98.
153. Watando A, Ebihara S, Ebihara T, et al. Effect of temperature on swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(12):2143-44.
154. Pelletier CA, Lawless HT. Effect of citric acid and citric acid-sucrose mixtures on swallowing in neurogenic oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia* 2003;18:231-41.
155. Kitagawa JI, Shingai T, Takahashi Y, et al. 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(5):R1342-R1347.
156. Kitagawa JI, Nakagawa T, Hasegawa M, et al. Facilitation of reflex swallowing from the pharynx and larynx. *J Oral Sci* 2009;51(2):167-71.

157. Gallas S, Marie JP, Leroi AM, et al. Sensory transcutaneous electrical stimulation improves post- stroke dysphagic patients. *Dysphagia* 2010;25(4):291-97.
158. Rofes L, Arreola V, Lopez I, et al. Effect of surface sensory and motor electrical stimulation on chronic poststroke oropharyngeal dysfunction. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(11):E888-E701.
159. Jayasekeran V, Singh S, Tyrrell P, et al. Adjunctive functional pharyngeal electrical stimulation re- verses swallowing disability after brain lesions. *Gastroenterology* 2010;138(5):1737-46.
160. Kumar S, Wagner CW, Frayne C, et al. Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: A pilot study. *Stroke* 2011;42(4):1035-40.
161. Michou E, Mistry S, Rothwell J, et al. Priming pharyngeal motor cortex by repeated paired associative stimulation: Implications for dysphagia neurorehabilitation. *Neurorehabil Repair* 2013;27(4):355-62.
162. Adeyemo BO, Simis M, Macea DD, Fregni F. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. *Front Psychiatry* 2015;3:88.
163. Momosaki R, Masahiro A, Wataru K. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive swallowing rehabilitation for chronic stroke dysphagia: A case series study. *Case Rep Neurol* 2014;(6):60-67.
164. Shigematsu T, Fujishima I, Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2013;27(4):363-69.
165. Yang EJ, Baek SR, Shin J, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on post-stroke dysphagia. *Restor Neurol Neurosci* 2012;30(4):303-11.
166. Hokfelt T, Bartfai T, Bloom, F. Neuropeptides: opportunities for drug discovery. *Lancet Neurol* 2003;2(8):463-472.
167. Hokfelt T, Johansson O, Ljungdahl A, Lundberg M, Schultzberg M. Peptidergic neurones. *Nature* 1980;284:515-521.
168. Jia XY, Sekiqawa K, Ohrui t, Nakayama K, Sasaki H. Dopamine D1 receptor antagonists inhibits swallowing reflex in guinea pigs. *Am J Physiol* 1998;274:R76-80.
169. Yamaya M, Yanai M, Ohrui T, Arai H, sasaki H. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Ger Soc* 2001;49:85-90.
170. Pernow B. Role of tachykinins in neurogenic inflammation. *J Immunol* 1985;135(2 Suppl):812s-815s.
171. Severini C, Improta G, Falconieri-Erspamer G, Salvadori S, Erspamer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol Rev* 2002;54(2):285-322.
172. Shimizu Y, Matsuyama H, Shiina T, Takewaki T, Furness JB. Tachykinins and their functions in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(2):295-311.
173. Altuntas SC, Ipekci T, Yakupoglu G, Erin N. Changes in urine levels of substance P, vasoactive intestinal peptide and calcitonin-gene-related peptide in patients with urinary tract infections. *Peptides* 2014;56:151-5.
174. Parris WC, Kambam JR, Naukam RJ, Rama Sastry BV. Immunoreactive substance P is decreased in saliva of patients with chronic back pain syndromes. *Anesthet Analg* 1990;70(1):63-67.
175. Sanfilippo JS, Williams RS, Yussman MA, Cook CL, Bissonnette F. Substance P in peritoneal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(1):155-9.

176. Ducroc R, Rubio S, Garzon B, Brunel-Riveau B, Couraud JY. Immunoreactive substance P and calcitonin-in-gene-related peptide (CGRP) in rat milk and in human milk and in infant formulas. *Am J Clin Nutr* 1995;62(3):554-8.
177. Euler U. Preparation of substance P. *Skand Arch Physiol* 1936;73:142-144.
178. Euler U. Herstellung und Eigenschaften von Substanz P. *Acta Physiol Scand* 1942;4: 373-375.
179. Euler U, Gaddum J. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J Physiol* 1931;72:74-87.
180. Pernow B. Substanz P. *Z Vitam Horm Fermentforsch* 1955;7:59-71.
181. Euler U. Untersuchungen über Substanz P, die atropinfeste, darmregende und sserweiternde Substanz aus Darm und Gehirn. *Naunyn- Schmiedeberg's Arch exp Pathol Pharmakol* 1936;181-197.
182. Franz J, Boissonnas R, Sturmer E. Isolierung von Substanz P aus Pferdedarm und ihre biologische und chernische Abgrenzung gegen Bradykinin. *Helv Chim* 1961;44: 881-883.
183. Pernow B. Inactivation of substance P by proteolytic enzymes. *Acta Physiol Scand* 1955;34:295-302.
184. Eliasson R, Lie L, Pernow B. A comparative study of substance P from intestine and brain. *Br J Pharmacol* 1956;1:137-140.
185. Lembeck F, Zetler G. Substance P: A polypeptide of possible physiological significance especially within the nervous system. *Int. Rev. Neurobiol* 1962;4:159-215.
186. Pernow B. Studies on substance P. Purification, occurrence and biological actions. *Acta Physiol Scand* 1953;29:suppl.105,1-90.
187. Vijayan E, Mccan SM. Effects of substance P and neuropeptides on growth hormone and thyrotropin release in vivo and in vitro. *Life Sci* 1980;26:321-327.
188. Rivier C, Brown M, Vale W. Effect of neuropeptides, substance P and morphine sulphate on the secretion of prolactin and growth hormone in the rat. *Endocrinology* 1977;100:751-754.
189. Vijayan E, Mccann SM. In vivo and in vitro effects of substance P and neuropeptides on gonadotropin and prolactin release. *Endocrinology* 1979;105:64-68.
190. Kerdelhue B, Khar A, Nay D, et al. Inhibition in vitro par la substance P de l'excrétion des gonadotropines induite par le LH-RH à partir de cellules neurohypophysaires de rat en culture. *C R Acad Sci* 1978;287:879-882..
191. Jessell TM. Substance P release from the rat substantia nigra. *Brain Res* 1978;151:469-478.
192. Michelot R, Leviel V, Giorguieff-chesselet MF, Cheramy A, Glowinski J. Effects of the unilateral nigral modulation of substance P transmission on the activity of the two nigro-striatal dopaminergic pathways. *Life Sci* 1979;24:715-724.
193. Constantinidis J, Taban C, Guntern R, Tissot R. Etude morphologique de la substance P dans le cerveau humain par immunohisto-fluorescence. *Arch Suisses Neurol Neurochir Psychiatr* 1980;127:323-355.
194. Emson P, Arregui A, Clement-Jones V, Sandberg B, Rossor M. Regional distribution of methionine-enkephalin and substance P-like immunoreactivity in normal human brain and in Huntington's disease. *Brain Res* 1980;199:147-160.
195. Crystal H, Davies P. Cortical substance P-like immunoreactivity in cases of Alzheimer's disease and senile dementia of the Alzheimer type. *J. Neurochem* 1982;38:1781-1784.
196. Bill A, Stjernschantz J, Mandahal L, Brodin E, Nilsson G. Substance P: Release on trigeminal nerve stimulation, effects in the eye. *Acta Physiol Scand* 1979;106:371-373.
197. Leander S, Rodin E, Hakanson R, Sundler F, Uddman R. Neuronal substance P in the esophagus. Distribution and effects on motor activity. *Acta Physiol Scand* 1982;15:427-435.

198. Costa M, Furness J, Llewellyn-smith IJ, Cuello AC. Projections of substance P-containing neurons within the guinea-pig small intestine. *Neuroscience* 1981;6:411-424.
199. Starke K, Lembeck F, Lorenz W, Weiss U. Gallen- und Pankreas-Sekretion unter Substanz P und einem Physal}min-Derivat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol Pharmacol* 1968;260:269-274.
200. Pernow B. Pharmacology of substance P. *Ann NY Acad Sci* 1963;104:393- 402.
201. Pernow B, Rosell S. Effect of substance P on blood flow in canine adipose tissue and skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1975;93:139-141.
202. Melchiorri P, Tonelli F, Negri L. Comparative circulatory effects of substance P, eledoisin and physalemin in the dog. In *Substance P (Nobel Symposium 37)*, ed. by U. 5. von Euler and B. Pernow, pp. 311- 319, Raven Press, New York, 1977.
203. Nilsson G, Pernow B, Fisher G, Folkers K. Radioimmunological determination of substance P. In *Substance P (Nobel Symposium 37)*, ed. By U.S. Von Euler and B. Pernow, p 41-48, Raven Press, New York, 1977.
204. Yanaihara C, Sato H, Hirohashi M, et al. Substance P analogs: Synthesis and biological and immunological properties. In *Substance P (Nobel Symposium 37)*, ed. by. U.S. Von Euler and B. Pernow, pp. 27-33, Raven Press, Newy York, 1977.
205. Skrabanek P, Cannon D, Kirrane J, Legge D, Powell D. Circulatin immunoreactive substance P in man. *Ir J Med Sci* 1976;145:399-406.
206. Powell D, Skrabanek P, Cannon D, Balfé A. Substance P in human plasma. In *Neuropeptides and Neural Transmission, IBRO Monograph Series*, vol. 7, ed. by C. A. Marsan and W. X. Traczyk, pp. 105-110, Raven Press, New York, 1980.
207. Jaffe BM, Akande B, Modlin IM, Reilly P, Albert D. Cholinergic modulation of substance P release. *Dig Dis Sci* 1982;27:28-32.
208. Jin YK, Sekizawa K, fukusima T, Morikawa M, Nakazawa H, Sasaki A, Capsaicin desensitization inhibits swallowing reflex in guinea pigs. *Am J Respir Care Med* 1994;149(1):261-3.
209. Vogler K, Harfely W, Horlimann A, et al. A new purification procedure and biological properties of substance P. *Ann NY Acad Sci* 1963;104:378-379.
210. Nakagawa T, Ohrui T, Sekizawa K, Sasaki H. Sputum Substance P in Aspiration Pneumonia. *Lancet* 1995;345(8962):1447.
211. Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, Manabe K, Sasaki H. High Incidence of Pneumonia in Elderly Patients with Basal Ganglia Infarction. *Arch Intern Med* 1997;157(3): 321-324.
212. Lee Y, Shin C, Shim J, Kim K, Kang K, Yoo H. Substance P-Immunoreactive Nerves in Endobronchial Biopsies in Cough- Variant Asthma and Classic Asthma. *Respiration* 2003;70(1):49-53.
213. Nagamine T. Serum Substance P Levels in Patients with Chronic Schizophrenia Treated with Typical or Atypical Antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(1):289-294.
214. Matsumoto S, Shimodo S, Kawahira K. Substance P. *Geriatric Medicine* 2007;45:1331-1335.
215. Kishida Y, Maeda N, Murawaki Y. Relationship between Dysphagia and Serum Substance P Level in Chronic Central Nervous Disease *Int J Clin Exp Med* 2013;4:86-90
216. Burks TN, Andres-Mateos E, Marx R, et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Sci Transl Med*. 2011;3:82ra37.
217. Ohkubo T, Chapman N, Neal B, Woodward M, Omae T, Chalmers J. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor based regimen on pneumonia risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(9):1041–5.

218. Shimizu T, Fujioka S, Otonashi H, Kondo M, Sekizawa K. ACE inhibitor and swallowing difficulties in stroke. A preliminary study. *J Neurol* 2008;255(2):288–9.
219. Arai T, Yasuda Y, Toshima S, Yoshimi N, Kashiki Y. ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet* 1998;352:1937–8.
220. Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H. ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest* 1998;113:1425.
221. Shimizu T, Fujioka S, Otonashi H, Kondo M, Sekizawa K. ACE inhibitor and swallowing difficulties in stroke. A preliminary study. *J Neurol* 2008;255:288-289.
222. Ebihara T, Ebihara S, Maruyama M, Kobayashi M, Itou A, Arai H, Sasaki H. A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(9):1401-1406.
223. Ebihara T, Sekizawa K, Nakazawa H, Sasaki H. Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet* 1993;341:432.
224. Ebihara T, Takahashi H, Ebihara S, Okazaki T, Sasaki T, Watando A, Nemoto M, Sasaki H. Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:824-828.
225. Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, Singh KD, Thompson DG. Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation. *Nat Neurosci* 1998;1:64–8.
226. Sunstrup S, Teismann I, Wollbrink A, et al. Pharyngeal electrical stimulation can modulate swallowing in cortical processing and behavior - Magnetoencephalographic evidence. *NeuroImage* 2015;104:117–24.
227. Sunstrup-Krueger S, Bittner S, Recker S, et al. Electrical pharyngeal stimulation increases substance P level in saliva. *Neurogastroenterol Motil* 2016 Jun;28(6):855-60.
228. Balzer Km. Drug induced dysphagia. *J MS Care* 2000;3:29-34.
229. Carl LL, Johnson PR. Drugs and dysphagia: how medications can affect eating and swallowing. 1st ed. Austin, TX: Pro-Ed; 2006.
230. Miller AJ. Neurophysiological basis of swallowing. *Dysphagia* 1986;1:91–100.
231. Carpenter MB. Core text of neuroanatomy, 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1985:102–32.
232. Rye DB, Lee HJ, Sapper CB, Wainer BH. Medullary and spinal efferents of the pedunculopontine tegmental nucleus. *J Comp Neurol* 1988;269:315–41.
233. Tenovuo J, Lagerlöf F. Saliva. In: Textbook of clinical cardiology. Second edition. Editors Thylstrup A and Fejerskov O. chapter 2. Munksgaard, Copenhagen, Denmark, 1994. P. 17-43.
234. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth-2nd edition. *Gerodontology* 1997 Jul;14(1):33-47.
235. Sokoloff LG, Pavlakovic R. Neuropeptic induced dysphagia. *Dysphagia* 1997;12:177-179.
236. Stewart JT. Reversible dysphagia associated with neuroleptic treatment. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1260-1.
237. Bashford G, Bradd P. Drug-induced Parkinsonism associated with dysphagia and aspiration: a brief report. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996;9(3):133-5.
238. Gonzalez F. Extrapyramidal syndrome presenting as dysphagia: A case report. *Am J Hosp Palliat Care* 2008;25:398-400.
239. Stewart JT. Dysphagia associated with risperidone therapy. *Dysphagia* 2003;18(4):274-5.
240. Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, sasaki H. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Ger Soc* 2001;49:85-90.

241. Gerfen Cr, McGinty JF, Young WS. Dopamine differentially regulates dynorphin, substance P, and enkephalin expression in striatal neurons: *in situ* hybridization and histochemical analysis. *J Neurosci* 1991;11:1016-1031.
242. Michael J. Peluso, Shôn W. Lewis, Thomas R. E. Barnes, Peter B. Jones. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2012;200(5):387-392.
243. Chaumartin N, Monville M, Lachaux B. Dysphagia or dysphagias during neuroleptic medication? *Encephale* 2012;38(4):351-5.
244. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002 Feb;47(1):27-38.
245. Nosè M, Recla E, Trifirò G, Barbui C. Antipsychotic drug exposure and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(8):812-20.
246. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008 Apr;56(4):661-6.
247. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Aquilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; 132(9): 743-756.
248. Brandt N. Medications and dysphagia: How do they impact each other? *Nutr Clin Prac* 1999;14:S27-S30
249. Korsten M, Rosman A, Fishbein S, Shlein R, Goldberg H, Biener A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991;90(6):701-706.
250. Rudorfer MV, Potter WZ. Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:373–409.
251. Messer T, Schmauss M, Lambert-Baumann J. Efficacy and tolerability of reboxetine in depressive patients treated in routine clinical practice. *CNS Drugs* 2005;19(1):43-54.
252. Friedlander AH, Norman DC. Late-life depression: psychopathology, medical interventions, and dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(4):404-12.
253. Perry P, Alexander B, Liskow B. *Psychotropic Drug Handbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
254. Goodnick PJ, Dominguez RA, DeVane CL, Bowden CL. Bupropion slow-release response in depression: diagnosis and biochemistry. *Biol Psychiatry* 1998;44(7):629-32.
255. Schou M. Perspectives on lithium treatment of bipolar disorder: action, efficacy, effect on suicidal behavior. *Bipolar Disord* 1999;1(1):5-10.
256. De Almeida V, Grégio AM, Brancher JA, et al. Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(1):58-65.
257. Sreebny L, Schwartz S. A reference guide to drugs and dry mouth: 2nd edition. *Gerodontology* 1997;14(1):33-47.
258. Loesche WJ, Bromberg J, Terpenning MS, et al. Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups. *J Am Geriatr Soc* 1995;43(4):401-7.
259. McClain D, Bader J, Daniel S, Sams D. Gingival effects of prescription medications among adult dental patients. *Spec Care Dentist* 1991;11(1):15-8.
260. Atkinson JC, Baum BJ. Salivary enhancement: current status and future therapies. *J Dent Educ* 2001;65(10):1096-101.

261. Wynn RL, Meiller TF. Drugs and dry mouth. Dent 2001;49(1):10-2, 14.
262. O'Neill JL, Remington TL. Drug-induced esophageal injuries and dysphagia. Ann Pharmacother 2003;37:1675–1684.
263. Al-Shehri AM. Drug-induced dysphagia. Ann Saudi Med 2003;23:249–253.
264. Silwa J, Lis S. Drug-induced dysphagia. Arch Phys Med Rehab 1993;74:445-447.
265. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. The Ochsner Journal 2013;13(2):214-223.
266. Zaclikevis MV, D'Agulham AC, Bertassoni LE. Effects of benzodiazepine and pilocarpine on rat parotid glands: histomorphometric and sialometric study. Med Chem 2009;5(1):74-8.
267. Tsujimura T, Sakai S, Suzuki T. Central inhibition of initiation of swallowing by systemic administration of diazepam and baclofen in anaesthetized rats. J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2017;312(5):G498-G507.
268. Almirall J, Serra-Prat M, Baron F, Palomera E, Bolíbar I. The use of benzodiazepines could be a protective factor for community-acquired pneumonia (CAP) in ≤ 60-year-old subjects. Thorax 2013;68(10):964-5.
269. Azevedo LL, Cardoso F. Ação da levodopa e sua influência na voz e na fala de indivíduos com Doença de Parkinson. Rev Soc Bras Fonoaudiol 2009;14(1):136-41.
270. Rodrigues M, Campos LC. Estratégia para o tratamento com levodopa na doença de Parkinson. Revista Analytica 2006;(23):44-51.
271. Calne DB, Shaw DG, Spiers AS, Stern GM. Swallowing in Parkinsonism. Br J Radiol 1970;43:456-7.
272. Baijens LWJ, Speyer R. Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's Disease: systematic review. Dysphagia 2009;24:91-102.
273. Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, et al. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia: similarity to Parkinson's disease. Gastroenterology 1984;87:848–56.
274. Triadafilopoulos G, Aaronson M, Sackel S, Burakoff R. Medical treatment of esophageal achalasia. Double blind crossover study with oral nifedipine, verapamil, and placebo. Dig Dis Sci 1991;36:260-7.
275. Weiser HF, Lepsien G, Golenhofen K, Siewert R. Clinical and experimental studies on the effect of nifedipine on smooth muscle of the oesophagus and LES. In: Duthie HL, ed. Gastrointestinal motility in health and disease. Lancaster: MTP Press Ltd, 1978:565-572.
276. Becker BS, Burakoff R. The effect of verapamil on the lower esophageal sphincter pressure in normal subjects and in achalasia. Am J Gastroenterol 1983;78:773-775.
277. Richter JE, Spurling TJ, Cordova CM, Castell DO. Effects of oral calcium blocker, diltiazem, on esophageal contractions. Dig Dis Sci 1984;29:649-656.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. Como consecuencia de la variedad de estructuras especializadas que intervienen en las distintas fases de la deglución, incluyendo los pares craneales V, VII, IX, X, XII y C1-3, los receptores sensoriales (orofaríngeos, laríngeos y esofágicos) y la musculatura implicada en la deglución, existen muchos factores que pueden facilitar o dificultar el proceso de la deglución, en este último caso contribuyendo al padecimiento de la disfagia orofaríngea (DO). Entre estos factores, los fármacos, por sus específicos mecanismos de acción, pueden tener un papel importante.
2. Los fármacos que podrían empeorar la función deglutoria son los antipsicóticos, las benzodiazepinas, los antidepresivos (principalmente los antidepresivos tricíclicos) y otros fármacos con efectos anticolinérgicos como los antihistamínicos o antiparkinsonianos, mientras que los fármacos que podrían relacionarse con una facilitación del proceso de la deglución son los agonistas dopaminérgicos, los inhibidores del enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII).
3. El estudio mediante videofluoroscopia del patrón deglutorio de los ancianos con demencia puede facilitar la identificación de aquellos eventos fisiopatológicos críticos que conducen a alteraciones en la seguridad y eficacia de la deglución en este fenotipo de pacientes.
4. La comparación directa de pacientes ancianos con demencia en tratamiento con antipsicóticos con pacientes también con demencia pero sin tratamiento con antipsicóticos, nos puede permitir discernir si la DO reportada como consecuencia del uso de los antipsicóticos es consecuencia de la enfermedad por la cuál están prescritos o por el propio antipsicótico.
5. El mecanismo de acción por el cual los beta-bloqueantes pueden facilitar la deglución puede estar relacionado con un aumento en la liberación del neurotransmisor sustancia P (SP).
6. Los pacientes con DO presentan menores concentraciones de SP.

OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Conocer los fármacos que pueden producir un efecto beneficioso o perjudicial en la disfagia orofaríngea (DO) e investigar el mecanismo por el cuál se produce este efecto.

Objetivos secundarios

1. Conocer la asociación entre la disfagia orofaríngea (DO) y la exposición crónica a fármacos en pacientes ancianos ingresados en una unidad geriátrica de agudos (UGA).
2. Determinar el efecto de los antipsicóticos en la DO según la evidencia reportada y estudiar si éste es un efecto adverso de los antipsicóticos o puede ser consecuencia de la enfermedad por la cuál están prescritos.
3. Caracterizar la fisiopatología de la DO y el patrón deglutorio mediante videofluoroscopia (VFS) en pacientes ancianos con demencia en tratamiento y sin tratamiento con antipsicóticos.
4. Estudiar el efecto de los beta-bloqueantes en las concentraciones de sustancia P (SP) en suero y en saliva y evaluar si existen diferencias en las concentraciones de SP en pacientes con DO en comparación con pacientes sin DO.

RESULTADOS

PUBLICACIÓN I

Drugs Related to Oropharyngeal Dysphagia in Older People

Marta Miarons¹ · Lluís Campins¹ · Elisabet Palomera² · Mateu Serra-Prat² ·
Mateu Cabré³ · Laia Rofes⁴

Received: 12 April 2016/Accepted: 18 July 2016/Published online: 4 August 2016
© Springer Science+Business Media New York 2016

Abstract Scientific evidence on the impact of medication on the physiology of swallowing is scarce and mainly based on clinical case reports. To evaluate the association between oropharyngeal dysphagia (OD) and chronic exposure to medication in older patients admitted to the acute geriatric unit (AGU) of a secondary hospital, we performed a retrospective cross-sectional study of 966 patients admitted to an AGU from 2008 to 2011. We reviewed (a) diagnosis of OD (assessed with the volume-viscosity swallow test, V-VST); (b) chronic patient medication classified by anatomical, therapeutic, chemical codes; and (c) demographic and clinical data. A univariate analysis was performed to determine which medications were associated with OD. A multivariate analysis adjusting for confounding clinical factors was performed to identify which of those medications were independently associated with OD. The age of patients included was 85.3 ± 6.37 years and 59.4 % were women. A total of 41.9 % presented OD. We found a possible protective effect of beta blocking agents on OD after the multivariate analysis (OR 0.54, 95 % CI 0.35–0.85). None of the categories of drugs was associated with an altered swallowing function after adjusting for confounding variables. The present study is the first one to widely investigate the association between drugs and OD, increasing understanding of their association. The role of beta blockers in OD needs to be further studied as

their potentially beneficial effects on the swallowing function in older patients could help to prevent complications.

Keywords Deglutition disorders · Deglutition · Medication · Aged · Acute geriatric unit · Drugs

Introduction

Oropharyngeal dysphagia (OD) is a common disorder affecting from 23 % of older people living in the community to 56–78 % of institutionalized older people, and up to 44 % of older patients admitted to a general hospital [1–3]. It is an important risk factor for inpatient mortality aspiration pneumonia and malnutrition, increased length of stay, and increased inpatient costs [4–6]. High number of comorbidities, age, frailty, desnutriction, inflammatory or psychiatric disease and an altered neurological and muscular function have been commonly associated to this elevated prevalence of swallowing difficulties in older people [7]. Moreover, it has been reported that exposure to certain drugs with central nervous, neuromuscular or immunomodulating effects may interfere with swallowing [8]. Polypharmacy in older people makes them especially vulnerable to the potentially harmful effects of drugs on the swallowing function.

The oropharyngeal swallow mechanism is a complex, highly coordinated activity. Neuroanatomically, brain stem regions, functioning as paired central pattern generators, control the sequential pattern of oropharyngeal swallow with regulation from supramedullary nuclei including the extrapyramidal system, from subcortical structures and from several cortical areas [8]. At the brain stem level, the primary neurotransmitter in the stimulation of the oropharyngeal swallow mechanism is glutamate and its analogues,

✉ Marta Miarons
mmiarons@csdm.cat

¹ Department of Pharmacy, Hospital de Mataró, Mataró, Spain

² Research Unit, Hospital de Mataró, Mataró, Spain

³ Department of Geriatrics, Hospital de Mataró, Mataró, Spain

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Hospital de Mataró, Mataró, Spain

while dopamine and acetylcholine may play a regulatory role in supramedullary pathways. Subcortical structures including the basal ganglia, amygdala, and hypothalamus, which are involved in motor initiation and control, may have both facilitatory and inhibitory influences on swallowing via dopaminergic actions [9, 10]. Taking into account, the complex neurophysiological processes controlling swallowing, drugs that act on the central nervous system (CNS) and modulate these neural pathways could be expected to interfere with the swallowing functions [11].

Despite the suspected effects of some drugs on the swallowing function, scientific evidence of their harmful action is mainly based on clinical-case reports [12–15]. No epidemiological studies or clinical trials have specifically evaluated the effect of CNS-acting drugs on the swallowing function, and their effects are still a matter of debate.

Moreover, some pharmacological agents have been proposed as having promising positive effects on the swallowing function [16]. Sueli Monte et al. suggested a role for levodopa in the oral phase of deglutition [17]. The American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) also notes that other medications may enhance swallow function [18]. Several types of pharmacological and mechanical stimulation increase the concentration of substance P (SP) in saliva and improve swallowing reflex and the sensitivity-cough reflex. Increased serum SP with piperine or capsaicin may improve speed response and safety of swallowing [19–23]. In addition, an intervention on Asian people with an angiotensin-converting-enzyme inhibitor also resulted in an increase in serum SP and reduced the incidence of aspiration pneumonia [24, 25]. However, most of these studies are anecdotal, based on acute administrations or on limited populations.

So, despite the implication of medications as a plausible cause of OD older people, the association between OD and drugs is under-recognized and the integrated management of both factors is rarely considered in standard hospital geriatric care units.

The aim of our study was to evaluate the possible association between OD and chronic exposure to drugs in older patients admitted to the acute geriatric unit (AGU) of a secondary hospital.

Materials and Methods

Study Design and Patient Sample

We designed a retrospective cross-sectional study of 966 patients with data collection from e-clinical records.

Patients were 70 years and older, with acute diseases, able to undergo a volume-viscosity swallow test (V-VST) for the study of OD and were not terminal. All patients were consecutively admitted from January 1, 2008 to

December 31, 2011 to the Acute Geriatric Unit (AGU) of Mataro Hospital, Consorci Sanitari del Maresme, Spain, a general hospital with an AGU of 12 beds and 300 discharges per year. Criteria to be admitted to this AGU have been described elsewhere and can be summarized thus (a) >85 years; or >70 years with at least one geriatric syndrome or altered functional or cognitive capacity [26]. Terminal patients are not admitted to the AGU at our institution. The study protocol was approved by the ethical committee of Mataro Hospital (Mataró, Spain).

Clinical Methods

Health Status, Co-Morbidities

An overall geriatric assessment was carried out on the day of admission to the AGU by a multidisciplinary team and included (i) demographic data, (ii) comorbidities, carefully collected for each patient and measured with the Charlson Comorbidity Index [27] and geriatric syndromes, and (iii) functional capacity analyzed with the Barthel Index [28] on pre-admission. All diagnoses were archived on discharge by the documentation service of our hospital, which ensured the inclusion of the ICD-9 codes. Patients' chronic medication (those medications taken at least during the three months before admission) was obtained by a drug management program and was classified by the ATC (anatomical, therapeutic, chemical) system codes where the active substances are divided into different groups according to the organ or system on which they act and their therapeutic, pharmacological, and chemical properties. Drugs are classified in groups on five different levels. The drugs are divided into fourteen main groups (1st level), with pharmacological/therapeutic subgroups (2nd level). The 3rd and 4th levels are chemical/pharmacological/therapeutic subgroups and the 5th level is the chemical substance. The 2nd, 3rd and 4th levels are often used to identify pharmacological subgroups when considered more appropriate than therapeutic or chemical subgroups [29].

Diagnosis of OD

Clinical assessment of OD was conducted systematically for all the patients admitted by expert nursing staff using a validated screening test, the volume viscosity swallow test (V-VST). This test has been validated by our team on this population with videofluoroscopy as the reference standard, and performed systematically in our unit as a part of comprehensive geriatric assessment [30]. The aim of the V-VST is to identify clinical signs of impaired efficacy and safety of swallow and the test has been described previously [30]. The V-VST has high diagnostic accuracy, showing 88.2 % sensitivity and 64.7 % specificity for detecting impaired safety of swallow [30]. The V-VST uses the measurement of oxygen desaturation $\geq 3\%$ measured with a

finger pulse-oximeter (NellcorOxiMax, Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands) to detect silent aspirations. The V-VST was performed on admission in the majority of patients except those with some severe clinical conditions affecting cognition (severe dementia, delirium, low levels of consciousness) and respiratory distress, which precluded the use of V-VST. On these patients, V-VST was performed during hospital stay when clinical conditions improved. If a patient presented impaired efficacy and/or safety of swallow they were considered to have OD and this diagnosis was reported using the ICD-9.

Drug Exposure

We examined the computerized medication administration log up to 3 months before admission and the administration of the V-VST, to determine chronic medications. Topical treatments and those medications administered for less than 3 months before admission were excluded. Drugs were classified by ATC codes in the third level: pharmacological subgroup, identified by a two-digit number and a letter and recorded for the corresponding statistical analysis.

Data Analysis

A descriptive analysis of the main characteristics of the study sample was performed. Categorical variables were described as percentages and continuous variables as means with standard deviations. For the study of association of OD and categorical variables, the Chi-square test or the Fisher test was used, and for continuous variables, the Mann–Whitney U test or the *t* test were used.

First, a univariate analysis was performed to know the conditions associated with OD. Second, we used a bivariate logistic regression to assess the association between each drug on OD and a multivariate logistic regression to adjust the effect of each drug to OD, for all confounding factors.

To calculate the sample size of the study, we accepted an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a two-sided test with the result that 350 cases and 525 controls were needed to recognize an odds ratio greater than or equal to 1.6 as statistically significant. A proportion of exposed persons to medication in the control group was estimated to be 20 %.

Results

Demographics, Comorbidities, Geriatric Syndromes, and Functional Capacity of the Overall Sample Studies

We studied 966 patients with a mean age of 85.3 ± 6.37 years, 59.4 % were women. These older

patients presented many co-morbidities, geriatric syndromes, and polypharmacy. Heart failure (36.1 %), respiratory diseases (31.4 %), dementia (27.1 %), stroke (20.4 %), and chronic renal failure (16.1 %) were the most prevalent comorbid conditions among these older patients. The mean charlson comorbidity index score was 2.1. Prevalence of geriatric syndromes was also very high: urinary incontinence (65 %), immobility syndrome (45.4 %), faecal incontinence (36.5 %), delirium (32.6 %), previous falls (26.4 %), and depression (19.7 %) being the most prevalent. The functional status of these patients according to the Barthel Index at pre-admission was poor (60.34 ± 28.72). Polypharmacy was also frequently reported and, on average, each patient received 7.81 ± 3.72 drugs preadmission and 9.52 ± 3.53 during admission.

Prevalence and Associated Risk Factors for OD

Clinical assessment with the V-VST was performed on the patients on admission and we found signs of OD in 41.9 % (405) of them. Table 1 shows demographic characteristics, clinical data and risk factors associated with OD in these patients.

Patients with OD were older and more frequently residents in nursing homes. Dementia, cerebrovascular disease, and chronic renal failure comorbidities were also statistically associated with OD as well as higher Charlson Comorbidity Index scores. Almost all the geriatric syndromes, with the exception of depression and respiratory diseases, were also risk factors for OD, and patients with OD presented significantly lower Barthel scores for functional capacity at all stages, this factor being the most closely associated with OD. Hypertension and respiratory diseases were more frequent in the group of patients without OD and polypharmacy was similar among patients with and without OD. In addition, lower BMI score, albumin levels, and handgrip were also closely associated with OD.

Medications Associated with OD

Table 2 compares the medications most frequently prescribed according to ATC code to both dysphagic patients and patients with safe swallow, which were Group N, followed by Group A, Group C, Group B Group R and Group M in the group of patients with dysphagia and Group C, Group A, Group N, Group B, Group M, and Group R in the group of patients with safe swallow.

Univariate Analysis

In the univariate analysis, we found a significant association between the chronic use of certain groups of drugs and

Table 1 Demographic characteristics and clinical data according to the presence of oropharyngeal dysphagia in the univariate analysis

Patients (n 966)	Dysphagia (n 405, 41.9 %)	Safe swallow (n 561, 58.1 %)	p value	OR (CI 95 %)
Age (>70 years)	86.5 ± 6.51	84.6 ± 6.29	<0.001	1.05 (1.03–1.07)
Woman	59.3 %	59.4 %	1.000	1.01 (0.78–1.31)
Comorbidities and functional capacity				
Heart failure	38.6 %	34.3 %	0.175	1.20 (0.92–1.57)
Diabetes mellitus	25.7 %	29.9 %	0.168	0.82 (0.62–1.09)
Dementia	46.8 %	12.9 %	<0.001	5.93 (4.33–8.13)
Cerebrovascular disease	26.5 %	16.1 %	<0.001	1.88 (1.37–2.57)
Coronary heart disease	17.8 %	20.5 %	0.162	0.84 (0.60–1.16)
Confusion	40.8 %	26.4 %	<0.001	1.91 (1.45–2.52)
Hypertension	39.6 %	51.6 %	<0.001	0.22 (0.48–0.79)
Neurodegenerative diseases	23.7 %	12.1 %	<0.001	2.25 (1.61–3.16)
Renal failure	20.6 %	12.9 %	0.002	1.75 (1.24–2.48)
Barthel index pre-admission				
<40	44.5 %	11.8 %	<0.001	5.10 (4.31–8.34)
Charlson Index	2.36 ± 1.78	1.88 ± 1.86	<0.001	1.16 (1.08–1.24)
Number of drugs	7.95 ± 3.87	7.66 ± 3.69	0.215	1.02 (0.99–1.06)
Polypharmacy ≥ 10 drugs	80.8 %	80.5 %	0.934	1.02 (0.74–1.42)
Polipharmacy 5–10 drugs	52.5 %	47.8 %	0.151	1.21 (0.94–1.56)
Polipharmacy ≤ 5 drugs	34.1 %	28.4 %	0.666	1.30 (0.99–1.71)
Neoplasia	12.4 %	13.4 %	0.698	1.07 (0.73–1.57)
Respiratory diseases	27.8 %	33.9 %	0.049	0.76 (0.57–1.00)
Handgrip (kg)	Women 4.35 ± 4.34	8.37 ± 5.29	<0.001	0.84 (0.81–0.88)
	Men 9.85 ± 7.69	17.26 ± 8.35	<0.001	0.89 (0.86–0.92)
BMI (kg/m ²)				
Normal weight (24–30)	42.2 %	41.4 %		1
Underweight (<24)	42.2 %	28.1 %	<0.001	1.47 (1.03–2.09)
Overweight (>30)	15.5 %	30.5 %		0.50 (0.33–0.76)
Albumin (g/dl)				
Normal levels (>3.5)	61.3 %	47.9 %		1
Hypoalbuminemia (3–3.5)	39.8 %	35.8 %	<0.001	1.90 (1.25–2.31)
Severe hypoalbuminemia(<3)	28.9 %	16.3 %		2.72 (1.89–3.87)

safe swallow. As shown in Table 3, these groups were classified by the third level of ATC code: C07A (Beta blocking agents), C08C (selective calcium channel blockers with mainly vascular effects), C09C and C09D (agents acting on the renin-angiotensin system and combinations), M01A (antiinflammatory and antirheumatic products, non-esteroids) and A10B (oral antidiabetics). On the other hand, the chronic use of N05A (antipsychotic), N06A (antidepressants), and N06D (drugs against dementia) was associated with an increased risk of OD. However, there were no differences between patients with and without dysphagia in the proportion of patients that took drugs from groups C09A and C09B (ACE inhibitors and ACE inhibitor combinations) and N05BA, N05CD, and N05CF (benzodiazepine anxiolytics, benzodiazepine hypnotics and sedatives, benzodiazepine-related drugs).

Data exposure and the association with OD in the univariate analysis are described in Table 3.

Multivariate Analysis

A multivariate analysis of the groups of drugs that were associated with the presence or absence of OD in the univariate analysis was performed to control for possible confounding factors, adjusting for those variables possibly affecting the association between OD and exposure to those drugs. These variables were age, sex, functional capacity (Barthel < 40), cerebrovascular disease, hypertension, confusion and neurodegenerative disease or dementia (Table 4).

Beta blocking agents were independently associated with OD and antagonists of angiotensin showed an

Table 2 Number of patients exposed to at least one drug included in the category

TC	Description: anatomic group	Dysphagia N = 405 N (%)	Safe swallow N = 561 N (%)	p value	OR (CI 95 %)
A	Alimentary tract and metabolism	320 (79.0 %)	449 (80.0 %)	0.395	0.88 (0.65–1.20)
B	Blood and blood forming organs	259 (64.0 %)	327 (58.3 %)	0.148	1.21 (0.94–1.57)
C	Cardiovascular system	314 (77.5 %)	453 (80.7 %)	0.127	0.82 (0.60–1.13)
D	Dermatologicals	82 (20.2 %)	118 (21.0 %)	0.766	0.95 (0.70–1.31)
G	Genitourinary system and sex hormones	53 (15.6 %)	95 (16.9 %)	0.568	0.90 (0.64–1.38)
H	Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulines	82 (20.2 %)	100 (17.8 %)	0.408	1.15 (0.83–1.60)
J	Antiinfectives for systemic use	146 (36.0 %)	179 (31.9 %)	0.246	1.17 (0.90–1.53)
L	Antineoplastic and immunomodulating agents	24 (5.9 %)	34 (6.1 %)	0.881	0.96 (0.56–1.65)
M	Musculo-skeletal system	140 (34.6 %)	258 (46.0 %)	<0.001	0.62 (0.47–0.80)
N	Nervous system	337 (83.2 %)	423 (75.4 %)	0.002	1.62 (1.17–2.24)
P	Antiparasitic products, insecticides, and repellents	3 (0.7 %)	2 (0.4 %)	0.432	2.05 (0.34–12.34)
R	Respiratory system	160 (39.5 %)	237 (42.2 %)	0.292	0.87 (0.67–1.13)
V	Various	4 (1.0 %)	10 (1.8 %)	0.302	0.54 (0.17–1.74)

Table 3 Association with pharmacological groups of interest and OD in the univariate analysis

TC	Description: pharmacological/therapeutic group	Dysphagia (n 405, 41.9 %)	Safe swallow (n 561, 58.1 %)	p value	OR (CI 95 %)
Drugs associated with a safe swallow					
C07A	Beta blocking agents	10.4 %	17.5 %	0.002	0.55 (0.37–0.81)
C08C	Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects	12.8 %	18.9 %	0.013	0.63 (0.44–0.91)
C09C, C09D	Agents acting on the renin-angiotensin system	14.6 %	24.8 %	0.022	0.52 (0.37–0.72)
M01A	Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	16.8 %	24.4 %	0.004	0.62 (0.45–0.86)
A10B	Oral antidiabetics	15.1 %	21.2 %	0.015	0.66 (0.47–0.93)
Drugs associated with an impaired swallow					
N05A	Antipsychotic	13.8 %	7.7 %	0.002	1.93 (1.27–2.94)
N06A	Antidepressants	32.6 %	25.1 %	0.011	1.44 (1.09–1.91)
N06D	Drugs against dementia	7.4 %	2.9 %	0.001	2.73 (1.47–5.07)

important trend towards protecting against OD although the results were not statistical significant.

None of the pharmacological subgroups was associated with harmful effects on swallowing function after adjusting for confounding variables: antipsychotic medications (OR 1.01 95 % CI 0.60–1.68, $p = 0.980$), antidepressants (OR 1.09 95 % CI 0.77–1.53, $p = 0.638$), drugs against dementia (OR 1.34 95 % CI 0.66–2.72, $p = 0.414$). Neither the other pharmacological subgroups were associated with potential beneficial actions on swallowing: antagonists of angiotensin (OR 0.68 95 % CI 0.46–1.02, $p = 0.060$), selective calcium channel blockers with mainly vascular effects (OR 0.81 95 % CI 0.65–1.25, $p = 0.347$), antiinflammatory and antirheumatic products,

non-steroids (OR 0.70 95 % CI 0.65–1.04, $p = 0.074$) and oral antidiabetics (OR 0.75 95 % CI 0.50–1.12, $p = 0.161$).

Discussion

The present study examines the association between the chronic use of medications and the presence of oropharyngeal dysphagia in older inpatients. We found that the use of beta-blocker agents was associated with a lower risk of OD, independently of age, sex, functional capacity (Barthel Index < 40), cerebrovascular disease, hypertension, confusion, and neurodegenerative disease or

Table 4 Association with beta blocking agents (C07A) and OD in the multivariate analysis

Category of adjustment	<i>p</i> value	OR (CI 95 %)
Beta blocking agents	0.030	0.60 (0.38–0.95)
Age	<0.001	1.05 (1.02–1.08)
Functional capacity (Barthel < 40)	<0.001	3.75 (2.61–5.38)
Cerebrovascular disease	0.012	1.38 (0.95–2.02)
Hypertension	0.004	0.64 (0.47–0.87)
Confusion	<0.001	1.93 (1.40–2.66)
Neurodegenerative disease or dementia	<0.001	3.22 (2.30–4.50)

dementia. We did not find any pharmacological group associated with a higher risk of OD after adjusting for confounding variables, although in the univariate analysis we found that patients using antipsychotics, antidepressants or drugs against dementia were at higher risk of OD.

OD is a prevalent and serious condition among older patients and recognized as a geriatric syndrome, although patients are sometimes unaware they have it. Despite the presumed effects of some drugs on the swallowing function, the impact of medications on the physiology of swallowing has received little attention in the literature. The aim of this study was to evaluate the association between the chronic use of medications and the presence of oropharyngeal dysphagia in older inpatients.

The cohort of patients studied was composed mainly of frail older patients with many comorbidities, polypharmacy and poor functionality, hospitalized with an acute disease and at high risk for complications. Nearly, half of these patients had OD. The presence of OD was associated with older age, medical history of dementia or cerebrovascular disease as well as, Charlson Index scores. Decreased handgrip strength was also associated with OD, and was probably an indicator of sarcopenia in this population. All the geriatric syndromes and, especially, poor functional capacity were associated with OD. This relation was also observed by Cabré et al. in an older population with pneumonia and OD [26] and by Serra M. et al. in independently living older patients with OD [3].

The association between the presence of OD in our cohort of older patients and these demographic and clinical factors has been taken into account to adjust for the possible association between OD and the different groups of medications.

Drugs with Potentially Harmful Effects on Swallowing

The use of antipsychotic medications (also known as neuroleptics) has been suggested to be associated with OD in several case reports [13]. Specifically, the use of

loxapine [14], fluphenazine [31], risperidone [15], trifluoperazine [32], and haloperidol [33] has been reported to have detrimental effects on the swallowing function when administered to older patients. Adverse effects of antipsychotics, such as extrapyramidal symptoms (more common in older patients) and tardive dyskinesia, could be the cause of OD in the reported cases. In the univariate analysis, we found that patients on antipsychotic treatment presented double the risk of suffering OD than those that were not taking these drugs. This association was not statistically significant when adjusted for clinical and demographical variables, suggesting that the potential negative effect of neuroleptics impairing the swallow function of older patients depends on several factors such as age, functional status or baseline disease like dementia or confusion. Nevertheless, it underlines the importance of detecting swallowing problems in this population at risk and considering prescribing issues carefully in this group.

Neither did we find significant association between OD and the use of antidepressants after adjusting for confounding variables. It has been suggested that some antidepressants with anticholinergic actions like tricyclic antidepressants can produce xerostomia, leading to impaired oropharyngeal bolus transport [34]; however evidence is scarce [35].

Acetylcholine is a central and peripherally acting neurotransmitter that is responsible for excitation at the neuromuscular junction. The cholinergic medication could be effective in improving swallowing function in selected patients with OD [36]. In our study, the pharmacological group of drugs against dementia (N06D), which include cholinergic medication, was associated with impaired OD in the univariate analysis but not in the multivariate analysis. This could be explained by the fact that the comorbidity (dementia) almost impossible, in our cross-sectional study, to distinguish between the effects of the disease and the effects of the drug on the swallowing function.

It has been suggested that benzodiazepines (BZs) can affect the swallowing function because of their depressive action on the central nervous system. Some case studies

have reported the association of BZs with OD [37]. However, BZs were not associated with OD in our study, suggesting that cases of BZs-induced dysphagia are anecdotal. Moreover, it has been suggested that benzodiazepines could exert a protective effect in community-acquired pneumonia (CAP), commonly associated with OD in older people [38]. It was thought that the drugs could inhibit the rapid eye movement (REM) phase of sleep, and thus preventing bronchial microaspirations associated with this phase of sleep [39–41].

Drugs with Potential Beneficial Actions on Swallowing

We found that antagonists of angiotensin were likely to protect against OD. A possible explanation for this finding is that older patients with sarcopenia tend to have disuse muscular atrophy. It has been reported that antagonists of angiotensin may improve muscle remodeling and protect against disuse atrophy. This improvement in muscle function by antagonists of angiotensin could be responsible for the facilitation of swallowing function in these patients [42].

We also found a possible protective effect associated with the intake of beta-blocker agents. This effect on the swallowing function has not been observed previously, and the mechanism responsible is not obvious. It has been reported that fast skeletal muscle beta-adrenergic receptors are upregulated in response to chronic β_2 -adrenergic blockade and that this upregulation increases isometric contractile forces in muscles [43]. We can hypothesize that this effect on pharyngeal muscles is responsible for the lower rates of OD in older patients chronically taking beta-blocker agents. Moreover, beta-adrenergic stimulation increases production of protein and mucus-rich secretions, which may thicken saliva and make it especially difficult for patients to manage. Administration of beta-blocker agents reduces thickness of oral, nasal and pulmonary secretions, which would also improve the swallowing function of older patients [44].

We did not find any favorable effect of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors on OD, unlike some previous studies [45–48], most of them performed on Japanese populations and on post-stroke patients. Ohkubo et al. [49] reported that treatment with ACE inhibitors significantly reduced the risk of pneumonia among Asian participants but not among non-Asians. The mechanism by which ACE inhibitors affect the swallowing system is thought to be through elevation of substance P, a neurotransmitter for primary sensory afferent nerves that is normally degraded by ACE. Elevated levels of substance P have been associated with an enhanced swallowing reflex. It has been reported that Asian and European population

differ in the distribution of a particular polymorphism in the ACE gene, affecting its activity and substance P levels. This genetic characteristic, together with the fact that our population was not limited to post-stroke patients, could explain the differences between the results of these previous studies and our study.

The present study is the first one that widely investigates the association between drugs and OD, and increases understanding of medications and oropharyngeal dysphagia in several areas. First, we focused on chronic use of all medications in inpatient care. Second, we attempted to control for comorbidities, matching for them. Third, all our patients underwent V-VST, which is a validated assessment of swallowing [3]. Finally, we accounted for the impact of medications on OD.

There are some limitations to this work that could reduce our ability to establish a causative link between some medications and OD. First, this was a retrospective cross-sectional study performed at a single site. This design makes it difficult in some cases to differentiate between the effect produced by the drug and the medical condition itself that often collineates and can lead to an underestimation of the effect of the studied drug on OD. However, the retrospective design in combination with computerized medical records allowed us to accurately measure drug exposure and systematic assessment of matching variables. Second, our cohort of patients was composed of a specific phenotype which is not representative of the general population frail older patients with many comorbidities, hospitalized in an AGU with an acute disease with a high risk for complications, which could interfere with the diagnosis of OD. However, we want to emphasize that swallowing evaluation (V-VST) was always performed when the patient was in a stable condition and able to follow the protocol. Third, we neither measure xerostomia or poor dentition, nor the screen allow for measures of sarcopenia, fatigue or desaturation during the course of a meal, which would be associated with an oral dysphagia.

To address the limitations of this study and confirm the results, a future prospective study with a large number of patients from the community not suffering acute diseases could be performed. Also, future experimental studies are needed to design and evaluate the best pharmacological intervention in this population and analyze the effect on prognosis. It is of particular interest to further study the possible beneficial effect of beta-blocker agents on the swallowing function of older patients.

We conclude that hospitalized older patients taking beta blocking agents could be experiencing some beneficial effect on OD. More clinical and basic research is necessary to increase knowledge on the specific pathophysiology and pharmacology of the effect of beta blockers on OD. This increased understanding will pave the way for new specific

and evidence-based preventive and therapeutic strategies and targets for the treatment of OD and the recovery of swallowing function. As swallowing function is vital to maintain adequate nutrition and independence, further investigation on the effect of drugs in swallowing is warranted.

Acknowledgments We thank Jane Lewis for reviewing the English of the manuscript. This work has been conducted within the framework of a doctoral thesis in medicine from the Autonomous University of Barcelona.

Author Contributions MM and LR: designed and coordinated the study and drafted the manuscript; LC: critical input and revision of the manuscript; EP and MSP: statistical analysis and revision of the manuscript; MC: collected the data. All authors approved the final version of the article.

Financial Support None of the authors have any conflict of interest nor have received any funding related to the present study.

References

- Nogueira D, Reis E. Swallowing disorders in nursing home residents: how can the problem be explained? *Clin Interv Aging*. 2013;8:221–7.
- Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Almirall J, Palomera E, Clavé P. Oropharyngeal Dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the very elderly persons: observational prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med*. 2014;69:330–7.
- Serra-Prat M, Hinojosa G, López D, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia and impaired safety and efficacy of swallow in independently living older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):186–7.
- Smithard D, O'Neill P, Parks C, et al. Complications and outcome after acute stroke. Does dysphagia matter? *Stroke*. 1996;27:1200–4.
- Finestone H, Greene-Finestone L, Wilson E, et al. Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77:340–5.
- Teasell R, McRae M, Marchuk Y, et al. Pneumonia associated with aspiration following stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77:707–9.
- Murry T, Carrau R. Clinical management of swallowing disorders. 3rd ed. San Diego: Plural; 2012.
- Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest*. 2003;124:328–36.
- Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 2001;81:929–69.
- Ertekin C, Aydogdu I. Neurophysiology of swallowing. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:2226–44.
- Carl LL, Johnson PR. Drugs and dysphagia: how medications can affect eating and swallowing. 1st ed. Austin: Pro-Ed; 2006.
- Bieger D, Neuhuber W. Neural circuits and mediators regulating swallowing in the brainstem. *GI Motility online*, 2006. <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo74.html>. Accessed 04 June 2015
- Dziewas R, Warnecke T, Schnabel M, et al. Neuroleptic-induced dysphagia: case report and literature review. *Dysphagia*. 2007;22(1):63–7.
- Sokoloff LG, Pavlakovic R. Neuroleptic-induced dysphagia. *Dysphagia*. 1997;12(4):177–9.
- Jt Stewart. Dysphagia associated with risperidone therapy. *Dysphagia*. 2003;18:274–5.
- Loeb M, Becker M, Eady A, et al. Interventions to prevent aspiration pneumonia in older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(7):1018–22.
- Fonda D, Schwarts J, Clinck S. Parkinsonian medication one hour before meals improves symptomatic swallowing: a case study. *Dysphagia*. 1995;10:165–6.
- American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for speech-language pathologists performing videofluoroscopic swallowing studies. *ASHA Suppl*. 2004;24:77–92.
- Ebihara T, Takahashi H, Ebihara S, et al. Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(5):824–8.
- Ebihara T, Sekizawa K, Nakazawa H, Sasaki H. Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet*. 1994;341:432.
- Ebihara T, Ebihara S, Maruyama M, et al. A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(9):1401–6.
- Rofes L, Arreola V, Martin A, Clavé P. Natural capsaicinoids improve swallow response in older patients with oropharyngeal dysphagia. *Gut*. 2013;62(9):1280–7.
- 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(12):1517–23.
- Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H. ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest*. 1998;113(5):1425.
- Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, Nakayama K, Sasaki H. ACE inhibitors and pneumonia. *Lancet*. 1998;352:1069.
- Cabré M, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clavé P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Ageing*. 2010;39:39–45.
- Charlson M, Pompei P, Ales K, Mackenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61–5.
- WHO (2015) The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD). World Health Organization. <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>. Accessed 01 Oct 2015
- 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.
- Stewart JT. Reversible dysphagia associated with neuroleptic treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1260–1.
- Bashford G, Bradd P. Drug-induced Parkinsonism associated with dysphagia and aspiration: a brief report. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1996;9(3):133–5.
- Gonzalez F. Extrapyramidal syndrome presenting as dysphagia: a case report. *Am J Hosp Palliat Care*. 2008;25:398–400.
- Brandt N. Medications and dysphagia: How do they impact each other? *Nutr Clin Pract*. 1999;14:S27–30.
- Korsten M, Rosman A, Fishbein S, Shlein R, Goldberg H, Biener A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med*. 1991;90(6):701–6.
- Sukys-Claudino L, Moraes W, Guilleminault C, Tufik S, Poyares D. Beneficial effect of donepezil on obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Sleep Med*. 2012;13(3):290–6.
- Dantas R, Souza R. Dysphagia induced by chronic ingestion of benzodiazepine. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(7):1194–6.

38. Almirall J, Rofes L, Serra-Prat M, et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur Respir J.* 2013;41(4):923–8.
39. Gaillard JM Benzodiazepines and GABA-ergic transmission. In: Kriger MH, Roth T, Dement WC. (eds.) Principles and practice of sleep Medicine. Philadelphia. P. WB Saunders, 1989. pp. 213–218.
40. Almirall J, Serra-Prat M, Baron F, Palomera E, Bolíbar I. The use of benzodiazepines could be a protective factor for community-acquired pneumonia in <60-year-old subjects. *Thorax.* 2013;68:965–6.
41. Almirall J, Bolíbar I, Serra-Prat M, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J.* 2008;31:1274–84.
42. Burks TN, Andres-Mateos E, Marx R, Mejias R, Van Erp C, Simmers JL, et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Sci Transl Med.* 2011;3:82ra37.
43. Murphy R, Gardiner P, Rousseau G, Bouvier M, Bélieau L. Chronic β -blockade increases skeletal muscle β -adrenergic receptor density and enhances contractile force. *J Appl Physiol.* 1997;83(2):459–65.
44. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. Neurology in clinical practice, the neurological disorders. *JAMA.* 2001;285(4):172.
45. Shimizu T, Fujioka S, Otonashi H, Kondo M, Sekizawa K. ACE inhibitor and swallowing difficulties in stroke. A preliminary study. *J Neurol.* 2008;255(2):288–9.
46. Arai T, Yasuda Y, Toshima S, Yoshimi N, Kashiki Y. ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet.* 1998;352:1937–8.
47. Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H. ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest.* 1998;113:1425.
48. Perez I, Smithard DG, Davies H, et al. Pharmacological treatment of dysphagia in stroke. *Dysphagia.* 1998;13:12–6.
49. Ohkubo T, Chapman N, Neal B, Woodward M, Omae T, Chalmers J. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen on pneumonia risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):1041–5.

Marta Miarons MSc**Lluís Campins** MSc**Elisabet Palomera** BSc**Mateu Serra-Prat** MD, PhD**Mateu Cabré** MD, PhD**Laia Rofes** PhD

PUBLICACIÓN II

ARTICLE IN PRESS

JAMDA xxx (2018) 1.e1–1.e10



JAMDA

journal homepage: www.jamda.com

Original Study

Pathophysiology of Oropharyngeal Dysphagia Assessed by Videofluoroscopy in Patients with Dementia Taking Antipsychotics

Marta Miarons ^{a,*}, Pere Clavé ^{b,c}, Robin Wijngaard ^a, Omar Ortega ^b, Viridiana Arreola ^b, Weslania Nascimento ^b, Laia Rofes ^c

^a Department of Pharmacy, Hospital de Mataró, Mataró, Spain

^b Gastrointestinal Physiology Laboratory, Hospital de Mataró, Mataró, Spain

^c CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

ABSTRACT

Keywords:
Antipsychotics
dementia
oropharyngeal dysphagia
aspiration

Objectives: The objective of this study was to assess the pathophysiology of oropharyngeal dysphagia (OD) in patients with dementia, specifically in those taking antipsychotics (APs).

Design: A cross-sectional study was performed from January 2011 to May 2017 in a general hospital.

Setting and Participants: We included 114 patients with dementia, of which 39 (34.2%) were taking APs (82.5 ± 7.8 years, Barthel Index 52.28 ± 30.42) and 29 patients without dementia (82.4 ± 6.7 years, Barthel Index 77.71 ± 24.7) and OD confirmed by videofluoroscopy.

Measures: Demographical and clinical factors as well as swallowing function of patients with dementia with OD were compared with older patients without dementia with OD. We also compared patients with dementia taking and not taking APs. Impaired efficacy during videofluoroscopy was defined as the presence of oral and/or pharyngeal residue, and impaired safety (unsafe swallow) was defined as aspiration or penetration. Receiver operating characteristic curves were drawn for laryngeal vestibule closure (LVC) time to predict unsafe swallow.

Results: 87.7% of patients with dementia presented impaired efficacy of swallow and 74.6% impaired safety [penetration-aspiration scale (PAS) 3.94 ± 1.94]. 86.2% of patients without dementia presented impaired efficacy and 44.8% impaired safety (PAS 2.21 ± 1.92). Time to LVC was significantly delayed in patients with dementia taking APs in comparison with patients without dementia (LVC 0.377 ± 0.093 vs 0.305 ± 0.026 , $P = .003$). In contrast, there were no differences in the PAS and LVC time in patients with dementia taking and not taking APs (PAS 3.96 ± 0.26 vs 3.88 ± 0.22 , LVC 0.398 ± 0.117 vs 0.376 ± 0.115 , NS). LVC time ≥ 0.340 seconds predicted unsafe swallow in patients with dementia with an accuracy of 0.71.

Conclusions/Implications: Patients with dementia presented high prevalence and severity of videofluoroscopy signs of impaired efficacy and safety of swallow and a more severe impairment in airway protection mechanisms (higher PAS and LVC delay). Clinical practice should implement specific protocols to prevent OD and its complications in these patients. AP treatment did not significantly worsen swallowing impairments.

© 2018 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

Dysphagia, or swallowing disorder, can be a result of behavioral or sensory impairments, and problems with coordination, position, level of consciousness, and motor function (or a combination) and is common in patients with advanced dementia.^{1,2} Oropharyngeal dysphagia (OD) is one of the most frequent causes of aspiration, and

aspiration pneumonia has been reported to be one of the most common cause of death in people with dementia at advanced stages.

The reported prevalence of dysphagia in persons with dementia ranges from 13% to 84%, depending on several factors such as the selection criteria. Prevalence of dysphagia is higher in more severe phases of the disease,^{1,5–8} with 28% to 55% suffering from aspiration.^{8–10} Mechanisms involved in swallowing difficulties vary with different types of dementia. In patients with Alzheimer's disease, deficits in the sensory aspects of swallowing tend to occur, leading to delayed oral transit time.^{11,12} In patients with vascular dementia, the motor aspect of swallowing is affected, resulting in difficulty with

The authors declare no conflicts of interest.

* Address correspondence to Marta Miarons Font, Pharmacy Department, Hospital de Mataró, Cirera Street s/n 08304 Mataró, Spain.

E-mail address: mmiarons@csdm.cat (M. Miarons).

<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.04.016>
1525-8610 © 2018 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

ARTICLE IN PRESS

1.e2

M. Miarons et al. / JAMDA xxx (2018) 1.e1–1.e10

bolus formation and mastication.¹² Sensory deficits, autonomic dysfunction, and fluctuation in cognition can lead to swallowing problems in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia.¹³

OD has recently been recognized as a major geriatric syndrome^{14,15} because of its high prevalence of multiple complications, risk factors, and precipitating diseases in older people.¹⁶ Cognitive impairment or dementia is also recognized as a geriatric syndrome¹⁷ and has been identified as a risk factor for aspiration pneumonia.¹⁸

In addition, given that approximately 50% of older people take more than 4 drugs¹⁹ and that patients with dementia are usually older people, they are likely to take drugs that induce swallowing impairment.^{19–21} Among them, antipsychotics (APs) (also known as neuroleptics) are frequently associated with the presence of swallowing disorders.²² There are 2 main types of APs: typical (or first generation) APs, which act on the dopaminergic system, blocking dopamine type 2 receptors; and atypical (or second generation) APs, which have lower affinity and occupancy of the dopaminergic receptors and a high degree of occupancy of the serotonergic receptors 5-HT2A.²³ Both types of APs are widely used to reduce neuropsychiatric symptoms in patients with dementia, even though they are only recommended when other nonpharmacologic techniques, such as stimulation techniques, group therapy, and sensory interventions including music therapy, have been ineffective.²⁴ When blocking dopamine receptors, APs can produce both therapeutic and adverse effects, including extrapyramidal symptoms, a consequence of their action on the nigrostriatal pathway, and include acute dyskinesia and dystonic reactions, tardive dyskinesia, parkinsonism, akinesia, akathisia, and dysphagia. APs are usually prescribed for behavioral symptoms of dementia and also for other indications such as schizophrenia or psychosis, delusional disorders, and mood disorders, which can also worsen dysphagia.

A literature review of the relationship between OD and APs²⁴ concluded that extrapyramidal symptoms-related dysphagia is a dangerous but potentially reversible side-effect in patients receiving APs. Another literature review showed that whereas some studies found a relationship between swallowing impairment and the use of APs, others did not.²⁵ Therefore, considering the absence of well-designed randomized controlled trials, and that it is difficult to differentiate whether the effect is due to the condition for which the AP is prescribed or from the AP itself, it is clear that more research is needed to evaluate the pathophysiology of OD in patients under antipsychotic treatment.

Hence, the objectives of this study were (1) to characterize the pathophysiology of OD using videofluoroscopy (VFS) in patients with OD and dementia, and (2) to determine if APs can further affect dysphagia, independently of the condition for which they are prescribed.

Methods

Patients

An observational, retrospective, cross-sectional study analyzed all inpatients with dementia 75 years or older who were discharged from any department of a general hospital, from January 2011 to May 2017, with a positive VFS performed after the discharge and defined as presence of signs of impaired efficacy (oral and/or pharyngeal residue) and/or safety of swallow (aspiration or penetration). Diagnosis of dementia was established according to the *International Classification Diseases, Ninth Edition* codes, in which codes for people with dementia are 290.x and 294.x.²⁶ All VFS parameters of patients with dementia were compared with patients without dementia; older inpatients with a diagnosis of OD were confirmed with VFS during their hospitalization. Exclusion criteria for both groups were patients with head

and neck or esophageal cancer. The study protocol was approved by the ethics committee of the hospital and conducted according to the principles and rules laid down in the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments.²⁷

Data Collection

In accordance with clinical practice, an overall assessment was carried out by a multidisciplinary team on patients with dementia the day of admission and included (1) demographic data, (2) comorbidities carefully collected and later measured with the Charlson comorbidity index,²⁸ (3) frailty according to the Edmonton Frail Scale²⁹; and (4) functional capacity analyzed with the Barthel index.³⁰ Other variables were measured after the inclusion of the patient in the study and using the clinical history including (5) cognition according to the global deterioration scale³¹ and (6) antipsychotic and other drug exposure.³²

In our hospital, we systematically use the volume-viscosity swallow test (V-VST)³³ for bedside clinical assessment of swallowing function of high-risk populations, such as older patients. The V-VST is an accurate bedside assessment method with good psychometric properties, good reliability, and a detailed and easy-to-perform protocol designed to protect patients' safety. It is capable to evaluate the safety and efficacy of swallowing and has a system to detect silent aspirations. For patients with a positive V-VST, we also perform a VFS study. In this study, we included patients with a positive VFS study who had signs of impaired efficacy (oral and/or pharyngeal residue) and/or safety of swallow (aspiration or penetration) during the VFS study.¹⁶

Videofluoroscopic Signs of OD

VFS is the gold standard for studying the oral and pharyngeal mechanisms of dysphagia and for evaluating efficacy and safety of swallow in older patients.³³ All patients were imaged while seated, in a lateral projection that included the oral cavity, pharynx, larynx, and cervical esophagus.^{34,35} VFS characteristics are described in Supplementary Material 1.

VFS signs of impaired safety of swallow or unsafe swallow are defined as any swallow showing a significant entrance of part of the bolus into the airway during the VFS and rated according to the penetration-aspiration scale (PAS). Unsafe swallow was predicted by measuring the time between glossopalatal junction opening and LVC.^{36,37} Severity of aspiration or penetration was rated according to the PAS and according to whether they were followed by cough (silent aspirations) or not.^{35,38} A video demonstration shows impaired swallowing safety (aspiration) associated with a delayed laryngeal vestibule closure time (LVC) (Video 1).

Oropharyngeal Physiology

Measurements of oropharyngeal swallow response were obtained during the swallowing of 5 mL-nectar boluses in patients with dementia and patients without dementia. All patients swallowed this bolus and it is highly sensitive to physiological measures of swallowing impairment. LVC time and upper esophageal sphincter opening (UESO) times were measured. LVC time is the time interval in ms from glossopalatal junction (GPJ) opening to LVC and is considered to be the main physiological parameter in assessing impaired airway protection, which leads to aspiration in neurologic patients and older people.³⁷

Antipsychotic Exposure and Other Drug Exposure

We examined the computerized medication prescription log for the use of antipsychotic medications during the 15 days before the

ARTICLE IN PRESS

M. Miarons et al. / JAMDA xxx (2018) 1.e1–1.e10

1.e3

VFS. Antipsychotic medications were defined as those classified by the third level of the Anatomical and Therapeutic Classification (ATC) code N05A: APs.³² In addition to the presence/absence of APs, we also converted the total daily exposure dose into chlorpromazine equivalence units (CEUs) using established scales.⁴⁰

In addition, we categorized each AP according to its high, medium, or low capacity to induce extrapyramidal symptoms and identified whether the AP was typical or atypical.⁴¹ Finally, we examined the computerized medication prescription log in the 15 days before the VFS for other drugs that might affect swallowing function,³⁹ available at [Supplementary Material 2](#).

Data Analysis and Statistical Methods

Categorical variables were described as percentages and quantitative parameters as mean \pm standard deviation. For the study of association of the categorical variables, the χ^2 test or the Fisher test was used, and for continuous variables, the Mann–Whitney U test or the *t* test were used. We also performed a multivariate analysis to assess the association between antipsychotic exposition and PAS and oral and/or pharyngeal residue adjusting for the possible confounding factors.

For our primary aim, we compared VFS parameters in patients with dementia to patients without dementia. For the second aim, we compared VFS parameters in patients taking and not taking APs. The size of the sample of normal study participants was determined based on power calculations.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn for laryngeal vestibule closure (LVC) time to determine the LVC cut-off of time at 5-mL nectar that would identify patients with impaired safety of swallow (PAS \geq 3). The diagnostic accuracy of LVC cut-off time is the area under the ROC curve. We also compared the ROC curves of patients with and without dementia to further assess the mechanisms of unsafe swallow in these patients. To draw ROC curves, the impairment of the safety of swallow was measured using VFS, which as expressed

above is one of the gold standard instrumental diagnostic method to evaluate OD.³³ *P* values of $<.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the SPSS v 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Results

Demographic and Clinical Inventory Scores

We included 114 consecutive patients with dementia (82.5 ± 7.8 years, 57.0% woman) and 29 patients without dementia (83.5 ± 7.5 years, 65.7% woman). Patients' sociodemographic and clinical characteristics are described in [Table 1](#). Briefly, sociodemographic and clinical characteristics were similar in patients with dementia and patients without dementia, except for the former having a lower Barthel index (52.28 ± 30.42 vs 77.71 ± 24.74 , respectively, $P < .001$), higher score in the global deterioration scale (3.57 ± 1.72 vs 1.34 ± 0.87 , $P < .001$) and a higher prevalence of cerebrovascular diseases ($N = 49$, 43% vs $N = 1$, 2.9%, $P = .003$). APs and other drug exposure in patients with dementia are described in [Table 2](#). Briefly, 34.2% ($N = 39$) of patients with dementia were receiving APs and atypical APs were the most frequently AP used. [Table 3](#) compares sociodemographic and clinical characteristics of patients with dementia taking APs and those without AP exposure. Briefly, socio-demographic and clinical characteristics were similar in both groups, including the dose, the type of antipsychotic (typical or atypical) and its capacity to induce extrapyramidal symptoms, except for the global deterioration scale (4.16 ± 1.61 and 3.28 ± 1.70 , respectively, $P = .009$). The median antipsychotic exposure was 136.23 ± 146.89 CEU (range, 2.5–833.3 CEU), equivalent to a daily dose of 2.5 mg haloperidol.⁴⁰ Antidepressants, anxiolytics, and angiotensin-converting enzyme inhibitors and combinations were the most frequent drugs used by patients with dementia. In contrast, oral antidiabetics, anxiolytics, and antidepressants were the most frequent drugs used by patients without dementia.

Table 1
Demographic Characteristics of Patients with Dementia and Patients without Dementia Included in the Study

Demographic and Clinical Characteristics	Patients with Dementia (N = 114)	Patients without Dementia (N = 35)	P Value	OR (95% CI)
Age (years)	82.5 ± 7.8	83.7 ± 7.5	.744	1.02 (0.96–1.07)
Women	65 (57.0%)	65.7%	.434	1.25 (0.55–2.86)
Comorbidities				
Cerebrovascular disease (stroke)*	49 (43.0%)	1 (2.9%)	<.001	20.30 (2.68–154.05)
Heart failure	17 (14.9%)	9 (25.7%)	.211	1.11 (0.05–0.27)
Hypertension	38 (33.3%)	12 (34.3%)	.911	0.63 (0.39–0.96)
Ischemic cardiopathy	23 (20.2%)	9 (25.7%)	.487	0.70 (0.28–1.75)
Chronic pneumopathy	42 (36.8%)	11 (31.4%)	.687	1.37 (0.58–3.25)
Oncology/hematology disease	17 (14.9%)	5 (14.3%)	1.000	1.71 (0.47–6.21)
Hepatic disease	5 (4.4%)	0 (0%)	.592	NA
Renal impairment	21 (18.4%)	9 (25.7%)	.345	1.01 (0.37–2.75)
Diabetes mellitus	36 (31.6%)	12 (34.3%)	.837	0.65 (0.28–1.49)
Functional capacity				
Barthel index*	52.28 ± 30.42	77.71 ± 24.74	<.001	4.39 (1.44–13.40)
Barthel index $\leq 40^*$	47 (41.2%)	5 (14.3%)	.004	4.21 (1.60–10.52)
Barthel index > 40	67 (58.8%)	30 (85.7%)		
Charlson index	5.47 ± 0.96 (2–7)	5.77 ± 1.77 (2–7)	.628	1.04 (0.92–1.11)
Global deterioration scale*	3.57 ± 1.72 (1–7)	1.34 ± 0.87	<.001	10.75 (1.81–88.67)
Frailty				
Not frail	31 (27.2%)	12 (34.3%)		0.72 (0.32–1.68)
Vulnerable/mild frailty	54 (47.4%)	13 (37.1%)	.729	2.25 (1.01–5.03)
Moderate/severe frailty	29 (25.4%)	10 (28.6%)		0.51 (0.20–1.31)
Type of dementia				
Vascular dementia	17 (14.9%)	0 (0%)	NA	NA
Degenerative dementia	23 (20.2%)	0 (0%)	NA	NA
Mixed dementia	14 (12.3%)	0 (0%)	NA	NA
Cognitive impairment	60 (52.6%)	4 (11.4%)	NA	NA

N, number of patients; NA, not available; OR, odds ratio.

ARTICLE IN PRESS

1.e4

M. Miarons et al. / JAMDA xxx (2018) 1.e1–1.e10

Table 2

Antipsychotic and Other Drug Exposure in Patients with Dementia

Drug Exposure	Patients with Dementia (N = 114)
Antipsychotic exposure	
One or more	39 (34.2%)
Typical antipsychotic	3 (2.6%)
Atypical antipsychotic	34 (29.8%)
Both	2 (1.8%)
Chlorpromazine equivalence units <100	25 (19.5%)
Chlorpromazine equivalence units ≥100	20 (15.6%)
Chlorpromazine equivalent dose	136.34 ± 146.88 (2.5–833.3)
Capacity to induce extrapyramidal symptoms	
High	4 (3.5%)
Moderate	17 (14.9%)
Low	18 (15.5%)
Other drug exposure (ATC code)	
A10B Oral antidiabetics	17 (14.9%)
C07A Beta blocking agents	24 (21.0%)
C08C Calcium channel blockers	8 (7.0%)
C09A, C09B Angiotensin-converting enzyme inhibitors and combinations	30 (26.3%)
C09C, C09D Angiotensin II antagonists and combinations	14 (12.3%)
N03A Antiepileptics	13 (11.4%)
N04A Anticholinergic agents	1 (0.8%)
N04B Dopaminergic agents	17 (14.9%)
N05B Anxiolytics	33 (28.9%)
N05C Hypnotics and sedatives	23 (20.2%)
N06A Antidepressants	65 (57.0%)
N06B Psychostimulants, agents used for attention deficit hyperactivity disorder and nootropics	1 (0.9%)
N06C Psycholeptics and psychoanaleptics in combination	1 (0.9%)
N06D Drugs against dementia	17 (14.9%)

n, number of patients.

Characteristics of OD in Patients with Dementia Referred for the VFS

Aspiration or penetration into the LV during the pharyngeal phase (PAS ≥ 3) was observed in 85 (74.6%) patients with dementia, and mean PAS was 3.94 ± 1.94. Aspiration into the airway during swallow response was observed in 35 (30.7%) patients. Moreover, 11 (9.7%) patients had silent (level 8) aspirations. The prevalence of patients with dementia with oral and/or pharyngeal residue was 87.8% (N = 100).

Overall duration of swallow response was 1.095 ± 0.020 seconds and the reconfiguration phase to a digestive pathway was severely delayed, as time to LVC was 0.377 ± 0.093 seconds and time to UESO was 0.295 ± 0.101 seconds. Time to LVC in patients with dementia with aspiration or penetration was significantly longer than that in

Table 3
Characteristics of Patients with Dementia Regarding Antipsychotic Exposure

Patients (N = 114)	APs (N = 39, 34.2%)	No APs (N = 75, 65.8%)	P Value
Age	83.0 ± 6.3	82.5 ± 7.8	.773
Woman	23 (59%)	42 (56.0%)	.843
Barthel index	46.4 ± 31.0	55.5 ± 29.5	.130
Charlson index	5.52 ± 0.78	5.43 ± 1.04	.713
Global deterioration scale*	4.16 ± 1.61	3.28 ± 1.70	.009
Deglutition parameters			
PAS	3.99 ± 0.26	3.90 ± 0.22	.684
PAS ≥3	31 (79.5%)	49 (65.3%)	.121
Oral and/or pharyngeal residue	35 (89.7%)	65 (86.7%)	.769
LVC	0.392 ± 0.117	0.371 ± 0.115	.753
UESO*	0.326 ± 0.099	0.279 ± 0.102	.036

N, number of patients.

*P < .05.

patients with dementia with safe swallow (0.398 ± 0.107 vs 0.322 ± 0.114, P = .032). Time to UESO in patients with dementia with aspiration or penetration was also significantly longer than in patients with dementia with safe swallow (0.308 ± 0.106 vs 0.265 ± 0.087, P = .041).

Supplementary Tables 1 and 2 show the characteristics of patients with dementia according to whether or not they presented safety of swallow impairments (aspiration or penetration into the LV, PAS ≥3) or impaired efficacy (oral and/or pharyngeal residue). Briefly, clinical scores were similar for patients with dementia with impaired safety and efficacy, but time to UESO and LVC was significantly longer in patients with impaired safety. We found a significant association between the chronic use of beta blocking agents (ATC code C07A) and safe swallow (P = .006). We also found a significant association between the use of dopaminergic agents (ATC code: N04A) and a more efficacious swallow (P = .038) and the use of antidepressants (ATC code N06A) and impaired efficacy of swallow (P = .040).

Effect of antipsychotic agents

Differences between patients with dementia taking APs and patients with dementia without taking APs regarding PAS ≥3 were not statistically significant after adjusting for the possible confounding variables (age, sex, and the global deterioration scale), nor regarding oral and/or pharyngeal residue (Table 3). Figure 1 shows the time of main events of the oropharyngeal swallow response during 5 mL-nectar swallows in patients with dementia taking APs, patients with dementia without taking APs, and patients without dementia. Time to LVC was similar between patients with dementia taking APs and patients with dementia without taking APs. In contrast, the time to UESO was significantly longer in patients with dementia taking APs than in patients with dementia without taking APs (0.326 ± 0.099 vs 0.279 ± 0.102, P = .036).

Characteristics of Oropharyngeal Dysphagia in Older Patients without Dementia Referred for the VFS

The prevalence of patients with oral and/or pharyngeal residue was 86.2% (N = 25). Penetration into the LV during the pharyngeal phase (PAS ≥ 3) was observed in 13 (44.8%) patients and mean PAS was 2.21 ± 1.92. Aspiration into the airway during swallow response was observed in 4 (13.7%) patients, P = .018 vs patients with dementia. Moreover, 2 (6.9%) patients had silent (level 8) aspirations, P = .030 vs patients with dementia.

Overall duration of swallow response was 1.047 ± 0.020 seconds, significantly shorter than in patients with dementia (P = .040). The reconfiguration phase to a digestive pathway was also delayed in patients with dementia compared with patients without dementia, as time to LVC in patients with dementia was significantly longer than in patients without dementia (0.377 ± 0.093 vs 0.312 ± 0.022, P = .033). Time to UESO in patients with dementia was also significantly longer in comparison with patients without dementia (0.295 ± 0.101 vs 0.238 ± 0.079, P = .029).

ROC Curves

We used ROC curves to detect the optimal cut-off value of LVC time to predict unsafe swallow in patients with dementia (patients with dementia taking APs vs patients with dementia without taking APs) and patients without dementia during 5 mL-nectar bolus swallows (Figure 2). Figure 2 shows ROC curves in patients with dementia (patients with dementia taking APs and patients with dementia without taking APs) and patients without dementia. Figure 3 compares ROC curves in patients with dementia taking APs and patients with dementia without taking APs. We have found that a cut-off time for LVC ≥0.340 seconds predicts unsafe swallow (PAS ≥ 3) in patients

ARTICLE IN PRESS

M. Miarons et al. / JAMDA xxx (2018) 1.e1–1.e10

1.e5

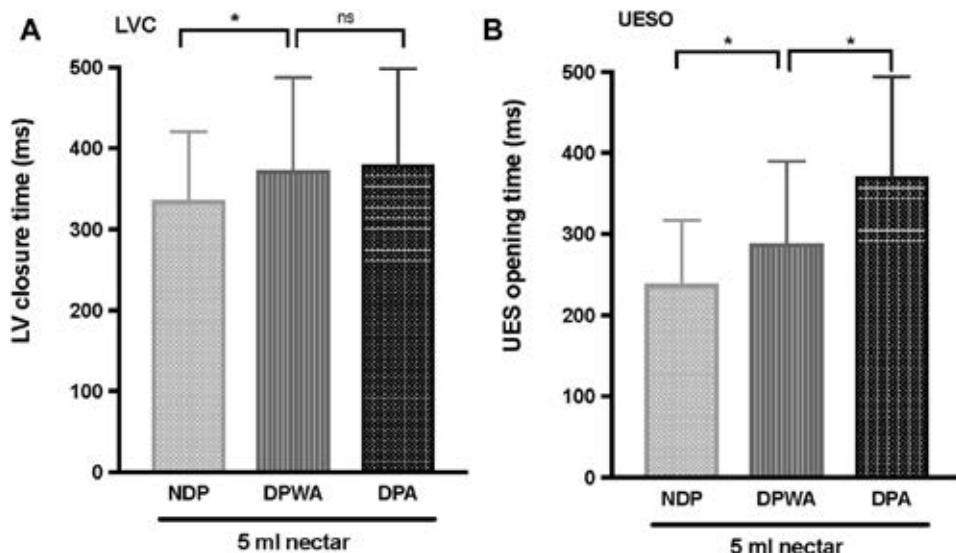


Fig. 1. Timing of main events of the oropharyngeal swallow response during 5-mL nectar swallows in patients without dementia (NDP), patients with dementia without taking APs (DPWA), and patients with dementia taking APs (DPA) and according to the safety and efficacy of swallow. (A) LVC in NDP, DPWA and DPA; (B) UESO. * $P < .05$, ns: nonsignificant.

with dementia and patients without dementia with good diagnostic accuracy regardless of whether or not they were on APs. The area under the curve (AUC) was 0.71 [95% confidence interval (CI); 0.60–0.82, $P = .006$] in patients with dementia and 0.64 (95% CI; 0.43–0.84, $P = .821$) in patients without dementia. Among patients with dementia, the AUC was 0.67 (95% CI; 0.53–0.80, $P = .070$) in patients with dementia without taking APs, and 0.82 in patients with dementia taking APs (95% CI; 0.66–0.98, $P = .021$).

Discussion

As far as we know, this study is the first one that characterizes the biomechanics of swallowing function using VFS in older patients with dementia and compares it in patients taking and not taking APs. This is an important development as, regardless of the stage of the disease, OD puts patients with dementia at high risk of malnutrition and

aspiration pneumonia, which is a major contributing factor to mortality.^{3,42–44} Our study shows high prevalence and severity of VFS signs of impaired efficacy and safety in patients with dementia in comparison with older patients without dementia with OD. Patients with dementia presented a more severe impairment in airway protection mechanisms (PAS and LVC delay) than patients without dementia. Impaired swallowing safety in patients with dementia is caused by specific impairment in swallow response including delayed timing of airway protection mechanisms, and LVC time ≥ 340 ms predicts unsafe swallow in patients with dementia with good diagnostic accuracy. In our study, AP treatment did not cause further swallowing impairments in older patients with dementia.

Our cohort of patients with dementia presented similar socio-demographic and clinical characteristics as patients without dementia, except for having a lower Barthel index³⁰ and a higher score in the global deterioration scale.³¹ We found that swallow response was severely impaired in patients with dementia compared with patients without dementia as time from GPJ opening to LVC was significantly

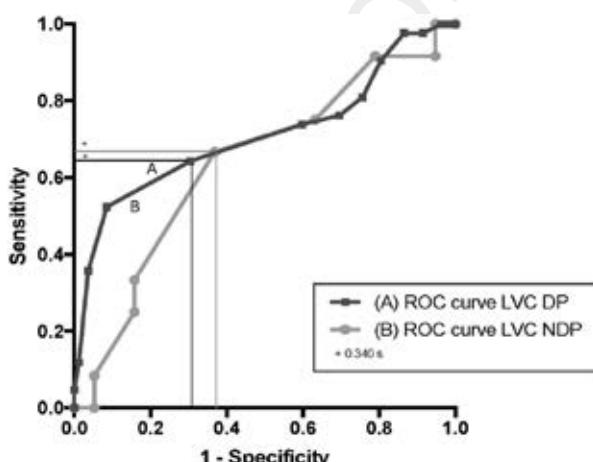


Fig. 2. ROC showing sensitivity/specificity of the LVC time at 5-mL nectar for unsafe swallow (penetrations and/or aspirations) in (A) patients with dementia (DP) and (B) patients without dementia (NDP).

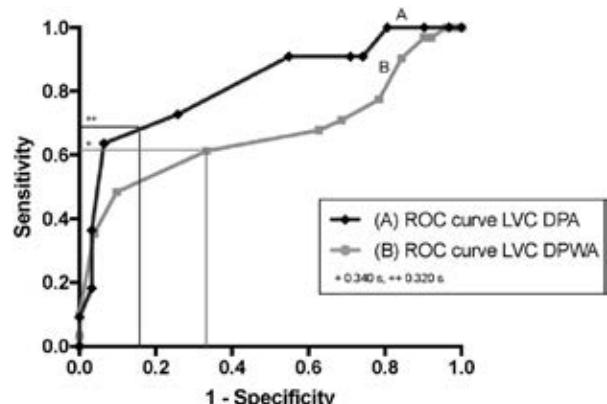


Fig. 3. ROC showing sensitivity/specificity of the LVC time at 5 mL nectar for unsafe swallow (penetrations and/or aspirations) in (A) patients with dementia taking APs (DPA) and (B) patients with dementia without taking APs (DPWA).

ARTICLE IN PRESS

1.e6

M. Miarons et al. / JAMDA xxx (2018) 1.e1–1.e10

delayed. However, we did not find significant differences regarding efficacy of swallow. Our results agree with previous studies performed on patients with dementia. In the prospective study by Horner et al,⁸ in patients with Alzheimer's disease, global VFS examination score was significantly more impaired in severe dementia. Langmore et al⁷ showed frontotemporal dementia patients had an increased food leakage time compared with healthy control patients when evaluated using fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing.

We found that the overall duration of swallow response in patients with dementia was significantly prolonged. Impaired safety was specifically related to delayed LVC in accordance with previous studies^{16,42} and a delay in the UESO time was associated with residue in patients with dementia, which is caused by the interruption of the vagally mediated contraction of the cricopharyngeal muscle, anterior hyoid movement, and intrabolus pressure cause by tongue thrust.^{45,46} Studies in healthy people over 80 years of age found that older age was associated with a prolonged swallow response and an increase in the presence of oropharyngeal residue in comparison with younger people,^{47–50} but in patients with dementia, there is also a slow synaptic conduction in the central nervous system and an impaired function of peripheral afferents to the swallowing center caused by the neurodegenerative disease.⁴⁸

Regarding medication, we found that time to UESO was significantly longer in patients with dementia taking APs than in patients with dementia without taking APs (Table 3), so the oral motor response had been altered although not to the extent of impairing safety or efficacy of swallow. Some earlier studies showed impairment in swallow function with the use of AP treatment but the evidence is scarce.²⁴ Wada et al⁵¹ showed that APs used in Alzheimer's disease patients increased the latency of swallow response and the risk for aspiration pneumonia ($P < .003$). Rudolph et al⁵² studied patients exposed to APs and found that mean dysphagia severity rating scale score was worse in the group who received APs ($P < .01$). However, Fioravanti et al⁵³ studied 47 older patients living in a nursing home and found no statistical differences between patients taking and not taking APs with regard to prevalence of altered voice, coughing, altered chewing, anterior leakage, multiple swallowing, and altered elevation of the larynx. Shinagawa et al¹³ studied 29 outpatients with dementia with Lewy bodies and 33 with Alzheimer's disease. The use of APs did not affect any items of an eating/swallowing questionnaire. Our findings suggest that in patients with dementia, the report of impairment in swallowing function could be mainly due as a result of the aging process and the illness itself, even though APs could have a minimum deleterious contribution in worsening the swallow response of these patients.

We also found a statistically significant association between beta blocking agents and safe swallow. An observational study performed on 966 older patients found that beta-blockers might have a protective effect on the swallowing function, but the mechanism responsible is not obvious.³⁹ Beta blocking agents have been shown to increase substance P levels in guinea-pigs,⁵⁴ which can enhance swallowing function.⁵⁵ Dopaminergic agents such as levodopa have also been associated with an increase in efficacy of swallow in our study. Fuh et al⁵⁶ found that levodopa improved the swallowing function in more than one-half of the patients studied, possibly because of the reduction of bradykinesia and rigidity of the tongue. Monte et al⁵⁷ also suggested a role for levodopa in the oral phase of deglutition. Finally, we found that antidepressants were related to impaired efficacy of swallow. It has been suggested that some antidepressants with anticholinergic actions can produce xerostomia, contributing to impaired oropharyngeal bolus transport.⁵⁸

We did not find other possible risk factors for efficacy and/or safety of swallow in patients with dementia, not even the Barthel index, the global deterioration scale, the frail phenotype, or the prevalence of cerebrovascular diseases, even though some studies have.^{42,59–61}

This study has some strengths, but also some limitations: (1) this was a retrospective cross-sectional study performed at a single site, which limits the number of patients included and our ability to find differences in the risk factors of OD or other secondary variables, such as comorbidities; (2) although we matched for age, sex, and global deterioration scale to compare swallowing between patients taking and not taking APs, there were other potential confounding variables that may have interfered with the relationship of antipsychotic medications and swallowing; and (3) our cohort of patients with dementia had sociodemographic characteristics that limit their comparison with patients without dementia, which have better functional capacity and lower global deterioration scale. Despite these limitations, there is enough evidence for clinicians to consider patients with dementia at high risk of swallowing problems in comparison with patients without dementia.

Finally, a major contribution of the present investigation is that we have created a ROC curve to find an optimal cut-off time to LVC to discriminate safe from unsafe swallow of patients with dementia taking APs and patients with dementia without taking APs and to compare it with patients without dementia. In our study, ROC curves (with high AUC values) showed LVC could discriminate patients with unsafe swallow. According to these results, we selected ≥ 0.340 seconds as the best LVC cut-off time to detect the presence of unsafe swallow in patients with dementia and patients without dementia. In a previous study performed on stroke patients,⁴⁰ the best LVC cut-off time to detect the presence of unsafe swallow was also ≥ 0.340 seconds, so a cut-off time of 0.340 seconds could be the best cut-off time to detect the presence of unsafe swallow in several phenotypes of dysphagia patients.

Conclusions

In conclusion, we demonstrated that patients with dementia with clinical signs of OD present a high prevalence of videofluoroscopic signs of impaired safety and efficacy of swallow. Clinical practice should implement specific protocols to prevent OD and its complications in these patients. We have characterized a specific pattern of impairment of the safety of swallow associated with a delayed swallow response (LVC time) in patients with dementia, and we found a threshold of >0.340 seconds of LVC to be the main predictor of unsafe swallow. Finally, in our study, the use of APs did not further cause significant swallowing impairments in our patients with dementia and OD.

Uncited References

34.

Acknowledgments

We thank Jane Lewis for reviewing the English of the manuscript and Elisabet Palomera for performing the statistical analysis. This work has been conducted within the framework of a doctoral thesis from the Department of Medicine of the Autonomous University of Barcelona. L.R. was supported by Ciberehd, Instituto de Salud Carlos III.

References

- Easterling CS, Robbins E. Dementia and dysphagia. Geriatr Nurs 2008;29: 275–285.
- Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. N Engl J Med 2009;361:1529–1538.
- Burns A, Jacoby R, Luthert P, Levy R. Cause of death in Alzheimer's disease. Age Ageing 1990;19:341e344.
- Chouinard J. Dysphagia in Alzheimer disease: A review. J Nutr Health Aging 2000;4:214–217.

ARTICLE IN PRESS

M. Miaron et al. / JAMDA xxx (2018) 1.e1–1.e10

1.e7

5. Alagiakrishnan K, Bhanji RA, Kurian M. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in different types of dementia: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:1e9.
6. Rösler A, Lessmann H, von Renteln-Kruse W, Stanschuss S. Dysphagia and dementia: Disease severity and degree of dysphagia as assessed by fiberoptic endoscopy. *Eur J Geriatr* 2008;31:127e130.
7. Langmore SE, Olnay RK, Lomen-Hoerth C, et al. Dysphagia in patients with frontotemporal lobar dementia. *Arch Neurol* 2007;64:58–62.
8. Horner J, Alberts M, Dawson D, Cook G. Swallowing in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994;8:177–189.
9. Feinberg MJ, Ekberg O, Segall L, Tully J. Deglutition in elderly patients with dementia – findings of videofluorographic evaluation and impact on staging and management. *Radiology* 1992;183:811–814.
10. Logemann JA, Shanahan T, Rademaker AW, et al. Oropharyngeal swallowing after stroke in the left basal ganglion/internal capsule. *Dysphagia* 1993;8: 230–234.
11. Affoo RH, Foley N, Rosenbek J, et al. Swallowing dysfunction and autonomic nervous system dysfunction in Alzheimer's disease: A scoping review of the evidence. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:2203–2213.
12. Suh MK, Kim H, Na DL. Dysphagia in patients with dementia: Alzheimer versus vascular. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:178–184.
13. Shinagawa S, Adachi H, Toyota Y, et al. Characteristics of eating and swallowing problems in patients who have dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2009;21:520–525.
14. Baijens LW, Clavé P, Cras P, et al. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: Oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging* 2016;11:1403–1428.
15. Payne MA, Morley JE. Dysphagia: A new geriatric syndrome. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:555–557.
16. Rofes L, Arreola V, Romea M, et al. Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia in the frail elderly. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:851–858.e230.
17. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: Clinical, research and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:780–791.
18. Bosch X, Formiga F, Cuerpo S, et al. Aspiration pneumonia in old patients with dementia. Prognostic factors of mortality. *Eur J Intern Med* 2012;23:720–726.
19. Muhammad A, Vaezi M. Dysphagia in the elderly. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 9:784–795.
20. Hughes TA, Shone G, Lindsay G, Wiles CM. Severe dysphagia associated with major tranquilizer treatment. *Postgrad Med J* 1994;70:581–583.
21. Al-Shehri AM. Drug induced dysphagia. *Ann Saudi Med* 2003;23:249–253.
22. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20:389–409.
23. Miaron M, Cabib C, Barón FJ, Rofes L. Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1389–1398.
24. Dziewas R, Warnecke T, Schnabel M, et al. Neuroleptic-induced dysphagia: Case report and literature review. *Dysphagia* 2007;22:63–67.
25. Miaron-Font M, Rofes-Salsench L. Antipsychotic medication and oropharyngeal dysphagia: Systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29: 1332–1339.
26. WHO. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death. Vol. 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1977.
27. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310:2191–2194 Charlson M, Pompei P, Ales K, Mackenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–383.
28. Rolfsen DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006;35:526–529.
29. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61–65.
30. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139: 1136–1139.
31. WHO. The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD). World Health Organization. 2017. Available at: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>. Accessed October 1, 2017.
32. Clavé P, Arreola V, Romea M, et al. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr* 2008;27:806–815.
33. Gramigna GD. How to perform video-fluoroscopy swallowing studies. GI Motility online. 2006. Available at: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo95.html>. Accessed May 30, 2017.
34. Kahrilas PJ, Lin S, Rademaker AW, Logemann JA. Impaired deglutive airway protection: A videofluoroscopic analysis of severity and mechanism. *Gastroenterology* 1997;113:1457–1464.
35. Logemann JA. Manual for the Videofluorographic Study of Swallowing. 2nd ed. Austin: PRO-ED; 1993.
36. Clavé P, De KM, Arreola V, et al. The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24: 1385–1394.
37. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, et al. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia* 1996;11:93–98.
38. Miaron M, Campins L, Palomera E, et al. Drugs related to oropharyngeal dysphagia in older people. *Dysphagia* 2016;31:697–705.
39. Leucht S, Samara M, Heres S, et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: The classical mean dose method. *Schizophr Bull* 2015; 41:1397–1402.
40. Gardner D, Baldessarini R, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: A critical overview. *Can Med Assoc J* 2005;172:1703–1711.
41. Vilardell N, Rofes L, Arreola V, et al. Videofluoroscopic assessment of the pathophysiology of chronic poststroke oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:1–8.
42. Ickenstein GW, Clavé P, Dziewas R, et al. Diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia. 1st ed. Bremen: Uni-Med Verlag AG; 2011.
43. Morrison RS, Siu AL. Survival in end-stage dementia following acute illness. *JAMA* 2000;284:47.
44. Cook JJ, Kahrilas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999;116:455–478.
45. Robbins J, Hamilton JW, Lof GL, Kempster GB. Oropharyngeal swallowing in normal adults of different ages. *Gastroenterology* 1992;103:823–829.
46. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, et al. Temporal and biomechanical characteristics of oropharyngeal swallow in younger and older men. *J Speech Lang Hear Res* 2000;43:1264–1274.
47. Yoshikawa M, Yoshida M, Nagasaki T, et al. Aspects of swallowing in healthy dentate elderly persons older than 80 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:506–509.
48. Nagaya M, Sumi Y. Reaction time in the submental muscles of normal older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:975–976.
49. Cabré M, Serra-Prat M, Palomera E, et al. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Ageing* 2010;39: 39–45.
50. Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, et al. Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology* 2001;47:271–276.
51. Rudolph J, Gardner K, Gramigna G, McGlinchey R. Antipsychotics and oropharyngeal dysphagia in hospitalized older patients. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:532–535.
52. Fioravanti M, Miyahara F, Cavallari H, Bretan O. Bedside assessment of swallowing in elderly patients using psychotropic drugs. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77:526–530.
53. Lin C, Lai Y. Tachykinins in propranolol-augmented hyperpnoea-induced bronchoconstriction in Taida guinea-pigs: Effects of dimethylthiourea. *J Auton Pharmacol* 1998;18:147–149.
54. Kishida Y, Maeda N, Murawaki Y. Relationship between dysphagia and serum substance P level in chronic central nervous disease. *Int J Clin Med* 2013;4: 86–90.
55. Fuh JL, Lee RC, Wang SJ, et al. Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:106–112.
56. Monte FS, da Silva-Junior FP, Braga-Neto P, et al. Swallowing abnormalities and dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;20:457–462.
57. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade GD. Medication and dry mouth: Findings from a cohort study of older people. *J Public Health Dent* 2000;60: 12–20.
58. Cabré M, Serra-Prat M, Force L, et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the very elderly persons: Observational prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:330–337.
59. Carrión S, Cabré M, Montes R, 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;34:436–442.
60. Serra-Prat M, Cabré M, Alvaro C, et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in frail elderly subjects. *Dysphagia* 2011;26: 478.

ARTICLE IN PRESS

1.e8

M. Miarons et al. / JAMDA xxx (2018) 1.e1–1.e10

Appendix**Supplementary Material 1. Videofluoroscopy characteristics and measures/interpretations**

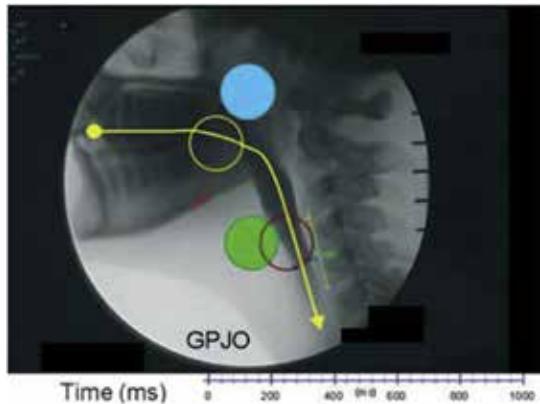
In our study, videofluoroscopic recordings were obtained by using a Super XT-20 Toshiba Intensifier (Toshiba Medical Systems Europe, Zoetermeer, The Netherlands), and images were recorded at 25 frames/seconds (Panasonic AG DVX-100B; Matsushita Electric Industrial Co, Ltd, Osaka, Japan). Swallow parameters were analyzed by software (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.

Videofluoroscopic recordings and interpretations were made by a trained speech-language therapist. All patients were imaged seated, in lateral projection including the oral cavity, pharynx, larynx, and cervical esophagus.^{16,27} During VFS, measurements of oropharyngeal swallow response were obtained during 5-mL nectar swallows of radiopaque bolus: Oropharyngeal reconfiguration, timing of the closing of the laryngeal vestibule, and the opening of the upper esophageal sphincter were measured and all temporal measurements were referenced to glossopalatal junction opening as time 0 ([Supplementary Fig. E1](#)).

The VFS study shows the dynamic signs of oropharyngeal swallow dysfunction. VFS signs of impaired efficacy of swallow are the presence of oral and/or pharyngeal residue (vallecular and/or pyriform sinus residue). VFS signs of impaired safety of swallow are aspiration or penetration, detected according to accepted definitions. Severity of aspiration or penetration was rated according to the PAS by Rosenbek et al.³⁸ as detailed above and according to whether they were followed by cough or not (silent aspirations).

Supplementary Material 2. Drugs that might affect swallowing function

Oral antidiabetics (third level ATC code A10B), beta blocking agents (C07A), selective calcium channel blockers with mainly vascular effects (C08C), angiotensin-converting enzyme inhibitors and combinations (C09A, C09B), agents acting on the renin-angiotensin system (C09C, C09D), antiepileptics (N03A), anticholinergic agents (N04A), dopaminergic agents (N04B), anxiolytics (N05B), hypnotics and sedatives (N05C), antidepressants (N06A), psychostimulants used for attention-deficit hyperactivity disorder and nootropics (N06B), psycholeptics and psychoanaleptics in combination (N06C), and drugs for dementia (N06D).³⁹



Supplementary Fig. E1. Oropharyngeal swallow response: timing of LVC and UESO were measured and all temporal measurements were referenced to glossopalatal junction opening as time 0.²⁷

ARTICLE IN PRESS

M. Miaron et al. / JAMDA xxx (2018) 1.e1–1.e10

1.e9

Supplementary Table 1

Characteristics of Patients with Dementia Regarding PAS

Patients (N = 114)	PAS ≥ 3 (N = 85, 74.6%)	PAS <3 (N = 29, 25.4%)	P Value	OR (CI 95%)
Age, years	82.7 ± 7.8	82.1 ± 7.7	.419	1.01 (0.96–1.06)
Woman	47 (58.8%)	18 (52.9%)	.680	1.43 (0.68–2.98)
Comorbidities				
Chronic pneumopathy	27 (33.8%)	15 (44.1%)	.299	0.68 (0.32–1.45)
Diabetes mellitus	22 (27.5%)	14 (41.2%)	.187	0.59 (0.28–1.25)
Ischemic cardiopathy	15 (18.8%)	8 (23.5%)	.613	0.81 (0.32–2.04)
Cerebrovascular disease (stroke)	38 (47.5%)	11 (32.4%)	.153	1.93 (0.90–4.16)
Heart failure	11 (13.8%)	6 (17.6%)	.578	0.65 (0.24–1.76)
Oncology/hematology disease	13 (16.3%)	4 (11.8%)	.775	1.76 (0.60–5.19)
Hepatic disease	3 (3.8%)	2 (5.9%)	.634	0.75 (0.12–4.67)
Heart failure	11 (12.9%)	8 (18.6%)	.435	0.65 (0.24–1.76)
Renal impairment	14 (17.5%)	7 (20.6%)	.793	0.55 (0.23–1.32)
Parkinson disease	6 (7.1%)	5 (11.6%)	.507	0.59 (0.17–2.03)
Functional capacity				
Barthel index	50.82 ± 3.42	57.06 ± 4.12	.102	0.99 (0.98–1.01)
Barthel index ≤40	37 (46.3%)	10 (29.4%)	.185	1.76 (0.82–3.78)
Charlson index	5.48 ± 0.98	5.39 ± 0.90	.469	1.12 (0.76–1.64)
Global deterioration scale	3.73 ± 1.71	3.12 ± 0.89	.214	1.15 (0.93–1.43)
1*	9 (11.3%)	10 (29.4%)		1
2	14 (17.5%)	2 (5.9%)		0.42 (0.07–2.60)
3	13 (16.3%)	7 (20.6%)		2.22 (0.19–26.63)
4	12 (5.0%)	7 (20.6%)	.125	0.42 (0.07–2.46)
5	15 (18.8%)	3 (8.8%)		0.38 (0.06–2.22)
6	16 (18.8%)	5 (11.6%)		1.06 (0.13–8.31)
7	1 (1.3%)	0 (0%)		NA
Frailty				
Not frail	21 (24.7%)	10 (34.4%)		1
Vulnerable/mild frailty	38 (44.7%)	16 (55.2%)	.180	1.38 (0.55–3.46)
Moderate/severe frailty	25 (29.4%)	4 (11.8%)		3.03 (0.91–10.11)
Type of dementia				
Cognitive impairment*	42 (52.5%)	18 (52.9%)		1
Vascular dementia	13 (16.3%)	4 (11.8%)	.267	0.80 (0.30–2.11)
Degenerative dementia	13 (16.3%)	10 (34.5%)		1.53 (0.45–5.29)
Mixed dementia	12 (15.0%)	5 (5.9%)		1.96 (0.41–3.51)
Swallowing parameters				
LVC [†] (s)	0.398 ± 0.107	0.322 ± 0.114	.011	NA [‡]
UESO [†] (s)	0.308 ± 0.106	0.265 ± 0.087	.037	NA [‡]
Antipsychotic exposure				
One or more	31 (38.8%)	8 (27.5%)	.201	1.94 (0.86–4.36)
Typical antipsychotic	2 (2.4%)	1 (3.4%)	1.000	1.13 (0.10–12.27)
Atypical antipsychotic	29 (34.1%)	7 (24.1%)	1.000	0.89 (0.08–9.69)
Both	2 (2.4%)	0 (0%)	1.000	NA
Chlorpromazine equivalence units ≥100	12 (37.5%)	5 (71.4%)	.205	1.00 (0.99–1.01)
Capacity to induce extrapyramidal symptoms				
High*	4 (5.0%)	0 (0%)		1
Moderate	13 (16.3%)	4 (11.8%)	.181	1.50 (0.35–6.42)
Low	15 (18.8%)	3 (8.8%)		NA
Other drug exposure (only statistically significant)				
CO7A Beta blocking agents [§]	12 (15.0%)	11 (37.9%)	.006	0.28 (0.12–0.66)

N, number of patients; NA, not available; OR, odds ratio.

*Reference category.

†P < .05.

‡Values are too small for precise OR.

ARTICLE IN PRESS

1.e10

M. Miarons et al. / JAMDA xxx (2018) 1.e1–1.e10

Supplementary Table 2

Characteristics of Patients with Dementia Regarding the Presence of Oral and/or Pharyngeal Residue

Patients (N = 114)	Oral and/or Pharyngeal Residue (N = 100, 87.7%)	No Oral and/or Pharyngeal Residue (N = 14, 12.3%)	P Value	OR (95% CI)
Age, years	82.2 ± 8.1	84.6 ± 6.0	.432	0.96 (0.90–1.03)
Woman	62 (56.9%)	8 (42.1%)	.355	1.81 (0.68–4.86)
Comorbidities				
Chronic pneumopathy	36 (36.0%)	6 (42.9%)	.768	0.74 (0.27–1.99)
Diabetes mellitus	30 (30.0%)	6 (42.9%)	.365	0.74 (0.27–1.99)
Ischemic cardiopathy	19 (19.0%)	4 (28.6%)	.477	0.84 (0.25–2.81)
Cerebrovascular disease (stroke)	45 (45.0%)	4 (28.6%)	.388	2.37 (0.80–7.05)
Heart failure	15 (15.0%)	2 (14.3%)	1.000	0.92 (0.24–3.51)
Oncology/hematology disease	15 (15.0%)	2 (14.0%)	.937	1.06 (0.28–4.00)
Hepatic disease	5 (5.0%)	0 (0%)	1.000	NA
Heart failure	16 (14.7%)	3 (15.8%)	1.000	0.92 (0.24–3.51)
Renal impairment	20 (20.0%)	1 (7.1%)	.461	1.00 (0.30–3.31)
Parkinson disease	7 (6.4%)	4 (21.2%)	.060	0.26 (0.07–0.10)
Functional capacity				
Barthel index	51.36 ± 31.12	52.38 ± 24.36	.896	0.99 (0.98–1.02)
Barthel index ≤40	41 (41.0%)	5 (35.7%)	.431	1.25 (0.46–3.43)
Charlson index	5.48 ± 0.98	5.50 ± 0.76	.371	0.98 (0.84–1.12)
Global deterioration scale	3.58 ± 1.73	3.61 ± 1.60		0.96 (0.72–1.28)
1*	17 (17.0%)	2 (14.3%)		1
2	14 (14.0%)	2 (14.3%)		0.42 (0.07–2.60)
3	19 (19.0%)	1 (7.1%)		2.22 (0.19–26.63)
4	17 (17.0%)	2 (14.3%)	.789	0.42 (0.07–2.46)
5	16 (16.0%)	5 (35.7%)		0.38 (0.06–2.22)
6	16 (16.0%)	2 (14.3%)		1.06 (0.13–8.31)
7	1 (1.0%)	0 (0%)		NA
Frailty				
Not frail	27 (27.0%)	4 (21.2%)		1
Vulnerable/mild frailty	46 (46.0%)	8 (42.1%)	.935	1.00 (0.27–3.71)
Moderate/severe frailty	29 (29.0%)	2 (14.3%)		1.28 (0.26–6.30)
Type of dementia				
Cognitive impairment*	56 (56.0%)	4 (28.6%)		1
Vascular dementia	15 (15.0%)	2 (14.3%)	.177	0.31 (0.10–0.97)
Degenerative dementia	16 (16.0%)	7 (50.0%)		0.93 (0.18–4.89)
Mixed dementia	13 (13.0%)	1 (7.1%)		1.20 (0.23–6.17)
Swallowing parameters				
LVC (s)	0.381 ± 0.111	0.370 ± 0.281	.200	NA†
UESO (s)	0.301 ± 0.106	0.274 ± 0.087	.679	NA†
Antipsychotic exposure				
One or more	35 (35.0%)	4 (28.3%)	.850	0.92 (0.33–2.52)
Typical antipsychotic	3 (3.0%)	0 (0%)	.524	NA
Atypical antipsychotic	32 (32.0%)	4 (28.3%)	.542	1.87 (0.16–21.74)
Both	2 (2.0%)	0 (0%)	1.000	NA
Chlorpromazine equivalence units ≥100	15 (15.0%)	2 (50.0%)	1.000	1.87 (0.16–2.74)
Capacity to induce extrapyramidal symptoms				
Low*	16 (16.0%)	2 (14.3%)		1
Moderate	15 (15.0%)	2 (14.3%)	.882	2.65 (0.45–15.69)
High	4 (4.0%)	0 (0%)		NA
Other drug exposure (only statistically significant)				
N04B Dopaminergic agents‡	13 (13.0%)	5 (35.7%)	.038	0.29 (0.10–0.91)
N06A Antidepressants‡	61 (61.0%)	4 (29.6%)	.040	3.91 (1.15–13.34)

N, number of patients; NA, not available; OR, odds ratio.

*Reference category.

†Numbers are too small for precise OR.

‡P < .05.

PUBLICACIÓN III

Increased levels of substance P in patients taking beta-blockers are linked with a protective effect on oropharyngeal dysphagia

Marta Miarons*, Noemí Tomsen†, Weslania Nascimento†, Àngels Espín†, David López-Faixó*, Pere Clavé†‡ & Laia Rofes†

* Department of Pharmacy, Hospital de Mataró, Mataró, Spain

† Unitat d'Exploracions Funcionals Digestives, Department of Surgery, Hospital de Mataró, Universitat Autònoma de Barcelona, Mataró, Spain

‡ Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain

Neurogastroenterol Motil. *In Press Accepted Manuscript.*

ABSTRACT

Background

We have recently found a potential protective effect of beta-blockers on oropharyngeal dysphagia (OD). The action mechanism by which beta-blockers could wield this protective effect is unknown, but the neurotransmitter substance P (SP) could play a key role. The aim of this study was to analyze serum and saliva SP levels in patients taking beta-blockers (TBB), and to explore its relationship with OD.

Methods

Adult (>50 yr) TBB patients were randomly recruited from the primary care setting and 1:1 matched by age, sex and Barthel Index (BI) with patients not taking beta-blockers (NTBB). Serum and saliva samples were taken and analyzed for their SP levels using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Socio-demographic and clinical variables were collected. Dysphagia was evaluated in all patients using the clinical volume-viscosity swallow test (V-VST).

Key results

We studied 28 TBB patients (64.96 ± 7.31 years, 57.1% women, BI 99.6 ± 1.31 , carvedilol-equivalent dose 24.11 ± 18.12 mg) and 28 NTBB patients (65.61 ± 6.43 years, 57.1% women, BI 99.6 ± 1.31). SP serum levels were significantly higher in TBB patients (260.68 ± 144.27 vs. 175.46 ± 108.36 pg/ml,

$p=0.009$) as were SP saliva levels (170.34 ± 146.48 vs. 102.73 ± 52.28 pg/ml, $p<0.001$) compared with NTBB patients. Prevalence of OD was 32.1% in TBB patients and 67.9% in NTBB patients ($p=0.015$). Moreover, patients with OD had significantly lower SP saliva levels in comparison with patients without clinical signs of OD (98.39 ± 43.25 vs. 174.69 ± 147.21 pg/ml) $p<0.001$.

Conclusions & Inferences

We have found that serum and saliva SP levels are greater in patients taking beta-blockers. This increase in SP levels could be the action mechanism by which beta-blockers protect patients from OD. NCT03306134.

Keywords: Beta-blockers, Motility, Oropharyngeal dysphagia, Substance P

KEY POINTS

- Substance P (SP) is a neurotransmitter known to enhance the swallow response. Oropharyngeal dysphagia (OD) has been related to low SP concentration and patients taking beta-blockers have been found to have less prevalence of OD.
- In our observational case-control study, serum and saliva SP levels were higher in patients taking beta-blockers.
- We conclude that beta-blockers are able to induce pharyngeal SP release and to protect against OD.

INTRODUCTION

Oropharyngeal dysphagia (OD) is a gastrointestinal motility disorder caused by sensory and/or motor alterations of the swallowing mechanism.¹ OD is recognized by the World Health Organization in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-9 and ICD-10.² OD has also recently been recognized as a major geriatric syndrome, as it causes clinically relevant complications such as malnutrition, dehydration and aspiration pneumonia, leading to prolonged institutionalization, decreased quality of life and high mortality rates.^{3,4} However, therapeutic strategies for dysphagic patients are scarce, have a low level of evidence and tend to focus on compensating for the motor impairments, instead of aiming to improve the swallow response.⁵

We have recently found a protective effect of beta-blockers on OD.^{6,7} The action mechanism by which beta-blockers could exert this protective effect is unknown, but we hypothesize that substance P (SP) could play a key role, as it has been reported that propranolol increase plasma SP levels in guinea-pigs.^{8,9} However, the effect of beta-blockers on SP levels in humans has never been explored. Reduced levels of SP have been found in dysphagic patients after stroke,^{10,11} in patients with delayed swallowing reflexes and a higher risk of pneumonia,¹² in patients with aspiration pneumonia,¹³ and in patients using dopamine antagonists.¹⁴ In addition, it has been reported that some OD therapies, such as intrapharyngeal electrical stimulation, increase SP levels.¹⁵ The administration of capsaicin has been shown effective in reducing the onset time (latency) of the swallowing reflex in older patients with dysphagia,^{16,17} which is postulated to be due to the increase of substance P.¹⁸ Other antihypertensive drugs, such as angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, have also been shown to enhance the swallow response by elevating SP levels, as well as the cough reflex.^{19,20} The combination of an increased cough reflex and improved swallowing provide a reasonable ba-

sis for a decreased risk of aspiration pneumonia among ACE inhibitor-treated patients.²¹

Beta-blockers (antagonists or blockers of β -adrenergic receptors) are a standard therapy for cardiovascular diseases.^{12,22} When blocking β -adrenergic receptors, they compete with the catecholamines at the adrenergic binding sites on different tissues and block the actions produced by the sympathetic stimulation of catecholamines.²³ Beta-blockers have different affinity for the receptor subtypes β_1 , β_2 or β_3 -adrenergic receptors.²⁴ Regarding this, beta-blockers are classified into three generations: the first generation agents, such as Timolol, Propranolol, Nadolol and Sotalol, block β_1 and β_2 receptors (they are nonselective); the second-generation agents, such as Atenolol, Bisoprolol, Celiprolol, and Metoprolol, are selective agents because, generally, they block only β_1 -receptors, and the third generation agents have selective, such as Nebivolol, and nonselective (Carvedilol and Labetalol) actions and vasodilatory properties. Beta-blockers are extensively used and have a proven morbidity and mortality benefits in the management of patients with cardiac disease.^{25,28} However, some other pharmacological actions of beta-blockers may not be completely identified.²⁹

SP is a neurotransmitter present in the central nervous system (CNS), peripheral nervous system (PNS), sympathetic ganglia, the visual system, respiratory tract and gastrointestinal tract.³⁰ SP has been shown to be the natural endogenous ligand of tachykinin neurokinin 1 (NK1) receptors that control the swallowing response and cough reflex.³¹ It is known to enhance the swallow and cough reflex¹⁹ and likely acts as a neurotransmitter in the pharyngeal mucosa in response to local stimuli.³² Histochemical observations seem to indicate that several types of interaction occur between the catecholamines and SP. It is suggested that SP and catecholamine containing nerve terminals might together influence neuronal activity in the brain.³³

Taking these observations into consideration, we aimed to assess if beta-blockers increased serum and saliva SP levels, which might help to explain the reduced risk of OD, silent aspiration, or potentially aspiration pneumonia in patients taking beta-blockers.

MATERIAL AND METHODS

Study population

This is an observational case-control study of patients from 50 to 80 years of age, that did not present any of the exclusion criteria (**Table 1**), performed from May 2017 to January 2018 in the Gastrointestinal Physiology Laboratory of the Hospital de Mataró (Barcelona, Spain). Patients were actively recruited by phone from the primary care database (random inclusion). We included two groups: (1) cases: patients taking beta-blockers, and (2) controls: patients not-taking beta-blockers, matched for age (± 2 years), sex and Barthel Index (BI) (± 10 points) with patients taking beta-blockers. The process used to the patient recruitment is summariz-

zed in **Figures 1** and **2** (flow-charts). Protocol study was approved by the Institutional Review Board of the Hospital de Mataró (Protocol number 2/2017). Written informed consent was obtained from each subject after the nature of the study was explained in accordance with the principles of the declaration of Helsinki.³⁴ Trial registration: Clinical Trial Identifier NCT03306134.

Table 1. Exclusion criteria

Patients with head and neck or esophageal cancer
Patients with stroke or neurological diseases
Patients with concomitant treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), Angiotensin II receptor antagonists (ARA-II), antipsychotics and dopamine agonists.

Experimental design

An overall assessment was carried out by a multidisciplinary team during the visit, which included: (i) demographic data; (ii) medical history; (iii) functional capacity analyzed with the BI;³⁵ (iv) beta-blockers exposure and other drug exposure;

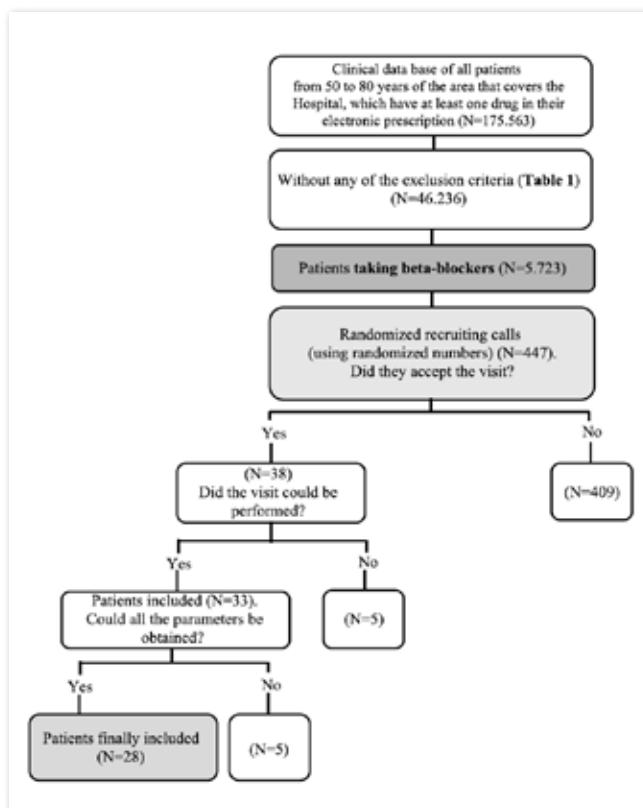


Figure 1. Flow-chart of the process used for the patient recruitment in the first stage.

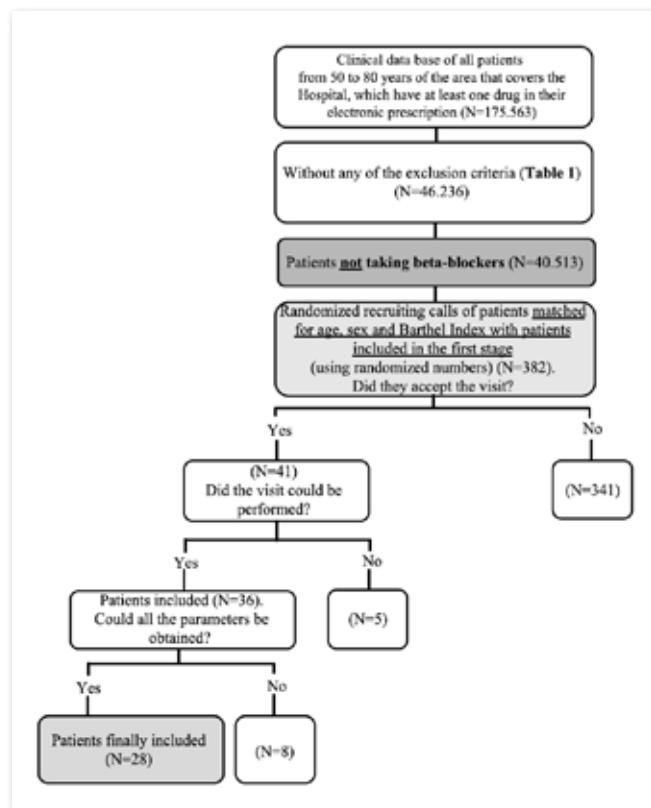


Figure 2. Flow-chart of the process used for the patient recruitment in the second stage.

(v) nutritional assessment: the risk of malnutrition (MN) was assessed using the Mini-Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF).³⁶ Patients with an MNA-SF (maximum 14 points) score of less than 7 are considered malnourished and between 8 and 11 are considered at risk of MN; and (vi) assessment of OD.

Assessment of oropharyngeal dysphagia

All subjects were examined using the Volume Viscosity Swallow Test (V-VST). The algorithm of the V-VST has been described previously.³⁷ 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 are 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 are 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). Resource Thicken Up® (Nestlé, Esplugues de Llobregat, Spain) was the thickener used for the V-VST during all the period of the study.³⁷ Validation studies showed excellent psychometric properties for V-VST (sensitivity 0.94 and specificity 0.88) in detecting OD.^{37,38}

Beta-blocker exposure and other drug exposure

For participants taking beta-blockers we collected the type (cardioselective or non-cardioselective), the generation (first, second or third) and the dose of the beta-blocker. We converted the total daily exposure dose into carvedilol-equivalence doses using established scales.³⁹ The indication for which the beta-blocker was prescribed and the usual time of administration were also collected. Other drug exposure was also recorded and classified by the

ATC (anatomical, therapeutic, chemical) system codes, in which the active substances are divided into different groups according to the organ or system on which they act and their therapeutic, pharmacological, and chemical properties. Specifically, drugs were classified according to the 1st level of the ATC, which indicates anatomical main group.⁴⁰ Before the visit, patients were advised to maintain their usual medication dosages (including the beta-blocker) as prescribed by their referring physician.

Sample collection and analysis of substance P levels

Saliva and venous serum samples were collected, approximately, at the same time of the day (in the morning, from 8 to 11 am) for all patients. Saliva samples were gathered using a salivette (Sarstedt, Nuembrecht, Germany) and were centrifuged immediately at 2600 rpm for 2 min. Supernatants were stored in a deep freezer at -80 °C until further analysis.⁴¹ Venous serum samples were collected from an antecubital vein using a serum separator tube (SST) and aprotinin was added to avoid SP degradation after 30 minutes at room temperature. After that, samples were centrifuged at 2600rpm for 15 minutes (as expressed in the protocol).⁴¹ Supernatants were also stored in a deep freezer at -80°C until further analysis. SP levels were assessed by a commercially available competitive ELISA-type immunoassay according to the manufacturer's instructions (SP Immunoassay, catalog no. KGE007; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).⁴¹

Statistical analysis and sample size determination

Categorical variables were described as relative and absolute frequencies and compared by the Chi-square test or the Fisher's exact test. Quantitative parameters were described by mean \pm standard deviation. Comparisons between groups were assessed by the nonparametric Mann-Whitney U test. Statistical significance was accepted if p values were <0.05 .

To determine the study sample size, we hypothesized that a difference between groups of serum and

saliva SP levels of 75 pg/mL could be expected, with a standard deviation (SD) of 100 pg/mL. We found that a total of 56 participants (28 taking beta-blockers and 28 not taking beta-blockers) were needed to detect a statistical significant difference between groups in serum and saliva SP levels, in a two-sided test, accepting a beta risk of 0.2 and an alfa risc of 0.05. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics version 15.0.

RESULTS

Study population

We included 56 patients (65.29 ± 6.83 years, 57.1%

women) in the study. As summarized in **Table 1**, patients were free of any neurologic, psychiatric, or ear-nose-throat disorder and were not taking other medications that could affect the swallowing function.⁴ We studied (1) 28 patients taking beta-blockers (TBB) (64.96 ± 7.31 years, 57.1% women) and (2) 28 patients not taking beta-blockers (NTBB) (65.61 ± 6.43 years, 57.1% women). Demographic and clinical characteristics of patients included in both groups were very similar (**Table 2**). The main difference was that patients TBB were taking a higher number of drugs, including the beta-blocker, than patients NTBB (5.36 ± 0.65 vs. 3.18 ± 0.49 ; OR: 1.28; 95% CI 1.05-1.57; $p=0.014$).

Table 2. Demographic characteristics and clinical data according to the use of beta-blockers

Patients (n 56)	Patients taking beta-blockers (n 28, 50.0%)	Patients not taking beta-blockers (n 28, 50.0%)	P value	OR (CI 95%)
Age	64.96 ± 1.38	65.61 ± 1.21	0.537	0.98 (0.91-1.07)
Woman	16 (57.1%)	16 (57.1%)	1.000	1.00 (0.35-2.88)
Medical history				
Depression	2 (7.1%)	2 (7.1%)	1.000	1.00 (0.13-7.64)
Hypothyroidism	6 (21.4%)	2 (7.1%)	0.058	5.36 (0.82-45.83)
Coronary heart disease	11 (39.3%)	5 (17.8%)	0.051	3.35 (0.94-16.60)
Hypertension	8 (28.6%)	7 (25.0%)	0.763	1.20 (0.37-3.92)
Dyslipidemia	17 (60.7%)	14 (50.0%)	0.420	1.55 (0.54-4.46)
Respiratory disease	4 (14.3%)	5 (17.9%)	0.716	0.77 (0.18-3.22)
Benign prostatic hyperplasia	5 (17.9%)	4 (14.3%)	0.716	1.30 (0.31-5.47)
Diabetes mellitus	2 (7.1%)	2 (7.1%)	1.000	1.00 (0.13-7.64)
Osteoporosis	2 (7.1%)	7 (25.0%)	0.069	0.23 (0.04-1.23)
Reumatology disease	3 (10.7%)	2 (7.1%)	1.000	1.56 (0.24-10.14)
Dermatology disease	2 (7.1%)	0 (0.0%)	0.491	NA
Functional capacity				
Barthel index	99.64 ± 0.25	99.64 ± 0.36	1.000	1.00 (0.72-1.39)
Other drug exposure (ATC code)				
Number of drugs*	5.36 ± 0.65	3.18 ± 0.49	0.014	1.28 (1.05-1.57)
Alimentary tract and metabolism (A)	15 (53.6%)	13 (46.4%)	0.593	1.33 (0.47-3.81)
Blood and blood forming organs (B)	9 (32.1%)	4 (14.3%)	0.114	2.84 (0.76-10.67)
Cardiovascular system (C)	11 (39.3%)	7 (25.0%)	0.391	1.94 (0.61-5.91)
Genito-urinary system and sex hormones (G)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1.000	1.00 (0.32-2.22)
Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins (H)	5 (17.9%)	1 (3.6%)	0.193	5.87 (0.64-53.93)
Antiinfectives for systemic use (J)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1.000	1.00 (0.06-16.82)
Musculo-skeletal system (M)	5 (17.9%)	7 (25.0%)	0.746	0.65 (0.18-2.37)
Nervous system (N)	13 (46.4%)	16 (57.1%)	0.422	0.65 (0.23-1.87)
Respiratory system (R)	8 (28.6%)	4 (14.3%)	0.193	2.40 (0.63-9.16)

ATC: anatomical, therapeutic, chemical classification. CI: confidence interval, NA: not available, OD: odds ratio. *P <0.05.

Beta-blockers exposure and other drugs exposure

TBB patients were receiving a mean carvedilol-equivalent dose of 24.11 ± 18.12 mg (range 8.3–100 mg)³⁹ and included selective (92.9%, N=26) and no selective (7.1%, N=2) beta-blockers, of the second (85.7%, N=42) or third (14.3%, N=4) generation. The most common no selective beta-blocker was carvedilol, and the medium dose was 43.8 ± 18.78 mg and ranged from 37.5 to 50 mg. The most common selective beta-blocker was bisoprolol and the carvedilol-equivalent dose was 24.11 ± 11.97 mg and ranged from 8.3 to 100 mg.³⁹ The main indication for which the beta-blocker was prescribed was hypertension in 53.6% (N=15), followed by arrhythmias in 14.3% (N=4), post-myocardial infarction in 10.7% (N=3), heart failure in 10.7% (N=3) and migraine in 7.1% (N=2). The main administration schedule was once in the morning in 85.7% (N=25) TBB patients.

Table 2 also shows the *other drug exposure* regarding the beta-blocker use, using the ATC system classified according to the 1st level. There were no statistically differences between TBB and NTBB patients regarding other drug exposure. The most frequent drugs in both groups, using the third ATC level code, were drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (GORD) (ATC third level code A02B) in 38.3% (N=11) and 42.9% (N=12), respectively, and other analgesics and antipyretics (ATC third level code N02B) in 32.1% (N=9) and 38.3% (N=11), respectively [40].

1.1. Nutritional and dysphagia assessment

Characteristics of nutritional and dysphagia assessment of both groups are described in **Table 3**. We did not find differences in the mean nutritional status between patients TBB and NTB using the MNA-sf. MNA-sf showed preserved nutritional status (MNA-sf³12 in 89.3% (N=25) vs 89.3% (N=25), respectively) and 10.7% (N=3) vs. 10.7% (N=3) were at risk of malnourished or malnourished. Furthermore,

17.9% (N=5) of patients with OD were at risk of malnourished or malnourished (MNA-sf³11) compared with 3.6% (N=1) patients without OD.

Using the V-VST, we found signs of OD (impaired safety and/or efficacy of swallow) in 50.0% (N=28) of all the patients. Specifically, we found signs of OD in 32.1% (N=9) patients TBB and in 67.9% (N=19) patients NTBB; OR: 0.23; 95% CI 0.07-0.69, p=0.008 (Table 3).

Serum and saliva Substance P levels

Group mean values of serum and saliva SP levels are shown in **Figure 3**. SP serum levels were significantly higher in patients TBB than in patients NTBB (260.68 ± 144.27 pg/ml vs. 175.46 ± 108.36 pg/ml, respectively, p=0.009) and also SP saliva levels (170.34 ± 146.48 pg/ml vs 102.73 ± 52.28 pg/ml, respectively, p<0.001). In general, saliva levels were at least two to three times higher than corresponding serum levels.

Furthermore, patients with clinical signs of OD had significantly lower SP saliva levels in comparison with patients without clinical signs of OD (98.39 ± 43.25 vs 174.69 ± 147.21 pg/ml), as also shown in **Figure 3**.

DISCUSSION

The main conclusion of this study is that patients taking beta-blockers (TBB) have higher serum and saliva SP levels in comparison with patients not taking beta-blockers (NTBB). We also found that patients TBB presented a lower prevalence of oropharyngeal dysphagia (OD) than patients NTBB. In addition, patients with clinical signs of OD presented lower saliva SP levels. Therefore, the release of pharyngeal SP might constitute the mechanism of action by which the beta blocking agents exerts a therapeutic effect preventing OD. However, the mechanism by which beta-blockers increase SP levels needs still to be discovered.

In this study, we have included patients representing the most prevalent populations and phenotypes of patients found in primary care, such as

mid-age and older patients (from 50 to 80 years). Prevalence of malnutrition, medical history and polypharmacy with potential effects on swallowing function among our population was very low. Nevertheless, we found OD in 50% of the patients, which is high considering the age of our patients and when compared with other studies that found that OD affects 23% of older people living in the community,⁴² even though the prevalence of OD in institutionalized older people was reported to be 56 to 78%.^{43,44} Therefore, our patients were at the same risk of developing life-threatening respiratory complications than institutionalized older people, if not managed properly.⁴⁵

The actual treatment of OD has two main objectives: (i) to prevent complications as a consequence of the present delusional dysfunction (malnutrition, dehydration and aspiration pneumonia); and (ii) to reverse the swallowing dysfunction, whenever possible.⁴⁶ Thus, the treatment is generally compensatory, rehabilitative, or a combination of both.⁴⁶ The compensatory interventions avoid or reduce the effects of an altered oropharyngeal swallow response and the rehabilitator interventions improve these alterations at a biomechanical level.⁴⁵ The two main compensatory strategies used in the treatment of OD are modification of food textures for solids and liquids⁴⁷ and the main rehabilitative

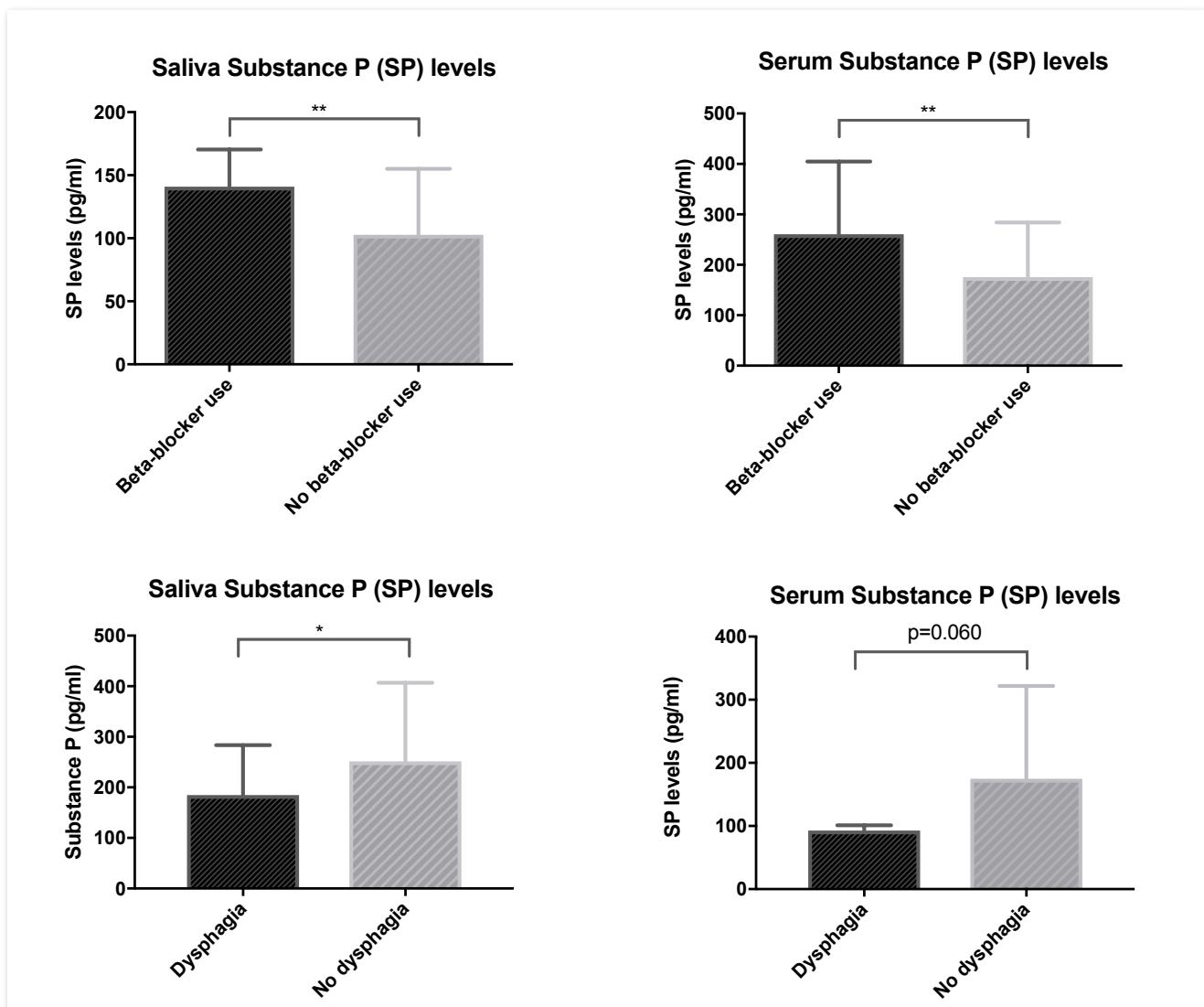


Figure 2. Data of mean substance P concentration regarding exposition to beta-blockers (on the top) and regarding dysphagia (impaired safety and/or efficacy of swallow in the volume-viscosity swallow test (VVS-T)) (on the bottom). Data from saliva (left) and serum (right) probes of 28 patients taking beta-blockers and 28 not taking beta-blockers and with dysphagia and without dysphagia, respectively. **P<0.01, *P<0.05.

interventions are behavioural treatments with swallow postures, manoeuvres and exercises.⁴⁸ On the other hand, there are new treatments that stimulate the recovery of the swallowing function, such as neurostimulation or chemical stimulation strategies, but in general they are still under investigation.¹⁵ No other active treatment has demonstrated utility in OD.

We have found that beta-blockers increase saliva and serum SP levels in our patients. As mentioned before, in two previous studies we found a protective effect of beta-blockers in OD^{6,7} that might be mediated by the increased SP levels.^{8,9} Moreover, histochemical observations seem to indicate that several types of interaction occur between the catecholamines and SP.³³ Local application of norepinephrine (10 microM), an α1, α2 and β1 receptors agonist to the rabbit spinal dorsal horn produced complete inhibition of the noxious mechanical stimuli-evoked release of SP.⁴⁹ SP at levels from 10⁻⁷ to 10⁻⁶ M markedly increased catecholamine secretion evoked by prolonged high-frequency field stimulation.⁵⁰

On the other hand, there are pharmacological ways to enhance the swallow response by increasing SP that are not completely understood. SP is released by the action of Capsaicin and other agonists of the transient receptor potential channel vanilloid 1 (TRPV1).⁵¹ Pharyngeal afferents are sensitive to mechanical and chemical stimuli and to changes in temperature. They express the TRPV1 channel,⁵² which is especially localized on epithelial cells and submucosal sensory nerves of the oropharynx.⁵³ These agonists have shown some potential to improve safety and efficacy of the swallow response in dysphagic people.^{18,54} Some studies have reported that ACE inhibitors could have some benefits on preventing aspiration pneumonia by increasing SP release, however, they have mainly been detected in the Asian, but rarely in the Caucasian population.⁵⁵ ACE inhibitors prevent aspiration pneumonia in Asian older patients with stroke.⁵⁶ Thus, an explanation of our findings could be that beta-blockers

activate the same receptor to release SP as the pharmacological agents mentioned above, even though the mechanism of stimulation of TRPV1 channels and consecutive SP release improve swallowing is still speculative.

We have also found that patients without OD present higher SP saliva levels. SP acts by sensitizing the nerve terminals, thus having a fundamental role in the regulation of swallowing at a peripheral level.⁵⁷ A decrease in SP levels in the pharynx might lead to a delay in the swallowing reflex and an increase in pharyngeal transit time. Thus, recent studies have shown that saliva SP levels can be a biological indicator of dysphagia^{58,59} based on the fact that SP is present in the vagal non-cholinergic nerve fibers that innervate the airways and is involved in the mechanisms for the prevention of aspiration, such as the cough reflex and the movements in the swallowing.^{60,61} The effect we observed in OD might be more remarkable in the pharynx (and, therefore, in changing saliva SP levels) than in the blood (changing serum SP levels), where this correlation could be dissipated, so we recommend the use of saliva SP levels in the evaluation of the presence of dysphagia instead of serum SP levels, when possible.

In conclusion, in this study we have found that beta-blockers increase serum and saliva SP levels. We also found a lower prevalence of OD in patients taking beta-blockers and in patients with higher SP levels. This leads to the further hypothesis that the increase of this neurotransmitter by beta-blockers and other related-substance might mediate its beneficial effects on OD. Further clinical and experimental studies investigating the effect of beta-blockers in swallowing are warranted to further characterize its potential therapeutic value in patients with OD.

Acknowledgments

We would like to thank our patients for their cooperation and all the members of the Dysphagia Team of the Hospital de Mataró for their support in this study and Mrs Jane Lewis for reviewing the English

of the manuscript. This work has been conducted within the framework of a doctoral thesis from the Department of Medicine of the Autonomous University of Barcelona.

Authorship statement

Guarantor of the article: Marta Miarons

MM, LR and PC designed the study; AE and WN explored the subjects and collected and processed the samples; NT created the protocol to collect, store and process the samples and performed ELISA analysis; DLF obtained the database to collect the patients; MM obtained the funding, analyzed

the data and wrote the paper; LR and PC critically reviewed the paper. All authors approved the final version of the article.

Declarations of interest

Declaration of personal interest: The authors report no financial or personal conflicts of interest. The authors maintained independence in the design, methods, analysis, and preparation of this manuscript.

Declaration of funding interest: This study was supported by a grant from the *Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona* 2017/2018.

References

1. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(5):259-70.
2. World Health Organization. ICD-10 Version: 2016. Geneva: World Health Organization, 2016. Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/R13>. Accessed February 5, 2018.
3. Rofes L, Arreola V, Almirall J, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:818979.
4. Baijens LW, Clavé P, Cras P, et al. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging.* 2016;11:1403-1428.
5. 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.
6. Miarons M, Campins L, Palomera E, Serra-Prat M, Cabré M, Rofes L. Drugs Related to Oropharyngeal Dysphagia in Older People. *Dysphagia.* 2016;31(5):697-705.
7. Miarons M, Clavé P, Wijngaard R, Ortega O, Arreola V, Nascimento W, Rofes L. Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia assessed by videofluoroscopy in dementia patients taking antipsychotics. *J Am Med Dir Assoc.* Unpublished results
8. Lin C, Lai Y. Tachykinins in propranolol-augmented hyperpnoea-induced bronchoconstriction in Taida guinea-pigs: effects of dimethylthiourea. *J Auton Pharmacol.* 1998;18, 149-147.
9. Belvisi M. Beta-blocker induced asthma: a role for sensory nerve hyperresponsiveness? *Clin Exp Allergy.* 1996;26(12):1343-6.
10. Kishida Y, Maeda N, Murawaki Y. Relationship between Dysphagia and Serum Substance P level in Chronic Central Nervous Disease. *Int J Clin Med.* 2013;4:86-90.
11. Arai T, Yoshimi N, Fujiwara H, Sekizawa K. Serum substance P levels and silent aspiration in elderly patients with stroke. *Neurology.* 2003;61:1625-6.
12. Nakazawa H, Sekizawa K, Ujiie Y, Sasaki H, Takishima T. Risk of aspiration pneumonia in the elderly. *Chest.* 1993;103(5):1636-7.
13. Nakagawa T, Ohrui T, Sekizawa K, Sasaki H. Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet.* 1995;345:1447.
14. Nagamine T. Serum substance P levels in patients with chronic schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(1):289-294.
15. Suntrup-Krueger S, Bittner S, Recker S, et al. Electrical pharyngeal stimulation increases substance P level in saliva. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(6):855-60.
16. Rofes L, Arreola V, Martin A, et al. Natural capsaicinoids improve swallow response in older patients with oropharyngeal dysphagia. *Gut.* 2013;62(9):1280-7.
17. Jin Y, Sekizawa K, Fukushima T, Morikawa M, Nakazawa H, Sasaki H. Capsaicin desensitization inhibits swallowing reflex in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:261-3.
18. Ebihara T, Takahashi H, Ebihara S, Okazaki T, Sasaki T, Watando A, Nemoto M, Sasaki H. Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:824-828.
19. Tomaki M, Ichinose M, Miura M, Hirayama Y, Kageyama N, Yamauchi H, Shirato K. An-

- giotensin converting enzyme (ACE) inhibitor-induced cough and substance P. *Torax.* 1996;51:199-201.
20. Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, Sasaki H. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:85-90.
 21. Ohkubo T, Chapman N, Neal B, Woodward M, Omae T, Chalmers J. Effects of an Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-based Regimen on Pneumonia Risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):1041-5.
 22. The MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalization, and well-being in patients with heart failure. *JAMA.* 2000;283:1295-302.
 23. Packer M, Coats A, Fowler M, et al. COPERNICUS: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8.
 24. Kalinowski L, Dobruchi LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation.* 2003;107:2747-52.
 25. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure A systematic overview of randomised controlled trials. *Eur Heart J.* 1997;18:560-5.
 26. JNC VI. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.
 27. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of placebo-controlled, randomised trials. *Circulation.* 1998;98:1184-91.
 28. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med.* 1999;341:1789-92.
 29. Satwani S, Dec GW, Narula J. β -adrenergic blockers in heart failure: Review of mechanisms of action and clinical outcomes. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.* 2004;9:243-55.
 30. Yoshida Y, Tanaka Y, Hirano M, Nakashima T. Sensory innervation of the pharynx and larynx. *Am J Med.* 2000;108(Suppl. 4a):S51-S61S.
 31. Renner B, Ahne G, Grosan E, Kettenmann B, Kobal G, Shephard A. Tonic stimulation of the pharyngeal mucosa causes pain and a reversible increase of inflammatory mediators. *Inflamm Res.* 2013;62:1045-51.
 32. Yanaihara C, Sato H, Hirohashi M, et al. Substance P analogs: Synthesis and biological and immunological properties. In *Substance P (Nobel Symposium 37)*, ed. by U.S. Von Euler and B. Pernow, pp. 27-33, Raven Press, New York, 1977.
 33. Pernow B. Substance P. *Pharmacol Rev.* 1983;35(2):85-141.
 34. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.
 35. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5. *Am J Psychiatry.* 1982;139(9):1136-9.
 36. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, 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;13:782-788.
 37. 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;27:806-815.

38. Bours GJ, Speyer R, Lemmens J, Limburg M, de Wit R. Bedside screening tests vs. videofluoroscopy or fibreoptic endoscopic evaluation of swallowing to detect dysphagia in patients with neurological disorders: systematic review. *J Adv Nurs.* 2009;65(3):477–93.
39. Cohen-Solal A, Jacobson A, Piña I. Beta blocker dose and markers of sympathetic activation in heart failure patients: interrelationships and prognostic significance. *ESC Heart Failure.* 2017;4:499–506
40. WHO (2017) The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD). World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>. Accessed 2th December 2017.
41. Substance P Assay. Catalog number KGE007, SKGE007, PKGE007. Available at: <https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/kge007.pdf>. Accessed 10th February 2018.
42. Serra-Prat M, Hinojosa G, López D, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia and impaired safety and efficacy of swallow in independently living older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(1):186–7.
43. Nogueira D, Reis E. Swallowing disorders in nursing home residents: how can the problem be explained? *Clinl Interv Aging.* 2013;8:221–7.
44. Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Almirall J, Palmerola E, Clavé P. Oropharyngeal Dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the very elderly persons: observational prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 2014;69:330–7.
45. Clavé P, García Peris P. Guía de Diagnóstico y de Tratamiento Nutricional y Rehabilitador de la Disfagia Orofaríngea, Editorial Glosa (Barc). 2011:158-165.
46. Logemann J. Treatment of Oral and Pharyngeal Dysphagia. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(4):803-16.
47. 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-E338.
48. Logemann JA, Kahrilas PJ, Kobara M, et al. The benefit of head rotation on pharyngoesophageal dysphagia. *Arch Phys Med Rehab.* 1989;70(10):767-71.
49. Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M, Takagi H. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res.* 1985;359(1-2):177-82.
50. Zhou XF, Livett BG. Substance P increases catecholamine secretion from perfused rat adrenal glands evoked by prolonged field stimulation. *J Physiol.* 1990;425:321–334.
51. Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur J Biochem.* 2004;271:1814–9.
52. Hamamoto T, Takumida M, Hirakawa K, Tatsukawa T, Ishibashi T. Localization of transient receptor potential vanilloid (TRPV) in the human larynx. *Acta Otolaryngol* 2009;129:560–8.
53. Alvarez-Berdugo D, Rofes L, Farre R, Casamitjana JF, Enrique A, Chamizo J, Padron A, Navarro X, et al. Localization and expression of TRPV1 and TRPA1 in the human oropharynx and larynx. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:91–100.
54. Rofes L, Arreola V, Martin A, Clave P. Effect of oral piperine on the swallow response of patients with oropharyngeal dysphagia. *J Gastroenterol* 2014;49:1517–23.
55. Arai T, Yasuda Y, Toshima S, Yoshimi N, Kashiki Y. ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet.* 1998;352:1937–1938.
56. Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y. ACE inhibitors prevent aspiration pneumonia in Asian, but not Caucasian, elderly patients with stroke. *Eur Respir J.* 2007;29:218-219.

57. Vogler K, Harfely W, Horlimann A, et al. A new purification procedure and biological properties of substance P. Ann N Y Acad Sci. 1963;104:378-379.
58. Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, Manabe K, Sasaki H. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. Arch International Medicine. 1997;157(3): 321-324.
59. Lee Y, Shin C, Shim J, Kim K, Kang K, Yoo H. Substance P-Immunoreactive. Nerves in Endobronchial Biopsies in Cough- Variant Asthma and Classic Asthma. Respiration. 2003;70(1):49-53.
60. Nagamine T. Serum substance p levels in patients with chronic schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(1):289-294.
61. Ortega O, Rofes L, Martin A, Arreola V, López I, Clavé P. A comparative study between two sensory stimulation strategies after two weeks treatment on older patients with oropharyngeal dysphagia. Dysphagia. 2016;31(5):706-16.

RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

En esta Tesis, se presentan 3 estudios principales con el objetivo de profundizar en la caracterización farmacológica de los mecanismos implicados en la función deglutoria.

En el primero de ellos, se ha estudiado retrospectivamente la función deglutoria de 966 pacientes ancianos ingresados en una Unidad Geriátrica de Agudos (UGA) mediante el método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V), y obtuvimos que los fármacos beta-bloqueantes se asociaron a un efecto beneficioso en la función deglutoria después de ajustar por posibles factores de confusión (OR 0.55 95%CI 0.37–0.81, p= 0.002). Otros fármacos, como los antipsicóticos o los antidepresivos se relacionaron con un efecto negativo en la deglución cuando se realizó un análisis univariado, pero en ajustar por los posibles factores de confusión como la demencia y la depresión no se mantuvo esta asociación (OR 1.01 95%CI 0.60-1.68, p= 0.980 y OR 1.09 95%CI 0.77-1.53, p= 0.638, respectivamente). Los resultados de este estudio nos llevaron a la realización de una revisión sistemática de los estudios publicados en relación a los antipsicóticos y su efecto en la función deglutoria. Esta revisión nos mostró que los pacientes en tratamiento con antipsicóticos presentaban más frecuentemente disfagia, concretamente la prevalencia de disfagia en pacientes sin tratamiento con antipsicóticos oscilaba entre el 5 y 30.5% y en tratamiento con antipsicóticos entre el 21.9 y 69.5%, pero planteó una nueva pregunta; ¿es éste un efecto adverso del antipsicótico, o la patología por la cuál están prescritos es la principal responsable? En este contexto, el segundo estudio incluyó únicamente pacientes ancianos con demencia, y se realizaron comparaciones entre los pacientes con demencia en tratamiento con antipsicóticos y sin tratamiento con antipsicóticos. Las diferencias respecto a alteraciones en la eficacia y seguridad de la deglución entre pacientes con demencia en tratamiento con antipsicóticos y los pacientes con demencia sin tratamiento con antipsicóticos no fueron estadísticamente significativas, únicamente se observó que los pacientes con demencia en tratamiento con antipsicóticos presentaron un tiempo de apertura del esfínter esofágico superior (EES) significativamente más prolongado que los pacientes sin tratamiento con antipsicóticos (0.326 ± 0.099 s vs. 0.279 ± 0.102 s, p =0.036).

Finalmente, el efecto beneficioso observado de los beta-bloqueantes en la función deglutoria del primer estudio, que también se observó en el segundo, se confirmó mediante el último estudio de la Tesis. En este caso, se planteó como hipótesis un mecanismo por el cuál los beta-bloquantes podrían tener un efecto beneficioso en la deglución que fue confirmado con los resultados obtenidos, ya que se encontraron niveles más elevados del neurotransmisor sustancia P (SP) tanto en sangre como en saliva en los pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes en comparación con los pacientes sin tratamiento con beta-bloqueantes (260.68 ± 144.27 vs. 175.46 ± 108.36 pg/ml, p=0.009 en sangre y 170.34 ± 146.48 vs. 102.73 ± 52.28 pg/ml, p<0.001 en saliva). Asimismo, los pacientes sin DO presentaron niveles de SP en saliva superiores en comparación con los pacientes sin DO (174.69 ± 147.21 pg/ml vs. 98.39 ± 43.25 , p<0.001).

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La presente Tesis Doctoral consta de un conjunto de estudios clínicos, todos ellos publicados en revistas internacionales indexadas y con factor de impacto, que han pretendido abordar de forma integrada diferentes aspectos relacionados con los fármacos y la disfagia orofaríngea (DO) en el paciente adulto.

La Tesis se centra en el estudio de diferentes mecanismos farmacológicos implicados en la deglución. En las diferentes publicaciones que forman esta Tesis Doctoral se ha tratado los siguientes puntos:

En la **Publicación I**, se presentan:

- Los fármacos que pueden asociarse a un efecto perjudicial y los que pueden asociarse a un efecto beneficioso en la DO estudiados en una cohorte de 966 pacientes ancianos ingresados en una Unidad Geriátrica de Agudos (UGA). Para realizar este estudio, clasificamos los fármacos según el nivel 4 (clasificación farmacológica y terapéutica) del sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC). Observamos que los antipsicóticos (código ATC N06A), los antidepresivos (código ATC N02B) y los fármacos contra la demencia (código ATC N06D) se asocian a un empeoramiento de la función deglutoria. No obstante, ninguno de ellos mostró una significación estadística cuando se ajustaron por patología (incluyendo la demencia y la depresión). En cuanto a los efectos beneficiosos, se observó un efecto favorable de los agentes que actúan en el sistema de renina-angiotensina (código ATC C08C), los antidiabéticos orales (código ATC A10B), los antagonistas del calcio (código ATC C08C), los antiinflamatorios y productos antireumáticos, no esteroidales (código ATC M01A) y los beta-bloqueantes (código ATC C07A). No obstante, únicamente se mantuvo la significación estadística una vez realizado el análisis multivariado con este último grupo de fármacos.

A partir de los resultados obtenidos, se ha profundizado en el estudio de uno de los grupos de fármacos asociados a un empeoramiento de la función deglutoria: los antipsicóticos. Se ha realizado una revisión sistemática para estudiar el efecto de los antipsicóticos en la DO y un estudio observacional en pacientes con demencia para nuevamente estudiar el efecto de los antipsicóticos en la DO y conseguir diluir el efecto de la enfermedad (en este caso, la demencia). Además, se ha realizado un tercer estudio en la presente Tesis, con el objetivo de evaluar el mecanismo de acción del grupo de fármacos que se asoció a una mejora de la función deglutoria: se ha querido conocer el efecto de los beta-bloqueantes en los niveles del neurotransmisor sustancia P (SP) y su efecto en la disfagia.

Así, en la **Publicación II** y el **Anexo 2** se estudia:

- El efecto de los antipsicóticos en la DO. Para ello, se realiza una revisión sistemática de la evidencia publicada hasta el momento basada en estudios clínicos que relacionan la DO con los antipsicóticos (**Anexo 2**), mostrando que algunos de los estudios publicados muestran una relación entre los antipsicóticos y la disfagia, pero no es así en todos ellos.
- Para resolver este problema, se plantea un estudio observacional de todos los pacientes con demencia diagnosticados según la clasificación internacional de enfermedades (CID-10) que se dieron de alta de cualquier servicio del hospital (generalmente de geriatría), y a los que se les realizó un estudio de videofluoroscopia (VFS). Se establecieron dos grupos de pacientes según si estaban recibiendo tratamiento con antipsicóticos o no para diferenciar si la DO era debida al fármaco o a la propia patología. Además, para caracterizar la fisiopatología de la deglución en los pacientes con demencia en tratamiento con antipsicóticos, se comparó este grupo con una muestra de pacientes ancianos sin demencia con disfagia como consecuencia del envejecimiento. En este

estudio, encontramos diferencias en la fisiopatología de la deglución en pacientes con demencia y la población anciana sin demencia, pero no en los pacientes con demencia que estaban en tratamiento con antipsicóticos respecto a los que no. En los pacientes con demencia, encontramos aumentado el tiempo de respuesta motora orofaríngea (RMO) y una mayor prevalencia de alteraciones de la seguridad de la deglución. Además, mediante curvas *características operativas del receptor (ROC)* caracterizamos un valor de corte para determinar qué valores de cierre del vestíbulo laríngeo (LVC) pueden identificar alteración de la seguridad en pacientes ancianos con demencia y sin demencia siendo este valor de ≥ 0.340 ms en ambos casos, que corresponde, también, al valor encontrado en pacientes con ictus [1].

- En el **Anexo 3** se presenta una revisión y se propone un algoritmo de ayuda para la desprescripción de antipsicóticos en los pacientes con demencia y síntomas neuropsiquiátricos, cuando ésta es recomendable.

Finalmente, en la **Publicación III** se exploran:

- Las concentraciones de SP en sangre y en saliva utilizando un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) [2] en pacientes que estaban en tratamiento con beta-bloqueantes, y se estudia la relación de los niveles de SP en la DO en estos pacientes. A partir de este estudio pudimos obtener 3 conclusiones: (i) las concentraciones de SP en sangre y en saliva de los pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes fueron significativamente superiores en comparación con las de los pacientes que no estaban en tratamiento con beta-bloqueantes; (ii) la prevalencia de DO fue significativamente menor en los pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes; y (iii) los pacientes con DO presentaban significativamente menores concentraciones de SP en saliva que los pacientes sin DO.

1. Variable principal: disfagia orofaríngea

La disfagia es un trastorno del sistema digestivo específicamente clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) recibiendo el código R13 para identificar su diagnóstico [3]. La DO se ha reconocido recientemente como un síndrome geriátrico [4,5] debido a su alta prevalencia de complicaciones múltiples, factores de riesgo y enfermedades precipitantes en las personas mayores [6]. Sin embargo, y a pesar de la alta prevalencia y las graves consecuencias de la DO, sobre todo en el paciente anciano y todavía más en el paciente anciano con demencia, la DO continúa siendo un trastorno infradiagnosticado, y en consecuencia, infratratado [7,8]. Los métodos instrumentales de referencia para el estudio y el diagnóstico del trastorno deglutorio no están disponibles en todos los centros sanitarios, y además, el conocimiento del trastorno deglutorio por parte del profesional sanitario es bajo, lo que contribuye a una situación de desatención y falta de equidad al trato del paciente con DO. A pesar de que las guías de práctica clínica recomiendan la evaluación de la función deglutoria lo más pronto posible [9], la realidad es que las auditorías realizadas en nuestro país demuestran que sólo se realizan un 45.8% (IC 95% 42.7-48.8) de tests de disfagia válidos para evaluar la función deglutoria antes del inicio de la dieta o medicación oral en la fase aguda del ictus [10]. En contraposición a este hecho, se ha descrito que cuando se implementan programas estructurados que evalúan la presencia y tratan la DO en los hospitales y otros centros sanitarios, se reduce la incidencia de neumonía, los costos en antibióticos y las tasas de mortalidad de forma sistemática [11,12].

2. Métodos de exploración de la disfagia orofaríngea

En los estudios que forman parte de la presente tesis, se han utilizado como métodos de exploración de la deglución el método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V) y la videofluoroscopia (VFS).

El **MECV-V** es un test de diagnóstico clínico de la DO que consta de un protocolo de fácil comprensión diseñado para proteger la seguridad deglutoria del paciente, que se realiza por personal entrenado, en la cabecera del enfermo o de forma ambulatoria. El objetivo del MECV-V es identificar signos clínicos de alteración de la eficacia y seguridad de la deglución. Secuencialmente, se administran una serie de bolos de diferentes volúmenes y viscosidades, en orden creciente de dificultad (néctar, líquido y pudín). Se administra primero un bolo de viscosidad néctar a un volumen de 5 ml, continuando con la administración de volúmenes de 10 ml y 20 ml, respectivamente. Si el paciente presenta signos de alteración de la seguridad de la deglución en algun bolo, la serie se interrumpe y se continúa con pudín o finaliza la exploración [13]. En el MECV-V también se determina la saturación de oxígeno medido con un pulsioxímetro para detectar aspiraciones silentes [13]. Utilizando dicho método en el estudio de la **Publicación I** que se aplicó sistemáticamente a todos los ancianos (≥ 70 años) hospitalizados entre Enero del 2008 y Diciembre del 2011 ($n=996$), obtuvimos que el 41.9% de ellos presentaban DO (alteración de la seguridad y/o eficacia) [14], una prevalencia similar a los resultados obtenidos en otros estudios también realizados en ancianos hospitalizados, en los que la prevalencia se encuentra entre el 29.4% ($n=211$) y el 47.5% ($n=2359$) [15,16]. No obstante, utilizando el mismo método en el estudio de la **Publicación III** en pacientes de entre 50 y 80 años de nuestra comunidad, obtuvimos que el 50.0% de ellos presentaban DO [17], siendo mayor la prevalencia de DO a la esperada, ya que en el 2012 habíamos evidenciado en la población anciana de la comunidad una prevalencia del 27.2% ($n=254$) [18] y en otros estudios utilizando otros tests de cribaje encontraron una prevalencia del 33.7% ($n=415$) [19]. El motivo de la elevada prevalencia de DO en nuestro estudio no lo conocemos con exactitud, ya que en el reclutamiento de los pacientes no se les informó específicamente del motivo de la visita hasta que no fueron visitados. Una hipótesis podría ser que los pacientes con DO estuviesen más sensibilizados con la atención sanitaria y aceptaran participar más fácilmente. No obstante, la elevada prevalencia fue homogénea en los dos grupos, lo que no modifica los resultados. Además, la calidad metodológica de los estudios en los que se validó el MECV-V, junto con sus características psicométricas, psicométricas y su aplicabilidad lo hacen superior a otros tests ampliamente usados como el test del agua [20]. La prueba del MECV-V ha sido validada por nuestro equipo frente a VFS como el estándar de referencia mostrando una alta precisión diagnóstica, con un 88.2% de sensibilidad y 64.7% de especificidad para detectar la alteración de la seguridad de la deglución [13], y se realiza sistemáticamente en nuestra unidad como parte de la evaluación geriátrica integral.

La **VFS** es la herramienta de evaluación instrumental más comúnmente utilizada para evaluar la DO [21] y consiste en un estudio radiológico dinámico de la deglución en el que el paciente se encuentra de pie o sentado. El examen generalmente empieza con una visión lateral que permite la identificación de los puntos de referencia; el raquis cervical, los tejidos blandos prevertebrales, la base de la lengua, el hueso hioideo y la laringe. La siguiente fase consiste en administrar una serie de bolos radiopacos al paciente, representados por preparaciones de consistencia variable. La cantidad administrada comienza con 5 mL de néctar. Si no se observan signos de aspiración, el examen continúa con la administración de bolos de mayor volumen y de consistencia variable: líquido y puding. Los signos videofluoroscópicos de alteración de la eficacia de la deglución son la presencia de residuo oral y/o faríngeo (residuo del seno vallecular y/o piriforme), y los signos de alteración de la seguridad de la deglución son aspiración o penetración detectadas de acuerdo con las definiciones aceptadas [22]. La gravedad de la aspiración o penetración se clasifica de acuerdo con la escala de Penetración-Aspiración (PAS) de Rosenbek [23]. La VFS permite proporcionar un registro de todas las fases de la deglución, permitiendo su evaluación funcional y la clasificación patológica, incluyendo: incapacidad o retraso excesivo en la iniciación de la deglución faríngea, aspiración de la ingesta, regurgitación nasofaríngea y alto residuo faríngeo. Es por este motivo, que la VFS ha sido la herramienta

ideal para caracterizar la fisiopatología de la deglución en los pacientes ancianos con demencia de nuestro estudio de la **Publicación II**.

3. Características clínicas de los pacientes incluidos en los estudios

En la **Publicación I**, la cohorte de 966 pacientes estudiada estaba compuesta principalmente por pacientes ancianos frágiles de 85.3 ± 6.4 años de edad, con muchas comorbilidades, polifarmacia y poca capacidad funcional, hospitalizados por una enfermedad aguda y con alto riesgo de complicaciones. Como ya se ha comentado en el apartado anterior, un 41.9% de estos pacientes fueron diagnosticados de DO. La presencia de DO se asoció con edad avanzada, demencia, enfermedad cerebrovascular, hipertensión, enfermedad renal, enfermedad neurodegenerativa y confusión, así como con una alta puntuación en el índice Charlson, una baja puntuación en la prueba de resistencia de fuerza en la mano (o *Hand grip*) (probablemente un indicador de sarcopenia en esta población), y con poca capacidad funcional evaluada mediante el Índice de Barthel. Esta relación de la DO con la capacidad funcional también fue observada por Cabré et al. en pacientes mayores de 70 años con neumonía [15] y por Serra-Prat et al. en pacientes también mayores de 70 años, aunque en este caso, independientes en la comunidad (generalmente robustos) [18].

En el **Anexo 2** se presentan los resultados de la revisión sistemática basada en estudios clínicos en la que se incluyeron estudios realizados tanto en pacientes geriátricos (de entre 70 y 91 años) como pacientes con alguna patología psiquiátrica como esquizofrenia (de entre 35 y 70 años) en tratamiento con antipsicóticos.

En la **Publicación II**, la cohorte de pacientes incluida fueron 114 pacientes ancianos con demencia con una edad media de 82.5 ± 7.8 años, que se compararon con 29 pacientes ancianos sin demencia con una edad media de 82.4 ± 6.7 años para caracterizar la fisiopatología de la deglución. Ambos grupos presentaron características sociodemográficas y clínicas similares, a excepción de un menor índice de Barthel [24] y una puntuación más alta en la *Global Deterioration Scale* (GDS) [25] en el grupo de pacientes con demencia.

En la **Publicación III** se incluyeron 56 pacientes que representaron los fenotipos más prevalentes de pacientes de la comunidad. Es decir, eran pacientes de edades comprendidas entre 50 a 80 años, con una edad media de 65.3 ± 7.3 años y una baja prevalencia de desnutrición, antecedentes médicos y polimedication. Sin embargo, encontramos que un 50% de los pacientes padecía alteración de la seguridad y/o de la eficacia de la deglución cuando se evaluó la DO mediante el MECV-V. La prevalencia fue mayor en comparación con otros estudios que encontraron que la DO afecta al 23% de las personas mayores que viven en la comunidad [18], aunque la prevalencia de DO en las personas mayores institucionalizadas se encuentra entre el 56 y el 78% [15,26]. Por lo tanto, nuestros pacientes tenían casi el mismo riesgo de desarrollar complicaciones respiratorias potencialmente mortales que las personas mayores institucionalizadas, si no se manejan adecuadamente.

4. Fisiopatología de la DO en los ancianos y, concretamente, en los ancianos con demencia

La mayoría de nuestros estudios (a excepción del estudio de la **Publicación III** se han centrado en pacientes ancianos, por eso dedicamos una parte de la discusión a estos pacientes.

La DO es muy prevalente en la población anciana, no siendo percibida de forma consciente en muchos de ellos y afectando en diferente proporción a los distintos fenotipos de ancianos. El envejecimiento de-

mográfico es una de las principales características de la población española. Según los datos del Padrón Continuo (Instituto Nacional de Estadística) de enero de 2016, un 18.4% sobre el total de la población son personas mayores (65 y más años), pudiendo alcanzar el 34% en el 2052, presentando una esperanza de vida en la actualidad al nacer de 79.9 años en hombres y 85.4 años en mujeres, y a los 65 años de 18.8 años en hombres y 22.7 años en mujeres. La evidencia disponible hasta la fecha en la población anciana hospitalizada, utilizando métodos variados de cribado para la DO no validados, aportan una prevalencia de disfagia muy variable, del 17% en ancianos ingresados en una unidad de agudos geriátrica sin clínica subjetiva de disfagia [28-30] hasta el 71% en ancianos ingresados y valorados por el servicio de logopeda por la sospecha de disfagia [31]. El proceso natural de envejecimiento conduce a una pérdida progresiva de masa muscular y fuerza, conocida como sarcopenia [32]. Además, el envejecimiento también se asocia a un proceso progresivo de neurodegeneración, tanto a nivel de sistema nervioso central como periférico. Esta pérdida de funcionalidad, tanto de los elementos neuronales como musculares, acaba conduciendo, entre otros, a cambios no patológicos en el proceso deglutorio conocidos como *presbifagia*. Estos cambios incluyen una disminución de la presión lingual isométrica y un enlentecimiento en el movimiento de las principales estructuras orofaríngeas durante la deglución [33]. Sin embargo, cuando esta pérdida de reserva funcional se combina con otros factores como pueden ser diferentes comorbilidades y/o los tratamientos farmacológicos concomitantes, pueden conducir a un deterioro patológico del proceso deglutorio y a la presencia de DO. En este sentido, la mayoría de los ancianos recibe ≥ 4 fármacos, algunos de los cuales pueden alterar la deglución, aunque, generalmente, el efecto de los fármacos en la DO pasa desapercibido [34].

Como se ha comentado, recientemente, las dos sociedades científicas europeas, la EUGMS (*European Union Geriatric Medicine Society*) y la ESSD (*European Society for Swallowing Disorders*) han reconocido en un documento de posicionamiento común y recientemente publicado, que la DO debe ser considerada un síndrome geriátrico [4] dada su alta prevalencia en la población geriátrica, su impacto negativo en la salud de los pacientes y su relación con múltiples síndromes geriátricos, factores de riesgo y mal pronóstico. En dicho documento también se justifica y expone como la DO debería estar integrada en el cuidado de los pacientes ancianos de forma sistemática y de forma multidisciplinaria. La evidencia disponible hasta la fecha muestra la estrecha relación entre DO, fragilidad y disfuncionalidad y la presencia de síndromes geriátricos, junto con el riesgo de reingresos hospitalarios [15,35], sugiriendo la DO como indicador de fragilidad y complicaciones médicas.

Dentro de las posibles comorbilidades que pueden alterar la deglución en pacientes ancianos, se encuentra la demencia. La prevalencia de disfagia en pacientes con demencia es elevada, oscilando entre el 19% y 84% [36-41], dependiendo de varios factores, como los criterios de selección de estos pacientes.

En este contexto, el tercer objetivo específico de la presente tesis fue caracterizar las alteraciones de la deglución en el anciano con demencia, en especial riesgo de sufrir DO. Nuestra finalidad fue identificar aquellos factores fisiopatológicos críticos que conducen a las alteraciones de la seguridad y de la eficacia de la deglución en este fenotipo de pacientes, para identificar aquellos puntos clave en los cuales deberíamos focalizar el tratamiento de la disfagia para compensarlos o revertirlos, o si es necesario implementar estrategias para reducir el uso de antipsicóticos, y así evitar las complicaciones que de ellos se derivan. De esta forma, en el estudio en pacientes con demencia (**Publicación III**) observamos que, en efecto, este grupo poblacional presentaba un patrón motor deglutorio prolongado. Y, aunque hubo un número significativo de pacientes con demencia con ambas complicaciones de disfagia (alteración de la seguridad y eficacia), pudimos identificar varias alteraciones en la fisiología orofaríngea de cada uno. En primer lugar,

observamos un retraso en el cierre del vestíbulo laríngeo (LVC) y en la apertura del esfínter esofágico superior (EES), así como una duración total de la respuesta motora orofaringea (RMO) mayor comparada con los pacientes ancianos sin demencia. La seguridad deteriorada se relacionó específicamente con un tiempo de LVC tardío de acuerdo con estudios previos [1,6]. El tiempo de apertura del EES está influenciado por la interrupción de la contracción vagal del músculo cricofaríngeo, el movimiento hioideo anterior y la presión del bolo causada por el empuje de la lengua [42,43]. Nuestro estudio sugiere que el tiempo de apertura del EES tardío se asocia con residuos (orales y faríngeos) en pacientes con demencia. Además, estos cambios en la fisiología deglutoria conducen a alteraciones patológicas en nuestro grupo de ancianos con demencia (evidenciadas como signos videofluoroscópicos), grupo con alto número de comorbilidades y síndromes geriátricos, así hasta el 74.6% presentaron penetraciones y/o aspiraciones en el LV y un 9.7% aspiraciones silentes durante la deglución de líquidos. Por otro lado, la eficacia de la deglución también estaba afectada en este grupo de pacientes, reflejada por la alta prevalencia de residuo oral y/o faríngeo (en un 87.8%). Se observó que el factor crítico que diferenciaba los pacientes con alteración de la eficacia de la deglución de los que presentaban deglución eficaz era el retraso en la RMO. Finalmente, una contribución importante de este estudio fue que creamos una curva ROC para encontrar un tiempo de corte óptimo para el cierre del LV para discriminar la deglución segura y no segura de los pacientes con demencia en tratamiento con antipsicóticos y los pacientes con demencia sin tratamiento con antipsicóticos y la comparamos con la curva ROC de los pacientes sin demencia. En nuestro estudio, las 3 curvas ROC realizadas (con valores elevados de área encima de la curva, lo que indica buena capacidad diagnóstica) mostraron que el tiempo de LVC podría discriminar a los pacientes con alteración de la seguridad de la deglución. De acuerdo con estos resultados, seleccionamos el tiempo de LVC de ≥ 0.340 s como el punto de corte para detectar la presencia de alteración de la seguridad de la deglución tanto en pacientes con demencia como en pacientes sin demencia. En un estudio previo realizado en pacientes con accidente cerebrovascular, el mejor tiempo de LVC para detectar los pacientes en riesgo de presentar deglución no segura también fue de ≥ 0.340 s [1], por lo que un tiempo de corte de 0.340 s podría ser el mejor tiempo de corte para detectar los pacientes en riesgo de deglución insegura en varios fenotipos de pacientes con disfagia.

En resumen, hemos identificado los dos grandes factores responsables de la DO en estos dos grupos de pacientes con demencia, factores a los que deberían dirigirse los tratamientos para la disfagia: el retraso en el cierre de la vía respiratoria y el retraso en la RMO, ambos de origen neurológico.

Los estudios en personas sanas mayores de 80 años encontraron que el envejecimiento por sí mismo ya se asocia con una respuesta de deglución prolongada y un aumento en la presencia de residuo orofaríngeo en comparación con personas más jóvenes [44-46], pero en pacientes con demencia además se produce una conducción sináptica lenta en el sistema nervioso central (SNC) y una función alterada de los nervios aferentes periféricos al centro de deglución causada por la propia enfermedad que acaba conduciendo a que estas alteraciones de la RMO sean patológicas [47].

5. Fármacos con efectos positivos y negativos en la deglución

El primer objetivo de la tesis (**Publicación I**) ha sido evaluar la asociación entre la DO y la exposición crónica (durante más de 3 meses) a fármacos en pacientes ancianos ingresados en una UGA. Para ello, realizamos un estudio observacional en el que observamos que algunos fármacos podían asociarse con efectos perjudiciales y otros con efectos beneficiosos en la deglución. No obstante, aplicamos un análisis multivariado ajustando por patologías que podían influir en la DO y los únicos fármacos que mantuvieron un efecto beneficioso en la DO fueron los beta-bloqueantes. Los fármacos antipsicóticos, a pesar de que se asociaban

con una alteración de la deglución en el análisis univariado, no mantenían el efecto al ajustar por los posibles factores de confusión en el análisis multivariado, con lo cual, su efecto real como factor causante de DO no era concluyente.

A continuación, para facilitar la discusión de este apartado, se explican los diferentes fármacos que pueden tener algún efecto en la deglución y los posibles mecanismos implicados, de acuerdo con la literatura. En concreto, en la **Tabla 1** se presenta un resumen de los posibles factores farmacológicos implicados y su hipotético mecanismo de acción con las referencias bibliográficas según la evidencia disponible hasta el momento.

Respecto a los antipsicóticos, los estudios de la **Publicación II** y el **Anexo 2** se centraron en explorar en más profundidad su relación con la DO y el estudio de la **Publicación III** en el efecto beneficioso observado de los beta-bloqueantes en la DO.

Concretamente, realizamos una revisión sistemática (el **Anexo 2**) basada en estudios clínicos, en la que encontramos 18 estudios publicados que relacionaban la disfagia con los antipsicóticos: 12 relacionaron la disfagia tanto con antipsicóticos típicos como atípicos, cuatro con antipsicóticos atípicos y dos con antipsicóticos típicos. De acuerdo con los estudios clínicos publicados hasta el momento, la prevalencia de pacientes con disfagia y en tratamiento con antipsicóticos varía de 21.9 a 69.5%, mientras que la prevalencia de pacientes con disfagia sin tratamiento con antipsicóticos es menor, de 5.0 a 30.5%. En resumen, la evidencia disponible sugiere considerar los antipsicóticos como una posible causa de disfagia debido a su antagonismo dopaminérgico y a una predisposición a padecer efectos extrapiramidales, incluyendo la disfagia. En cuanto al tipo de antipsicóticos, no se evidenció una mayor prevalencia de alteración de la deglución en pacientes en tratamiento con antipsicóticos típicos en comparación con antipsicóticos atípicos, aunque y, en consecuencia, este efecto puede ser debido a un mayor reporte de los efectos adversos en la deglución con los antipsicóticos atípicos que con los típicos. En este contexto, realizamos otra revisión de la literatura, en este caso, para encontrar evidencias sobre la retirada de antipsicóticos usados en los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia, además de proponer un algoritmo para orientar en la retirada, con el objetivo de disminuir los efectos adversos extrapiramidales asociados a largo plazo, incluyendo la disfagia (**Anexo 3**) [48]. Para confirmar si el efecto observado en la DO en pacientes en tratamiento con antipsicóticos podía ser debido al antipsicótico o a la patología por la que están prescritos (los síntomas conductuales de la demencia o trastornos psiquiátricos como esquizofrenia) [49], realizamos la **Publicación II**. En concreto, el objetivo de este estudio fue caracterizar la fisiopatología de la DO mediante videofluoroscopia (VFS) en pacientes con demencia, pero también conocer si los antipsicóticos pueden afectar la disfagia en estos pacientes, independientemente de si padecen o no demencia. Encontramos que, de los 114 pacientes con demencia, 39 (34.2%) estaban en tratamiento con antipsicóticos. Las diferencias entre los pacientes con demencia en tratamiento con antipsicóticos y los pacientes con demencia sin tratamiento con antipsicóticos con respecto al PAS ≥ 3 no fueron estadísticamente significativas después de ajustar por las posibles variables de confusión (edad, sexo y escala de deterioro global (GDS)), ni con respecto a la presencia de residuos orales y/o faríngeos. El tiempo de cierre del LVC fue similar entre los pacientes con demencia que tomaban antipsicóticos y los pacientes con demencia sin tratamiento con antipsicóticos. No obstante, el tiempo de apertura del esfínter esofágico superior (EES) fue significativamente más prolongado en pacientes con demencia que en tratamiento con antipsicóticos en comparación con pacientes con demencia sin tratamiento con antipsicóticos (0.326 ± 0.099 vs. 0.279 ± 0.102 , $p = 0.036$). En este mismo estudio, también estudiamos si otros fármacos podían tener efectos en la deglución y encontramos, coincidiendo con los resultados del primer estudio de la presente tesis, un efecto beneficioso de los beta-bloqueantes en la DO.

Tabla 1. Fármacos con posibles efectos positivos y negativos en la deglución.

Fármacos con posibles efectos positivos en la deglución			
Fármacos	Possible mecanismo	Población	Resultados
Beta-bloqueantes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incremento del neurotransmisor sustancia P (SP) 2. Sobreregulación de los receptores beta-adrenérgicos del músculo esquelético de la faringe, la laringe y el esófago que se traduce en un aumento de las fuerzas contráctiles isométricas [50]. 	Pacientes de la comunidad de entre 50-80 años.	Menor prevalencia de disfagia mediante el test de volumen-viscosidad (MECV-V). Resultados de los estudios de las Publicaciones I, II y III.
IECA y ARAII	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incremento del neurotransmisor sustancia P (SP), que normalmente es degradado por el enzima convertidora de angiotensina (ECA). 2. Mejora de la remodelación muscular y protección contra la atrofia muscular por desuso, sobre todo en pacientes con sarcopenia. 	Demostrado en población asiática pero no europea, ya que la población asiática y europea difieren en un polimorfismo particular en el gen ECA que afecta su actividad y a los niveles de SP.	Mejoran el reflejo de la deglución y la sensibilidad-reflejo de la tos, conduciendo a una reducción en la incidencia de neumonía por aspiración [51-55].
Agonistas dopaminérgicos	1. Facilitación del reemplazo dopaminérgico.	En pacientes con Parkinson.	Mejoran los síntomas motores globales en pacientes con Parkinson [56-59].
Antagonistas del calcio	1. Reducción del tono del esfínter esofágico inferior y del reflujo esofágico.	Especialmente en pacientes con disminución de la contractilidad esofágica y aumento de la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) (acalasia).	Disminuyen las contracciones del músculo esofágico y facilitan la deglución en pacientes con acalasia [60].
Fármacos con posibles efectos negativos en la deglución			
Antipsicóticos	<ol style="list-style-type: none"> 1. El antagonismo dopaminérgico causa alteraciones motrices extrapiramidales que pueden conducir a una alteración severa de la función del músculo estriado de la orofaringe y del esófago [61]. 2. Pueden disminuir el contenido de SP en los plexos nerviosos de la faringe, laringe y tráquea [62]. 3. Por su efecto anticolinérgico, pueden producir sequedad de boca y deterioro del transporte de bolo orofaríngeo [63]. 	En pacientes con demencia y otras patologías psiquiátricas.	<p>Se observa una elevada prevalencia de estudios que relacionan la disfagia con el tratamiento con antipsicóticos. Resultados del estudio del Anexo 2.</p> <p>Mediante VFS, se observa un retraso en el tiempo de apertura del esfínter esofágico superior (EES), aunque sin significación clínica. Resultados de la Publicación II.</p>
Benzodiazepinas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acción depresora sobre el SNC, concretamente, la actividad neuronal en el núcleo del tracto solitario (NTs) es inhibida por el GABA, y la administración de benzodiazepinas puede potenciar el sistema del GABA en el SNC. 2. Hiposalivación e hipertrofia acinar en las glándulas parótidas. 3. Inhibición directa de las neuronas del tronco cerebral que regulan la deglución. 	En pacientes ancianos En experimentos con animales	En general, se observa una alteración de la deglución en estos pacientes por producir confusión y somnolencia. Se ha demostrado que también disminuyen la salivación y el control de la deglución en ratones [64-66].
Anticolinérgicos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bloquean los efectos producidos por la acetilcolina y disminuyen las secreciones provocando sequedad bucal (xerostomía). 2. Disminución de la coordinación, pérdida de memoria, confusión, desorientación, incapacidad para mantener la atención, pensamiento ilógico y alteraciones visuales [68]. 	En cualquier tipo de paciente	Los anticolinérgicos causan disfagia al afectar los músculos liso y estriado, principalmente en el esófago, pero también en la faringe [67-69].
Antidepresivos	1. Hiposalivación y xerostomía, por su efecto anticolinérgico.	En pacientes adultos con trastornos depresivos.	Disminuyen la velocidad del flujo y/o alteran la composición salival [70-72].

ARA II: antagonistas de angiotensina, DO: disfagia orofaríngea, EEI: esfínter esofágico inferior, EES: esfínter esofágico superior, GPJ: sello glosoplatino, IECA: Inhibidores del enzima convertidora de angiotensina, MECV-V: método de exploración clínica volumen-viscosidad, NTS: nucleo del tracto solitario, SNC: sistema nervioso central, SP: sustancia P, VFS: videofluoroscopia, VL: vestíbulo laríngeo.

Finalmente, el objetivo de la **Publicación III**, fue explorar el mecanismo de acción por el cual los pacientes en tratamiento durante 3 o más meses con beta-bloqueantes presentan una menor prevalencia de DO. Se exploraron los niveles de SP en suero y en saliva en pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes y su relación con la DO. Encontramos que los niveles de SP estaban significativamente aumentados en los pacientes en tratamiento beta-bloqueantes y que los pacientes con niveles de SP más elevados presentaron menos DO. Este aumento en los niveles de SP podría ser el mecanismo de acción mediante el cual los beta-bloqueantes facilitan el proceso de la deglución y protegen a los pacientes de la DO (**Figura 1**).

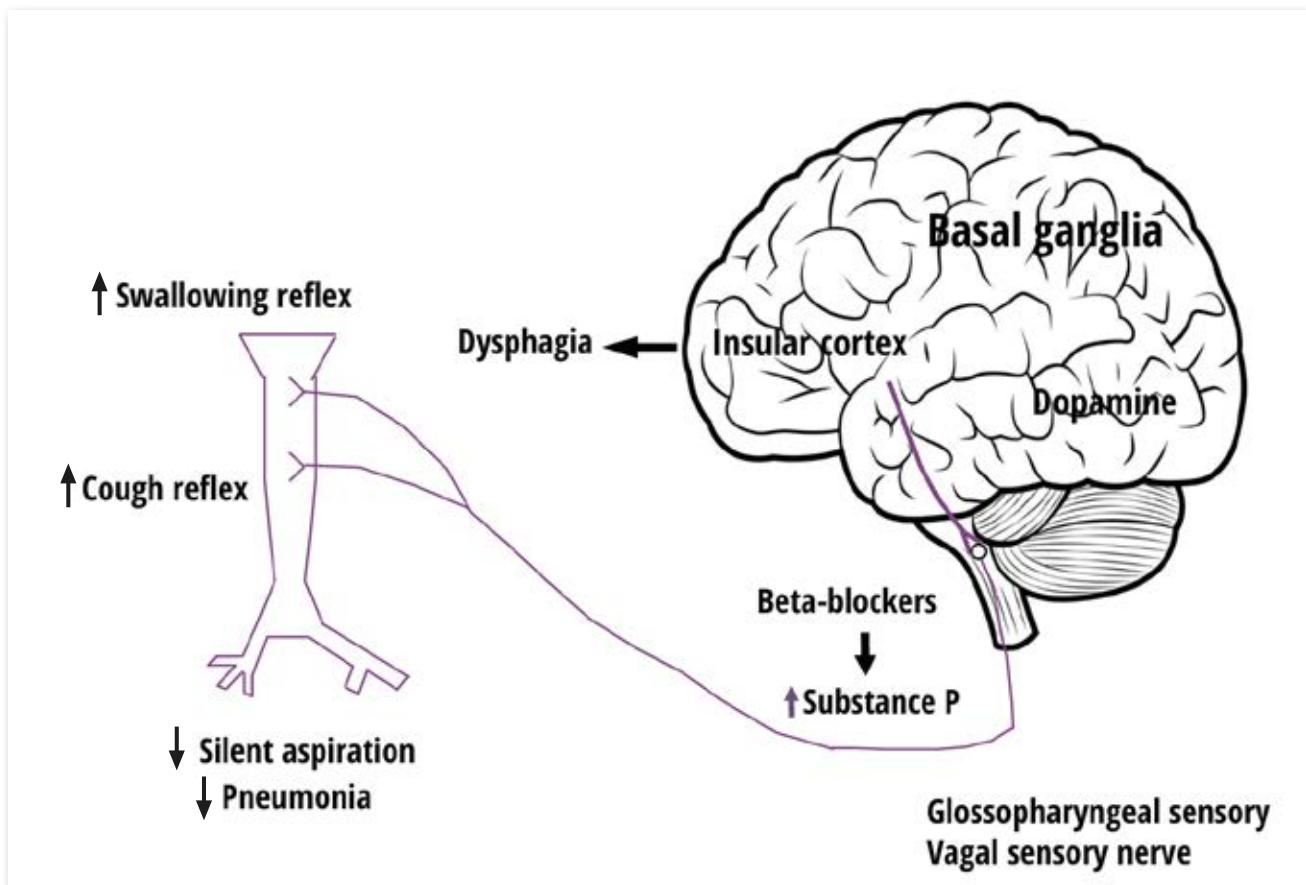


Figura 1. Posible mecanismo de acción del efecto protector de los beta-bloqueantes en la disfagia orofaríngea (DO) mediado por la Sustancia P.

6. Tratamiento actual de la DO

A pesar de la relevancia clínica de la DO, las alternativas terapéuticas de las que disponemos para su tratamiento son escasas. Además, la evidencia científica existente hasta el momento de la eficacia de dichos tratamientos es limitada. Speyer et al. [73] concluyán, en su revisión sistemática de los efectos de la terapia administrada por logopedas en la DO, que, a pesar de que la mayoría de estudios reportaban efectos significativos, las conclusiones no podían generalizarse debido al bajo número de estudios existentes y algunos problemas metodológicos de los mismos. Una reciente revisión Cochrane [74], en la que se evaluó la efectividad de diferentes intervenciones para el tratamiento de la disfagia en pacientes que habían sufrido un ictus, concluyó que no existe evidencia suficiente para determinar si las terapias actuales tienen un efecto significativo en la evolución clínica del paciente o sobre la tasa de mortalidad asociada a la DO. Ambas revisiones concluyen que es necesario realizar estudios clínicos

adicionales con un buen diseño metodológico para generar un nivel de evidencia mayor que justifique la utilización de los tratamientos actuales, así como desarrollar nuevas alternativas terapéuticas más eficaces, diseñadas para combatir específicamente las alteraciones fisiopatológicas del paciente con DO.

Gran parte del trabajo desarrollado durante esta Tesis Doctoral, una vez caracterizado el patrón fisiopatológico del paciente con DO y demencia, se ha centrado precisamente en entender posibles mecanismos farmacológicos con el objetivo de mejorar la terapéutica del trastorno deglutorio. Se ha estudiado el efecto de la SP en la DO, se ha confirmado que está implicada en la regulación del reflejo de la deglución y que, además de los fármacos IECAs y ARA II y los agonistas TRP (capsaicina o piperina), los beta-bloqueantes también podrían facilitar la liberación de la SP contenida en las fibras C no mielinizadas de los extenso plexos nerviosos del epitelio de la faringe, la laringe y la tráquea [75].

REFERENCIAS

1. Vilardell N, Rofes L, Arreola V, et al. Videofluoroscopic assessment of the pathophysiology of chronic poststroke oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29(10):1-8.
2. Substance P Assay. Catalog number KGE007, SKGE007, PKGE007. [citado 10 Febrero 2018]; Disponible en: <https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/kge007.pdf>.
3. World Health Organization. ICD-10 Version: 2010. [citado 2 Marzo 2018]; Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/R13>.
4. Baijens LW, Clavé P, Cras P, et al. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging* 2016;11:1403-1428.
5. Payne MA, Morley JE. Dysphagia: A New Geriatric Syndrome. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18(7):555-557.
6. Rofes L, Arreola V, Romea M, Palomera E, Almirall J, Cabré M, Serra-Prat M, Clavé P. Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia in the frail elderly. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(8):851-8, e230.
7. Puisieux F, D'Andrea C, Baconnier P, et al. Swallowing disorders, pneumonia and respiratory tract infectious disease in the elderly. *Rev Mal Respir* 2011;28: e76-93.
8. Lieu PK, Chong MS, Seshadri R. The impact of swallowing disorders in the elderly. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:148-54.
9. Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas, Generalitat de Catalunya. Guía de Práctica Clínica del Ictus [online] 2007. [citado 10 Marzo 2018]; Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gp07ictuses.pdf>.
10. Abilleira S, Ribera A, Sanchez E, Tresserras R, Gallofre M. The Second Stroke Audit of Catalonia shows improvements in many, but not all quality indicators. *Int J Stroke* 2012;7:19- 24.
11. Ickenstein GW, Riecker A, Hohlig C, et al. Pneumonia and in-hospital mortality in the context of neurogenic oropharyngeal dysphagia (NOD) in stroke and a new NOD step-wise concept. *J Neurol* 2010;257:1492-9.
12. Hinckey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke* 2005;36:1972-6.
13. 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.
14. Miarons M, Campins L, Palomera E, Serra-Prat M, Cabré M, Rofes L. Drugs Related to Oropharyngeal Dysphagia in Older People. *Dysphagia* 2016;31(5):697-705.
15. Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Almirall J, Palomera E, Clavé P. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the very elderly persons: observational prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:330-7.
16. Lee A, Sitoh YY, Lieu PK, Phua SY, Chin JJ. Swallowing impairment and feeding dependency in the hospitalised elderly. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28:371-6.
17. Miarons M, Clavé P, Tomsen N, López-Faixó D, Nascimento W, Espín A, Rofes L. Increased levels of sub-

- stance P in patients taking Beta-blockers are linked with a protective effect on oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil.* Accepted with major revision
- 18. Serra-Prat M, Hinojosa G, Lopez D, Juan M, Fabre E, Voss DS, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia and impaired safety and efficacy of swallow in independently living older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:186- 7.
 - 19. Yang EJ, Kim MH, Lim JY, Paik NJ. Oropharyngeal dysphagia in a community-based elderly cohort: the korean longitudinal study on health and aging. *J Korean Med Sci* 2013;28:1534-9.
 - 20. Leder SB, Suiter DM, Warner HL, Acton LM, Siegel MD. Safe initiation of oral diets in hospitalized patients based on passing a 3- ounce (90 cc) water swallow challenge protocol. *QJM* 2012;105:257-63.
 - 21. Rugiu M. Role of videofluoroscopy in evaluation of neurologic dysphagia. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27(6):306-316.
 - 22. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for Speech-language pathologists performing videofluoroscopic swallowing studies. *ASHA* 2004;(suppl 24): 77-92.
 - 23. Rosenbek J, Robbins J, Roecker E. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia* 1996;11:93-8.
 - 24. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
 - 25. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139(9):1136-9.
 - 26. Nogueira D, Reis E. Swallowing disorders in nursing home residents: how can the problem be explained? *Clinl Interv Aging* 2013;8:221-7.
 - 27. Abellán A, Ayala A, Pujol R. Un perfil de las personas mayores en España, 2017. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, Informes Envejecimiento en red. 2017;15:48 [citado 12 Abril 2018]; Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos17.pdf>
 - 28. Robbins J, Langmore S, Hind JA, Erlichman M. Dysphagia research in the 21st century and beyond: proceedings from Dysphagia Experts Meeting, August 21, 2001. *J Rehabil Res Dev* 2001;39:543-8.
 - 29. Clavé P, García Peris P. Guía de Diagnóstico y de Tratamiento Nutricional y Rehabilitador de la Disfagia Orofaríngea, Editorial Glosa (Barc) 2011:158-165.
 - 30. Issa Okubo PDCM, Dantas RO, Troncon LEDA, Moriguti JC, Ferriolli E. Clinical and scintigraphic assessment of swallowing of older patients admitted to a tertiary care geriatric ward. *Dysphagia* 2008;23:1-6.
 - 31. O'Donohue G, Jordan S, O'Regan N, Gilchrist D, Duffy F. Oropharyngeal dysphagia--the need for effective management. *Ir Med J* 1994;87:180-1.
 - 32. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *J Bone Metab* 2013;20:1-10.
 - 33. Ney DM, Weiss JM, Kind AJ, Robbins J. Senescent swallowing: impact, strategies, and interventions. *Nutr Clin Pract* 2009;24:395-413.
 - 34. Wirth, R. Dziewas, R. Beck, AM. et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons – from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. *Clin Interv Aging* 2016;11:189–208.
 - 35. Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Palomera E, Pallarés R. Functional status as a risk factor for mortality in very elderly patients with pneumonia. *Med Clin* 2008;131:167–70.
 - 36. Horner J, Alberts M, Dawson D, Cook G. Swallowing in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*

1994;8(3):177–189.

37. Suh M, Kim H, Na D. Dysphagia in patients with dementia: Alzheimer versus vascular. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:178–184.
38. Langmore SE, Olney RK, Lomen-Hoerth C, et al. Dysphagia in patients with frontotemporal lobar dementia. *Arch Neurol* 2007;64(1):58–62.
39. Easterling CS, Robbins E. Dementia and dysphagia. *Geriatr Nurs* 2008;29:275e285.
40. Feinberg MJ, Ekberg O, Segall L, Tully J. Deglutition in elderly patients with dementia – findings of videofluorographic evaluation and impact on staging and management. *Radiology* 1992;183(3):811–814.
41. Kalf JG, de Swart BJM, Bloem BR, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Dis* 2012;18(4):311–15.
42. Robbins J, Hamilton JW, Lof GL, Kempster GB. Oropharyngeal swallowing in normal adults of different ages. *Gastroenterology* 1992;103:823–9.
43. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Colangelo LA, Kahrilas PJ, Smith CH. Temporal and biomechanical characteristics of oropharyngeal swallow in younger and older men. *J Speech Lang Hear Res* 2000;43:1264–74.
44. Yoshikawa M, Yoshida M, Nagasaki T, et al. Aspects of swallowing in healthy dentate elderly persons older than 80 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:506–9.
45. Nagaya M, Sumi Y. Reaction time in the submental muscles of normal older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:975–6.
46. Cabre M, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clave P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Ageing* 2010;39:39–45.
47. González-de-Canales M, Del Olmo-Martínez L, Arranz-Santos T. Disfagia. Etiopatogenia, clasificación y clínica. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2000;8(1):1–6.
48. Miarons M, Cabib C, Barón FJ, Rofes L. Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73(11):1389–1398.
49. Kulkarni DP, Kamath VD, Stewart JT. Swallowing Disorders in Schizophrenia. *Dysphagia* 2017;32(4):467–471.
50. Murphy R, Gardiner P, Rousseau G, Bouvier M, Beliveau L. Chronic b-blockade increases skeletal muscle b-adrenergic receptor density and enhances contractile force. *J Appl Physiol* 1997;83(2):459–65.
51. Burks TN, Andres-Mateos E, Marx R, et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Sci Transl Med* 2011;3:82ra37.
52. Ohkubo T, Chapman N, Neal B, Woodward M, Omae T, Chalmers J. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor based regimen on pneumonia risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(9):1041–5.
53. Shimizu T, Fujioka S, Otonashi H, Kondo M, Sekizawa K. ACE inhibitor and swallowing difficulties in stroke. A preliminary study. *J Neurol* 2008;255(2):288–9.
54. Arai T, Yasuda Y, Toshima S, Yoshimi N, Kashiki Y. ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet* 1998;352:1937–8.
55. Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H. ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest* 1998;113:1425.
56. Azevedo LL, Cardoso F. Ação da levodopa e sua influência na voz e na fala de indivíduos com Doença de Parkinson. *Rev Soc Bras Fonoaudiol* 2009;14(1):136–41.

57. Rodrigues M, Campos LC. Estratégia para o tratamento com levodopa na doença de Parkinson. *Revista Analytica* 2006;(23):44-51.
58. Calne DB, Shaw DG, Spiers AS, Stern GM. Swallowing in Parkinsonism. *Br J Radiol* 1970;43:456-7.
59. Baijens LWJ, Speyer R. Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's Disease: systematic review. *Dysphagia* 2009;24:91-102.
60. Triadafilopoulos G, Aaronson M, Sackel S, Burakoff R. Medical treatment of esophageal achalasia. Double blind crossover study with oral nifedipine, verapamil, and placebo. *Dig Dis Sci* 1991;36:260-7.
61. Michael J. Peluso, Shôn W. Lewis, Thomas R. E. Barnes, Peter B. Jones. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2012;200(5):387-392.
62. Nagamine T. Serum Substance P Levels in Patients with Chronic Schizophrenia Treated with Typical or Atypical Antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(1):289-294.
63. Chaumartin N, Monville M, Lachaux B. Dysphagia or dysphagias during neuroleptic medication?. *Encephale* 2012;38(4):351-5.
64. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. *The Ochsner Journal* 2013;13(2):214-223.
65. Zacliffevis MV, D'Agulham AC, Bertassoni LE. Effects of benzodiazepine and pilocarpine on rat parotid glands: histomorphometric and sialometric study. *Med Chem* 2009;5(1):74-8.
66. Tsujimura T, Sakai S, Suzuki T. Central inhibition of initiation of swallowing by systemic administration of diazepam and baclofen in anaesthetized rats. *J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312(5):G498-G507.
67. Wynn RL, Meiller TF. Drugs and dry mouth. *Dent* 2001;49(1):10-2, 14.
68. O'Neill JL, Remington TL. Drug-induced esophageal injuries and dysphagia. *Ann Pharmacother* 2003;37:1675–1684.
69. Al-Shehri AM. Drug-induced dysphagia. *Ann Saudi Med* 2003;23:249–253.
70. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Aquilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000;132(9):743-756.
71. Brandt N. Medications and dysphagia: How do they impact each other? *Nutr Clin Prac* 1999;14:S27–S30
72. Korsten M, Rosman A, Fishbein S, Shlein R, Goldberg H, Biener A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991;90(6):701-706.
73. 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.
74. Geeganage C, Beavan J, Ellender S, Bath PM. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD000323.
75. Yamaya M, Yanai M, Ohruji T, Arai H, sasaki H. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Ger Soc* 2001;49:85-90.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los fármacos antipsicóticos, las antidepresivos y los fármacos contra la demencia (inhibidores de la acetilcolinesterasa) se asocian a un efecto perjudicial en la deglución después de realizar un análisis univariado en una cohorte de 966 pacientes ingresados en una unidad geriátrica de agudos (UGA), aunque, cuando se ajusta por posibles factores de confusión como la edad, capacidad funcional (índice de Barthel), accidente cerebrovascular, hipertensión, confusión y enfermedades neurodegenerativas, este efecto desaparece. Los fármacos antagonistas de los canales del calcio, los agentes que actúan en el sistema de la renina angiotensina, los antiinflamatorios y los antidiabéticos orales se relacionan con un efecto beneficioso en la deglución, aunque, nuevamente, en ajustar por los posibles factores de confusión este efecto desaparece. No obstante, sí que se observa un efecto beneficioso, estadísticamente significativo de los beta-bloqueantes en la deglución, incluso después de ajustar por los posibles factores de confusión.
2. La revisión de la literatura respecto a la asociación de los antipsicóticos con la DO muestra que no hay un consenso entre autores. Los antipsicóticos (tanto típicos como atípicos) se han asociado a casos concretos de alteración del patrón deglutorio, principalmente debido a los efectos extrapiramidales de los mismos. No obstante, cuando evaluamos el efecto global de los antipsicóticos en la función deglutoria, observamos un efecto mínimo de este grupo farmacológico. Los pacientes ancianos con demencia en tratamiento con antipsicóticos presentan un tiempo de apertura del esfínter esofágico superior (EES) alargado en comparación con los pacientes ancianos con demencia sin tratamiento con antipsicóticos, por lo que la respuesta motora orofaríngea (RMO) se encuentra ligeramente alterada como consecuencia del uso de los antipsicóticos, aunque no hasta el punto de afectar la seguridad o la eficacia de la deglución. Esto sugiere que, en los pacientes con demencia el deterioro en la función deglutoria podría deberse principalmente a la propia enfermedad, aunque los antipsicóticos podrían contribuir mínimamente en el empeoramiento de la respuesta de deglución de estos pacientes.
3. El estudio mediante videofluoroscopia del patrón deglutorio de los ancianos con demencia nos permite identificar aquellos eventos fisiopatológicos críticos que conducen a la alteración de la seguridad y de la eficacia de la deglución en este fenotipo de pacientes. Así, los pacientes ancianos con demencia presentan una elevada prevalencia de signos videofluoroscópicos de alteración de la eficacia y seguridad de la deglución, y por tanto, deficiencias en la fisiología orofaríngea. En primer lugar, la duración global de la RMO se encuentra significativamente prolongada en este grupo de pacientes en comparación con los pacientes ancianos sin demencia. La alteración de la seguridad de la deglución se relaciona específicamente con un tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo (LVC) retardado. El aumento del tiempo de apertura del EES y la débil fuerza de propulsión del bolo alimentario se asocian con residuo en los pacientes ancianos con demencia. Por lo tanto, en comparación con pacientes ancianos sin demencia, en los cuáles, debido al envejecimiento, ya se produce una prolongación de la respuesta de la deglución y aumenta el residuo orofaríngeo, en los pacientes ancianos con demencia, además, se produce una conducción sináptica lenta en el sistema nervioso central (SNC) y una función alterada de los nervios aferentes periféricos en el centro de la deglución como consecuencia de la propia enfermedad, causando así, una prevalencia más elevada de alteraciones de la deglución en este grupo de pacientes.

4. Los beta-bloqueantes inducen la liberación de SP en suero y saliva de pacientes sanos. Elevadas concentraciones de SP en saliva, así como el tratamiento con beta-bloqueantes, se relacionan con una disminución de la presencia de DO. El aumento de la SP por parte de los beta-bloqueantes y otras sustancias relacionadas podría mediar sus efectos beneficiosos en la DO. A pesar de que se sugiere una posibilidad terapéutica del uso de beta-bloqueantes en la DO, son necesarios estudios interventionistas para confirmar que los beta-bloqueantes muestran un adecuado perfil terapéutico en la DO, tanto a nivel videofluoroscópico como clínico.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Perspectivas de futuro

Nuestro estudio sugiere que los receptores de SP son una diana farmacológica interesante para el tratamiento de la DO. No obstante, se deben explorar los mecanismos farmacológicos específicos implicados, y los posibles efectos a largo plazo del uso de agonistas de estos receptores, así como sus efectos a nivel neurofisiológico.

Durante décadas, los tratamientos para la DO se han centrado en compensar la disfunción deglutoria a través de la adopción de diferentes posturas y maniobras durante la deglución. Estos tratamientos son ampliamente aceptados en la práctica clínica, pero la evidencia de su efectividad en la DO asociada al envejecimiento o en enfermedades neurológicas o neurodegenerativas es limitada, y los pacientes y cuidadores a menudo tienen dificultades de aprendizaje, enseñanza y/o realización correcta de estas estrategias. Las modificaciones de la dieta, tales como el aumento de la viscosidad de los fluidos, han tenido más éxito en la reducción de las aspiraciones y las penetraciones y en la prevención de la neumonía por aspiración. Sin embargo, los espesantes pueden modificar el sabor de algunas bebidas, tienen una baja adherencia terapéutica y no mejoran la fisiología de la respuesta deglutoria.

La tendencia actual en el tratamiento de la disfagia, sin embargo, es ir un paso más allá de la compensación del trastorno deglutorio, por lo que se está empezando a incidir en la recuperación de la función deglutoria. La última publicación de esta Tesis Doctoral forma parte de una nueva línea de investigación en nuestro grupo fundamentada precisamente en este principio, en estudiar los tratamientos activos. A pesar de que pueden considerarse exploratorios, los estudios presentados en esta Tesis nos han permitido sentar las bases para el diseño de nuevos estudios controlados y aleatorizados con el objetivo de confirmar si los efectos fisiológicos evidenciados de la SP tienen impacto en la evolución clínica de la disfagia de los pacientes.

Los beta-bloqueantes han mostrado efectos terapéuticos positivos, mejorando diferentes parámetros deglutorios en pacientes con disfagia, aunque los estudios que hemos presentado deben considerarse pruebas de concepto. Son necesarios ensayos controlados aleatorios que exploren poblaciones más grandes y los efectos a largo plazo de estos fármacos en la deglución. En general, la relación entre la SP y la disfagia abre un nuevo y fascinante camino para desarrollar estrategias farmacológicas para el tratamiento de la DO, aunque se necesita mucha más investigación en este campo, ya que los efectos centrales de los estimulantes farmacológicos no están prácticamente explorados y hay muy pocos datos sobre los efectos de éstos en la DO.

Para continuar diseñando tratamientos más efectivos para la DO, es esencial la realización de estudios fisiopatológicos y neurofisiológico exhaustivos que nos permitan conocer cuáles son los factores implicados en el proceso deglutorio, cómo interactúan, cómo se alteran en la enfermedad y a partir de aquí, cómo podemos intervenir para prevenir o revertir esta alteración, actuando en dianas farmacológicas determinadas. Así, la combinación de las técnicas actuales de estudio de la función deglutoria como es la VFS, con estudios neurofisiológicos que nos permitan evaluar tanto la vía sensorial aferente, como la función de la corteza cerebral faríngea y la vía eferente, será fundamental para el diseño de nuevos fármacos para la DO.

Los potenciales sensoriales evocados faríngeos (evaluados mediante electroencefalograma) permiten el estudio de la vía aferente, y los potenciales motores evocados faríngeos evaluados mediante estimulación magnética transcraneal (TMS) permiten el estudio de la vía eferente. Resultados provenientes de este tipo

de técnicas también nos ayudaran a sentar las bases de nuevas estrategias terapéuticas centradas en mecanismos neuromoduladores.

Finalmente, las conclusiones de esta Tesis nos llevan a recomendar la anamnesis sistemática de todos los pacientes con disfagia para conocer las causas (incluyendo las farmacológicas) que pueden afectar negativamente en la deglución y nos dan una noción de posibles dianas farmacológicas para desarrollar nuevas estrategias para el tratamiento de la DO en el futuro. Estas nuevas posibilidades terapéuticas cambian el foco de la rehabilitación o compensación de la alteración biomecánica para centrarse en los sistemas neuronales subyacentes. Si estas líneas de investigación confirman las buenas perspectivas mostradas en los estudios iniciales y consiguen mejorar el pronóstico clínico de los pacientes, probablemente el tratamiento de la disfagia en unos años tendrá un aspecto totalmente diferente al que tiene actualmente.

ANEXOS

Anexo 1. Mini Nutritional Assessment (Short-Form)

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	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>
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)			
12-14 puntos:	estado nutricional normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8-11 puntos:	rriesgo 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. Gerontol. 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.

Anexo 2. Artículo de revisión

Review article

Antipsychotic medication and oropharyngeal dysphagia: systematic review

Marta Miarons Font^{a,b} and Laia Rofes Salsench^b

The association between antipsychotics (also known as neuroleptics) and oropharyngeal dysphagia (OD) has been suggested in several case reports. The purpose of this systematic review was to examine the effect of antipsychotic medication on OD. A systematic literature search was carried out according to PRISMA guidelines using the electronic databases Pubmed and Embase. In Pubmed, we used the MeSH terms 'antipsychotic agents' OR 'tranquillizing agents' combined with 'deglutition disorders' OR 'deglutition'. In Embase, we used the Emtree terms 'neuroleptic agents' combined with 'swallowing' OR 'dysphagia'. Two reviewers assessed the eligibility of each report independently. The level of evidence of the included studies was also assessed according to pre-established criteria. Case reports were excluded. We found 18 clinical studies of dysphagia related to antipsychotics: 12 were related both to typical and atypical antipsychotics, four to atypical antipsychotics and two to typical antipsychotics. According to the clinical studies included, prevalence of patients with swallowing problems taking antipsychotics ranged from 21.9 to 69.5% whereas prevalence of patients without swallowing problems taking antipsychotics ranged from 5 to 30.5%. The available evidence suggests considering an etiology of dysphagia in patients with swallowing problems who are taking antipsychotics, even if no other symptoms are present. Although few general conclusions can be drawn from current evidence, both typical and atypical antipsychotics can be associated with OD. Eur J Gastroenterol Hepatol 00:000–000

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Introduction

Swallowing is a highly differentiated physiological process that can be affected by a variety of pathological conditions or external interventions and cause dysphagia, including mechanical anatomical changes (such as alterations of the cervical spine, goiter), surgery for head and neck cancers, thyroid abnormalities, neuromuscular disorders, neurological diseases or age-related cerebral neurological and blood-vessel-associated changes [1].

Medication can also cause dysphagia. However, drug-related effects on swallowing function are often not sufficiently recognized or accepted and may go unnoticed as a cause of a patient's swallowing impairment. It is particularly critical to establish the causality of drug reactions in patient groups at risk of swallowing dysfunctions, such as older people or patients with pre-existing anatomical or functional changes [2].

There are several drugs that have been associated with impaired swallowing function but drugs acting on the central nervous system are particularly important. Among them, antipsychotics (also known as neuroleptics) are

frequently associated with the presence of swallowing disorders, particularly in old age [2]. Antipsychotics are chemically a very heterogeneous group of drugs with a common mechanism of action: they act primarily by blocking brain dopamine D2 receptors. In blocking these receptors, antipsychotics can produce both therapeutic and adverse effects, including extrapyramidal symptoms (EPS) and tardive dyskinesia (symptoms that can lead to dysphagia) as a consequence of their action on the nigrostriatal pathway [3]. Dysphagia symptoms have been commonly attributed to the use of typical antipsychotics (which have a higher affinity for D2 receptors than atypical antipsychotics), but swallowing disorders have also been reported in patients taking atypical antipsychotics.

However, to date, antipsychotic-related oropharyngeal dysphagia (OD) has not had much attention from physicians and therapists despite the fact that choking, asphyxia or even aspiration pneumonia is often reported in psychiatric populations. They are symptoms that could be consequence of a swallowing impairment and are associated with high mortality rates [4]. Moreover, medication-related swallowing problems are some of the few reversible causes of dysphagia [2].

A literature review of the relationship between dysphagia and antipsychotics was published by Dziewas *et al.* [5] but consisted of clinical case reports and not clinical studies. To the best of our knowledge no other systematic review has been conducted studying the relationship between dysphagia and antipsychotics to assess levels of evidence in this field. The aim of this current systematic literature review is to critically revise the current scientific evidence concerning the antipsychotic use and occurrence of swallowing problems, presenting an overview of the

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2017, 00:000–000

Keywords: antipsychotic agents, deglutition disorders, deglutition, systematic review

^aPharmacy Department, Mataró Hospital and ^bHepatic and Digestive Diseases Networking Biomedical Research Centre (CIBERehd), Barcelona, Spain

Correspondence to Marta Miarons Font, MSc, Department of Pharmacy, Mataró Hospital, Cirera Street w/n, 08304 Mataró, Spain

Tel: +34 937 417 752; fax: +34 937 417 733; e-mail: mmiarons@csdm.cat

Received 18 July 2017 Accepted 18 August 2017

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, www.eurojgh.com.

different types of antipsychotics in terms of their negative effects on swallowing function.

Patients and methods

Search strategy

This systematic review was conducted in accordance with PRISMA guidelines [6]. A comprehensive literature search of the electronic databases PubMed and Embase was conducted. All available inclusion studies up to the date of the review (October 2016) were obtained.

Electronic databases were searched using the respective Thesaurus (MeSH or Emtree terms) to link the concept of dysphagia with the concepts of antipsychotics (Table 1). To identify the most recent publications not yet assigned MeSH or Emtree terms, the search was supplemented by using free-text words (truncated) in Embase and PubMed, for the period after January 2015: deglut* or swallow* or dyspha* were combined with neuroleptic* or antipsychotic* (Table 1). The reference lists of all the included articles were searched for additional literature.

The search was limited to publications dealing with human adults and in English, German, French, and Spanish languages.

Study selection

The two authors independently assessed the eligibility of the abstracts in accordance with the inclusion/exclusion criteria described in Table 2. Briefly, all original, peer-reviewed articles assessing the relationship between antipsychotic treatment and OD in adults, published in English, Spanish, German, or French were considered. There were no limitations on disease duration, disease severity, or treatment duration.

The full text of the studies considered potentially eligible was acquired and the inclusion/exclusion criteria were reapplied independently by the two authors.

Data extraction

A data extraction form for clinical studies was created, piloted, and refined by the first author. The second author reviewed and confirmed extracted data. Data extracted included the first author and year of publication, study characteristics, population characteristics (sample size, age, sex, and OD etiology), antipsychotic exposure, assessment tool used to evaluate dysphagia and study outcomes of interest. Data was classified according to whether the antipsychotic was typical or atypical.

Level of evidence assessment

The relevance and level of evidence of studies based on populations of fewer than three persons is doubtful, so we did not include them. The methodological quality of the included studies was assessed using Khan *et al.* [7] checklist criteria for case-series design research, with particular focus on the use of objective assessment criteria and the representativeness of the selected sample (Supplementary Table 1, Supplemental digital content 1, <http://links.lww.com/EJGH/A222>).

In addition, the level of evidence of each study was evaluated according to the criteria of Siwek *et al.* [8] level A refers to high-quality randomized controlled trials; level B refers to well-designed, nonrandomized clinical trials, and level C refers to consensus or expert opinions without presentation of any statistical data. Categories A and B were subdivided into two groups according to the way data was handled. The first group used statistical analysis (a) and the second group used descriptive statistics to evaluate the outcome (b).

Results

Studies selection

A total of 957 articles were selected from Embase and 86 from PubMed. Following application of inclusion criteria considering article titles and abstracts, consensus was reached on 210 potential articles, of which 65 met the inclusion criteria following full text review. Removal of duplicates resulted in a total of 16. Two more articles were added using reference lists resulting in a total of 18 articles. The rest (158) did not meet the inclusion/exclusion criteria, did not present enough information on study outcomes or the full text was not available. Figure 1 presents the flow diagram of the reviewing process according to PRISMA.

A complete list of the excluded full-text articles and the reasons for exclusion is given in Supplementary Table 2 (Supplemental digital content 1, <http://links.lww.com/EJGH/A222>).

Observational studies and clinical trials

Characteristics of included studies

We included 18 clinical studies (Table 3), the majority of which ($n=14$) were observational studies: five cross-sectional [9,14, 15,18,20], six longitudinal prospective [10–12,23,25,30], and three retrospective studies [17,22,27], whereas four were randomized clinical trials [21,23,24,26]. Study settings included acute, short-stay, and residential care psychiatric facilities, or a combination of these settings. Participants were generally taking various psychiatric drugs including antipsychotics.

Table 1. Search strategy for Pubmed and Embase

	Database	Search terms	Limits	Results
Mesh terms	Pubmed	('Deglutition Disorders' [Mesh] OR 'Deglutition' [Mesh]) AND ('Antipsychotic Agents' [Mesh] OR 'Tranquilizing agents' [Mesh])	Adult: 19+ years Humans; English or French or German or Spanish	82
Emtree terms	Embase	('Dysphagia/ OR Swallowing/) AND (Neuroleptic Agent)	Humans; English or French or German or Spanish	950
Free-text words	Pubmed	(Swallow* OR dysphag* OR deglut*) AND (neuroleptic* OR antipsychotic*)	Year = 2015–Current	4
Free-text words	Embase	As per Pubmed free text	Year = 2015–Current	7

Quality of included studies

According to the criteria of Siwek *et al.* [8] (Supplementary Table 2, Supplemental digital content 1, <http://links.lww.com/EJGH/A222>), 14 of the 18 studies included provided level B evidence and four, level A.

Patient population

The relationship between antipsychotics and OD has been studied in both geriatric (seven studies) [9–12,15,22,27] and psychiatric populations (10 studies). The studies performed on psychiatric population, included studies limited

to a specific clinical subgroups such as schizophrenia (four studies [18,26,30,31]), those with nonschizophrenic psychiatric illness (five studies [17,23,25,26,28]), one study with several psychiatric diagnoses [17] and one study did not specify the kind of population included [14].

Sample sizes of the studies were from 12 to 2359 participants and included a total of 6901 patients across all 18 studies.

Psychiatric population was aged between 35 and 70 years and nonpsychiatric population between 61 and 91 years.

Antipsychotic drugs

Both typical and atypical antipsychotics were associated with OD. We found 12 studies on both typical and atypical antipsychotics [9–12,14,15,17,18,20,22,23,25], four studies on atypical antipsychotics [26–29] and two studies on typical antipsychotics [30,31].

The typical antipsychotic most frequently associated with OD was haloperidol, but also thioridazine chlorhydrate, sulpiride, and chlorpromazine. The atypical antipsychotic most frequently associated with OD was risperidone, but also clozapine, olanzapine, and quetiapine.

Table 2. Inclusion/exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Adults	Children
OD caused by AP treatment	Drug interactions
Oral-stage and/or pharyngeal-stage dysphagia	Esophageal dysphagia
Peer-reviewed original articles	Conference abstracts, review studies, non-peer-reviewed literature, case reports
English, Spanish, French, German language articles	Articles in other languages

AP, antipsychotics; OD, oropharyngeal dysphagia.

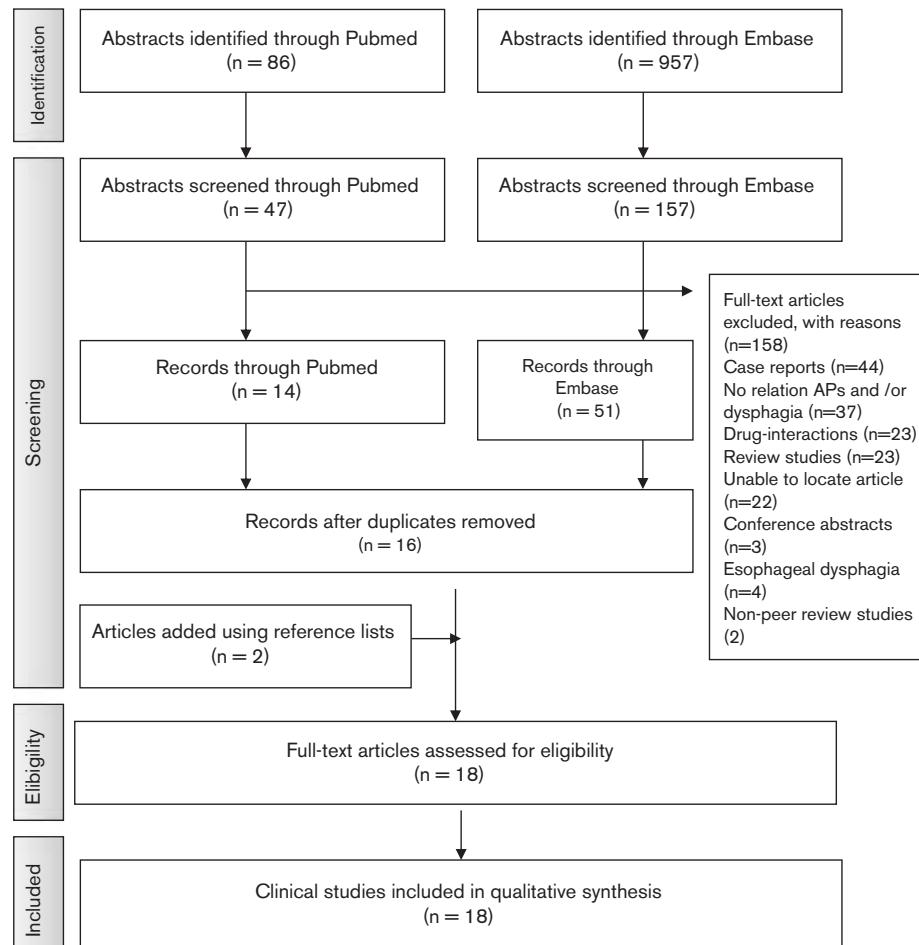


Fig. 1. Flow-diagram of the number of studies screened, included, and excluded at each stage. AP, antipsychotics.

Table 3. Clinical studies evaluating the relationship between antipsychotics and oropharyngeal dysphagia

References	Type of study	Level of evidence	Patients	Antipsychotic drug	Dysphagia assessment	Outcome
Both typical and atypical APs Allepaerts et al. [9]	Observational cross-sectional study	B.b (nonrandomized clinical trial)	127 Consecutive patients (mean age 84±5 years, 60% men) hospitalized in a geriatric department	Not specified	Nasopharyngeal endoscopy	Of the patients who had a laryngeal penetration ($n=42$), 15 (36%) were in treatment with APs and of the patients who had not a laryngeal penetration ($n=85$), 14 (17%) were in treatment with APs, showing a statistically significant difference ($P=0.041$)
Cabré et al. [10]	Observational prospective cohort study with 1-year follow-up	B.a (nonrandomized clinical trial)	134 Elderly patients of 70 years and older (mean age 84.5±6.80 years, 54 women) admitted in an acute geriatric unit of a general hospital with pneumonia	Haloperidol and risperidone	Clinical bedside assessment of OD with the water swallow test	23/74 (31.1%) of patients with OD were in treatment with APs while only 3/60 (5.0%) of patients with safe swallow were in treatment with APs ($P<0.001$)
Cabré et al. [11]	Observational prospective cohort study	B.a (nonrandomized clinical trial)	2359 Patients (61.9% women, mean age 84.9 years) admitted in an acute geriatric unit of a general hospital, and that were readmitted for pneumonia	Not specified	Clinical bedside assessment of OD with the water swallow test	Dysphagia was diagnosed in 47.5% of cases, 69.5% of patients with OD were in treatment with APs while only 30.5% of patients with safe swallow were in treatment with APs ($P<0.001$)
Carrión et al. [12]	Observational prospective cohort study with 1-year follow-up	B.a (nonrandomized clinical trial)	1662 Patients 70 years and older (85.1±6.23 years, 61.70% women) with acute disease	Not specified	Clinical assessment of OD was conducted systematically by expert nursing staff using a validated screening test, the volume-viscosity swallow test [13]	APs were present in 21.9% of patients with dysphagia and 7.7% of the patients with safe swallow. [$P<0.001$, OR: 3.35 (95% CI: 2.48–4.53)]
Fève et al. [14]	Observational cross-sectional study	B.b (nonrandomized clinical trial)	Twelve patients (six women) aged between 35 and 70 years (mean ± SD: 58.6±10.6) with orobuccolingual dyskinesia	All patients had been undergoing both typical and atypical antipsychotic therapy for nonschizophrenic psychiatric illness for at least 6 months: haloperidol (five patients), tiagride (two patients), sulpiride (two patients), thioridazine chloride (one patient), verapamil (one patient) Haloperidol (six patients)	Endoscopic examination using a flexible laryngoscope and videotaped, and also by indirect laryngoscopic examination. Electromyographic recording of the intrinsic laryngeal muscles.	Five patients (treated with thioridazine chloride, sulpiride and three with haloperidol) had difficulty in swallowing. In four patients, the difficulty was slight, but in one (in haloperidol treatment) was severe
Fioravanti et al. [15]	Observational cross-sectional study	B.b (nonrandomized clinical trial)	47 Elderly patients living in a nursing home from 61 to 91 years (mean: 78.5 years), 30 women. Group 1: 18 patients taking APs. Group 2: 29 patients without APs	Chlorpromazine (five patients), pencyazine (four patients), Thioridazine (one patient), levomepromazine (one patient), risperidone (one patient)	Functional clinical examination of swallowing based on the protocols proposed by Logemann [16]	There were no statistical differences between groups in altered voice, coughing, altered chewing, anterior leakage, multiple swallowing, and altered elevation of the larynx. A nonstatistically significant difference was seen in multiple swallowing (was found at a higher percentage in nonusers of APs), and in anterior leakage (was more frequent in the users of APs).
Miyaji et al. [17]	Observational retrospective study	B.b (nonrandomized clinical trial)	249 Inpatients with delirium. Mean age 72.5 years (range: 65–78), 67.3% men	93 Patients with risperidone, 95 with oral haloperidol and 61 with intravenous or intramuscular haloperidol	Clinical assessment	Two patients taking risperidone and two taking haloperidol (one oral and one injected) developed dysphagia

Nagamine et al. [18]	Observational cross-sectional study	B.b (nonrandomized clinical trial)	22 Patients diagnosed with schizophrenia (57.5 ± 8.7 - 58.4 ± 6.3 years, nine women) and five control healthy adults (46.2 ± 6.5 , three women)	11 Patients with haloperidol, 11 with risperidone, five control for a minimum of 1 year	Two-step simple swallowing provocation test [19]	Schizophrenia patients receiving haloperidol have less positive episodes of swallowing reflex [7/11 (63.6%)] compared to those on risperidone [10/11 (90.9%)] or controls (100%). Swallowing difficulties were detected in 32% (19) of patients. The most frequent antipsychotics prescribed in the subgroup of patients with dysphagia were:
Regan et al. [20]	Observational cross-sectional study	B.b (nonrandomized clinical trial)	60 Patients (18-76 years, 31 women) with mental health disorders	Not specified	Swallow screening test [21]	chlorpromazine ($n = 6$), olanzapine ($n = 4$), risperidone ($n = 3$), clozapine ($n = 3$), lithium ($n = 3$). Mean DSRS score was worse in the group who received antipsychotic medications compared with those who did not (4.1 ± 1.0 vs 3.0 ± 1.3 , $P < 0.01$). There were no significant differences between low and high exposures. The use of neuroleptic drugs did not affect any items of the questionnaire in the multiple regression analysis, and did not provoke severe neuroleptic sensitivity reactions under close supervision
Rudolph et al. [22]	Retrospective cross-sectional study	B.a (nonrandomized clinical trial)	17 Patients (78.0 ± 8.0 years, 17 men) exposed to antipsychotics matched by age comorbidity and anticholinergic risk, with 51 patients (77.7 ± 7.9 years, 49 men) without antipsychotic exposure	Typical ($n = 5$), atypical ($n = 7$) and both ($n = 5$) (acute exposure). Total exposure dose of antipsychotics converted into CEUs	Video/fluoroscopy scored by the DSRS	Mean DSRS score was worse in the group who received antipsychotic medications compared to those who did not (4.1 ± 1.0 vs 3.0 ± 1.3 , $P < 0.01$). There were no significant differences between low and high exposures. The use of neuroleptic drugs did not affect any items of the questionnaire in the multiple regression analysis, and did not provoke severe neuroleptic sensitivity reactions under close supervision
Shinagawa et al. [23]	Observational prospective study	B.a (nonrandomized clinical trial)	29 Consecutive outpatients with dementia with Lewy bodies (DLB) (80.3 ± 5.8 years, 11 women) and 33 with AD (78.7 ± 7.0 years, 25 women)	12 Patients with DLB were taking APs and three with AD	Eating/swallowing questionnaire [24]	Reported difficulty in swallowing: 11.5% of patients using atypical antipsychotics (1.6% of patients with clozapine treatment), 7.6% with typical antipsychotics and 13.6% of patients using both typical and atypical antipsychotic
Waterreus et al. [25]	Observational prospective study	B.a (nonrandomized clinical trial)	1825 Patients with a psychotic disorder	1351 In treatment with any atypical antipsychotic (380 quetiapine, 300 clozapine, 278 olanzapine, 180 risperidone) 278 in treatment with typical AP	Self-reported	Two (20%) patients developed dysphagia when treated with clozapine and 0 patients when treated with olanzapine
Atypical APs Kelly et al. [26]	Randomized crossover double blinded clinical trial	A.b (randomized control trial)	13 Patients (37.58 ± 8.96 years, eight men) with treatment-resistant schizophrenia	Olanzapine (50 mg/day) and clozapine (450 mg/day) for 8 weeks	Not specified	One patient developed dysphagia that improved quickly once clozapine was stopped. Two patients died because of choking, but had no history of clozapine induced hypersalivation or esophageal dysfunction.
O'Connor et al. [27]	Observational retrospective study	B.a (nonrandomized clinical trial)	75 Patients in treatment with clozapine aged 65 or more (mean age 74.2 years, 47 women)	Clozapine with doses ranging from 25 to 800 mg daily	Not specified	Among 25 patients taking risperidone, 26 yohukansan and 25 fluvoxamine (8-weeks treatment)
Teranishi et al. [28]	Randomized, rater-blinded clinical trial	A.b (randomized control trial)	76 Inpatients with dementia (mean age between 80.72 ± 7.78 and 83.50 ± 5.83 years, 51 women)	Three groups: 25 patients taking risperidone, 26 yohukansan and 25 fluvoxamine (8-weeks treatment)	Not specified	Among 25 patients taking risperidone one (3.8%) had swallowing difficulty and none in the other groups

References	Type of study	Level of evidence	Patients	Antipsychotic drug	Dysphagia assessment	Outcome
Yang et al. [29]	Open clinical trial	A,b (randomized control trial)	91 Geropsychiatric inpatients with psychosis (21 female, 75.1 ± 6.1 years)	Quetiapine with a mean daily dose for the 4-weeks treatment of 276.1 ± 177.2 mg/day (range: 50–800 mg/day).	Not specified	Quetiapine related extra-pyramidal symptoms affected 7% of the patients. Two patients had swallowing or speech difficulty.
Husar et al. [30]	Prospective observational study	B,a (nonrandomized clinical trial)	79 Patients divided in four groups: (1) 19 chronic schizophrenic patients (all men) who were on chlorpromazine medication, (2) 16 chronic schizophrenic patients (all men) who received no psychopharmacological drug, (3) 15 psychiatric patients (all men) other than schizophrenics on no psychopharmacological drug therapy, and (4) 29 patients (11 males, 18 females) with no known mental illness. Schizophrenics mean age: 47 years; controls mean age: 55 years.	Chlorpromazine (300–1200 mg) with a duration of medication from over 6 months to several years	All patients were studied by use of high speed cineradiographic techniques as well as videotape recording methods of examination. Single bolus observations and continuous swallowing	21 Patients showed abnormal swallowing (11 showed moderate impairment, eight mild impairment, and two severe impairment). Chlorpromazine had no effect on the swallowing mechanism: 47% of patients that were on drug had abnormal examination of swallowing compared to 44% of patients that were not on drug.
Burnett et al. [31]	Randomized double-blind crossover clinical trial	A,b (randomized control trial)	24 Chronic schizophrenics from a rehabilitation ward (44.5 ± 14 years, all men)	Stepped-up doses from 15 to 60 mg daily thiothixene and 150–600 mg chlorpromazine	Not specified	One patient developed dysphagia while on chlorpromazine and any patients while on thiothixene

AD, Alzheimer disease; APs, antipsychotics; CDA, clinical dysphagia assessment; CEUs, chlorpromazine equivalence units; DA, dysphagia assessment; DB, dementia with Lewy bodies; DSRD, dysphagia severity rating scale; OD, oropharyngeal dysphagia.

Dysphagia screening and/or assessment

Seven studies used a bedside examination tool to screen or assess dysphagia (water swallow test, volume-viscosity swallow test, functional clinical examination of swallowing based on the protocols proposed by Logemann, two-step simple swallowing provocation test and swallow screening test) [10–12,15,17,18,20], four used instrumental examination: two videofluoroscopy and two endoscopy [9,14,22,30] and two used questionnaire-based tools or self-report patient symptoms [23,25]. The other five studies did not specify the dysphagia screening or assessment tool used [26–29,31].

Outcome

Five studies [9–12,14] assessed prevalence of patients taking either typical or atypical antipsychotics among patients with OD. Prevalence of OD ranged from 21.9 [12] to 69.5% [11]. Four of the studies found that prevalence of patients taking antipsychotics without OD ranged from 5 [10] to 30.5% [11], and all of them found differences statistically significant in comparison with patients taking antipsychotics and with OD.

Four studies compared the prevalence of dysphagia or swallowing impairment among patients that were or not taking antipsychotics: three of the studies (two evaluating either typical or atypical antipsychotics [15,23] and one specifically evaluating chlorpromazine [30]) did not find statistically significant differences, whereas another study [22] found that swallowing impairment was worse in the group that received antipsychotic medication compared with the group that did not.

Three studies compared the prevalence of swallowing abnormalities between patients taking typical antipsychotics and those taking atypical antipsychotics [17,18,25]. Two of the studies [17,25] found that prevalence of swallowing impairments was higher in patients taking atypical antipsychotics, whereas another study [18] found higher prevalence of swallowing disorders in patients treated with typical antipsychotics (36.4% haloperidol) than atypical (9.1% risperidone).

Finally, five studies only described the prevalence of swallowing impairments in patients taking antipsychotics, which ranged from 1.3 to 20% with clozapine [26,27], 4.2% with chlorpromazine [31], 3.8% with risperidone [28], 2.2% with quetiapine [29], 1.3% with clozapine [27], and 0% with olanzapine [26] and thiothixene [31].

Discussion

This review offers an overview of the various studies dealing with antipsychotic drugs and their impact on swallowing function. The first conclusion we can draw is that the level of evidence on the effect of antipsychotic medication on the swallowing function is scarce, as most of the information comes from cases reports, which we did not include in this review, and the few clinical or epidemiological studies that have evaluated the relationship between antipsychotics and OD present discordant results.

To determine the possible association between antipsychotics and the development of swallowing disorders is highly relevant as dysphagia may play a role in antipsychotic-induced pneumonia, associated with high

mortality rates. In recent years, several observational studies have explored the association between antipsychotic use, both typical and atypical, and the risk of community-acquired pneumonia, mainly in older patients. Current scientific evidence supports an association between use of antipsychotics in community-dwelling older people and development of community-acquired pneumonia in a dose-dependent manner soon after the beginning of treatment [10,11,13].

In this review, we found that prevalence of patients on antipsychotic treatment was significantly higher in patients with OD than in patients without OD. However, we have to highlight that all studies reported the crude association between antipsychotics and OD, so these results can be affected by confounding variables. In fact, there is one study not included in the systematic review [16] (it was published after the bibliographic search was performed), that reported that the prevalence of patients with OD on antipsychotic treatment was double that of the group of patients without OD. However, this association was not statistically significant when adjusted for clinical and demographical variables, suggesting that the potential negative effect of neuroleptics on the swallow function depends on several factors such as age, functional status or baseline disease. Moreover, when the relationship between antipsychotics and OD was evaluated the other way around, assessing differences in the prevalence of dysphagia between those patients that were or were not taking antipsychotics, 75% of the studies did not find significant differences, probably because the baseline status of the populations compared (those taking antipsychotics vs. those not taking antipsychotics) was much more homogeneous than patients with or without OD (usually patients with OD present worse functional and nutritional status or were older than patients without OD).

When comparing the prevalence of swallowing abnormalities among patients taking typical or atypical antipsychotics, results reported by the studies were also surprising: two of the studies reported that the prevalence was higher in atypical antipsychotics than in typical. Neuroleptic-associated swallowing disorders have been commonly attributed to the blockage of dopamine D2 receptors in the nigrostriatal pathway, causing EPS and tardive dyskinesia. Dopaminergic neurons are thought to play a role in the homeostasis of the extrapyramidal system, which is thought to modulate and regulate motor neurons resulting in coordination of complex muscle movements such as swallowing [19]. EPS are much more frequent in typical than atypical antipsychotics because of the higher affinity of typical antipsychotics for these receptors [21]. The prevalence of EPS in patients taking antipsychotics ranges from 20 to 50% in different studies [10,24, 32–35], with atypical neuroleptics causing fewer EPS than typical antipsychotics [36]. However, some atypical antipsychotics, such as risperidone, also present higher affinity for the D2 receptor (constant affinity, $K_i=1.65$) which can contribute to the appearance of EPS. Moreover, antipsychotics have other pharmacological actions at therapeutic concentrations [37,38], and can block histamine, acetylcholine, α -adrenergic and β -adrenergic, and muscarinic receptors, which can also contribute to the development of side effects. For instance, anticholinergic effects can cause dryness of the mouth and impair oropharyngeal bolus transport, and H1-receptor blocking sedation can impair laryngeal reflexes, facilitating

aspiration. Antipsychotic-related dysphagia has been reported to affect both the oral and the pharyngeal stages of swallowing due to the complex neuromodulatory control of coordinated movement in these phases [39].

Our findings should be interpreted taking into account the limitations of studies included in the review: (i) some studies reported discordant results; (ii) their methodological quality was low, and (iii) the studies included were very heterogeneous, so statistical pooling of data derived from clinical studies was not possible. This indicates that randomized clinical trials and observational studies with larger samples are required to confirm the effect of antipsychotics on swallowing function. Despite these limitations, there is evidence enough for clinicians to consider an etiology of dysphagia in patients with swallowing problems and taking antipsychotics, even if no other symptoms are present. Although no generalized conclusions can be drawn from the current evidence, both typical and atypical antipsychotics can be associated with OD and may be a pathophysiological cause of aspiration leading to aspiration pneumonia and, ultimately, death in older patients.

Conclusion

Our systematic review expands understanding of antipsychotic medications and OD in several areas. However, considering the small number of studies but also the absence of well-designed randomized controlled trials, it is clear that more research is needed to evaluate the relationship between the physiopathology of OD in patients under antipsychotic treatment.

Future research

Recommendations for conducting future trials on the effects of antipsychotic medication in dysphagia include the use of large numbers of patients, adequate placebo therapy if possible, follow-up period after therapy, and using gold-standard methods for OD assessment when possible, or, if not, validated clinical screening and assessment methods for dysphagia diagnosis. An extended assessment that includes several instruments will provide a more complete view of the complexity of therapy effects on dysphagia.

Acknowledgements

The authors thank Jane Lewis for reviewing the English of the manuscript. This work has been conducted within the framework of a doctoral thesis in medicine from the Autonomous University of Barcelona.

M.M. and L.R.: designed, coordinated the study, performed the research, and drafted the manuscript. All authors approved the final version of the article.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Schwemmle C, Jungheim M, Miller S, Kühn D, Ptak M. Medication-induced dysphagia: a review. *HNO* 2015; 63:504–510.
- Al-Shehri AM. Drug induced dysphagia. *Ann Saudi Med* 2003; 23:249–253.

- 3 Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006; 20:389–409.
- 4 Fioritti A, Giaccotto L, Melega V. Choking incidents among psychiatric patients: retrospective analysis of thirty-one cases from the west bologna psychiatric ward. *Can J Psychiatry*, 42:515–5201997.
- 5 Dziewas R, Warnecke T, Schnabel M, Ritter M, Nabavi DG, Schilling M. Neuroleptic-induced dysphagia: case report and literature review. *Dysphagia* 2007; 22:63–67.
- 6 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6:e1000097.
- 7 Khan KS, Ter Riet G, Popay J, Nixon J, Kleijnen J. CRD Report 4. Stage II. Conducting the review, Phase 5, study quality assessment. Centre for reviews and dissemination. University of York, York, UK; 2001.
- 8 Siwek J, Gourlay M, Slawson D, Shaughnessy A. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician* 2002; 65:251–258.
- 9 Allepaerts S, Delcourt S, Wislez S, Boman X, Magne J, Petermans J. Promoting factors of laryngeal penetrations in elderly. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011; 9:45–50.
- 10 Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Almirall J, Palomera E, Clavé P. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the elderly. *Eur Geriatr Med* 2011; 2 (Suppl 1): S17–S18.
- 11 Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Almirall J, Palomera E, Clavé P. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the very elderly persons: observational prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69:330–337.
- 12 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; 34:436–442.
- 13 Kuo C-J, Yang S-Y, Liao Y-T, Chen WJ, Lee WC, Shau WY, et al. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39:648–657.
- 14 Leve A, Angelard B, Lacau S. Laryngeal tardive dyskinesia. *J Neurol* 1995; 242:455–459.
- 15 Fioravanti M, Miyahara F, Cavallari H, Bretan O. Bedside assessment of swallowing in elderly patients using psychotropic drugs. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011; 77:526–530.
- 16 Miarons M, Campins L, Palomera E, Serra-Prat M, Cabré M, Rofes L. Drugs related to oropharyngeal dysphagia in older people. *Dysphagia* 2016; 31:697–705.
- 17 Miyaji S, Yamamoto K, Hoshino S, Yamamoto H, Sakai Y, Miyaoka H. Comparison of the risk of adverse events between risperidone and haloperidol in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61:275–282.
- 18 Nagamine T. Serum substance P levels in patients with chronic schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Neuropsychiat Dis Treat* 2008; 4:289–294.
- 19 Gareri P, De Fazio P, De Fazio S, Marigliano N, Ferreri Ibbadu G, De Sarro G. Adverse effects of atypical antipsychotics in the elderly: a review. *Drugs Aging* 2006; 24:937–956.
- 20 Regan J, Sowman R, Walsh I. Prevalence of dysphagia in acute and community mental health settings. *Dysphagia* 2006; 21:95–101.
- 21 Gareri P, Segura-García C, Manfredi V, Bruni A, Ciambrone P, Cerminara G, et al. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2014; 9:1363–1373.
- 22 Rudolph J, Gardner K, Gramigna G, McGlinchey R. Antipsychotics and oropharyngeal dysphagia in hospitalized older patients. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:532–535.
- 23 Shinagawa S, Adachi H, Toyota Y, Mori T, Matsumoto I, Fukuhara R, Ikeda M. Characteristics of eating and swallowing problems in patients who have dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2009; 21:520–525.
- 24 Muscettola G, Barbato G, Pampallona S, Casiello M, Bollini P. Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:203–208.
- 25 Waterreus A, Morgan VA, Castle D, Galletly C, Jablensky A, Di Prinzio P, et al. Medication for psychosis – consumption and consequences: the second Australian national survey of psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46:762–773.
- 26 Kelly D, Conley R, Richardson C, Tamminga C, Carpenter J. Adverse effects and laboratory parameters of high-dose olanzapine vs. clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15:181–186.
- 27 O'Connor D, Sierakowski C, Chin L, Singh D. The safety and tolerability of clozapine in aged patients: a retrospective clinical file review. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11:788–791.
- 28 Teranishi M, Kurita M, Nishino S, Takeyoshi K, Numata Y, Sato T, et al. Efficacy and tolerability of risperidone, yokukansan, and fluvoxamine for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a blinded, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33:600–607.
- 29 Yang C, Tsai S, Hwang J. The efficacy and safety of quetiapine for treatment of geriatric psychosis. *J Psychopharmacol* 2005; 19:661–666.
- 30 Hussar A, Bragg D. The effect of chlorpromazine on the swallowing function in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1969; 126:570–573.
- 31 Burnett G, Little S, Graham N, Forrest A. The assessment of thiothixene in chronic schizophrenia: a double blind controlled trial. *Dis Nervous Syst* 1975; 36:625–629.
- 32 Binder RL, Kazamatsuri H, Nishimura T, McNeil D. Tardive dyskinesia and neuroleptic induced parkinsonism in Japan. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1494–1496.
- 33 Richardson M, Craig T. The coexistence of parkinsonism-like symptoms and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1982; 139:341–343.
- 34 McCreadie R, Robertson L, Wiles D. The Nithsdale schizophrenia surveys. IX: akathisia, parkinsonism, tardive dyskinesia and plasma neuroleptic level. *Br J Psychiatry* 1992; 161:793–799.
- 35 Miller CH, Mohr F, Umbricht D, Woerner M, Fleischhacker W, Liebermann J. The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:69–75.
- 36 Brissos S, Ruiz-Veguilla M, Taylor D, Balanzá-Martínez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; 4:198–219.
- 37 Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanism. *Physiol Rev* 2001; 81:929–969.
- 38 Ertekin C, Aydogdu I. Neurophysiology of swallowing. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:2226–2244.
- 39 Sasegbon A, Hamdy S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil* 2017. [Epub ahead of print].

Apéndice I

Supplementary Table 1

Quality assessment of the studies

NA: not applicable

Case series quality criteria ^a	Is the study based on a representative sample selected from a relevant population?	Are the criteria for inclusion explicit?	Did all individuals enter the survey at a similar point in their disease progression?	Was follow-up long enough for important events to occur?	Were outcomes assessed using objective criteria or was blinding used?	If comparisons of subseries are being made, was there sufficient description of the series and the distribution of prognostic factors?
Allepaerts S et al. ⁹ 2011	x	✓	✓	x	x	✓
Cabré et al. ¹⁰ 2010	✓	✓	✓	x	x	✓
Cabré et al. ¹¹ 2014	✓	✓	✓	x	x	✓
Carrión et al. ¹² 2014	✓	✓	✓	x	x	✓
Fèvre A et al. ¹³ 1995	x	✓	x	✓	x	NA
Fioravanti et al. ¹⁴ 2011	✓	✓	x	x	x	✓
Miyaji S et al. ¹⁵ 2007	✓	✓	x	x	x	NA
Nagamine T et al. ¹⁶ 2008	x	x	x	x	x	✓
Regan et al. ¹⁷ 2006	✓	✓	x	✓	x	✓
Rudolph, J. et al. ¹⁸ 2008	x	✓	x	x	x	✓
Shinagawa S et al. ¹⁹ 2009	x	x	x	x	x	NA
Waterreus A et al. ²⁰ 2012	✓	✓	x	✓	x	✓
Kelly D et al. ²¹ 2003	✓	x	x	x	✓	✓
O'Connor D et al. ²² 2010	x	✓	✓	✓	x	✓
Teranishi et al. ²³ 2013	x	x	x	✓	x	NA
Yang C et al. ²⁴ 2005	✓	✓	✓	✓	x	✓
Hussar A et al. ²⁵ 1969	✓	✓	x	x	x	✓
Burnett G, et al. ²⁶ 1975	✓	✓	x	x	x	✓

From Khan et al.⁷

Supplementary Table 2

Justification for excluding articles

PUBMED

Ref. No.	Reason for exclusion
[2]	Study not related to APs and dysphagia
[4]	Review article
[11]	Drug-interaction
[14]	Review article
[15]	Study not related to APs and dysphagia
[20]	Study not related to APs and dysphagia
[25]	Review article
[31]	Study not related to dysphagia
[36]	Review article
[42]	Study not related to APs and dysphagia
[43]	Study not related to APs and dysphagia
[45]	Review article
[47]	Drug-interaction
[56]	Study not related to APs and dysphagia
[57]	Study not related to APs and dysphagia
[58]	Unable to locate article
[65]	Study not related to APs and dysphagia
[69]	Drug-interaction
[70]	Esophageal dysphagia
[73]	Review article
[75]	Drug-interaction
[76]	Review article
[79]	Esophageal dysphagia
[83]	Unable to locate article
[84]	Unable to locate article

EMBASE

Ref. No.	Reason for exclusion
[3]	Drug-interaction
[21]	Study not related to APs and dysphagia
[24]	Study not related to APs and dysphagia
[45]	Study not related to APs and dysphagia
[48]	Study not related to APs and dysphagia
[50]	Study not related to APs and dysphagia
[51]	Study not related to APs and dysphagia
[53]	Study not related to APs and dysphagia
[58]	Drug-interaction
[61]	Review article
[63]	Study not related to APs and dysphagia
[68]	Drug-interaction
[69]	Study not related to APs and dysphagia
[77]	Unable to locate article
[81]	Study not related to APs and dysphagia
[96]	Review article
[99]	Study not related to APs and dysphagia
[100]	Review article
[103]	Unable to locate article
[124]	Study not related to APs and dysphagia
[126]	Study not related to APs and dysphagia
[128]	Review article
[130]	Unable to locate article
[141]	Review article
[142]	Review article
[150]	Study not related to APs and dysphagia
[157]	Study not related to APs and dysphagia
[163]	Study not related to APs and dysphagia
[188]	Drug-interaction
[195]	Review article
[203]	Study not related to APs and dysphagia
[207]	Review article
[217]	Drug-interaction
[224]	Unable to locate article
[234]	Study not related to APs and dysphagia

[237]	Drug -interaction	[740]	Drug-interaction
[243]	Drug-interaction	[751]	Unable to locate article
[245]	Conference abstract	[756]	Review article
[246]	Drug-interaction	[765]	Esophageal dysphagia
[285]	Drug-interaction	[773]	Review article
[287]	Unable to locate article	[774]	Conference abstract
[292]	Review article	[791]	Drug-interaction
[302]	Study not related to APs and dysphagia	[804]	Drug-interaction
[311]	Study not related to APs and dysphagia	[818]	Review article
[343]	Non-peer reviewed literature	[852]	Unable to locate article
[344]	Study not related to APs and dysphagia	[853]	Study not related to APs and dysphagia
[347]	Unable to locate article	[872]	Unable to locate article
[365]	Review article	[901]	Drug-interaction
[371]	Study not related to APs and dysphagia	[907]	Unable to locate article
[374]	Unable to locate article	[912]	Unable to locate article
[375]	Drug-interaction	[914]	Unable to locate article
[385]	Review article	[915]	Unable to locate article
[389]	Drug-interaction	[927]	Study not related to APs and dysphagia
[396]	Unable to locate article		
[407]	Conference abstract		
[410]	Study not related to APs and dysphagia		
[452]	Study not related to APs and dysphagia		
[471]	Unable to locate article		
[476]	Review article		
[486]	Unable to locate article		
[491]	Unable to locate article		
[509]	Study not related to APs and dysphagia		
[515]	Drug-interaction		
[528]	Study not related to APs and dysphagia		
[531]	Study not related to APs and dysphagia		
[558]	Drug-interaction		
[551]	Drug-interaction		
[627]	Esophageal dysphagia		
[633]	Non-peer reviewed literature		
[710]	Drug-interaction		
[718]	Unable to locate article		

Anexo 3. Artículo de revisión

Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms.

Eur J Clin Pharmacol
DOI 10.1007/s00228-017-2314-3



REVIEW

Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms

Marta Miarons¹ · Christopher Cabib² · Francisco Javier Barón³ · Laia Rofes⁴

Received: 19 June 2017 / Accepted: 26 July 2017

© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

Abstract

Purpose Antipsychotics (APs) are commonly used to manage neuropsychiatric symptoms (NPS) in elderly patients with dementia, even though several large studies have demonstrated an association between AP treatment and increased morbidity and mortality in people with dementia. The aim of this study is to review the scientific literature of the use of AP in the elderly with dementia and to propose an algorithm to assist in decision-making regarding the withdrawal of APs.

Methods A computerized literature search (MEDLINE: 1966 to December 2016, EMBASE: 1982 to December 2016) was used to locate relevant literature. Keywords in the search included terms from Medical Subject Headings (MESH) and EMBASE thesaurus (EMTREE). The following terms were used in the MESH database and EMTREE thesaurus: Aged, Antipsychotic Agents, Behavioral Symptoms and Dementia. **Results** Earlier studies of APs used in elderly patients with dementia suggest that, in most elderly demented patients, APs can be withdrawn with no effect on behaviour. These

patients are likely to benefit from the algorithm we propose to assist clinicians in the withdrawal of APs.

Conclusions In this paper, we review the potential risks and benefits of discontinuing AP treatment in elderly demented patients with NPS and propose an algorithm to assist in decision-making regarding AP withdrawal.

Keywords Aged · Algorithm · Antipsychotic agents · Behavioural symptoms · Dementia · Drug-related side effects and adverse reactions

Introduction

Dementia is a syndrome characterized by the loss of cognitive function that is usually progressive and irreversible. Dementia prevalence ranges between 5 and 15% of persons aged over 65 years [1] and is estimated to double every 5 years [2]. Dementia results in high health costs and a great social burden for caregivers [3] because the patient becomes increasingly dependent as the disease progresses. Dementia may be caused by various illnesses characterized by a progressive decline in multiple cognitive functions such as memory, reasoning and communication skills, the ability to perform daily-living activities, among other functions, in absence of a quantitative decline in the state of consciousness, such as it occurs in patients with delirium or acute confusional state [4]. In addition with the loss of autonomy, neuropsychiatric symptoms (NPS), also known as behavioural and psychological symptoms, may develop as a part of a personality-disordered state that include a broad spectrum of non-cognitive conditions such as agitation, aggression, wandering, sleep disturbances, depression, and psychosis [5]. Although mental and physical deterioration in patients with dementia inevitably lead to death, dementia is still undervalued as a disorder, having high risk of mortality [6].

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:[10.1007/s00228-017-2314-3](https://doi.org/10.1007/s00228-017-2314-3)) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Marta Miarons
mmiarons@csdm.cat

¹ Department of Pharmacy, Mataró Hospital, Mataró, Spain

² Gastrointestinal Physiology Laboratory, Mataró Hospital, Mataró, Spain

³ Department of Psychiatry, Mataró Hospital, Mataró, Spain

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain

Antipsychotic agents (APs) are widely used to reduce NPS in patients with dementia, even though they are recommended when other non-pharmacological techniques have been ineffective [7]. Approximately 30 to 60% of patients with dementia are in treatment with APs [8]. However, various studies have found that both classes of APs, typical and atypical, increase the risk of mortality [9, 10], while recent reports have also warned about possible cerebrovascular side effects [11–13]. Therefore, uncertainty has grown among clinicians on the pros and cons of standard indication of APs in these patients [14], whereas dementia experts emphasize the need to reduce the reliance on these drugs [15].

Several studies have shown that patients with dementia may benefit from the withdrawal of APs. Some reported benefits from this intervention includes decreased mortality [16], enhanced affective function [17] and enhanced cognitive function [18], with associated low rates of relapse [19]. On the other hand, other studies have reported that AP discontinuation can worsen behavioural and psychological symptoms [20], specifically in those patients treated with high doses of AP or taken concomitantly benzodiazepines and in those presenting with severe NPS [20–23].

The impact of the discontinuation of APs in patients with dementia is, therefore, of great clinical relevance. In consideration of inconsistent results referring to different populations and study methodologies from previous studies [24, 25], we aimed to determine better the risks and benefits of discontinuing AP treatment in patients with dementia to further develop an algorithm to assist in decision-making regarding AP withdrawal.

Methods

A computerized search of English and Spanish language peer-reviewed literature (MEDLINE: 1966 to December 2016, EMBASE: 1982 to December 2016) was used to locate relevant literature. Medical subject heading (MeSH) and EMTREE terms were: Aged, Antipsychotic Agents, Behavioral Symptoms and Dementia. The methods to design the algorithm are briefly described in Supplementary Document 1.

Dementia and NPS

Dementia is a syndrome characterized by a progressive loss of cognitive function. Diagnostic criteria include not only memory loss but also dysfunction of additional cognitive areas shown clinically by aphasia, apraxia, agnosia, personality changes and disturbances inconstructive and executive functioning. Various neurological disorders may present with dementia, with the degenerative (e.g. Alzheimer disease) and vascular (e.g. multi-infarct) aetiologies accounting as the main causes.

Neuropsychiatric disturbances are common symptoms occurring sometime along the disease that challenge family relationships and social activities. These disturbances show in around 50% of elderly patients with dementia in the form of psychological and/or behavioural disorders, which may include psychotic symptoms such as delusions and hallucinations, agitation (with or without aggression), anxiety, mood disturbances, and sleeping problems [26]. In dementia, the pathophysiological process behind these disorders has not still been clarified completely. Some studies have associated these symptoms with imbalances in neurotransmitters such as dopamine, acetylcholine and serotonin in specific brain circuits [27, 28].

Treatment of NPS of dementia

Mild or moderate forms of NPS may respond to simple non-pharmacological strategies without using pharmacological treatments. Nevertheless, some clinicians may not have the skills to teach non-pharmacological therapies to the caretakers, and this may encourage clinicians to use APs to manage the mild to moderate NPS in these patients.

Various non-pharmacological strategies have been proposed for the treatment of NPS in patients with dementia, based on the intervention in four key areas: cognition, behaviour, functionality and social environment. These strategies include caregivers' education and support and behavioural training as integral parts of the intervention for these patients [29, 30], which sometimes require more resources than pharmacological treatments since caretakers have to be capable of being trained to carry out the non-pharmacological treatments. Despite this, non-pharmacological interventions are considered essential and should be maintained even when combined with pharmacological therapy, especially for behavioural symptoms for which drugs are often less effective [31]. Hence, there is insufficient evidence to make general recommendations, but an individualized approach is indispensable for patients with dementia [29, 32].

Among the pharmacological treatments available for NPS, there have been used antidepressants for mood disorders; anti-convulsants and benzodiazepines for non-psychotic agitation; cholinesterase inhibitors including donepezil, rivastigmine and galantamine for behavioural symptoms [33]; and carbamazepine, valproate, gabapentin, lamotrigine, topiramate and oxcarbazepine for NPS, showing that only carbamazepine had efficacy in NPS in controlled trials [34] and antipsychotics for aggression, agitation and psychotic symptoms [11]. Regarding antidepressants, trazodone has been useful in the management of agitation in dementia with partial success [35]. Mirtazapine may be an effective alternate for treatment of patients with Alzheimer's disease and agitation. However, there are no controlled studies or other studies to support or negate mirtazapine use for this purpose [36]. In reference to benzodiazepines, they

can be used for acute agitation. [37]. However, benzodiazepines are associated with sedation and increased risk for falls. In summary, antidepressants, anxiolytics and hypnotics should only be used in patients with marked and persistent symptoms, and drug treatment should be targeted to specific syndromes that are clinically significant because of their frequency, pervasiveness, or impact [10]. Nevertheless, considering that there is no much evidence supporting their use, it is recommended to establish individual therapeutic plans [10].

APs have mainly been proposed for patients with dementia before considering others [23]. Evidence regarding the benefit of the use of APs in these patients is modest. Some studies estimate that the percentage of elderly people with dementia treated with APs is approximately 48% [38, 39]. Studies from London and Germany report rates as high as 50 to 70% [40, 41], whereas Belgian [42] and Finnish [43] studies report rates of 30 to 40%. Moreover, data from European national health systems show that once AP treatment is initiated, prescription continues for several months, even though current expert-based guidelines do only support short-term use [44].

Pharmacological fundamentals of AP agents

As mentioned before, APs are often prescribed to patients with dementia to treat symptoms related to mental and behavioural disorders frequently associated with this condition. APs, also known as neuroleptics, are currently the main pharmacological therapy for psychotic symptoms including agitation, aggression and severe anxiety.

APs are a highly heterogeneous chemical group of drugs that share a common mechanism of action: they act primarily by blocking the dopamine D2 receptors acting on the brain on four dopaminergic pathways. As a result of this action, APs may lead to either therapeutic or side effects.

It is possible to distinguish between two types of APs according to their affinity for the dopamine D2 and the serotonin 5-HT2A receptors: the conventional or “typical” APs and the novel or “atypical” APs. The first-generation typical APs, first developed in the 1950s, generally have a higher affinity for D2 than for 5-HT2A receptors, whereas the more recent second-generation atypical APs—most commonly used nowadays—generally have a higher affinity for 5-HT2A than for D2 receptors [45].

Pharmacological characteristics and types of APs are summarized in Supplementary Document 2.

Antipsychotic medication for NPS in elderly persons with dementia

Although APs are frequently used to treat NPS in dementia, there is no consent about the long-term value for this indication

[46]. The guidelines of the American Geriatrics Society (AGS) and American Association for Geriatric Psychiatry (AGP) [47] suggest to use APs for the treatment of behavioural symptoms associated with psychosis. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines [48] recommend APs for psychosis and/or agitation; and the Canadian guidelines [49] propose APs for behavioural symptoms with or without psychosis, but in the latter only for those patients presenting in an acute clinical form.

In Europe, risperidone (an atypical AP) is the only approved pharmacological therapy for the management of a specific subset of behavioural symptoms in dementia under the following conditions: for short-term treatment (up to 6 weeks) of persistent aggression in cases of moderate to severe dementia when there is a poor response to non-pharmacological strategies and when a high risk of self-harm or harm to others exists. It is clear, therefore, that most prescriptions of typical and atypical APs in patients with dementia are off-label [50].

In consideration of the limited evidence on the effectiveness of APs for the treatment of agitation in dementia and the widespread concerns about adverse effects (including increased mortality with long-term use), we believe that APs need to be used with extreme caution particularly in the elderly [51]. Older population is more fragile and present more comorbidities than younger population, with an increased risk of extrapyramidal side effects associated with APs (for both typical and atypical). Elderly persons with dementia are much more sensitive to the side effects of typical APs, namely, Parkinsonism, movement disorders and QT prolongation. Specifically in this population, there are major concerns regarding the anticholinergic effects of clozapine and other side effects like agranulocytosis, sedation and orthostatic hypotension [52] and the cardiac side effects of thioridazine, which forces the branded product to be withdrawn worldwide in 2005 [53], and the severity of side effects associated with haloperidol. Such concerns regarding typical APs have led to the current situation of preferably prescribing atypical APs for the pharmacological treatment of NPS, even though these APs do also may show major side effects [51].

A Cochrane Database systematic review [11] evaluated the efficacy and safety of oral atypical APs in patients with dementia, concluding that risperidone improved psychotic symptoms and aggression and that olanzapine was also effective in controlling aggression. The same review pointed to insufficient data to draw conclusions regarding other atypical APs and indicated that the use of atypical APs was also associated with a significant increase in adverse events and an increased risk of mortality.

Accordingly, regulatory agencies worldwide—including the Food and Drug Administration (FDA) [54] and the European Medicines Agency (EMA) [55]—have issued official warnings regarding the possibility of an increased risk of ischaemic cerebrovascular events and all-cause death

associated with the use of both atypical and typical APs in patients with dementia.

The evidence suggests that APs should be used in patients with severe symptoms of psychosis, agitation and aggression but not in patients with mild or moderate dementia. Furthermore, the lowest possible dose for the shortest possible period should be prescribed and the patient should be regularly monitored for clinical effects, stabilization or symptom remission [51]. Since higher mortality rates have been documented in older demented patients receiving either atypical or typical APs for behavioural symptoms [56], the value of initiatives aimed at reducing AP use, such as staff training, prescription and withdrawal assistance using algorithms and/or clinical protocols; the promotion of high-quality care and programmes for abuse prevention are highly needed.

Antipsychotic treatment withdrawal

The widespread use of APs has been of grave concern in the last years and, as already mentioned, elderly persons are more sensitive to adverse effects, especially those with a diagnosis of dementia for which there is, in turn, an increased risk of stroke and mortality [57]. Therefore, based on experts' opinion and specialized guidelines, it is recommended the withdrawal of APs in cases of mild to moderate dementia and also periodic assessment of the need for treatment for any indication [58]. As suggested, APs should be discontinued in the following cases: inadequate response 4 to 6 weeks after having established the optimal dose, absence of psychotic symptoms for more than 3 months and serious adverse effects such as extrapyramidal and anticholinergic effects, venous thromboembolism, QT prolongation, hypotension, dysphagia, seizures, decompensated and drug-resistant diabetes, over-sedation, hyperprolactinaemia, neuroleptic malignant syndrome, neutropenia, agranulocytosis and cardiomyopathy (especially associated with clozapine) [59, 60]. APs should not be discontinued in patients with severe behavioural and psychological symptoms of dementia, such as violent aggression or distressing agitation, as behaviour may worsen if dose reduction or cessation is attempted [61] or in patients with a pre-dementia history of psychosis or other psychiatric disorder requiring APs, as their underlying psychiatric condition may worsen [62]. In addition, abrupt withdrawal of APs is often associated with symptoms' relapse and withdrawal symptoms (e.g., nausea, restlessness, anxiety, insomnia and movement disorders such as dystonia or dyskinesia) and may occasionally trigger a withdrawal serotonergic and cholinergic syndrome [58, 59, 63, 64].

There are some tools for improving prescription, generally in the elderly, which can also help in decision-making regarding APs. These tools are the STOPP/START criteria [65, 66],

the Beers criteria [67, 68] and the FORTA classification [69, 70]. Their recommendations with regard to APs are summarized in Supplementary Document 3.

The DARD-AD clinical trial [71], which evaluated the efficacy and safety of AP withdrawal in elderly patients with dementia, analysed 128 patients with Alzheimer disease—who had been treated with thioridazine, haloperidol, chlorpromazine, trifluoperazine or risperidone in the previous 3 months—randomized to AP treatment or placebo for 12 months. No statistically significant differences were found, compared to baseline, in cognitive function at 6 months (the primary endpoint) or in the frequency of NPS (the secondary endpoint). Symptoms improved in response to continued treatment in a subgroup of patients with the severest symptoms, but these patients were observed to have a mortality risk at 2 years that was significantly higher than that of the patients whose AP treatment was withdrawn.

A Cochrane Database systematic review by Declercq et al. [46] suggests that elderly institutionalized patients and outpatients with dementia could benefit from withdrawal from long-term AP treatment without harmful effects on behaviour. However, the authors recommend to be extremely cautious in elderly patients with severe NPS, as two of the reviewed studies [23, 72, 73] showed that in these subgroup of patients, symptoms could worsen if AP medication was withdrawn, and in other study [74], it is further suggested that elderly demented patients presenting with psychosis or agitation who responded well to AP treatment could relapse several months after treatment discontinuation. Declercq et al. [46] conclude that APs could be withdrawn with no relapse in NPS and also that psychosocial interventions could help reduce AP drug reliance. It is unknown whether there were beneficial effects of AP withdrawal on cognitive processes, quality of life or ability to perform everyday tasks or whether the risk of adverse events was reduced [46]. In summary, these authors recommend that withdrawal programmes for elderly patients on long-term AP treatment need to be incorporated in routine clinical practice, especially for cases in which NPS are not severe. It is evident that more studies are needed to identify patients for whom AP withdrawal is not indicated and that patients in long-term AP treatment need be assessed for the risk of adverse events against the risk of relapse.

The gap between the existing evidence and daily practice needs to be bridged by the development of more practice-based recommendations for appropriate AP prescription. Such recommendations should provide guidance on the following: (1) detailed indications and thresholds for AP prescription for agitation, aggression and psychosis; (2) risk factors to be considered before AP prescription; (3) circumstances in which APs should be dose-tapered or discontinued; (4) risk factors to be considered before AP discontinuation on relapsing or clinical

deterioration; (5) specific criteria for justifying long-term AP treatment; and (6) involvement of multi-disciplinary teams and family caregivers in the process of AP prescription.

Recommendations for antipsychotic treatment withdrawal and decision algorithm

Although prolonged treatment in specific circumstances may be advisable in clinical practice, the general advice is to discontinue APs after 12 weeks in cases of agitation or psychosis associated with dementia based on weak and conflicting evidence regarding long-term efficacy [75]. It is recommended to assess the possibility of gradual AP dose reduction or withdrawal in patients who have been stabilized or whose symptoms are in remission—especially those receiving high doses [76]—and to monitor patients for possible side effects (including relapse) for up to 2 years after discontinuation [77]. A gradual tapering strategy is to reduce dosage by 25 to 50% every 2 weeks and to end treatment 2 weeks after administering the lowest dose [8]. In the case of problems with AP withdrawal, it is recommended to revert to the previous dose and to reduce the dose by 10% each month [8]. Since withdrawal symptoms have also been observed in cases of AP switching treatments (because not all APs act in the same way), it is recommended to gradually decrease the dose of the existing AP simultaneously as the alternative AP is introduced [58, 78–80] and to consider following clinical guidelines [47–49] to select the appropriate new AP according to the patient and the AP characteristics.

Moreover, we recommend an individual approach when the AP has been withdrawn but it is necessary to consider other pharmacological interventions, taking into account their features summarized in the *Treatment of NPS* part.

Below, we describe an algorithm, consisting of three main steps presented in the form of a flowchart that draws on AP withdrawal approaches recommended in both dementia and care guidelines [47–49].

- Step 1. Identify and assess causal and contributing factors that lead to behavioural disorders, as described in two of the main dementia care models [81, 82].
- Step 2. Reduce the AP dose to 50% if possible in cases when there are other causes of behavioural disorders or when there is no evidence of recent NPS and the antipsychotic has been used for more than 6 weeks [27].
- Step 3. Assess the patient for NPS suggesting that dose reduction has not been well tolerated. If such symptoms are absent, reduce the AP dose by 50% every 2 weeks until the AP is fully discontinued.

Decision algorithm for withdrawal of antipsychotic treatment for NPS in elderly patients with dementia (Fig. 1)

The Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) was developed and cross-validated with the standard NPI to provide a brief assessment of neuropsychiatric symptomatology in routine clinical practice settings [83] (See Table 1).

The algorithm we present can assist with AP withdrawal, when it is necessary, but we do not recommend the use of other pharmacological treatment after AP withdrawal. As far as possible, the only alternative treatments we recommend in this situation are non-pharmacological interventions. In case that other pharmacological treatments are necessary, we recommend to follow clinical guidelines [47–49].

Summary and authors' recommendations

Older people with dementia and NPS on long-term treatment with APs—in most of them being an off-label prescription—are vulnerable to serious and potentially life-threatening side effects associated with APs. Since there is some evidence that long-term APs can be withdrawn without detrimental effects on the behaviour of demented persons [46], interventions to reduce inappropriate prescription need to be promoted [88] to avoid undesirable outcomes.

Dementia covers a wide range of NPS, such as agitation, aggression, hallucinations, anxiety, apathy, depression, delusions, wandering, repetitive vocalizations, shouting, among others, observed in 60 to 98% of people with dementia [85]. NPS in these patients are associated with higher mortality [89], so interventions aimed at treating these symptoms could have an important impact on people with dementia, their caregivers and society [3].

The treatment of NPS in patients with dementia is often difficult to handle by non-experts clinicians. A first step is to treat intercurrent diseases and assess environmental and physical triggers. Once this issue has been overcome, non-pharmacological interventions should be initiated led by a multi-disciplinary team using individualized approaches. Finally, clinical guidelines state that pharmacological treatment should only be considered if no response to non-pharmacological interventions has been achieved [47–49]. Although multiple classes of drugs, including APs and antidepressants, are used to treat NPS in people with dementia, there is no strong evidence of any real long-term benefit of APs, especially considering the increased risk of mortality and stroke in patients with dementia [12, 75].

The side effects of APs are particularly problematic in elderly patients, with many age-related risks, including orthostatic hypotension, anticholinergic reactions, parkinsonism,

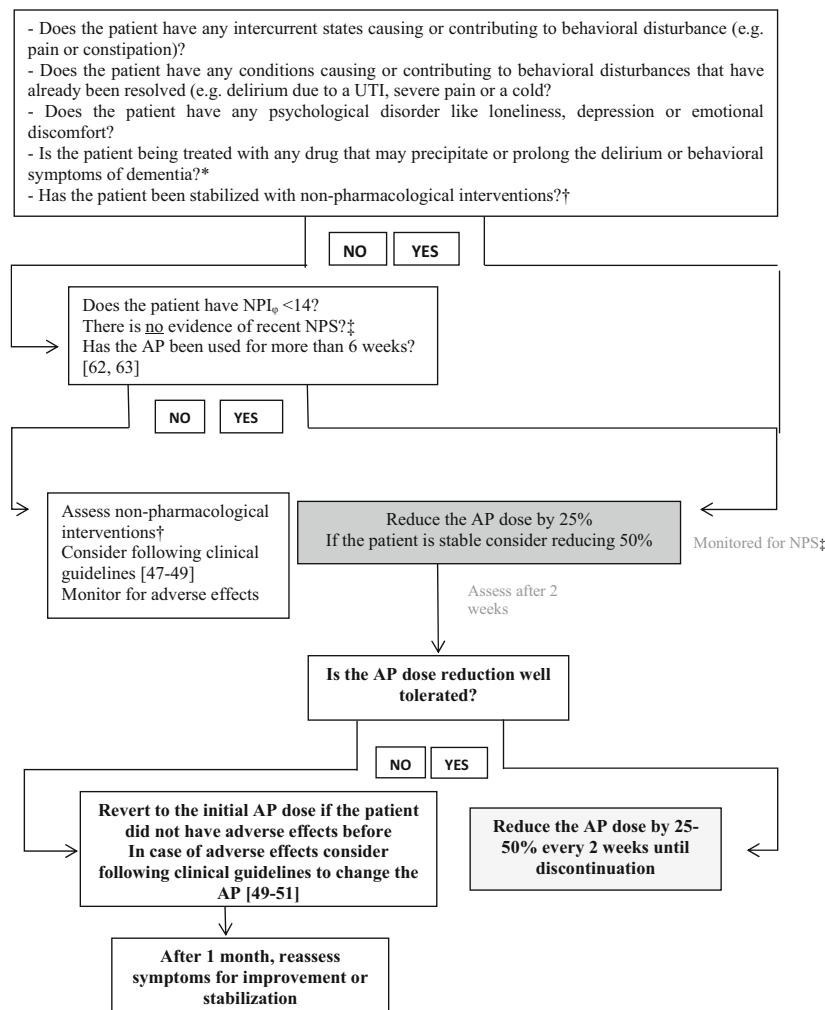


Fig. 1 Decision algorithm for withdrawal of antipsychotic treatment for NPS in elderly patients with dementia. *Drugs that can precipitate or prolong delirium: anticholinergics, antidepressants and anticonvulsants, antagonists of the histamine receptor H2, corticosteroids, NSAIDs [83]. †Non-pharmacological interventions: stimulation techniques, educational programmes, group therapy, communication training and personalized care staff, pleasurable activities such as sensory interventions including

touch and music therapy, aromatherapy and light therapy light (note, however, that these are not fully supported by evidence) [84]. ‡NPS: agitation, depression, apathy, anxiety, hallucinations, paranoid ideation, psychosis [85]. φNPI: Neuropsychiatric Inventory Questionnaire. See Table 1 [86, 87]. AP antipsychotic agent, NPI neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPS neuropsychiatric symptoms, NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs, UTI urinary tract infection

tardive dyskinesia, cardiac rhythm disturbances, sedation, and cognitive deterioration [31], that may exacerbate adverse outcomes. Elderly patients with dementia also typically have comorbidities—particularly cardiovascular disease—and are thus likely to be taking multiple medications. Persons older than 70 years are 3.5 times more likely than younger individuals to be hospitalized due to AP-related adverse drug reactions and the risk of adverse reactions increases dramatically with the number of medications used and with increasing age [90, 91].

APs are widely used in the elderly, even though the scientific evidence indicates that beneficial effects are modest in comparison with the risk of serious side effects. Some studies have demonstrated that AP withdrawal in

older people, often frail and with dementia and NPS, might improve cognitive function and the quality of life of the patients and their caregivers and might also decrease mortality and adverse events (e.g. falls and extrapyramidal symptoms). A slowly progressive withdrawal of AP seems to be a rational management option once the NPS have been stabilized [92, 93]. However, withdrawal might also associate with recurrence or worsening of primary NPS, with the consequent negative impact on quality of life and the risk of a temporary and potentially threatening withdrawal syndrome [23, 73]. In this context, the “Dementia Care Principles” proposed by Greenblatt and Greenblatt [94] represent a substantive advance in the management of elderly patients with dementia giving

Table 1 The Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)

	No	Severity			Caregiver distress				
Delusions	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Hallucinations	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Agitation/aggression	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Dysphoria/depression	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Anxiety	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Euphoria/elation	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Apathy/indifference	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Disinhibition	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Irritability/lability	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Aberrant motor	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Nighttime behaviour	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Appetite/eating	0	1	2	3	0	1	2	3	4
Total									5

Source: Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 233–9. The NPI-Q is designed to be a self-administered questionnaire completed by informants about patients for whom they care. Each of the 12 NPI-Q domains contains a survey question that reflects cardinal symptoms of that domain. Initial responses to each domain question are “Yes” (present) or “No” (absent). If the response to the domain question is “No”, the informant goes to the next question. If “Yes”, the informant then rates both the severity of the symptoms present within the last month on a 3-point scale and the associated impact of the symptom manifestations on them (i.e. Caregiver Distress) using a 5-point scale. The NPI-Q provides symptom severity and distress ratings for each symptom reported, and total severity and distress scores reflecting the sum of individual domain scores [86, 87]

useful key considerations for antipsychotic prescription for this population.

According to the recommendations of clinical practice guidelines [47–49], APs should be prescribed to patients with severe symptoms of psychosis, agitation and aggression and in cases of high risk of self-harm or to harm to other persons. The lowest possible dose should be prescribed for the shortest possible time, while clinical effects should be monitored closely and the treatment should be stopped when the patient stabilizes or symptoms remit. This approach is consistent with the observation that most behavioural complications of dementia are intermittent and do not persist for longer than 3 months [46]. Extreme caution is required regarding patients with more severe NPS or with psychosis or agitation who previously responded well to AP medication, as withdrawal might not be advisable until evidence from further studies becomes available. Moreover, overly abrupt AP discontinuation may contribute to withdrawal effects [22], whereas tapering AP medication may produce various effects, particularly in people taking high doses [95]. A focus on the group of NPS with predominantly psychotic symptoms (i.e. hallucinations, irritability, agitation and anxiety) could be a clinically relevant and appropriate primary outcome for future studies assessing

the effect of withdrawal from APs in people with dementia. There are some limitations to this study. First, it is not a systematic review, so biases that occur in selecting and assessing the literature are unknown. Second, Cochrane has published a major systematic review of Cochrane on the risks and benefits of antipsychotic withdrawal and of the feasibility of maintaining people off antipsychotics [46]. However, they did not focus on the pharmacological aspects of APs as we do. Additionally, to our knowledge, this is the first published algorithm for AP withdrawal, which can provide further information about the proper therapeutic use of these agents.

Conclusions

Discontinuation of APs in patients with dementia is a clinically relevant issue for medical health professionals involved in conducting therapeutic management of these patients. Information gathered on this review raises the urgent need to establish safe and effective pharmacological approaches to AP prescription for demented elderly with NPS. Strategies to reduce AP use have been proposed in previous studies but a decision algorithm aimed at guiding AP withdrawal in the elderly with dementia had not yet been devised since now. Active interventions are needed in several areas of dementia care in order to reduce long-term and potentially harmful use of APs in frail older people [96]. However, more studies are still needed to provide high-class level evidence for clinical recommendations addressing the effects of withdrawal on different aspects of cognitive function and whether the impact on cognition also relates to the patient’s ability to carry out daily activities. Our algorithm for the withdrawal of APs may furnish relevant information about the appropriate therapeutic use of APs in older patients with dementia.

AGS, American Geriatrics Society; AGP, American Association for Geriatric Psychiatry; AP, Antipsychotic; D, Dopamine; EMA, European Medicine Agency; FDA, Food and Drug Administration; MARTA, multi-acting receptor-target antipsychotic; ND, no data; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NPI, Neuropsychiatric Inventory Questionnaire; NPS, neuropsychiatric symptoms; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; 5-HT, serotonin; SDA, serotonin-dopamine antagonist; TD, Tardive dyskinesia; UTI, urinary tract infection; VTA, tuberoinfundibular pathway

Acknowledgements We thank Ailish Maher for reviewing the English of the manuscript.

This work has been conducted within the framework of a doctoral thesis in medicine from the Autonomous University of Barcelona.

Authors’ contributions MM and LR: designed and coordinated the study and drafted the manuscript. CC and JB: critical input and revision of the manuscript. All authors approved the final version of the article.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. INEbase. Instituto Nacional de Estadística. Available at: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm>. Accessed 12 Sept 2016
2. Jorm AF, Jolley D (1998) The incidence of dementia. A meta-analysis. *Neurology* 51:728–733
3. Coll de Tuero G, Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta J, Limon E, Caja C (2011) En representación del grupo de trabajo en demencias del Pla Director Sociosanitari de la Generalitat de Catalunya. Percepción, actitudes y necesidades de los profesionales de atención primaria con relación al paciente con demencia. *Aten Primaria*. 8
4. Boustani M, Shearer M, Campbell N, Munger S, Hui S, Castelluccio P, Farber M, Guzman O, Ademuyiwa A, Miller D, Callahan C (2010) Impact and recognition of cognitive impairment among hospitalized elders. *J Hosp Med* 5(2):69–75
5. Müller-Spahn F (2003) Behavioral disturbance in dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 5(1):49–59
6. Knapp M, Prince M, Albanese E, Banerjee S, Dhanasari S et al (2007) Dementia UK: the full report. Alzheimer's Society, London
7. Dementia care in nursing homes. Centers for Medicare and Medicaid Services, Department of Health and Human Services, Center for Clinical Standards and Quality, Survey and Certification Group. S&C: 13–35-NH. <https://www.cms.gov/medicare/provider-enrollment-and-certification/surveycertificationgeninfo/downloads/survey-and-cert-letter-13-35.pdf>. Accessed 17 May 2017
8. Savica R, Petersen R (2011) Prevention of dementia. *Psychiatr Clin North Am* 34:127–145
9. Rochon P, Stukel T, Bronskill SE, Gomes T, Sykora K, Wodchis W, Hillmer M, Kopp A, Gurwitz J, Anderson G (2007) Variation in nursing home antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med* 167: 676–683
10. Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, Fairbairn A, Reichelt K, Potkins D, Mynt P, Ballard C (2001) Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *Int J Geriatr Psychiatry* 16:39–44
11. Ballard C, Waite G, Birks J (2006) The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD003476
12. Schneider L, Dagerman K, Insel P (2005) Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 294:1934–1943
13. Wang P, Schneeweiss S, Avorn J et al (2005) Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 353:2335–2341
14. Musicco M, Palmer K, Russo A et al (2011) Association between prescription of conventional oral typical antipsychotic drugs and mortality in older persons with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31:218–224
15. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P (2010) Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 33:273–288
16. Kleijer B, Van Marum R, Egberts A et al (2009) Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol* 23:909–914
17. Wu C, Wang S, Gau S, Tsai H, Cheng Y (2013) Association of stroke with the receptor-binding profiles of anti-psychotics: a case-crossover study. *Biol Psychiatry* 73:414–421
18. Dorsey E, Rabbani A, Gallagher S, Conti R, Alexander G (2010) Impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use. *Arch Intern Med* 170:96–103
19. Banerjee S (2009) The use of antipsychotic medication for people with dementia: time for action. Department of Health, London
20. Van Reekum R, Clarke D, Conn D et al (2002) A randomized, placebo-controlled trial of the discontinuation of long-term antipsychotics in dementia. *Int Psychogeriatr* 14:197–210
21. Thapa P, Meador K, Gideon P, Fought R, Ray W (1994) Effects of antipsychotic withdrawal in elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 42:280–286
22. Ruths S, Straand J, Nygaard HA, Aarsland D (2008) Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study—the Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS). *Int J Geriatr Psychiatry* 23: 889–895
23. Devanand D, Pelton G, Cunqueiro K, Sackeim H, Marder K (2011) A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot discontinuation trial following response to haloperidol treatment of psychosis and agitation in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 26:937–943
24. Anonymous (2007) The treatment of dementia. *Merec Bull* 18(1):1–7
25. Salzman C, Jeste D, Meyer R et al (2008) Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trial methodology, and policy. *J Clin Psychiatry* 69(6):889–898 28
26. Narang P, El-Refai M, Parlapalli R et al (2010) Antipsychotic drugs: sudden cardiac death among elderly patients. *Psychiatry (Edgmont)* 7(10):25–29
27. Losada SA, Martins MA, Montané E (2014) Sobreutilización de antipsicóticos en la agitación y la demencia en pacientes de edad avanzada. *Butlletí d'informació Ter del Dep Salut de la Generalitat de Catalunya* 25(2):8–16
28. Garand L, Kathleen C, Buckwalter R, Hall G (2000) The biological basis of behavioural symptoms in dementia. *Issues Ment Health Nurs* 21(1):91–107
29. De Oliveira AM, Radanovic M, de Mello PCH et al (2015) Nonpharmacological interventions to reduce behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review. *Biomed Res Int* 2015:218980
30. Chen R, Liu C, Lin M et al (2014) Non-pharmacological treatment reducing not only behavioral symptoms, but also psychotic symptoms of older adults with dementia: a prospective cohort study in Taiwan. *Geriatr Gerontol Int* 14(2):440–446
31. Gustafsson M, Karlsson S, Lövheim H (2013) Inappropriate long-term use of antipsychotic drugs is common among people with dementia living in specialized care units. *BMC Pharmacol Toxicol* 14:10
32. Gerdner LA (2012) Individualized music for dementia: evolution and application of evidence-based protocol. *World Journal of Psychiatry* 2(2):26–32
33. Rodda J, Morgan S, Walker Z (2009) Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr* 21:813–824
34. Pinheiro D (2008) Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Encéphale* 34:409–415
35. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P (2011) Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD008191

36. Cakir S, Kulaksizoglu IB (2008) The efficacy of mirtazapine in agitated patients with Alzheimer's disease: a 12-week openlabel pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4:963–966
37. Tampi RR, Tampi DJ (2014) Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 29(7):565–574
38. Hoffmann F (2013) Prescribing of antipsychotic drugs in patients with dementia: a comparison with age-matched and sex-matched non-demented controls. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22(12):1308–1316
39. Van Marwijk H, Spiegel W (2009) Overuse of antipsychotic medication in elderly people with dementia? A view from general practice. *Mental Health in Family Medicine* 6(4):191–193
40. Wetzel R, Zuidema S, de Jonghe J et al (2011) Prescribing patterns of antipsychotic drugs in nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr* 23:1249e1259
41. Richter T, Meyer G, Möhler R, Köpke S (2012) Psychosocial interventions for reducing antipsychotic medication in care home residents. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD008634
42. Azermi M, Elseviers M, Petrovic M, Van Bortel L, Vander SR (2011) Geriatric drug utilisation of psychotropics in Belgian nursing homes. *Hum Psychopharmacol* 26(1):12–20
43. Alanen HM, Finne-Soveri H, Noro A, Leinonen E (2006) Use of antipsychotics among nonagenarian residents in long-term institutional care in Finland. *Age Ageing* 35(5):508–513
44. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M et al (2006) Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 20(5):389–409
45. Masand P (2007) Differential pharmacology of atypical antipsychotics: clinical implications. *Am J Health-Syst Pharm* 64:35–38
46. Declercq T, Petrovic M, Azermi M, et al (2013) Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 28(3):CD007726
47. American Geriatrics Society, American Association for Geriatric Psychiatry (2003) Consensus statement on improving the quality of mental health care in U.S. nursing homes: management of depression and behavioral symptoms associated with dementia. *J Am Geriatr Soc* 51(9):1287–1298
48. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia (NICE). A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. National Clinical Practice Guideline number 42. Issue date November 2006. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10998/30320/30320.pdf>. Accessed 17 Sept 2016
49. Conn D, Hogan D, McCabe L et al (2006) The assessment and treatment of mental health issues in long term care homes (focus on mood and behaviour symptoms). Canadian Coalition for Seniors' Mental Health, Toronto
50. Technical details Risperdal®. Available at: http://www.aemps.gov.es/cima/pdfs/es/ft/62803/FT_62803.pdf. Accessed 13 Aug 2016
51. Sahlberg M, Holm E, Gislason G et al (2015) Association of selected antipsychotic agents with major adverse cardiovascular events and noncardiovascular mortality in elderly persons. *J Am Heart Assoc* 4(9):e001666
52. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M et al (2015) Rare and very rare adverse effects of clozapine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11:1995–2003
53. Kirchner V, Kelly C, Harvey R (2001) Thioridazine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD000464
54. Food and Drug Administration. Public health advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioural disturbances, 2011 update. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm124830.htm>. Accessed 6 Sept 2016
55. European Medicines Agency. Priorities for drug safety research: safety aspects of antipsychotics in demented patients. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/03/WC500076323.pdf. Accessed 6 Sept 2016
56. Ruby C, Sherer J. Delirium in the Elderly Available at: <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p7b07.sample02.pdf>. Accessed 3 Jan 2017
57. Wang H, Tsai K, Huang C et al (2014) Newly diagnosed dementia and increased risk of hemorrhagic stroke: a nationwide population-based study. *Curr Alzheimer Res* 11(3):291–298
58. Stopping medicines—antipsychotics. WeMeRec. January 2010. Available at: <https://www.wemerec.org/Documents/enotes/StoppingAntipsychoticse-notesWeb.pdf>. Accessed 13 Aug 2016
59. Hereu P, Vallano A (2011) Uso de antipsicóticos en pacientes con demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 46(1):50–53
60. Miarons M, Campins L, Palomera E, Serra-Prat M, Cabré M, Rofes L (2016) Drugs related to oropharyngeal dysphagia in older people. *Dysphagia* 31(5):697–705
61. Lyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG (2008) Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 25:1021–1031
62. Helen C, Gitlin L, Lyketsos C (2015) Assessment and management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *BMJ* 350: h369
63. Ascher-Svanum H, Nyhuis A, Stauffer V, et al (2010) Reasons for discontinuation and continuation of antipsychotics in the treatment of schizophrenia from patient and clinician perspectives. *Curr Med Res Opin* 26(10):2403–10
64. Rodríguez H, González H, Meneses J (2012) Síntomas de discontinuación luego de suspensión abrupta de olanzapina. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 50:100–105
65. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D (2008) STOPP (screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46:72–83
66. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D (2011) Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med* 171:1013–1019
67. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I et al (1991) Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA division of geriatric medicine. *Arch Intern Med* 151: 1825–1832
68. The American Geriatrics Society 2012 Beers criteria update expert panel (2012) American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 60:616–631
69. Wehling M (2008) Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA). *Dtsch Med Wochenschr* 133:2289–2291 [in German]
70. Wehling M (2009) Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc* 57:560–561
71. Ballard C, Hanney ML, Theoudoulou M et al (2009) The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomized placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 8:151e157
72. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszczak E, Douglas S, Swann A, Thomas A et al (2005) Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 330:874. doi:10.1136/bmj.38369.459988.8F
73. Devanand D, Mintzer J, Schultz S, Andrews H, Sultzer D, de la Pena D et al (2012) Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *New Eng J Med* 367(16):1497–1507
74. Zuidema U, Johanson A, Selbaek G et al (2015) A consensus guideline for antipsychotic drug use for dementia in care homes. *Bridging*

- the gap between scientific evidence and clinical practice. *Int Psychogeriatr* 27(11):1849–1859
75. Schneider L, Dagerman K, Insel P (2006) Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 14:191–210
76. Meador K, Taylor J, Thapa P, Fought R, Ray W (1997) Predictors of antipsychotic withdrawal or dose reduction in a randomized controlled trial of provider education. *J Am Geriatr Soc* 45(2):207–210
77. Anonymous. Utilización de antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia. Boletín Terapéutico Andaluz. 2009;25. Available at: http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2009_25_4.pdf. Accessed 8 Aug 2016
78. NHS Scotland. The model of care polypharmacy working group. Polypharmacy guidance. October 2012. Available at: <http://www.central.knowledge.scot.nhs.uk/upload/Polypharmacy%20full%20guidance%20v2.pdf>. Accessed 11 Oct 2016
79. Baena J, González I, Rodríguez R (2012) Evidencias disponibles y criterios para la retirada de fármacos en las demencias. *FMC* 19(9):547–551
80. Ballard C, Banerjee S, Barnett N et al (2014) Optimizing treatment and care for people with behavioural and psychological symptoms of dementia. A best practice guide for health and social care professionals. Alzheimer's Society, UK
81. Algase D, Beck C, Kolanowski A et al (1996) Need-driven dementia-compromised behavior: an alternative view of disruptive behavior. *Am J Alzheimer's Dis* 5:10–19
82. Kolanowski A (1999) An overview of the need-driven dementia-compromised behavior model. *J Gerontol Nurs* 25(9):7–9
83. Thompson J, Abbot R, Roger M (2014) Interventions to reduce inappropriate prescribing of antipsychotic medications in people with dementia resident in care homes: a systematic review. *Am Med Dir Assoc* 15(10):706–18
84. Kales H, Gitlin L, Lyketsos C (2015) Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ* 350:h369
85. Zuidema S, Koopmans R, Verhey F (2007) Prevalence and predictors of neuropsychiatric symptoms in cognitively impaired nursing home patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 20:41–49
86. Medeiros K, Robert P, Gauthier S (2010) The neuropsychiatric inventory-clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 22(6):984–994
87. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T et al (2000) Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the neuropsychiatric inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:233–239
88. Shionara M, Yamada M (2016) Drug-induced cognitive impairment. *Barin Nerve* 68(4):421–428
89. Gilley D, Bienias J, Wilson R, Benett D, Beck T, Evans D (2004) Influence of behavioural symptoms on rates of institutionalization for persons with Alzheimer's disease. *Psychol Med* 34:1129–1135
90. Rochon P, Normand S, Gomes T et al (2008) Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med* 168:1090–1096
91. Grasso B, Bates D, Shore M. Incidence rates of psychiatric medication errors in general medical settings Available at: http://www.medscape.org/viewarticle/558689_3. Accessed 13 Jul 2016
92. Taylor D, Paton C, Kapur S (2012) Prescribing Guidelines in Psychiatry. 11th ed. Wiley-Blackwell, 151
93. Taylor D, Paton C, Kerwin R (2007) The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry, 9th edn. Informa Healthcare, London
94. Greenblatt HK, Greenblatt DJ (2016) Use of antipsychotics for the treatment of behavioral symptoms of dementia. *J Clin Pharmacol* 56(9):1048–1057
95. Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S (1997) Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients: results of a double-blind, baseline-treatment-controlled pilot study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 10(3):119–126
96. McCleery J, Fox R (2012) Antipsychotic prescribing in nursing homes. *BMJ* 344:e1093

Apéndice I

Supplementary Material 1

Design of the algorithm

The information and recommendations with full references were extracted to create an algorithm represented in a flow chart. In the algorithm we define non-pharmacological interventions as stimulation techniques, educational programmes, group therapy, communication training and personalized care staff, pleasurable activities such as sensory interventions including touch and music therapy, aromatherapy and light therapy and NPS as agitation, depression, apathy, anxiety, hallucinations, paranoid ideation and psychosis [1]. We used the Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire (NPI-Q) to score the severity of the NPS [2]. The NPI is a behaviour instrument widely used in clinical trials of antidementia agents, in which both the frequency and the severity of each behaviour are determined. Information for the NPI is obtained from a caregiver familiar with the patient's behaviour. Finally, the gradual tapering strategy we used in the algorithm consists of reducing dosage by 50% every 2 weeks and to end treatment 2 weeks after administering the lowest dose [3].

References

1. Medeiros K, Robert P, Gauthier S. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 2010; Sep;22(6):984-994.
2. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12: 233-9.
3. Cerovecki A, Musil R, Klimke A, et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. *CNS Drugs*. 2013 Jul;27(7):545-72.

Supplementary Material 2

Pharmacological characteristics of Antipsychotics

It has been suggested that, to obtain an optimal therapeutic response that minimizes extrapyramidal side effects, the D2 receptor occupancy threshold in the striatum should be in the range of 60% to 70%, achievable, for instance, with a daily dose of 4 mg haloperidol, 2-4 mg risperidone or 10-20 mg olanzapine [41]. The receptor occupancy threshold depends on a drug's affinity (K_i) for its binding site in the receptor. K_i is inversely proportional to affinity at a given receptor, i.e., low K_i values are associated with high affinity and vice versa. Thus, high-affinity binding (low K_i level) means that a relatively low drug concentration will maximally occupy the ligand-binding site and trigger a physiological response, whereas low-affinity binding (high K_i level) requires a relatively high drug concentration to achieve the same effect. For example, haloperidol and quetiapine have K_i values of 2.4 and 31, respectively, so, for the same dose, a patient on haloperidol would be more likely to experience extrapyramidal side effects than a patient on quetiapine [43].

As well as acting on the D2 receptors, APs have other pharmacological actions at therapeutic concentrations [42], because major neurotransmitter systems parallel each other with other pharmacological circuits. Thus, the fact that the histamine, acetylcholine, alpha- and beta-adrenergic and muscarinic receptors are also often blocked by APs, contribute to the development of side effects. Because of the effects on the muscarinic M3 receptor, for instance, olanzapine ($K_i = 51$), is more likely to cause weight gain than aripiprazole ($K_i = 4677$), ziprasidone ($K_i < 10000$) or risperidone ($K_i < 10000$) [43]. It is important to consider, however, that variations in individual patients are likely common.

2.1. Typical antipsychotics

Typical APs are commonly used for the treatment of schizophrenia, psychotic disorders, bipolar disorder and agitation in patients with dementia [44]. There are no major differences on the efficacy for the treatment on any of these conditions between each one of the typical APs. It is not uncommon that a specific patient may respond better to one AP than to another, but individual variability does not imply differences in overall response rates to each drug. Conversely, the profile of side effects may differ significantly from one to another typical AP. Extrapyramidal signs and sedation are the two most frequent side effects related to these agents. The original classification of APs according to chemical structure (phenothiazines, thioxanthenes, butyrophenones and phenylpiperidines) and prevailing sedative or antipsychotic potential (incisiveness) continues to be relevant for characterizing typical APs.

2.2. Atypical antipsychotics

Since atypical APs differ from typical APs in their lower dopaminergic effect and higher affinity for serotonin receptors, they can be used effectively in patients resistant to typical APs, which can be defined as a history of poor response with persistent symptoms despite treatment with one or more antipsychotics [45]. Atypical APs have also fewer extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia, and commonly do not augment prolactin secretion. Atypical APs are classified accordingly to their pharmacodynamical properties based on the affinity for specific receptors, which has been mostly described in schizophrenic symptoms but it can also be useful to understand their mechanism in dementia patients:

- (1) Serotonin-dopamine antagonists (SDAs) (iloperidone, risperidone, sertindole and ziprasidone) have high selectivity for serotonin 5-HT2A receptors and dopamine D2 receptors (and also α1-adreno-

ceptors, which are important mediators of sympathetic nervous system responses, particularly those involved in cardiovascular homeostasis) [46].

- (2) Multi-acting receptor-targeted antipsychotics (MARTAs) (clozapine, olanzapine and quetiapine) show an antagonism of 5-HT2A, D2 and other systems (cholinergic, histaminergic, 5-HT1A, 5-HT2C, D4, among others). The 5-HT2A antagonism and the anticholinergic effect may diminish extrapyramidal symptoms (EPS) [47].
- (3) Combined D2/D3 receptor antagonists (amisulpride, remoxipride and sulpiride) preferentially block D2 and D3 subtypes of the D2-like receptors.
- (4) Partial dopamine receptor agonists (aripiprazole), which act as a functional antagonist in the mesolimbic dopaminergic pathway and as antagonist in the mesocortical dopaminergic pathway, counteracting the dopaminergic dysfunction associated with cognitive impairment [47].

Supplementary Material 3

STOPP/START criteria for potential inappropriate prescription in older people recognize the dual nature of IP by including a list of potentially inappropriate medications (STOPP criteria) and potential prescribing omissions (START criteria) [1, 2].

They consider as STOPP criteria for potential inappropriate prescription regarding antipsychotics (APs):

- APs (other than quetiapine or clozapine) in patients with Parkinsonism or Lewy Bodies Disease (risk of severe extrapyramidal effects)
- APs in patients with behavioural and psychological symptoms of dementia, unless they are severe and do not respond to other non-pharmacological treatments (increased risk of stroke)
- APs as hypnotics.

The Beers criteria or “Beers list” is a consensus list of medicines considered to be inappropriate for long-term care-facility residents [3, 4]. The following table summarizes the updated Beers list regarding APs and provides some considerations.

Supplementary Table 1.

APs on the “to be used with caution” list. Adapted from [3, 4]

The FORTA classification system was proposed in 2008 as a tool to aid physicians from participating countries (initially Germany) in screening for unnecessary, inappropriate or harmful medications and drug omissions in older patients in an everyday clinical setting [5, 6].

The FORTA classes are defined as follows:

- Class A (A-bsolutely) = indispensable drug, clear-cut benefit in terms of efficacy/safety ratio proven in elderly patients for a given indication
- Class B (B-eneficial) = drugs with proven or obvious efficacy in the elderly, but limited extent of effect or safety concerns
- Class C (C-areful) = drugs with questionable efficacy/ safety profiles in the elderly, to be avoided or omitted in the presence of too many drugs, lack of benefits or emerging side effects; review/find alternatives
- Class D (D-on’t) = avoid in the elderly, omit first, review/find alternatives

Regarding APs and in summary, for Behavioural and psychotic symptoms of dementia (BPSD) paranoia and hallucinations, both Haloperidol, Risperidone, Quetiapine and Aripiprazole (2-15 mg/day) are class C and Clozapine (10-50 mg/day) class D.

For BPSD restlessness, Risperidone, Melperone, Quetiapine are class D and Pipamperone class D.

APs	Consideration
Antipsychotics (any), for dementia-related behavioral problems, unless nondrug therapy has failed and patient may harm self or others	Stroke, death, SIADH
Antipsychotic in patient with dementia, cognitive impairment, chronic constipation, history of fall or fracture, or Parkinson's disease	Unsteady gait, cognitive impairment, worsen constipation, syncope, falls, worsen Parkinson's disease
Chlorpromazine in patient with dementia, cognitive impairment, chronic constipation, BPH, delirium, high risk of delirium, syncope, or seizures	Orthostatic hypotension, bradycardia, delirium, worsen constipation, worsen cognitive impairment, worsen urinary retention, lowers seizure threshold
Clozapine in patient with dementia, cognitive impairment, chronic constipation, BPH, delirium, high risk of delirium, or seizures	Cause or worsen delirium, worsen constipation, worsen cognitive impairment, worsen urinary retention, lowers seizure threshold
Fluphenazine in patient with dementia, cognitive impairment, chronic constipation, BPH, delirium, or high risk of delirium	Orthostatic hypotension, bradycardia, cause or worsen delirium, worsen constipation, worsen cognitive impairment, worsen urinary retention
Loxapine (Canada) in patient with dementia, cognitive impairment, BPH, chronic constipation, delirium, or high risk of delirium	Orthostatic hypotension, bradycardia, cause or worsen delirium, worsen constipation, worsen cognitive impairment, worsen urinary retention
Olanzapine in patient with syncope, dementia, chronic constipation, cognitive impairment, delirium, or high risk of delirium	Orthostatic hypotension, bradycardia, cause or worsen delirium, worsen constipation, worsen cognitive impairment, worsen urinary retention
Perphenazine in patient with dementia, cognitive impairment, chronic constipation, BPH, delirium, or high risk of delirium	Cause or worsen delirium, worsen constipation, worsen cognitive impairment, worsen urinary retention
Pimozide in patient with dementia, cognitive impairment, BPH, chronic constipation, delirium, or high risk of delirium	QT prolongation, orthostatic hypotension, bradycardia, lowers seizure threshold, cause or worsen delirium, worsen cognitive impairment, anticholinergic effects (e.g., confusion, dry mouth, constipation, urinary retention)
Thioridazine (U.S.)	QT prolongation, orthostatic hypotension, bradycardia, lowers seizure threshold, cause or worsen delirium, worsen cognitive impairment, anticholinergic effects (e.g., confusion, dry mouth, constipation, urinary retention)
Thiothixene, in patient with seizure disorder, dementia, cognitive impairment, BPH, chronic constipation, delirium, or high risk of delirium.	Lowers seizure threshold, cause or worsen delirium, worsen cognitive impairment, worsen constipation, worsen urinary retention
Trifluoperazine, in patient with dementia, cognitive impairment, BPH, chronic constipation, delirium, or at high risk of delirium	Cause or worsen delirium, worsen constipation, worsen cognitive impairment, worsen urinary retention

References

1. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72–83.
2. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011;171:1013–9.
3. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.
4. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.
5. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA). *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133:2289–91 [in German].
6. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:560–1.

Anexo 4.

Beca del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona 2017/2018



Jordi Casas Sánchez, secretari del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona,

CERTIFICO:

Que el Col·legi de farmacèutics va atorgar el 8 de juny de 2017, una de les beques de la convocatòria anual, al treball d'investigació "EFECTE DELS BETA BLOQUEJANTS EN ELS NIVELLS DEL NEUROTRANSMISSOR SUBSTÀNCIA P I LA SEVA IMPLICACIÓ EN EL PROCÉS DE LA DEGLUCIÓ", del qual són investigadors: Marta Miarons Font, Lluís Campins Bernadas, Noemí Tomsen Ferré, Weslana Viviane Nascimiento, Laia Rofes Salsench i David López Faixó.

I, perquè consti, expedeixo aquest certificat amb el vistiplau del president.

Barcelona, 5 d'abril de 2018



Vist i plau

El president





Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina
Departament de Medicina



HOSPITAL DE MATARÓ
CONSORCI SANITARI DEL MARESME