



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

**DIAGNÓSTICO, RESPUESTA AL
TRATAMIENTO E IMPLICACIONES
FISIOPATOLÓGICAS DE LA
DISFAGIA OROFARÍNGEA EN LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON
Y SU CORRELACIÓN CON LAS
ALTERACIONES DE LA VOZ Y LA
ESCRITURA**

Tesis doctoral

M^a Pilar Sanz Cartagena

Septiembre de 2017

Diagnóstico, respuesta al tratamiento e implicaciones fisiopatológicas de la disfagia orofaríngea en la Enfermedad de Parkinson y su correlación con las alteraciones de la voz y la escritura.

Tesis doctoral presentada por **M^a Pilar Sanz Cartagena**
para optar al grado de **Doctor**

Programa de Doctorado en Medicina (UAB)
Septiembre 2017

Directores: Dr. Pere Clavé Civit i Dr Jaime Kulisevsky Bojarski
Tutor: Dr. José Álvarez Sabín.

PERE CLAVÉ CIVIT,

Director Académico, de Recerca i Innovació i Cap de la Unitat d'Exploracions Funcionals Digestives de l'Hospital de Mataró (Consorti Sanitari del Maresme), Profesor Asociado del Departamento de Cirugia de la Universidad Autónoma de Barcelona y IP del grupo CIBERehd CSdM-UAB.

JAIME KULISEVSKY BOJARSKI,

Director de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de la Unidad de Trastornos del Movimiento.

HACEN CONSTAR:

Que la memoria titulada "Diagnóstico, respuesta al tratamiento e implicaciones fisiopatológicas de la disfagia orofaríngea en la Enfermedad de Parkinson y su correlación con las alteraciones de la voz y la escritura", presentada por M^a PILAR SANZ CARTAGENA para optar al grado de Doctor, llevada a término en el Hospital de Mataró, 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,

Mataró, Julio de 2017.

Dr Pere Clavé Civit
Director de la Tesis

Dr Jaime Kulisevsky Bojarski
Co-Director de la Tesis

Dr José Álvarez Sabín
Tutor de la tesis

A mis padres. Por lo que hicieron y dijeron cuando
debían pero, por encima de todo, por lo que callaron.
A mis hijos. Por el estímulo y el ejemplo.



Agradecimientos

Desearía que la presentación de esta tesis fuera, en este momento de mi vida, un reconocimiento a todas las personas que ahora y a lo largo de mi carrera profesional han confiado en mí.

Debo empezar por agradecer a la Dra Fossas, Jefe del Servicio de Neurología, y al Dr Pere Clavé, Director de Recerca y de la "Unitat de Motilitat digestiva" del Hospital de Mataró, en el que trabajo desde hace 20 años, su ayuda y esfuerzo en este proyecto. A la Dra Fossas por su persistencia al recordarme que me lo debía, antes que a nadie, a mí misma. Al Dr Clavé por facilitarme los medios, el equipo y su criterio experto.

La ayuda de ambos en tiempo y disposición han sido esenciales para culminar el esfuerzo.

Al Dr Jaime Kulisevsky por aceptar la codirección, dedicarle tiempo y, sobre todo, por su experta visión de la Enfermedad de Parkinson envuelta en generosidad.

A todo el equipo de Motilidad Digestiva, por compartir conmigo su calidad profesional, y disponibilidad. Es evidente que hubiese sido imposible sin vosotros, pero hubiese sido difícil de no ser como sois. Gracias Viridiana, Dani, Wivi, Mireia y Omar.

A los compañeros de la Unitat de Recerca, Mateu Serra y Elisabeth Palomera por su generosidad y entusiasmo.

Al equipo de Ingenieros del Tecnocampus que nos facilitaron las herramientas necesarias y han analizado los datos de la escritura: Marcos Faundez, trabajador incansable y cerebro analítico donde los haya y excelente compañero de trabajo y a Carlos Lozano. Mi reconocimiento a Jiri Mekyska, que se implicó con su trabajo y sus conocimientos cuando lo necesitamos.

A Karmele López de Ipiña, de formación técnica tan excepcional como su amabilidad. Te has implicado infinitamente más allá de la interpretación de señales de la voz y te has ganado mi agradecimiento y mi amistad, que la distancia a San Sebastián haremos que no altere.

A mis compañeros del Servicio de Neurología, Toni Cano, Ernest Palomeras, Vicky Casado, Desiré Muriana y Nicolau Guanyabens. Ahora, por la paciencia y la ayuda que me habéis prestado con tiempo, ánimos y participación de pacientes, antes, por tantas horas compartidas, tanto aprendido juntos y por crear un EQUIPO en el que trabajar.

A Encarna, por su disponibilidad para citar y recitar y facilitar que la realidad no nos desbordase y a Marta, por hacer más fáciles las horas de trabajo.

A todos los pacientes que han querido colaborar en este estudio y a todos los que, en estos años, me han permitido acompañarles en su enfermedad y aprender de ella y de tantas otras cosas.

A mis padres por estar siempre convencidos de que puedo y ofrecerme los medios. A mi madre por haberme enseñado con el ejemplo (aunque yo no haya aprovechado siempre la enseñanza) que el

amor es paciente, servicial, nunca es descortés y que una mujer brillante puede, además, ser extraordinariamente generosa; por regalarme una abuela única que hubiese sido la más feliz al leer esta tesis. A mi padre, porque desde la prudencia del castellano viejo, ha estado siempre para empujarme, confiar y valorar.

A mis hijos, por compartir conmigo estos primeros años aportándome risas, amor, satisfacciones, ejemplo de esfuerzo y enseñarme lo fácil que puede ser la vida. No podéis ser dos personas más diferentes y compartir más cosas esenciales. Ah, y también por recordarme, a pesar de todos los pesares, lo bien que me lo paso en mi trabajo.

Pilar



ABREVIATURAS

COMT	Catecol-Orto-Metil-Transferasa	MDS	Movement Disorders Society
DATScan	Dopamin Transporter Scan	MECV-V	Método de Exploración Clínica Volumen-Viscosidad, V-VST en su acrónimo inglés
DO	Disfagia orofaríngea	NLSM	Nervio Laríngeo Superior Medial
EAT-10	Eating Assesment Tool	MNA	Mini Nutritional Assesment
ECP	Estimulación cerebral profunda	NST	Núcleo Subtalámico
EEl	Esfinter esofágico inferior	PDQ-8	Parkinson Disease Quality of life score abreviada
EES	Esfinter esofágico superior	PEG	UPDRS Unified Parkinson Disease Rating Scale
EEN	Estimulación Eléctrica Neuromuscular ó NMES Neuromuscular Electrical Stimulation	PET	Positron Emission Tomography
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica	REM	Rapid Eye Movement (fase del sueño de)
EP	Enfermedad de Parkinson	RMO	Respuesta Motora Orofaríngea
FED	Fibroendoscopia de la deglución, FEES en su acrónimo inglés	RNM	Resonancia Nuclear Magnética
GDD	Grupo Deglutorio Dorsal	SGA	Subjective Global Assesment
GDV	Grupo Deglutorio Ventral	SNC	Sistema Nervioso Central
GI	Gastrointestinal	SNC	Substancia Negra pars compacta
GPe	Globo Pálido externo	SNG	Sonda Nasogástrica
GPI	Globo Pálido interno	SNr	Substancia Negra pars reticulata
HyY	Hoehn y Yahr	SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
ICD-9	International Classification of Disease anterior a 2015	TAC	Tomografía axial computerizada
ICD-10	International Classification of Disease a partir de 2015	TOR-BSST	Toronto Swallow test
IMAO B	Inhibidores de la Monoaminoxidasa B	US	Ultrasonografía
IMC	Índice de Masa Corporal	Vim	Núcleo Ventral Intermedio lateral del tálamo
LD	Levodopa	VFS	Videofluoroscopia

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	7
ABREVIATURAS	11
INTRODUCCIÓN	17
A. ENFERMEDAD DE PARKINSON	19
1. Epidemiología	19
2. Clínica	19
3. Evolución clínica	21
4. Fisiopatología	21
5. Diagnóstico	24
6. Tratamiento	25
B. DISFAGIA	26
1. Epidemiología	26
2. Fisiología de la deglución	27
2.1. Aferencias sensitivas	27
2.2. Sistema Nervioso Central	29
2.3. Eferencias motores	29
2.4. Respuesta motora orofaríngea (RMO)	30
3. Fisiopatología de la disfagia orofaríngea	31
4. Diagnóstico de la disfagia orofaríngea	31
4.1. Historia clínica y exploración física	32
4.2. Cuestionarios clínicos de síntomas	33
4.3. Métodos de exploración clínica	33
4.4. Exploraciones complementarias	35
4.4.1. Videofluoroscopia	35
4.4.1.1. Signos videofluoroscópicos de la fase oral	35
4.4.1.2. Signos videofluoroscópicos de la fase faríngea	36
4.4.2. FEES	38
5. Complicaciones de la disfagia orofaríngea	38
5.1. Secundarias a alteraciones de la eficacia de la deglución	38
5.2. Secundarias a alteraciones de la Seguridad de la deglución	39
6. Tratamiento de la disfagia	40
6.1. Objetivos	40
6.2. Medidas higiénico-dietéticas	41
6.3. Medidas compensatorias	41
6.3.1. Adaptación de fluidos	41
6.3.2. Posturas y maniobras	41
6.3.3. Higiene oral y suplementación nutricional	42

6.4.	Neurorehabilitación	42
6.5.	Técnicas de estimulación	42
6.5.1.	Estimulación química	43
6.5.2.	Estimulación eléctrica	43
6.5.3.	Estimulación cortical	43
6.6.	Tratamiento con Toxina Botulínica	43
6.7.	Tratamiento quirúrgico	43
C.	DISFAGIA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON	44
1.	Epidemiología de la disfagia orofaríngea en la EP	45
2.	Relación con la progresión de la enfermedad	45
3.	Repercusiones	46
4.	Fenomenología	47
5.	Fisiopatología de la disfagia orofaríngea en la EP	48
5.1.	Alteraciones de los ganglios basales	48
5.2.	Alteraciones bulbares	48
5.3.	Alteraciones corticales	48
5.4.	Alteraciones musculares	48
5.5.	Alteraciones de los nervios motores y sensitivos	49
5.6.	Alteraciones respiratorias	49
5.7.	alteraciones cognitivas y atencionales	49
6.	Tratamiento de la disfagia orofaríngea en la EP	49
7.	Respuesta de la disfagia orofaríngea al tratamiento dopaminérgico	51
D.	VOZ, DISFAGIA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON	52
1.	Alteración de la voz y disfagia	52
2.	Alteración del habla y Enfermedad de Parkinson	54
3.	Efecto del tratamiento dopaminérgico sobre la voz y el habla en la EP	54
E.	ESCRITURA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON	55
1.	Fisiopatología de la disgrafía en la EP	58
2.	Estudio de la disgrafía en la EP	59
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS		61
PACIENTES Y MÉTODOS		65
1.	Pacientes	67
2.	Equipo de estudio	67
3.	Diseño experimental	67
4.	Criterios de inclusión	67
5.	Criterios de exclusión	68
6.	Equipo multidisciplinar de recogida de datos y sistemática de recogida	68
7.	Datos recogidos	68

7.1.	Datos sociodemográficos	68
7.2.	Antecedentes y tratamientos previos	68
7.3.	Datos referidos a la EP	69
7.4.	Datos referidos a la cognición	70
7.5.	Datos referidos al estado nutricional y fragilidad	71
8.	Exploraciones	71
8.1.	MECV-V	71
8.2.	Videofluoroscopia	73
8.3.	Registro de la voz	75
8.4.	Registro de la escritura	77
9.	Plan de análisis	79

RESULTADOS 81

1.	Demográficos y de escalas clínicas	83
1.1.	Flujo de inclusión de pacientes	83
1.2.	Datos epidemiológicos	83
1.3.	Comorbilidades y tratamientos	83
1.4.	Datos evolutivos y escalas clínicas de la EP	84
1.5.	Tratamiento de la EP	86
1.6.	Escalas clínicas de estado nutricional y fragilidad	87
2.	Análisis clínicos y videofluoroscópico de la deglución (OFF y ON tratamiento)	87
2.1.	Signos clínicos de Disfagia orofaríngea	87
2.1.1.	Signos clínicos de alteración de la eficacia de la deglución valoradas por el MECV-V	88
2.1.2.	Signos clínicos de alteración de la seguridad de la deglución valorados por el MECV-V	89
2.2.	Signos videofluoroscópicos de Disfagia orofaríngea	89
2.2.1.	Alteraciones de la eficacia de la deglución valoradas por VFS	89
2.2.2.	Alteraciones de la seguridad de la deglución valoradas por VFS	90
2.2.3.	Penetration-Aspiration Scale Score (PASS)	92
2.3.	Fisiología de la Respuesta Motora Orofaringea (RMO)	93
2.3.1.	Tiempo de respuesta deglutoria	93
2.3.2.	Cinemática del bolo	93
2.4.	Relación de factores epidemiológicos y evolutivos con la disfagia	94
3.	Análisis de la voz OFF y ON tratamiento	96
3.1.	Efecto de la enfermedad de Parkinson en la voz (vs normal)	96
3.2.	Efecto de la Dopamina en la voz	98
3.3.	Efecto de la deglución en la voz (OFFt y ONt)	99
3.4.	Relación de la voz con disfagia, seguridad y eficacia de la deglución	99
4.	ANÁLISIS DE LA ESCRITURA (OFF Y ON TRATAMIENTO) Valoración de respuesta a tratamiento dopaminérgico	103
4.1.	Análisis de la respuesta de la escritura al tratamiento dopaminérgico con la tarea 1	103
4.2.	Análisis de la respuesta de la escritura al tratamiento dopaminérgico con la tarea 2	104

DISCUSIÓN	109
1. Características clínicas de los pacientes	111
1.1. Datos epidemiológicos y características clínicas	111
1.2. Características clínicas de la situación nutricional y fragilidad	113
1.3. Complicaciones de la disfagia	114
2. Disfagia	114
2.1. Flujo de inclusión de pacientes	114
2.2. Alteraciones de la deglución detectadas por métodos clínicos (MECV-V)	114
2.2.1. Alteraciones de la eficacia de la deglución detectadas por MECV-V	114
2.2.2. Alteraciones de la seguridad de la deglución detectadas por MECV-V	115
2.2.3. Respuesta al tratamiento dopaminérgico	116
2.3. Alteraciones de la deglución detectadas por Videofluoroscopia	116
2.3.1. Alteraciones de la eficacia de la deglución detectadas por VFS	116
2.3.2. Alteraciones de la seguridad de la deglución detectadas por VFS	117
2.3.3. PASS	118
2.3.4. Respuesta Motora Orofaringea	118
2.3.5. Respuesta al tratamiento dopaminérgico	119
2.4. Implicaciones terapéuticas	122
2.4.1. Adaptaciones dietéticas y efecto de los espesantes	122
2.4.2. Tratamientos rehabilitadores	123
2.4.3. Tratamientos de estimulación cortical o periférica	123
3. Alteraciones de la voz	123
3.1. Alteraciones de la voz en los pacientes con EP	124
3.2. Respuesta de las alteraciones de la voz al tratamiento dopaminérgico	124
3.3. Respuesta de la voz a la deglución	125
4. Alteraciones de la escritura	125
4.1. Respuesta al tratamiento dopaminérgico.	126
5. Limitaciones de nuestro estudio	127
6. Perspectivas de futuro	127
CONCLUSIONES	129
ANEXOS	133
BIBLIOGRAFÍA	179



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

A. ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, con una incidencia entre 13,4 y 20,5 por 100.000 habitantes y año y una prevalencia entre 100 y 1.000 casos por cada 100.000 habitantes (1). La edad más frecuente de inicio de la clínica se sitúa en la sexta década de la vida y la mayor parte de los pacientes se diagnostican entre los 50 y los 80 años. Se considera una enfermedad esporádica aunque en casi un 10% de los casos pueden identificarse mutaciones consideradas causales ligadas a genes que codifican proteínas como la alfa-sinucleína, la parkina o la dardarina (2), relacionándose las dos primeras con frecuencia a inicios más precoces de la clínica. A pesar de que los estudios epidemiológicos sugieren la existencia de factores ambientales que aumentan el riesgo de presentar EP (3), no se dispone de evidencia sobre su relación causal en muchos de ellos. La mayoría de casos de EP se consideran en la actualidad resultado probable de una combinación de factores genéticos predisponentes y de factores ambientales, en su mayor parte todavía desconocidos, relacionados con el stress oxidativo.

2. CLÍNICA

Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural, siendo los tres primeros, signos motores de la enfermedad en sus fases iniciales. El temblor característico de la enfermedad se presenta durante el reposo, a una frecuencia entre 4 y 6 Hz. Aunque es posible que los pacientes presenten otros tipos de temblor, incluso previos al de reposo, como temblor postural, sólo el de reposo se incluye en los criterios diagnósticos. Pero si algún rasgo clínico define los parkinsonismos es la bradicinesia, definida como la dificultad para iniciar y mantener un movimiento voluntario y que determina muchos signos y síntomas típicos de la enfermedad, como algunas de las alteraciones de la deglución, la voz y la escritura descritas en la EP. La rigidez se define como la resistencia al estiramiento pasivo cuya intensidad es independiente de la velocidad del estiramiento.

En los últimos años se ha desarrollado un interés creciente por los síntomas no motores de la enfermedad, que pueden precederla incluso en años como el trastorno de la conducta del sueño REM (Rapid eye movements) o el estreñimiento, o desarrollarse a lo largo de su evolución, condicionando, incluso más que los síntomas motores, la calidad de vida de los pacientes (dolor, disautonomía, deterioro cognitivo, depresión, alteraciones del sueño, disfagia) (Tabla 1).

Tabla 1: Frecuencia de síntomas no motores en pacientes con EP inicial (H y Y I-III) vs controles. De Khoo, T. K. et al (4).

	PD	Control	p Value
Total no. (%) of NMS	8.4 (4.3)	2.8 (2.6)	<0.001 ^b
Gastrointestinal tract, n (%)			
Sialorrhea	89 (56.0)	6 (6.1)	<0.001 ^b
Dysphagia	32 (20.1)	3 (3.0)	<0.001 ^b
Nausea	15 (9.4)	4 (4.0)	0.142
Constipation	67 (42.1)	7 (7.1)	<0.001 ^b
Bowel incontinence	9 (5.7)	5 (5.1)	1.000
Incomplete bowel emptying	51 (32.1)	12 (12.1)	<0.001 ^b
Hyposmia	71 (44.7)	10 (10.1)	<0.001 ^b
Weight change (unexplained)	36 (22.6)	19 (19.2)	0.536
Urinary tract, n (%)			
Urinary urgency	74 (46.5)	19 (19.2)	<0.001 ^b
Nocturia	42 (26.4)	17 (17.2)	0.095
Sexual function, n (%)			
Sexual dysfunction	33 (20.8)	10 (10.1)	0.026
Impaired libido	28 (17.6)	7 (7.1)	0.016
Cardiovascular, n (%)			
Orthostatic symptoms	53 (33.3)	11 (11.1)	<0.001 ^b
Falls	37 (23.3)	4 (4.0)	<0.001 ^b
Lower limb swelling	29 (18.2)	11 (11.2)	0.157
Neuropsychiatric and cognitive, n (%)			
Forgetfulness/memory	88 (55.3)	41 (41.4)	0.040
Impaired concentration	47 (29.6)	2 (2.0)	<0.001 ^b
Anxiety	68 (42.8)	10 (10.1)	<0.001 ^b
Low mood	59 (37.1)	10 (10.1)	<0.001 ^b
Loss of interest/apathy	44 (27.7)	3 (3.0)	<0.001 ^b
Delusions	1 (1.0)	0 (0.0)	1.000
Visual hallucinations	35 (22.0)	0 (0.0)	<0.001 ^b
Sleep, n (%)			
Daytime somnolence	59 (37.1)	18 (18.2)	0.001 ^b
Insomnia	28 (17.6)	13 (13.1)	0.385
Dream re-enactment	55 (34.6)	8 (8.1)	<0.001 ^b
Vivid dream imagery	48 (30.2)	5 (5.1)	<0.001 ^b
Restless legs	44 (27.7)	11 (11.1)	0.002 ^b
Pain (unexplained), n (%)	60 (37.7)	3 (3.0)	<0.001 ^b
Miscellaneous, n (%)			
Diplopia	16 (10.1)	3 (3.0)	0.048
Hyperhidrosis	16 (10.1)	6 (6.1)	0.360

Los síntomas no motores no sólo suponen un desafío terapéutico, ya que en su mayor parte no responden claramente a los tratamientos dopaminérgicos utilizados en la enfermedad y tampoco disponen, en general, de tratamientos específicos exitosos a pesar de la severa repercusión en los pacientes que los sufren, sino también la evidencia clínica de que la EP es una entidad en la que se implican múltiples sistemas, no únicamente el dopaminérgico, como el serotoninérgico, noradrenérgico, colinérgico y probablemente otros (5).

3. EVOLUCIÓN CLÍNICA

La evolución de la EP se ha relacionado con diferentes factores como la edad de inicio o la clínica predominante al diagnóstico, considerándose de peor pronóstico las formas rígido-acinéticas. La frecuencia de presentación de algunos síntomas no-motores se ha asociado también con estas formas clínicas, relacionándose, por ejemplo, una mayor incidencia de demencia en los pacientes con formas rígido-acinéticas.

La progresión clínica de la enfermedad se ha estratificado en base a los estadios de Hoehn y Yahr (6), en la que el estadio I implica clínica leve unilateral, la II afectación bilateral, la III alteración bilateral con cierta inestabilidad postural, la IV incapacidad funcional grave, capaz de caminar o mantenerse de pie, progresando hasta la V, en que el paciente, completamente invalidado, está imposibilitado para la deambulación y permanece en una silla o encamado si no recibe ayuda. Posteriormente se añadieron los estadios 1,5 (clínica unilateral con afectación axial) y 2,5 (alteración de la marcha sin alteración del equilibrio). En el Anexo 1 se incluye una pormenorizada descripción de esta clasificación.

Respecto a la progresión funcional, es de utilización generalizada la escala de Schwabb-England, que estratifica en forma de tanto por ciento el grado de repercusión de la enfermedad en la autonomía del paciente. Anexo 2

Para la valoración clínica y seguimiento evolutivo se utiliza de forma habitual la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), escala dividida en cuatro partes en que la parte I valora experiencias no motoras de la vida diaria como el estado de ánimo o cognición, la II actividades motoras de la vida diaria, incluyendo la presencia e intensidad de la disfagia, la III los aspectos motores y la IV las complicaciones motoras, fluctuaciones y discinesias. La Movement Disorders Society (MDS) revisó en 2008 la versión inicial de Fahn, conservando las fortalezas de la versión inicial y completando aspectos no recogidos o ambiguos, utilizándose desde entonces la versión actualizada (7).

La progresión de la enfermedad junto con la utilización de fármacos dopaminérgicos condiciona la aparición de fluctuaciones en la situación motora del paciente, pudiendo ser simples como en el caso del wearing-off, en que el paciente va perdiendo efecto del tratamiento un tiempo antes del inicio del efecto de la siguiente dosis con reaparición o empeoramiento de la clínica parkinsoniana, o complejas, presentándose sin relación previsible con el momento del tratamiento. Las fluctuaciones se describieron inicialmente en relación a las manifestaciones motoras, pero es bien conocido que pueden asociarse también a dolor, fluctuaciones afectivas, ansiedad y otros síntomas no motores. Algunos síntomas como la disfagia no parecen asociarse claramente a las fluctuaciones motoras (8).

4. FISIOPATOLOGÍA

La clínica motora de la EP se considera secundaria a la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra, con la consiguiente denervación dopaminérgica del estriado.

El sustrato neuropatológico consiste en la acumulación de inclusiones neuronales de alfa-sinucleína, de las que no ha podido establecerse el papel causal, los cuerpos y neuritas de Lewy, y la pérdida neuronal. Esta pérdida neuronal es más marcada en la pars compacta de la sustancia negra, pero afecta múltiples áreas cerebrales (9).

Braak y su equipo propusieron una secuencia topográfica del depósito intracerebral de cuerpos y neuritas de Lewy en la EP (figura 1). En el estadio I se encuentran en estructuras extranigricas como el sistema nervioso autónomo, el bulbo olfatorio o el núcleo motor dorsal del vago. En el estadio II, el depósito progresa a los centros sensitivos del tronco y no es hasta el estadio III cuando los depósitos de alfa-sinucleína afectan a la sustancia negra, precisando de años la aparición de clínica motora. En las fases IV, V y VI, la sinucleinopatía alcanza el neocórtex. (10) Esta progresión topográfica resulta atractiva a pesar de sus limitaciones (Basada en autopsias y no reproducible en todos los pacientes) (11) ya que puede relacionarse con la aparición clínica de síntomas no motores previa a la clínica motora como la hiposmia, la disfunción autonómica o las alteraciones del sueño o relacionar el inicio y progresión de la clínica motora con alteraciones afectivas y cognitivas.

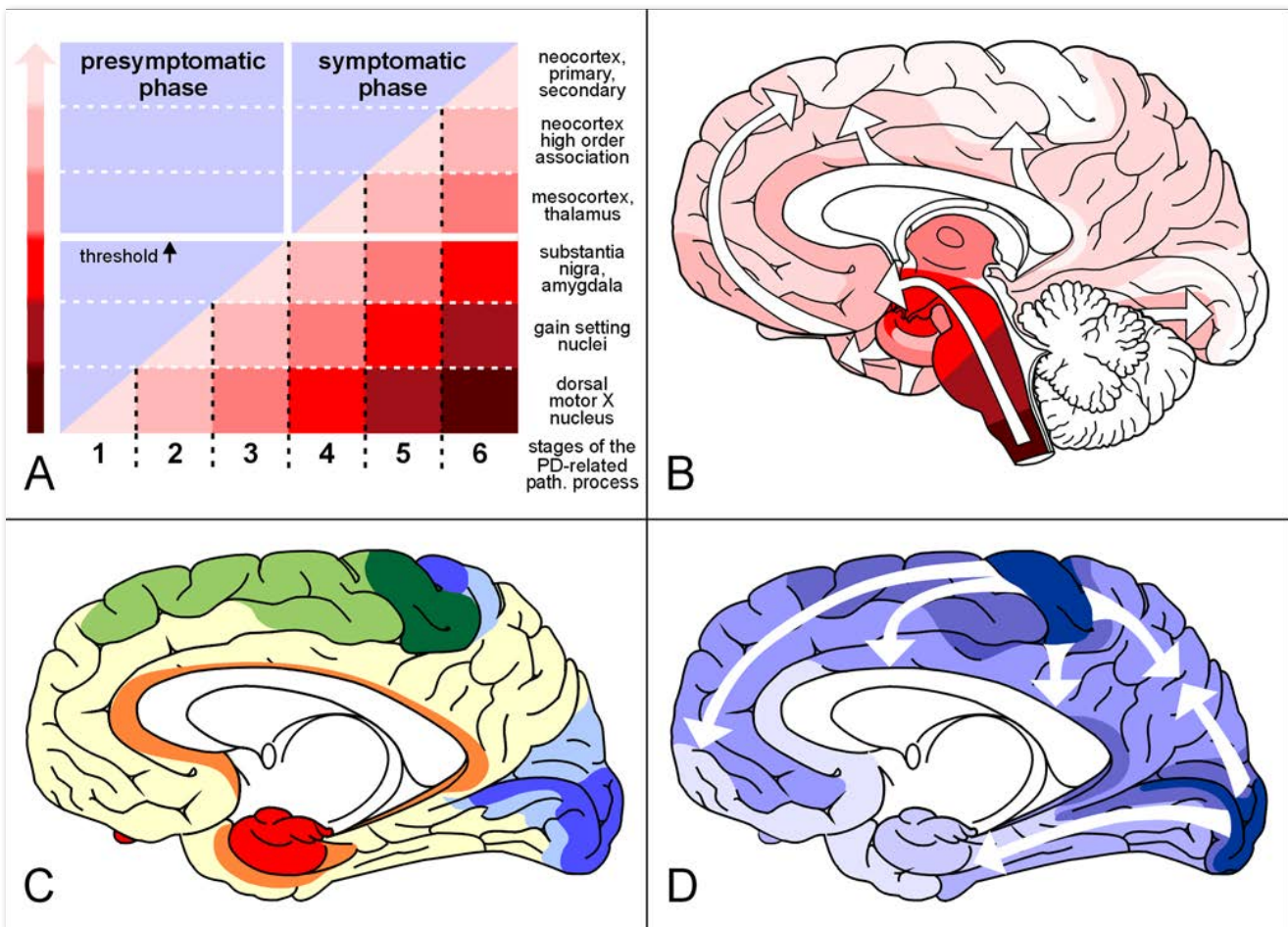


Fig 1. Secuencia topográfica del depósito de cuerpos y neuritas de Lewy en la EP. A: la fase presintomática se inicia con el depósito de alfa-sinucleína en el cerebro de los pacientes. Cuando el depósito supera el umbral representado por la flecha negra, se inicia la fase sintomática. La intensidad del color de las áreas bajo la diagonal indica la severidad de la patología, representada por los tonos más oscuros de la flecha de la izquierda. B: Curso ascendente del depósito de alfa-sinucleína, representado por la flecha blanca. La severidad de la patología se representa igual que en la figura A. C: representación del córtex cerebral: en rojo el bulbo olfatorio, córtex entorrinal e hipocampo, en azul oscuro la corteza visual, en azul claro las áreas primarias de asociación sensitiva y en naranja las áreas secundarias de asociación sensitiva. D: Esquema de la mielinización cortical, que se inicia y es de mayor densidad en las áreas motoras y sensitivas primarias, siendo más tardía y de menor densidad en las áreas más distales (curso de las flechas blancas). En sentido inverso progresa la destrucción de las áreas del neocórtex en las fases evolucionadas (De Braak et al (11).

El depósito de alfasinucleína se extiende también al sistema nervioso periférico, confirmando que la EP es un proceso multiorgánico, no exclusivo del Sistema nervioso central (SNC).

La denervación dopaminérgica del estriado, secundaria a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la Sustancia Negra, genera una modificación de los circuitos córtico-subcorticales contemplados en el modelo clásico de funcionamiento de los ganglios basales y su alteración en la EP explica, aunque parcialmente, las manifestaciones motoras (Figura 2).

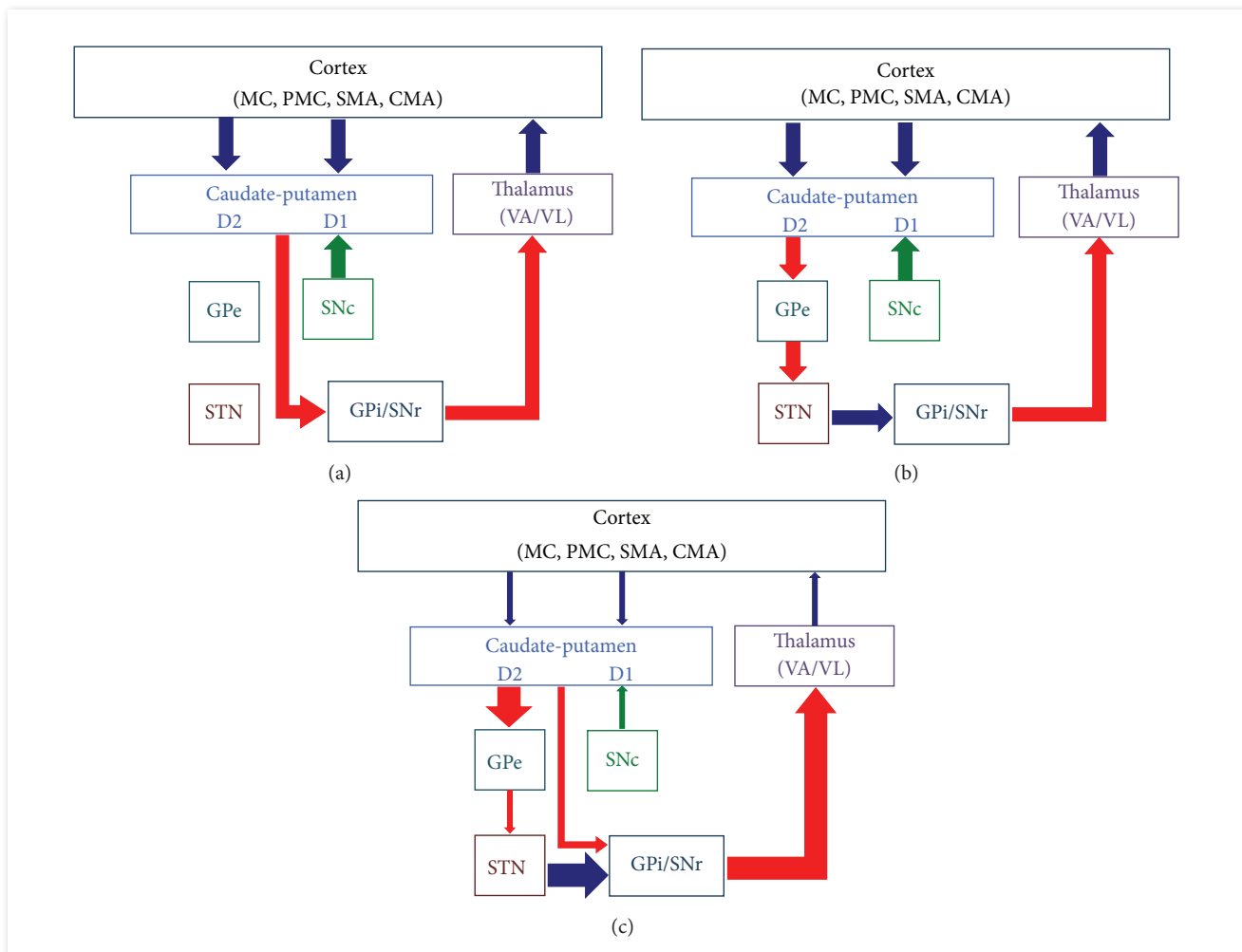


Fig. 2. Modelo funcional de los ganglios basales (a) Vía directa, (b) vía indirecta, (c) EP. Las flechas azules representan la vía excitatoria glutamatérgica, las rojas las inhibitorias GABAérgicas y la verde la vía dopaminérgica. De Obeso et al (12).

El modelo propone que la dopamina modula los efectos glutamatérgicos sobre los inputs tálamo-corticales por un mecanismo dual: excitando las neuronas con receptores D1 de la vía directa e inhibiendo las neuronas con receptores D2 de la vía indirecta. Sin embargo, este modelo no explica adecuadamente algunas características motoras de la EP como puede ser la alteración de los movimientos automáticos, tanto simples (parpadeo, braceo) como complejos, por ejemplo los que acompañan a la marcha. Tampoco explica la alteración de los movimientos simultáneos o secuenciales o la alteración variable del grado adecuado de contracción muscular en movimientos voluntarios ni el efecto dual que los estímulos externos pueden tener sobre el desarrollo de movimientos voluntarios, mejorándolos o empeorándolos (12).

Las discinesias, movimientos involuntarios desencadenados por el efecto de los tratamientos dopaminérgicos en cerebros con denervación dopaminérgica, pueden explicarse según el modelo de los ganglios basales (Fig 2) por el establecimiento progresivo de una excesiva inhibición de las proyecciones putaminales al globo pálido externo (GPe) con la consiguiente desinhibición del GPe, sobreinhibición del Núcleo subtalámico (NST), reducción de la actividad excitatoria del NST e hipoactividad de las eferencias del GPi y SNr. Se ha propuesto que la reducción de las eferencias de los ganglios basales, reducen a su vez sus efectos inhibitorios en las neuronas tálamo-corticales lo que se acompaña de excesiva actividad de las áreas motoras corticales y aparición de discinesias en presencia de estimulación dopaminérgica (12).

5. DIAGNÓSTICO

5.1. Criterios clínicos

Los Criterios Diagnósticos de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (13) (Tabla 2) son eminentemente clínicos. Se basan en la presencia de bradicinesia y al menos otro entre la rigidez, el temblor de reposo a 4-6 hz o la inestabilidad postural sin otra causa posible. Se consideran criterios de exclusión la clínica estrictamente unilateral tras tres años de evolución, la ausencia de respuesta a dosis altas de L-Dopa, la remisión sostenida, el antecedente de ictus repetidos o la progresión escalonada, el antecedente de traumatismo craneoencefálico repetido, el tratamiento con neurolépticos o el inicio precoz de trastorno autonómico severo, signos cerebelosos o piramidales, entre otros. La sospecha de parkinsonismo familiar ya no se utiliza como criterio de exclusión. Bien al contrario, la demostración en esos casos de una mutación patógena permite la confirmación diagnóstica sin recurrir a la neuropatología. También se incluyen factores evolutivos de la enfermedad que permiten reforzar la sospecha diagnóstica, si bien sólo el estudio anatomopatológico permite la confirmación diagnóstica en los casos no genéticos.

5.2. Exploraciones complementarias

A pesar de que el diagnóstico se base en los criterios clínicos, es práctica habitual la realización de una prueba de neuroimagen (TAC o RNM, preferiblemente la segunda por su mayor resolución) que descarte otras causas posibles de los síntomas, como podrían ser lesiones vasculares tanto isquémicas como malformaciones arteriovenosas o lesiones tumorales que afecten al mesencéfalo o los ganglios basales. Otras exploraciones complementarias específicas ante la sospecha de una EP son:

5.2.1. DATScan.

La última modificación de los criterios diagnósticos promovida por la Movement Disorders Society (MDS) incluye como criterio de exclusión absoluto la normalidad de una tomografía por emisión de fotón único (SPECT) con Ioflupano marcado con I^{123} , un análogo de la dopamina que se une a los transportadores de dopamina presinápticos, interpretándose su reducción como un marcador de neurodegeneración dopaminérgica presináptica.

Si bien permite diferenciar la EP del temblor esencial en la mayoría de los casos, no permite diferenciarlo de otros parkinsonismos como la atrofia multisistémica ni se considera indispensable para el diagnóstico (14).

Tabla 2: Criterios diagnósticos de la EP del UK Parkinson's Disease Society Brain Bank. De las Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología.

<p>Diagnóstico de parkinsonismo</p> <p>Bradicinesia</p> <p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rigidez muscular Temblor de reposo a 4-6 Hz Inestabilidad postural no debida a alteración visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva
<p>Criterios de exclusión para la enfermedad de Parkinson</p> <ul style="list-style-type: none"> Historia de ictus repetidos con progresión escalonada Historia de traumatismo craneal repetido Historia de encefalitis o crisis oclógiras Tratamiento neuroléptico o con depleción de monoaminas Más de un familiar afectado Remisión sostenida Manifestaciones estrictamente unilaterales después de tres años Parálisis supranuclear de la mirada Signos cerebelosos Alteración autonómica precoz y grave Demencia grave precoz Signo de Babinski Tumor cerebral o hidrocefalia Respuesta negativa a dosis altas de levodopa (excluida la malabsorción) Exposición a MPTP u otra neurotoxina
<p>Criterios adicionales de apoyo (se requieren tres para el diagnóstico definitivo de EP)</p> <ul style="list-style-type: none"> Inicio unilateral Temblor de reposo Afectación progresiva Asimetría persistente Respuesta excelente a la levodopa (70-100%) Corea grave inducida por la levodopa Respuesta a la levodopa durante al menos cinco años Curso clínico de diez años o más

5.2.2. Ecografía de la sustancia negra: La ecografía transcraneal en modo B, en manos entrenadas, permite valorar la hiperecogenicidad de la sustancia blanca detectada en pacientes con EP, probablemente en relación a depósito férrico en las áreas de neurodegeneración (15). Diversos estudios establecen la hiperecogenicidad entre el 80 y el 100% de los pacientes (16).

5.2.3. Gammagrafía cardiaca con ¹²³I-IMBG: La gammagrafía cardiaca con este análogo de la nora-drenalina permite la valoración de la inervación simpática posganglionar cardiaca, afectada en fases precoces de la EP (17). Los nuevos criterios diagnósticos de la MDS incluyen la técnica como criterio de refuerzo, que además mejora el diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos (14).

6. TRATAMIENTO

6.1. Farmacológico

El tratamiento farmacológico específico de la EP disponible en la actualidad pretende, prioritariamente, la reposición del déficit dopaminérgico conocido en la enfermedad. A finales de los 60 se inició el tratamiento oral con levodopa (LD), posteriormente asociada a inhibidores de la dopadecarboxilasa, principal vía de degradación de la dopamina (carbidopa o benserazida).

Los agonistas dopaminérgicos, aun siendo su estímulo menos potente que el de la LD, aportan la ausencia de interacción con los alimentos, mayor vida media, diversidad de vías de administración, incluyendo la transdérmica en casos de disfagia, y su uso en pacientes iniciales se ha asociado a un retraso en la aparición de complicaciones de la terapia crónica con LD.

De uso más reciente son los inhibidores de la catecol-orto-metiltransferasa (COMT), la segunda vía más importante de degradación de la dopamina, cuyo objetivo es el aumento de la biodisponibilidad de Dopamina a partir de la LD oral, o los inhibidores de la Monoaminoxidasa B (IMAO B), cuyo efecto sintomático se atribuye a la reducción de la degradación de la dopamina por la monoaminoxidasa.

6.2. Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico en la actualidad se basa, en la mayor parte de los casos, en la utilización de estimuladores cerebrales (Estimulación cerebral profunda, ECP) con la intención de inhibir la activación excesiva ya discutida previamente y presente en el estriado y núcleo subtalámico (NST). Si inicialmente la estimulación palidal permitió controlar las discinesias, la demostración en primates parkinsonizados del efecto antiparkinsoniano de la estimulación del núcleo subtalámico permitió la mejoría clínica e incluso la reducción del tratamiento farmacológico en los pacientes tratados. Las técnicas que, con el mismo objetivo que la estimulación, se basan en lesiones del Núcleo ventral intermedio lateral del tálamo (Vim) en el caso del temblor o del pálido para el control de discinesias, se restringen en la actualidad a pacientes que no pueden desplazarse para el control que los estimuladores requieren o por condicionantes económicos.

6.3. Otros tratamientos

En la actualidad muchos pacientes siguen programas de rehabilitación específica, Tai-chi (18), logopedia para la mejoría de las alteraciones del habla y la disfagia o terapia psicológica bien para las manifestaciones afectivas de la enfermedad o para mejorar la adaptación al diagnóstico o limitaciones asociadas.

B. DISFAGIA

La disfagia es un síntoma que se define como la dificultad para formar y propulsar el bolo alimentario desde la boca hasta el estómago (19).

Clasificada entre las patologías del sistema digestivo en la Clasificación Internacional de Enfermedades propuesta por la Organización Mundial de la Salud, en la versión vigente hasta 2015 (ICD-9) se clasificaba topográficamente en Disfagia, fase oral (787.21); Disfagia, fase orofaríngea (787.22); Disfagia, fase faríngea (787.23); Disfagia, fase faringoesofágica (787.24) y otras disfagias (787.29). Estos códigos diagnósticos pueden completarse con sufijos en función de la enfermedad causal, correspondiendo a la EP el G20 En la versión más reciente, desde 2015 (ICD-10), le corresponde a la disfagia el código R13 y a la disfagia neurógena el sufijo -19 (R13-19) (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en>. www.who.int 2015).

En la práctica habitual se clasifica, según la fase alterada de la deglución, en disfagia orofaríngea (DO) y esofágica. Aunque los pacientes con EP pueden presentar tanto disfagia orofaríngea como esofágica, es la primera la que nos interesará prioritariamente en esta tesis en su relación con la EP.

1. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la DO es muy elevada en pacientes con enfermedades neurológicas, afectando entre el 38 y el 78 % de los pacientes tras un ictus, el 80% de los pacientes con Alzheimer, el 60% en las fases iniciales y el 100% de las fases avanzadas de ELA o el 44% de los pacientes con esclerosis múltiple (Tabla 3).

Tabla 3: Prevalencia de la DO en pacientes ancianos y con patología neurológica. De Rofes L (20).

	Población diana	Método de evaluación	Prevalencia de DO	Referencias
Ancianos	Independientes de la comunidad	Cribado (cuestionarios)	11.4%- 33.7%	Holland 2011 [31] Roy 2007 [32] Bloem 1990 [33] Kawashima 2004 [34] Yang 2013 [35]
		Exploración clínica (MECV-V)	23%	Serra-Prat 2011 [36]
	Hospitalizados- UGA	No especificado/ test del agua/ MECV-V	29.4% -47%	Lee 1999 [37] Cabré 2014 [38]
	Hospitalizados- UGA con neumonía	Test del agua	55%	Cabré 2010 [39]
	Institucionalizados, residentes	Cribado (cuestionarios)	40%	Nogueira 2013 [40]
		Test del agua	38%	
		Cribado + exploración clínica	51%	Lin 2002 [41]
Ictus	Fase aguda	Cribado	37 -45%	Martino 2005 [42]
		Exploración clínica	51 -55%	
		Métodos instrumentales	64% -78%	
	Fase crónica	Exploración clínica	25% -45%	
		Métodos instrumentales	40 -81%	
Neurodegenerativas	Enfermedad de Parkinson	Sintomatología reportada por los pacientes	35%	Kalf 2012 [43]
		Exploración objetiva	82%	
	Demencia	Sintomatología reportada por los cuidadores	19% -30%	Langmore 2007 [44] Ikeda 2002 [45]
		Métodos instrumentales (VFS y FEES)	57% - 84%	Suh 2009 [46] Langmore 2007 [44] Horner 1994 [47]

2. FISIOLÓGÍA DE LA DEGLUCIÓN

2.1. AFERENCIAS SENSITIVAS

Las características fisicoquímicas del bolus, percibidas como sabor, presión, temperatura, nocicepción o estímulo somático en general, son transportadas por las ramas linguales del V, VII y IX pares craneales, las ramas faríngeas del IX y X y las ramas laríngeas del X, hasta el centro deglutorio en el tronco, donde se integra la respuesta con aferencias corticales. Figura 3 (21).

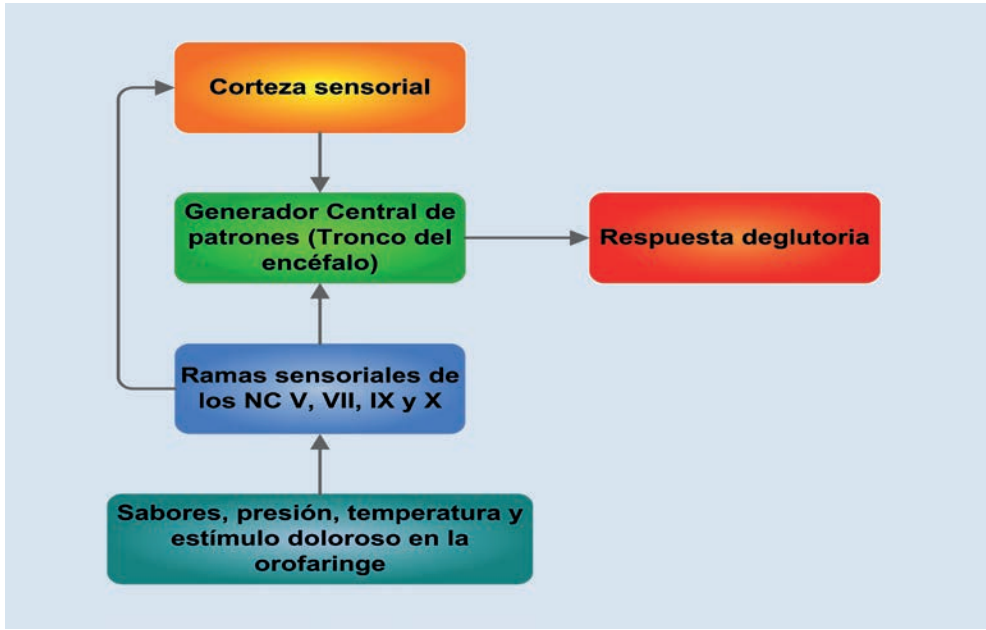


Figura 3: Vías sensitivas e integración de la respuesta deglutoria a nivel del centro deglutorio del tronco cerebral. De Álvarez-Berdugo et al (22).

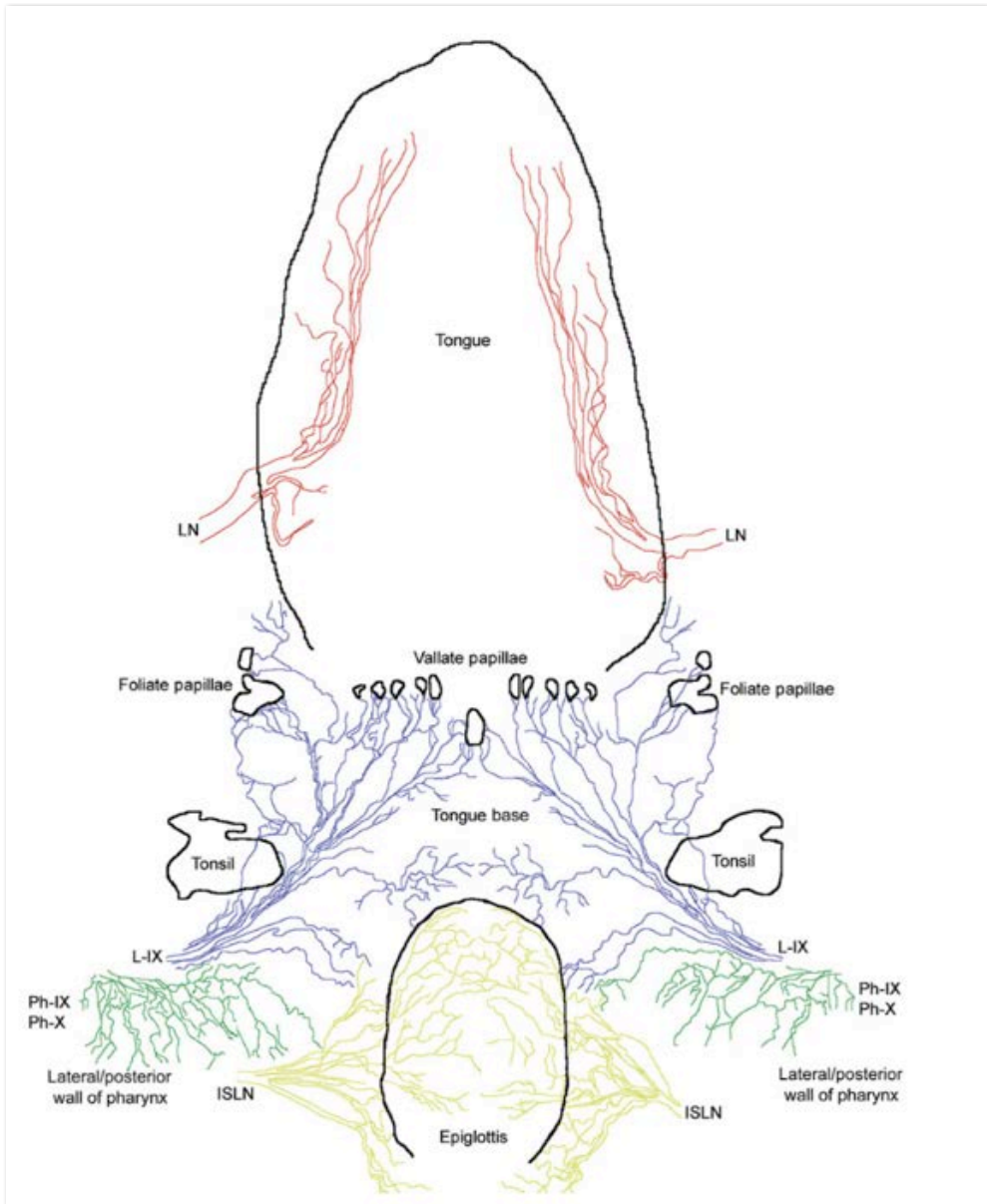


Figura 4: Representación esquemática de la innervación sensitiva orofaríngea por ramas de los pares craneales V, VII, IX y X. De Álvarez-Berdugo et al (22).

Las ramas faríngeas del glossofaríngeo y el Nervio laríngeo superior medial (NLSM) son las aferencias sensitivas con mayor implicación en la respuesta deglutoria (figura 4), habiéndose demostrado la abolición de la respuesta deglutoria tras la lesión quirúrgica de las ramas faríngeas del IX par craneal. También se ha demostrado una respuesta deglutoria más efectiva por estímulo del arco palatofaríngeo y la pared faríngea posterior, principalmente inervadas por ellas (23).

La lesión quirúrgica del NLMS se ha relacionado con una mayor dificultad para evocar respuesta deglutoria, aunque los estudios con estimulación eléctrica apoyan que ambos nervios deben estimularse para permitir una respuesta adecuada, sugiriendo que la percepción coordinada de ambos estímulos facilita la respuesta (22).

2.2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El centro deglutorio bulbar está formado por dos grupos de interneuronas: el Grupo deglutorio dorsal (GDD) y el Grupo deglutorio ventral (GDV). El modelo aceptado como probable considera que el GDD integra las aferencias periféricas y corticales generando el patrón deglutorio cuando el estímulo alcanza el dintel suficiente. Sus neuronas activan las del GDV, que distribuyen la respuesta a los diferentes centros motores (24).

Diversas áreas corticales (Figura 5) participan en el inicio voluntario y la regulación de la deglución. Se conoce la activación del córtex sensitivo y motor caudolateral, el córtex premotor orbitofrontal, el córtex tèmpero-polar y la ínsula (25).

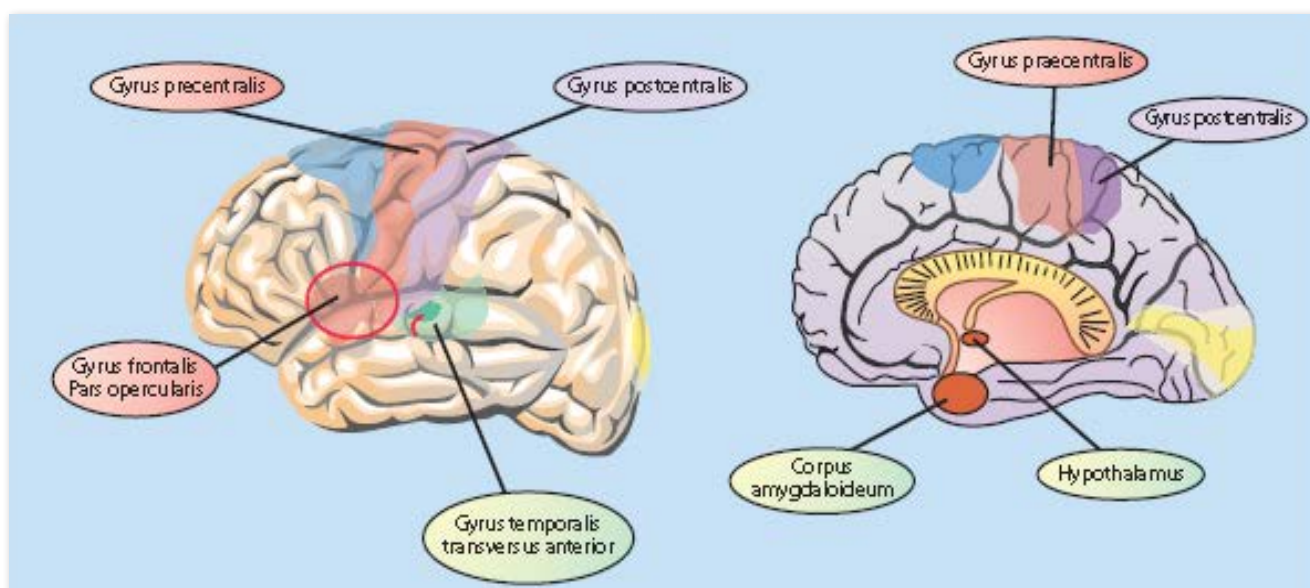


Figura 5: Áreas corticales y subcorticales implicadas en la deglución en humanos. De Ickenstein (26).

Durante la deglución se activan estructuras subcorticales como los ganglios basales, el tálamo, la amígdala y el cerebelo, pero se desconoce en la actualidad su papel.

2.3. EFERENCIA MOTORA

Intervienen en la fase oral, incluyendo la masticación, músculos inervados por el nervio facial (VII), masticatorios (V) y de la lengua (XII). De los mismos pares craneales dependen los músculos suprahioides, implicados en la fase faríngea. Los músculos infrahioides están inervados por el asa cervical del X par y los músculos del paladar, laríngeo y faríngeo son dependientes del plexo faríngeo del vago (X)

2.4. RESPUESTA MOTORA OROFARÍNGEA (RMO)

La RMO producida por la activación del Centro de la Deglución (Central Pattern Generator) es una respuesta estereotipada, pero no puede considerarse un reflejo ya que se modula por las características del bolo y otras aferencias, favoreciendo el cambio de la configuración respiratoria faríngea que permite el paso de aire de nasofaringe, orofaringe y laringe al árbol tráqueobronquial, a la configuración digestiva que permite el paso del bolo de la boca, orofaringe y laringofaringe al esófago, y su reversión (Figura 6).

El paso de una configuración a la otra se produce por la coordinación entre la apertura del sello glosopalatino, con la entrada del bolo en la orofaringe, la elevación del paladar blando y la aproximación medial de la pared posterior faríngea que forman el sello velo-faríngeo para evitar la regurgitación nasal y los procesos subsiguientes de protección de la vía respiratoria. La adducción de cuerdas vocales y aritenoides sellan la vía respiratoria y los músculos aritenoides desencadenan la retroflexión de la epiglotis por contracción de los ariepiglóticos y la presión pasiva de la base de la lengua. Como consecuencia, se acaba de cerrar el vestíbulo laríngeo y se desvía el bolo de la entrada de la laringe. Los músculos suprahioides y los longitudinales de la laringe desplazan la laringe superior y anteriormente, situándola bajo la base de la lengua. Este movimiento permite el acortamiento y ensanchamiento del espacio hipofaríngeo y la apertura del EES que se eleva 2-2,5 cm, facilitando el paso del bolo al esófago.

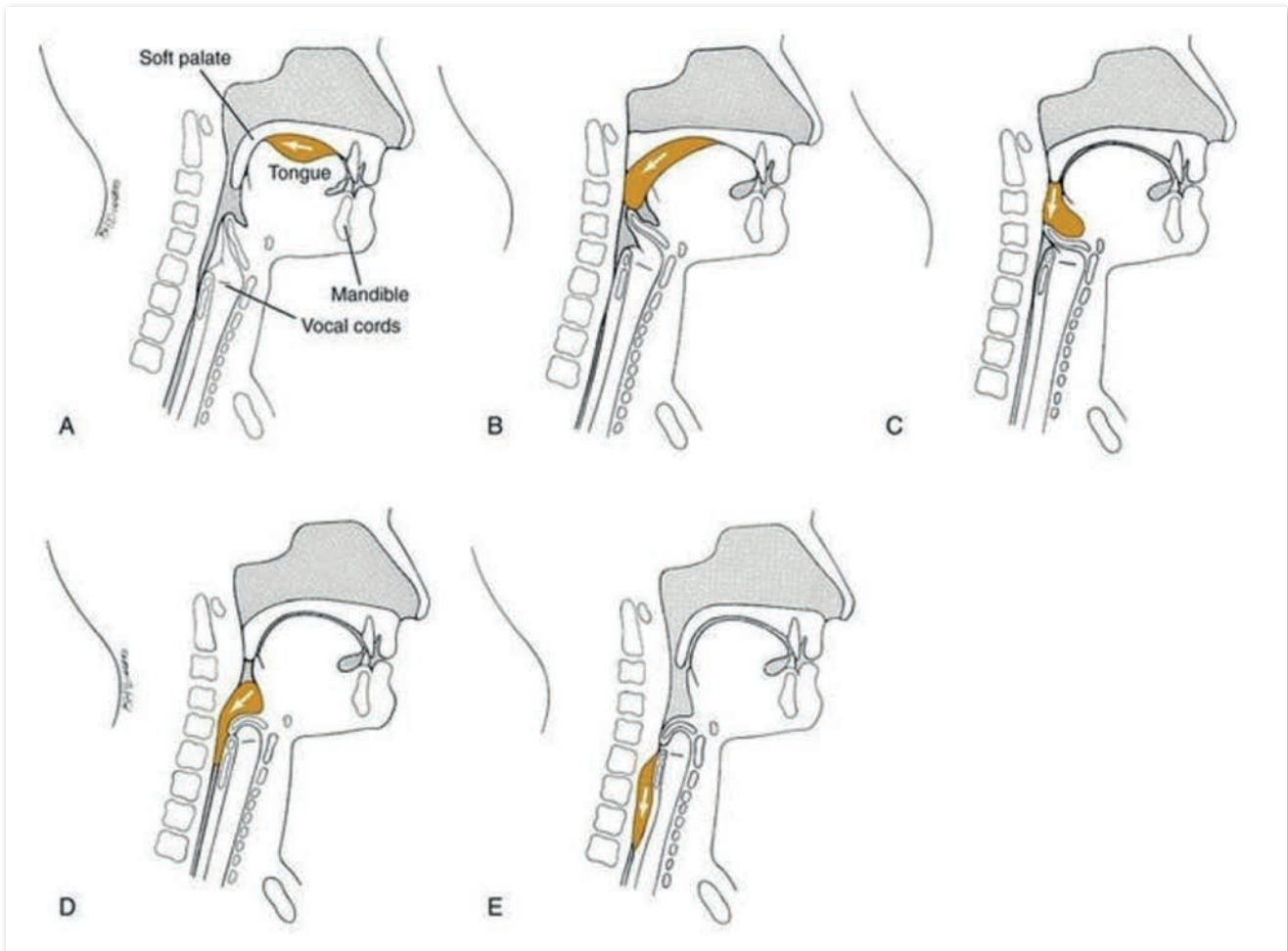


Figura 6: Vista lateral de la cabeza y el cuello durante las fases oral y faríngea de la deglución. De Logemann et al (27) .

Los centros deglutorio y respiratorio se localizan en proximidad en el bulbo y ambos se conectan con el córtex sensitivo primario que los regula. El primero inhibe al segundo. El patrón más prevalente en sujetos sanos es la deglución durante la fase de espiración (19). La alteración de este patrón y la observación de deglución durante la fase de inspiración es frecuente en pacientes con disfagia y enfermedades crónicas.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFAGIA

La mayoría de estudios han demostrado que la DO está principalmente causada por una respuesta deglutoria prolongada y por el retraso en la reconfiguración orofaríngea, que generarían alteraciones de la seguridad, y por debilidad en los movimientos de la lengua en la propulsión del bolo, generando residuo orofaríngeo y por tanto alteración de la eficacia (28).

Muchos de los estudios que han permitido conocer mejor la fisiopatología de la DO se han realizado en ancianos o en pacientes con ictus u otras patologías neurológicas, incluyendo la EP. En estos pacientes, la reducción del sello labial con la consiguiente salida del contenido oral, la debilidad de la musculatura masticatoria o la disminución de la producción de saliva dificultan la formación del bolo y aumenta el número de degluciones necesarias para tragarlo.

La apraxia, presente en pacientes ancianos o con enfermedades neurodegenerativas, dificulta el inicio de la deglución y la reducción de la fuerza de propulsión del bolus, aumenta el residuo oral. La alteración del sello glosopalatino favorece el paso a la hipofaringe previo a la deglución o aspiración predeglutoria. El residuo orofaríngeo se genera por la incapacidad de los músculos faríngeos de propulsar el bolo vaciando faringe y senos piriformes. Tanto en pacientes ancianos como en enfermos neurológicos, el cierre del vestíbulo laríngeo y la apertura del EES están retrasados y, como también ocurre en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, se afecta la coordinación central entre los centros respiratorio y deglutorio, permitiendo la deglución durante la inspiración (19).

El conocimiento de esta expresión motora de la alteración de la deglución se completa con los conocimientos más recientes sobre las repercusiones de las alteraciones sensitivas en pacientes con DO, bien conocidas en pacientes con ictus o EP y relacionadas con un mayor riesgo de aspiración (29). Además de la relación directa entre la alteración de la sensibilidad orofaríngea y la aspiración, se conoce que la reducción de la aferencia sensitiva al córtex disminuye la modulación cortical de la respuesta motora, lo que empeora la seguridad de la deglución. (30). Muy recientemente, nuestro grupo ha demostrado que los ancianos presentan una reducción de la activación cortical en respuesta al estímulo eléctrico laríngeo frente a jóvenes voluntarios sanos y que en el caso de pacientes ancianos con disfagia se asocia, además, a alteraciones del patrón de activación cortical. Esta alteración sensitiva se considera un elemento fisiopatológico crítico y un objetivo de tratamiento potencial en los ancianos (31) y, por extensión, en los pacientes con disfagia en los que la alteración sensitiva esté potencialmente implicada, como en los pacientes afectados de EP.

4. DIAGNÓSTICO DE LA DISFAGIA OROFARÍNGEA

La valoración de la DO debe incluir los dos aspectos que definen la deglución:

- La eficacia, es decir, la capacidad del paciente de nutrirse e hidratarse adecuadamente.
- La seguridad, que define la capacidad de ingerir las calorías y volúmenes de hidratación necesarios sin producirse complicaciones respiratorias.

En el proceso diagnóstico recomendado, la sospecha clínica sustentada en una historia clínica dirigida se refuerza con la utilización de métodos clínicos como los cuestionarios clínicos de síntomas o los métodos de exploración clínica. En el caso de resultados sugestivos, se completa el estudio con exploraciones complementarias como la videofluoroscopia (VFS) o la fibroendoscopia de la deglución (FEES) (Figura 7).

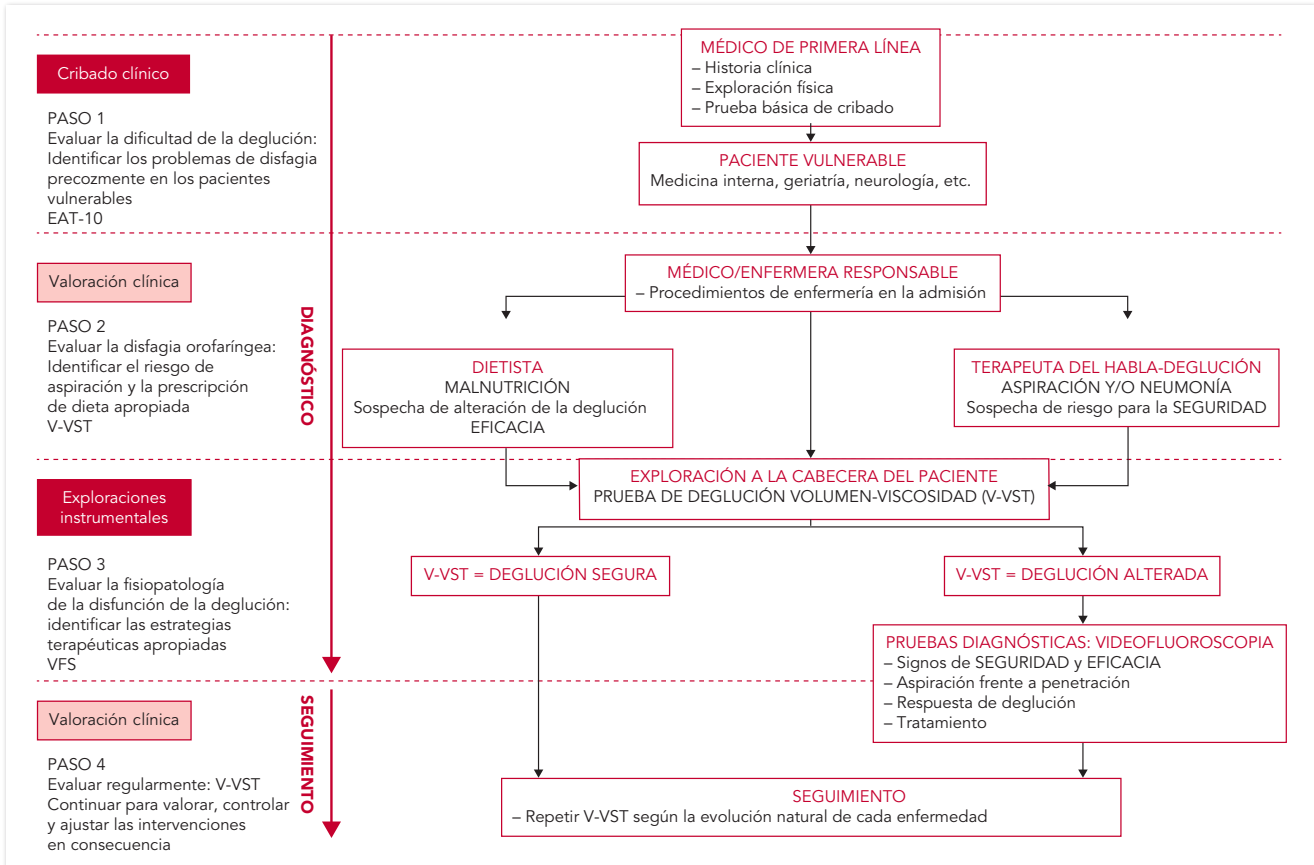


Figura 7. Algoritmo diagnóstico. Organización de los recursos humanos del equipo multidisciplinar de disfagia para la identificación, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con disfagia orofaríngea funcional. Las líneas negras de trazo continuo indican la estrategia diagnóstica de cribado de los pacientes; las líneas discontinuas de guiones indican el flujo de la información obtenida acerca del estado del paciente, y las líneas discontinuas trazos y puntos indican las intervenciones terapéuticas. V-VST, método de exploración clínica de la disfagia volumen-viscosidad. De Carrión et al (32).

4.1. Historia clínica y exploración física

La historia clínica dirigida a la identificación de síntomas que sugieran la disfagia y sus características inician siempre el proceso diagnóstico. Mientras la disfagia a sólidos sugiere problemas obstructivos, la disfagia a líquidos se relaciona en general con causas neurógenas. El fraccionamiento de la deglución en pequeños volúmenes, la regurgitación nasal o el antecedente de infecciones respiratorias de repetición refuerzan la sospecha diagnóstica, como los atragantamientos, tos o voz húmeda sugieren aspiración, si bien hasta el 40% de las aspiraciones en pacientes neurológicos son asintomáticas (32).

La pérdida de peso y la prolongación de las ingestas sugieren alteración de la eficacia. La sensación de ocupación faríngea, frecuente en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, orienta a hipomotilidad faríngea.

4.2. Cuestionarios clínicos de síntomas

En los últimos años se han validado diversos cuestionarios autoadministrados, tanto aplicables a pacientes con sospecha de disfagia en general como específicos para enfermedades, incluida la EP. Con ellos se pretende detectar los pacientes probablemente afectados de disfagia y los que requieran exploraciones más específicas.

Un buen ejemplo por estar validado en castellano considerándose con buena consistencia interna y reproductibilidad (33), es el Eating Assessment Tool (EAT-10). Tabla 4.

Tabla 4: EAT-10, Eating Assesment Tool para el diagnóstico de la disfagia De Carrión S (32).

Responda a cada pregunta en la casilla correspondiente de la derecha a su valoración indicando hasta qué punto usted percibe los problemas que se detallan a continuación. La respuesta es «0» si no percibe ningún problema y «4» si es un problema serio. Usted graduará las validaciones intermedias.	0	1	2	3	4
1. Mi problema para tragar me ha llevado a perder peso					
2. Mi capacidad para tragar interfiere con mi capacidad para comer fuera de casa					
3. Tragar líquidos me supone un esfuerzo extra					
4. Tragar sólidos me supone un esfuerzo extra					
5. Tragar pastillas me supone un esfuerzo extra					
6. Tragar es doloroso					
7. El placer de comer se ve afectado por mi problema para tragar					
8. Cuando como, la comida se me queda pegada a la garganta					
9. Toso cuando como					
10. Tragar es estresante					

Es un cuestionario autoadministrado de 10 preguntas que valora la sintomatología, severidad e impacto clínico y social de la disfagia. Cada pregunta puntúa de 0 (ausencia del problema) a 4 (problema importante). De acuerdo con el límite superior del intervalo de referencia descrito en sujetos sanos, se ha sugerido que una puntuación final en el EAT-10 ≥ 3 indica anormalidad. Aun así, no se han realizado estudios para determinar puntos de corte ni se conoce su precisión como herramienta diagnóstica, cuestionándose su utilidad diagnóstica en un reciente artículo. Evaluando la validez estructural y la consistencia interna en poblaciones con diferencias culturales (España, Turquía, Suecia e Italia), en 636 pacientes con sospecha de disfagia posteriormente evaluados con VFS o FEES, se confirmaron las debilidades tanto en validez estructural como en consistencia interna. También se pusieron de manifiesto la redundancia en algunos ítems y la ausencia de otros de utilidad, así como un marcado efecto suelo en las diferentes categorías evaluadas, proponiendo rediseñar el cuestionario teniendo en cuenta estas limitaciones (34).

4.3. Métodos de exploración clínica

Dos revisiones sistemáticas recientes de más de 300 artículos sobre los métodos de exploración clínica evaluados para su aplicación a pacientes neurológicos con sospecha de DO (35, 36) valoró el test MECV-V y el Toronto Bedside Swallowing Screening Test (TOR-BSST) como los dos test aplicables junto a la cama del paciente cuya calidad metodológica en los estudios iniciales y características psicométricas definidas como sensibilidad $\geq 70\%$ y especificidad $\geq 60\%$, se ajustaban a los estándares exigibles a este tipo de métodos.

El TOR-BSST es un test en dos pasos en el que, si el resultado del test del agua lo justifica, se procede a una valoración específica por un logopeda.

Los test de exploración clínica que utilizan diferentes volúmenes de diversas viscosidades y evalúan las respuestas del paciente son los más generalizados. El equipo del Consorci Sanitari del Maresme diseñó y validó el Método de exploración clínica Volumen-Viscosidad (MECV-V, Volume-Viscosity Swallow test, V-VST en su acrónimo inglés), válido para identificar signos y síntomas de la alteración tanto de la eficacia como de la seguridad de la deglución (37).

Mediante la deglución de diferentes volúmenes y viscosidades y el uso de un pulsioxímetro permite observar los signos de alteración de la seguridad valorando la aparición de tos, los cambios en la voz o voz húmeda o la desaturación igual o mayor del 3% tras la deglución.

Este test clínico valora los signos de alteración de la eficacia como la alteración del sello labial, el residuo oral, la deglución fraccionada y el residuo faríngeo, preservando por su diseño la seguridad del paciente. Se trata de una prueba de esfuerzo en la que el paciente deglute una serie de bolos en orden creciente de dificultad. Se administra inicialmente un bolo de 5ml de viscosidad néctar y se sigue con volúmenes crecientes de 10 y 20 ml. Se sigue la misma progresión con líquido y se finaliza con los mismos volúmenes crecientes de viscosidad pudín, muy espesa. Si se evidencia alteración de la seguridad en algún momento del estudio, se pasa a 5ml de viscosidad pudín y si en algún volumen de viscosidad pudín se detecta alteración de la seguridad, se suspende la prueba (Figura 8).

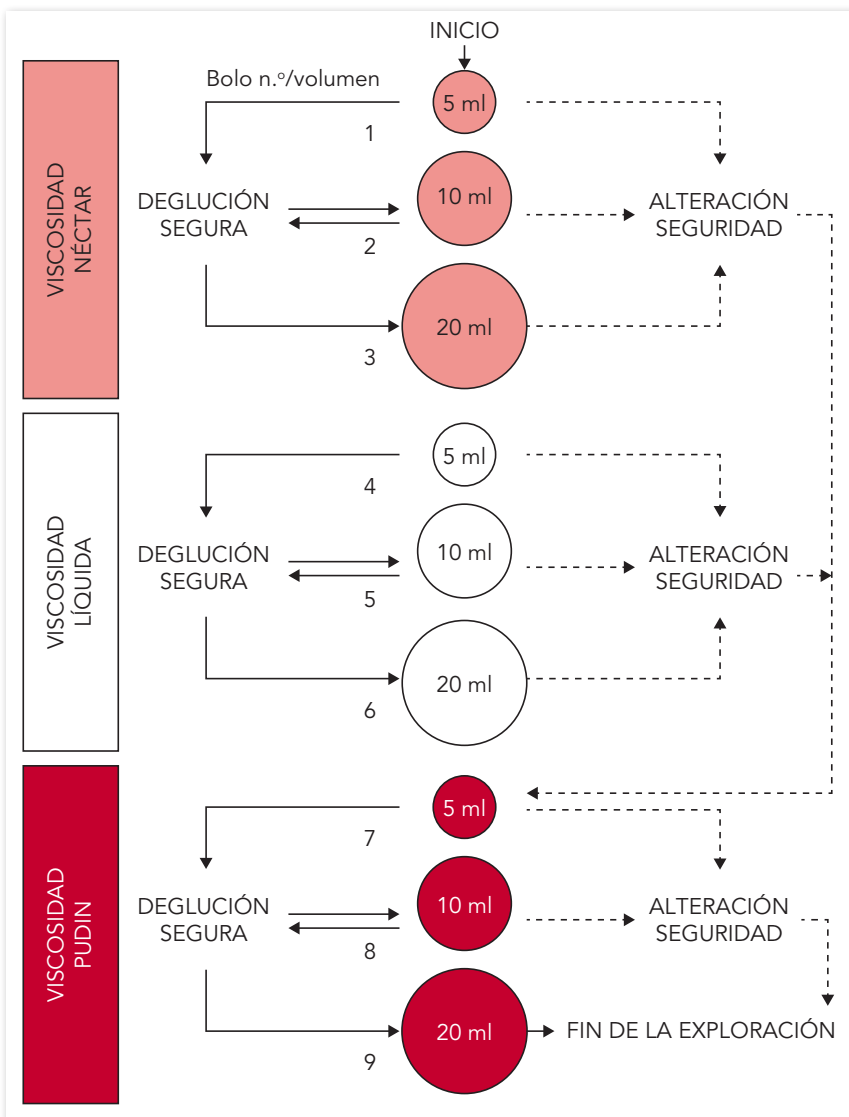


Figura 8. Algoritmo del método de exploración clínica volumen viscosidad (MECV-V). El MECV-V es una prueba de esfuerzo deglutorio. El criterio general de aplicación es que el riesgo de aspiración en pacientes con disfagia orofaríngea aumenta al disminuir la viscosidad de los fluidos que se administran al paciente y al incrementar el volumen del bolo. Por tanto, no debe exponerse a un paciente a un bolo de viscosidad inferior o volumen superior (para la misma viscosidad) al que ya haya presentado signos de aspiración. El método utiliza tres series de bolos de 5, 10 y 20 ml y de viscosidad néctar, líquida y pudín. La exploración se inicia por la viscosidad media y un volumen bajo para proteger al paciente, y progresa mediante la administración de bolos de creciente dificultad hasta que el paciente presenta signos de aspiración. Si el paciente presenta signos de alteración de la seguridad, se interrumpe la serie y se pasa a una serie de viscosidad superior.

En personal entrenado, la sensibilidad del método tanto para alteraciones de la eficacia como de la seguridad llega al 85%, justificando en el segundo caso completar el estudio con la VFS (Tabla 5).

Tabla 5: Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del MECV-V en pacientes con disfagia. De Rofes et al (38).

	V-VST					
	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV	NPV	LHR+	LHR-
OD	0.94 (0.87–0.98)	0.88 (0.50–0.99)	0.98	0.70	7.83	0.068
Impaired efficacy	0.79 (0.62–0.90)	0.75 (0.45–0.92)	0.93	0.67	3.16	0.280
Impaired safety	0.87 (0.74–0.94)	0.81 (0.48–0.95)	0.93	0.46	4.58	0.160
Aspirations	0.91 (0.78–0.99)	0.28 (0.17–0.34)	0.21	0.94	1.26	0.321

CI, simultaneous confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LHR, likelihood ratio; OD, oropharyngeal dysphagia.

4.4. Exploraciones complementarias

4.4.1. VIDEOFUOROSCOPIA

Entre las exploraciones complementarias dirigidas a confirmar la DO, la VFS se considera el gold standard. Se trata de una exploración radiológica dinámica por la que se obtienen perspectivas laterales y, si se considera necesario, anteroposterior de la secuencia de deglución en cavidad oral, faringe, laringe y esófago cervical, de un contraste hidrosoluble que puede presentarse en diferentes volúmenes y viscosidades (idealmente equiparables a las del MECV-V).

Entre una tercera y una cuarta parte de los pacientes que presentarán aspiraciones silentes, es decir, de elevado riesgo de neumonía aspirativa (NA), pueden identificarse mediante la VFS.

La técnica permite evaluar la eficacia y seguridad de la deglución desde un punto de vista puramente cualitativo, caracterizar sus alteraciones como signos videofluoroscópicos, pero también permite hacer estudios cuantitativos sobre la cronología de la RMOF, cinemática del bolo o movimiento de las estructuras deglutorias como el hioides o la laringe y objetivar la respuesta a tratamientos. Tabla 8.

4.4.1.1. Signos videofluoroscópicos en la fase oral:

Alteración de la eficacia.

La apraxia deglutoria en forma de retraso, dificultad o imposibilidad de iniciar la fase oral y la disminución del control (con la limitación para la formación del bolo) y propulsión lingual del bolo, que genera residuo oral o, si afecta a la base de la lengua, residuo en la vallécula.

Alteración de la seguridad.

La insuficiencia del sello palatogloso causa el paso del bolo a la hipofaringe cuando la vía respiratoria aún está abierta, provocando una aspiración predeglutoria.

Tabla 6: Signos videofluoroscópicos en cada fase de la deglución. De Carrión (39).

	Eficacia	Seguridad
Fase oral	<ul style="list-style-type: none"> • Imposibilidad para el cierre de los labios • Apraxia deglutoria • Disminución de la capacidad de formar y controlar el bolo • Alteración de la fuerza de propulsión lingual • Residuo oral • Deglución fraccionada 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia del sello palatogloso
Fase faríngea	<ul style="list-style-type: none"> • Cierre del sello nasofaríngeo • Residuo hipofaríngeo (valécula y/o senos piriformes) • Elevación de la laringe 	<ul style="list-style-type: none"> • Lentitud o incoordinación del patrón motor deglutorio faríngeo • Penetraciones y/o aspiraciones
Fase esofágica cervical	Apertura incompleta del EES	

4.4.1.2. Signos videofluoroscópicos en la fase faríngea

Alteración de la eficacia

Es frecuente en los pacientes afectados de enfermedades neurodegenerativas que la débil contracción de la faringe produzca un residuo hipofaríngeo simétrico en ambos senos piriformes (Figura 9), aumentando el riesgo de aspiración postdeglutoria.

Junto con las alteraciones de la apertura del esfínter esofágico superior son signos videofluoroscópicos de alteración de la eficacia en la fase faríngea.

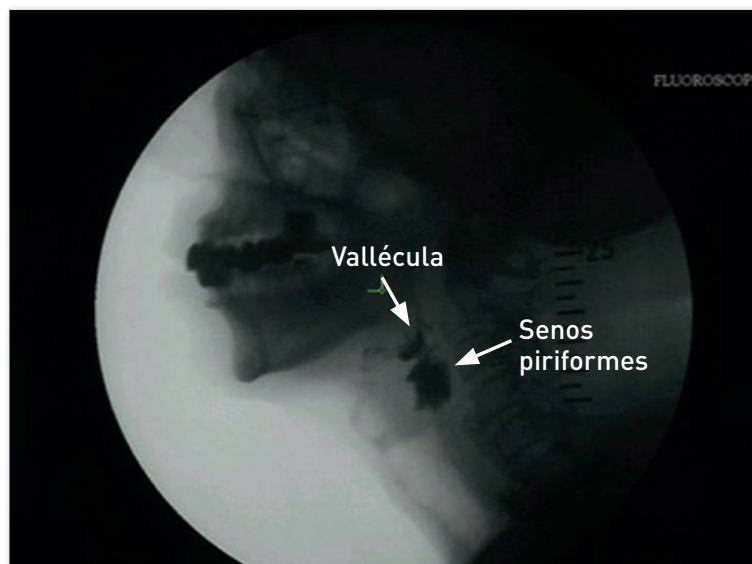


Figura 9: Imagen videofluoroscópica de residuo hipofaríngeo en una paciente con disfagia (32)

Alteración de la seguridad

La lentitud de la deglución y la descoordinación del patrón motor deglutorio faríngeo favorecen las penetraciones y/o aspiraciones.

Se define la penetración como el paso de contraste al vestíbulo laríngeo sin superar las cuerdas vocales y la aspiración (Figura 10) como el paso de contraste, superando las cuerdas vocales, al árbol tráqueobronquial.

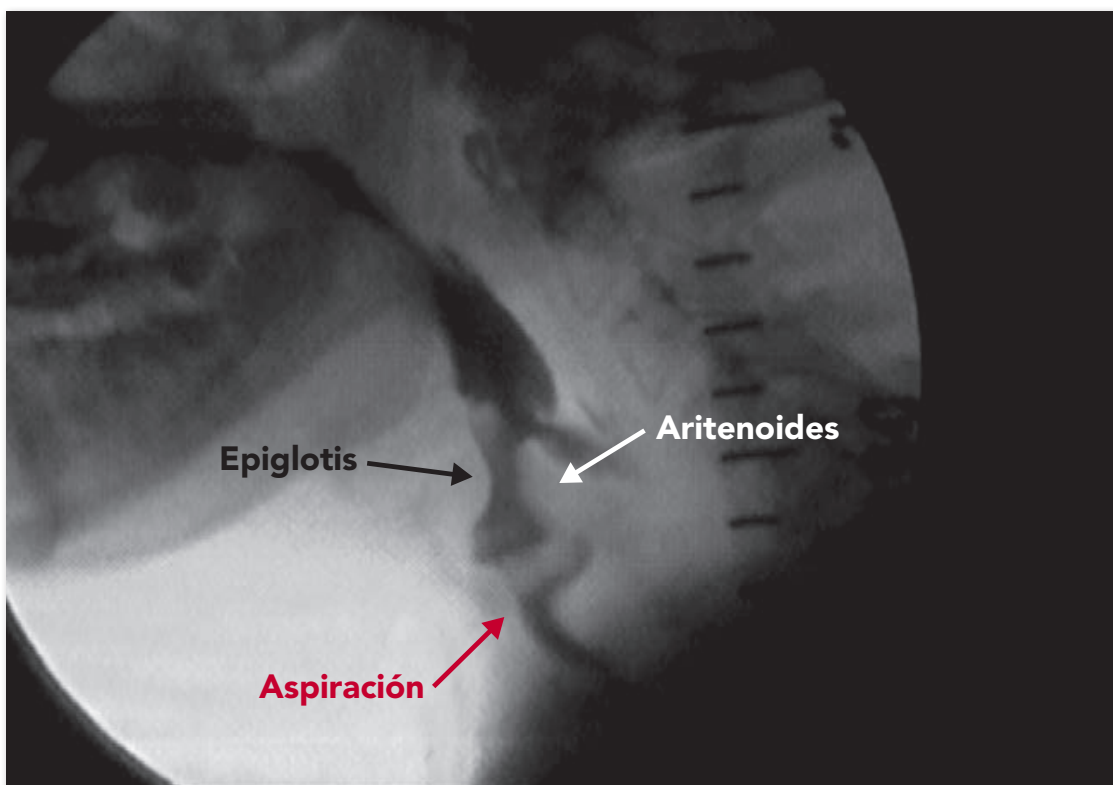


Figura 10: Imagen videofluoroscópica de aspiración en un paciente con Disfagia. De Carrión et al (32).

La videofluoroscopia permite también el análisis cuantitativo de la RMO, constituida por las tres fases:

- Reordenación de las estructuras orofaríngeas de la configuración respiratoria a la digestiva.
- Transferencia del bolo de la boca al esófago.
- Reversión a la configuración respiratoria.

La RMO en personas jóvenes y sanas es muy rápida, con valores normales para la apertura del sello glo-sopalatino y cierre del vestíbulo laríngeo $<740\text{ms}$, cierre del vestíbulo laríngeo $<160\text{ms}$ y apertura del EES $<220\text{ms}$.

Tanto los ancianos como los pacientes con disfagia neurógena presentan retraso en el paso a la configuración digestiva, siendo el retraso en el cierre del vestíbulo laríngeo y la apertura del EES las alteraciones deglutorias con mayor riesgo de aspiración y penetración

El paso del bolo de la boca y la faringe al esófago se produce principalmente por la presión de la lengua contra el paladar duro, impulso suficiente para propulsar el bolo a través del EES. Los músculos constrictores faríngeos aclaran la faringe y los residuos hipofaríngeos y en senos piriformes.

El grupo del CSdM ha desarrollado un método para medir la velocidad en cm/s y la energía cinética del bolo en mJ antes de su paso al EES. Para personas jóvenes sanas las velocidades son $>35\text{cm/s}$ y la propulsión lingual $>0,33\text{mJ}$. La velocidad y la fuerza de propulsión lingual se reducen en ancianos y pacientes con disfagia neurógena.

La reducción de la propulsión lingual favorece el residuo oral y faríngeo que, junto al retraso del cierre del vestíbulo laríngeo y la apertura del EES son los parámetros más relacionados con el riesgo de aspiración (39).

4.4.2. FIBROENDOSCOPIA DE LA DEGLUCIÓN (FEES)

Es una técnica endoscópica que permite evaluar la deglución visualizando directamente las estructuras de la faringe y laringe durante la deglución e inmediatamente antes y después, objetivando también su función.

Pueden determinarse alteraciones de la eficacia como el residuo en la vallécula o el seno piriforme y alteraciones de la seguridad como penetraciones y aspiraciones.

Requiere de un endoscopio flexible con luz conectado a una pantalla de video que permita seguir la secuencia y también pueden utilizarse diferentes volúmenes y viscosidades de bolo teñido.

Es, en general, una técnica bien tolerada y practicable a la cabecera del paciente (40).

No permite valorar la fase oral y puede estar limitada la observación de alteraciones de la deglución cuando el endoscopio contacta con la base de la lengua, la epiglotis o el mismo bolo.

5. COMPLICACIONES DE LA DISFAGIA OROFARÍNGEA

La disfagia orofaríngea puede producir dos grupos de complicaciones potencialmente severas en función de la etiología de la misma. En el caso de las alteraciones de la eficacia de la deglución, por el riesgo de malnutrición y deshidratación y en el de las alteraciones de la seguridad por un mayor riesgo de infecciones respiratorias y neumonía por aspiración, de elevada morbi/mortalidad.

5.1. Secundarias a alteraciones de la eficacia de la deglución

Se considera establecida la estrecha correlación entre la prevalencia y severidad de la disfagia y la incidencia de malnutrición (41).

A pesar de ello, todavía no se conoce la prevalencia de malnutrición entre los pacientes con disfagia, la fisiopatología de la malnutrición en los pacientes que sufren DO o su tipo de malnutrición (42).

No disponemos de una definición universalmente aceptada de malnutrición, pero una de las más aceptadas (43), la considera el estado nutricional en el que el déficit de energía, proteínas y otros nutrientes causa efectos adversos medibles en la composición y función de los tejidos y órganos y en la evolución clínica. También podría definirse como el estado patológico resultante de una ausencia relativa o absoluta de uno o más nutrientes esenciales (44).

Se han descrito tres tipos de malnutrición (45):

- Relacionada con inanición, producida en situaciones de déficit crónico y proporcionado de consumo de energía y proteínas.
- Relacionada con enfermedades crónicas, que asocia mayor o menor grado de inflamación crónica con la anorexia propia de la enfermedad.
- Relacionada con enfermedades agudas, en las que el mayor grado de inflamación aguda altera la utilización de los nutrientes de la dieta.

La mayoría de los pacientes hospitalarios presentan el segundo tipo.

En estudios del grupo de motilidad digestiva de nuestro centro, el 25 % de los pacientes con disfagia neurógena reunían criterios de malnutrición valorados con la Subjective Global Assessment (SGA B ó C), el índice de masa corporal (IMC) o por una pérdida ponderal de más del 10% desde inicio del cuadro (46).

En enfermedades neurodegenerativas y concretamente en la EP, la DO es, objetivamente, un factor asociado a peor estado nutricional de estos pacientes (47).

La malnutrición por si misma es un factor de pérdida de funcionalidad, sarcopenia, alteraciones inmunitarias, deterioro de la cicatrización de las heridas, hipovolemia, fragilidad y mayor mortalidad (48).

La sarcopenia, definida como un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de masa muscular y fuerza con riesgo de incapacidad física, calidad de vida deteriorada e incluso muerte (50), se ha relacionado en los ancianos con la pérdida de fuerza propulsora de la lengua, una de las principales causas de DO en el anciano y se ha asociado a la alteración tanto de eficacia como de seguridad de la deglución (28).

El estudio de Clavé (41) y su equipo sobre la prevalencia, factores de riesgo y características de la malnutrición, comparando pacientes con patologías neurológicas no progresivas como el ictus o el Traumatismo cráneo-encefálico con pacientes con enfermedades neurodegenerativas utilizando el SGA, medidas antropométricas y marcadores biológicos, mostró similar prevalencia entre ambos grupos con disfagia neurógena y una sólida correlación entre la severidad de la disfagia y la malnutrición, que en ambos grupos fue de tipo crónico, con severa reducción de la masa muscular y grasa y preservación de la proteína visceral (albúmina y linfocitos).

La DO también se ha correlacionado con la deshidratación en pacientes ancianos, aunque la prevalencia es más difícil de conocer por carecer de una medida considerada "gold standard". La utilización de la bioimpedancia, a pesar de sus limitaciones, permite confirmar la reducción en el compartimento de agua intracelular en pacientes con DO y enfermedades crónicas (50).

5.2 Secundarias a alteraciones de la seguridad de la deglución

Las alteraciones de la seguridad, presentes en hasta el 50% de los estudios videofluoroscópicos realizados a pacientes neurológicos o ancianos, son la base de las complicaciones respiratorias secundarias a la DO, en forma de infecciones respiratorias de vías bajas o de neumonía por aspiración y la principal causa de muerte en pacientes con DO.

Se define la neumonía por aspiración como la infección pulmonar con evidencia radiológica de condensación, en pacientes con trastornos de la deglución que ocurre cuando líquido, saliva o alimentos son aspirados a la vía respiratoria junto con los microorganismos patógenos presentes en la cavidad oral y faríngea, debido a una mala higiene oral (51).

Aproximadamente un 50% de los pacientes que aspiran presentan neumonías por aspiración, asociadas a su vez a una mortalidad del 50% (51). Entre los pacientes mayores de 70 años ingresados por neumonía en un hospital general, un 55% presentaban DO, asociada a mayor mortalidad a los 30 días (22.9 vs 8.3%) y al año (55.4 vs 26.7%) (52).

La patogénesis de la neumonía por aspiración implica factores de riesgo que alteran la deglución, favorecen la aspiración y la colonización bacteriana de la orofaringe (51). Esta colonización se ha relacionado con diversos factores como la higiene oral deficiente, edad, malnutrición, tabaquismo, antibiotioterapia previa, deshidratación (que por asociarse al cambio de flora bacteriana y a la reducción de la producción de saliva, favorece la colonización por gérmenes más patógenos), la inmunosupresión o el uso de sonda nasogástrica (53, 54).

Algunos de estos factores pueden tratarse simultáneamente con la disfagia, siendo especialmente sencillas y útiles las medidas dirigidas a la mejora de la higiene oral.

Más del 80% de las aspiraciones en pacientes neurológicos y ancianos se producen en la fase faríngea de la deglución, secundarias a lentificación de la respuesta motora.

La disfagia comporta, por tanto, repercusiones severas tanto en la calidad de vida como en el estado de salud general y riesgo de infecciones respiratorias de los pacientes que la padecen (Figura 11).

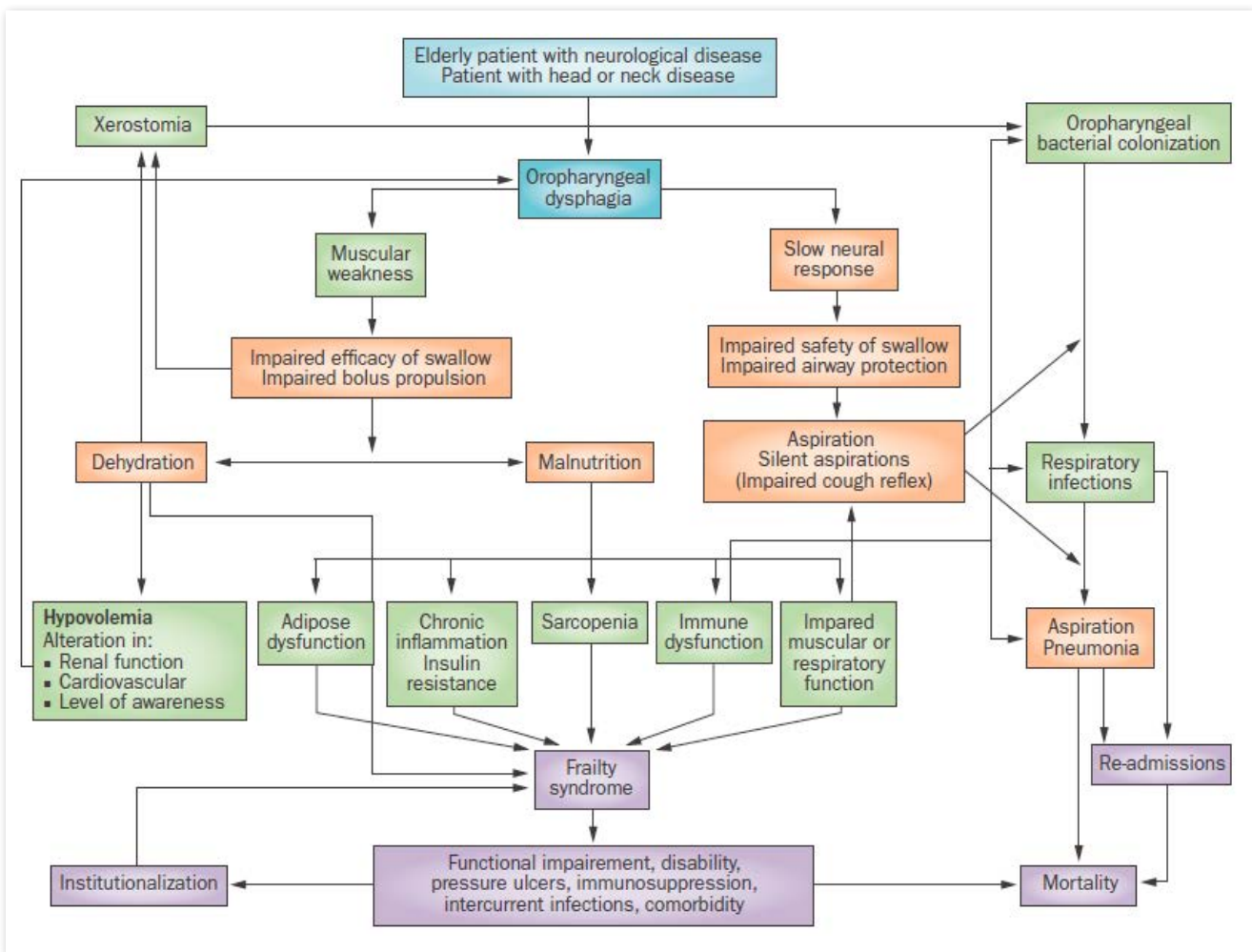


Figura 11: Fisiopatología de las complicaciones nutricionales y respiratorias asociadas a la disfagia orofaríngea. De Clavé (19).

6. TRATAMIENTO DE LA DISFAGIA

6.1. Objetivos

El tratamiento de la disfagia tiene dos objetivos esenciales:

Prevenir las complicaciones en forma de desnutrición, deshidratación y neumonía aspirativa.

Mejorar, si es posible, la dinámica deglutoria, permitiendo una dieta lo menos restrictiva posible.

Para el abordaje del primer objetivo disponemos de las medidas higiénico-dietéticas y estrategias compensatorias y, para el segundo, de las estrategias rehabilitadoras, tratamientos quirúrgicos y técnicas de neuro-estimulación.

6.2. Medidas higiénico dietéticas

En la actualidad, la mayor parte de los abordajes terapéuticos en los pacientes afectados de disfagia incluyen las medidas higiénico-dietéticas y las medidas compensatorias.

Como medidas generales se recomienda adaptar el número de ingestas a 5-6 al día, siempre con un adecuado nivel de alerta o en el caso de la EP en la mejor situación motora posible, ingesta controlada aun favoreciendo la autoalimentación, ambiente tranquilo y sedestación erguida y con la cabeza en ligera anteroflexión.

6.3. Medidas compensatorias

6.3.1. Adaptación de fluidos

Se considera bien establecido que el aumento de la viscosidad del bolo y reducción de su volumen reduce el riesgo de alteraciones de la seguridad (55). En la actualidad no disponemos de consenso sobre los niveles de viscosidad adecuados en pacientes con disfagia neurógena, los rangos y la definición de la viscosidad de cada grupo. Tabla 7.

Tabla 7: Comparativa de la terminología utilizada por diferentes sociedades internacionales sobre la viscosidad de los líquidos. De Carrión S et al (32).

País	Textura			
	Líquido	Néctar	Miel	Pudin
EE. UU.	Fino (1-50 cP)	Tipo néctar (51-350 cP)	Tipo miel (351-1.750 cP)	Grosos de cuchara > 1.750 cP
Reino Unido	Fino	Líquido espesado: estadio 1	Líquido espesado: estadio 2	Líquido espesado: estadio 3
Australia	Normal	Espesor ligero (150 cP)	Espesor moderado (400 cP)	Espesor extremo (900 cP)
Irlanda	Normal	Grado 2: espesor ligero (150 cP)	Grado 3: espesor moderado (400 cP)	Grado 4: espesor extremo (900 cP)

En pacientes con enfermedades neurodegenerativas, la prevalencia de aspiraciones del 16,2% con líquidos se redujo al 8,3% en viscosidad néctar y al 2,9 con viscosidad pudin (41).

La utilización de espesantes, sea el clásico a base de almidón o los más recientes a base de goma xantana, producen este efecto, pero el cumplimiento no es muy alto debido a la percepción de disconfort por los pacientes por el sabor, la mayor dificultad en la deglución o la textura

Los estudios establecen eficacia con un nivel de evidencia A para estas técnicas (56).

6.3.2. Posturas y maniobras

Modificaciones de la postura como la anteroflexión de la cabeza protege la vía respiratoria, mientras la flexión posterior facilita el drenaje faríngeo, o la rotación hacia el lado parético permite que el bolo se desvíe al lado sano aumentando la eficacia del tránsito faríngeo

Las maniobras pretenden compensar las alteraciones fisiológicas de la deglución biomecánicamente para proteger la vía respiratoria, requiriendo de la participación del paciente, que debe aprenderlas. Las más utilizadas son la deglución supraglótica (Figura 12), la super/supraglótica, la deglución de esfuerzo y la maniobra de Mendelsohn. Su efecto es moderado y a medio-largo plazo.

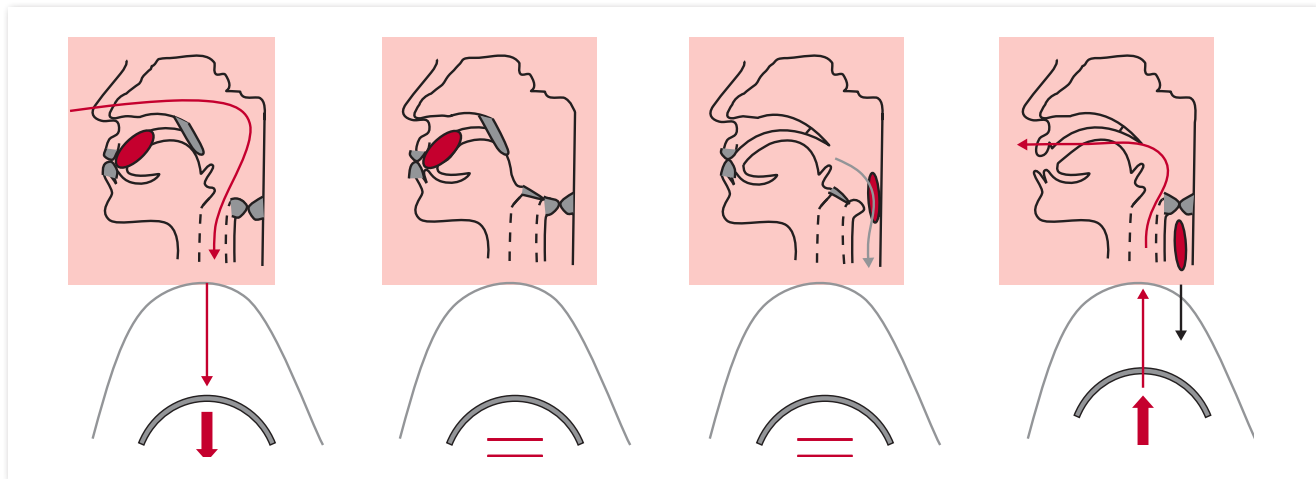


Figura 12. Maniobra de deglución supraglótica. Fases de la maniobra dirigida a mejorar el cierre glótico y a incrementar la protección de la vía aérea durante la deglución: 1-Inspiración, 2 Apnea y cierre de la glotis, 3 Deglución en apnea y 4-Espiración forzada. De Carrión S (32).

El nivel de evidencia en los estudios de eficacia de estas técnicas es B (57).

Estudios en pacientes con disfagia neurógena sugieren que alrededor del 50% de los pacientes responden a la anteroflexión, relacionándose la buena respuesta con el retraso en el residuo faríngeo, la disfunción cricofaríngea y que la aspiración se produjese a mayores volúmenes. Los pacientes con alteraciones biomecánicas de la deglución más complejas responden escasamente (58).

6.3.3. Higiene oral y suplementación nutricional

Ya se ha comentado la importancia de reducir la colonización oral por gérmenes patógenos mediante el fomento de las adecuadas medidas higiénicas y los efectos de la desnutrición sobre el riesgo de neumonías por aspiración. El control de ambos factores en pacientes con disfagia reduce su morbi/mortalidad (59).

A pesar de lo expuesto, estas técnicas no modifican la fisiología de la deglución y algunos espesantes, como se ha comentado, pueden modificar el sabor y textura de alimentos y bebidas, dificultando el cumplimiento.

6.4. Neurorehabilitación

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas que pretenden recuperar la función deglutoria deficitaria.

Praxias neuromusculares: Consisten en repetición de ejercicios como entrenamiento de músculos o grupos de músculos orofaciales o cervicales con el objetivo de mejorar la fisiología de la deglución. Existen estudios que sustentan nivel A de evidencia de la eficacia de estas estrategias (57).

6.5. Técnicas de estimulación

Se dispone de creciente evidencia sobre el efecto de la potenciación de la estimulación sensitiva tanto eléctrica como farmacológica, aumentando el input sensitivo al centro deglutorio y desencadenando una respuesta deglutoria más precoz, protegiendo la vía respiratoria (60). En pacientes con DO secundaria a ictus, el estímulo sensitivo puede favorecer la plasticidad cerebral, facilitando la recuperación (21).

6.5.1. Estimulación química

La modulación de la RMOF modificando las propiedades estimulantes de las vías sensitivas de la deglución, mediante agonistas de los receptores TRPV1 como la capsaicina, TPRV1/TPRA1 como la piperina, TPRA1/TPRM8 como el mentol, el calor o algunos ácidos se ha mostrado efectiva reduciendo la latencia de la respuesta deglutoria y la prevalencia de penetraciones en el vestíbulo laríngeo (60).

6.5.2. Estimulación eléctrica

Esta técnica requiere de la integridad de la inervación periférica. Existen dos estrategias de tratamiento: la estimulación motora facilitadora de la contracción y la estimulación sensitiva para mejorar la respuesta orofaríngea.

La estimulación eléctrica transcutánea utiliza la estimulación de los terminales axonales de los nervios motores y de las fibras motoras para activar los músculos involucrados en la deglución (Estimulación Eléctrica Neuromuscular, NMES en sus siglas en inglés) La estimulación sensitiva, con la misma técnica pero estímulo subumbral motor, dispone de mayor evidencia de eficacia, si bien un estudio en pacientes postictus sugiere que ambas técnicas pueden mejorar la respuesta deglutoria y la seguridad y la estimulación motora, además, la eficacia de la deglución con un excelente perfil de seguridad (61). La estimulación eléctrica transcutánea sensitiva submentoniana aumenta la plasticidad cortical para los músculos milohioideos y permite revertir la inhibición cortical orofaríngea en sujetos sanos, lo que la propondría como un tratamiento no invasivo en pacientes con DO (62).

Algunos estudios sugieren que la estimulación eléctrica faríngea (EEF) puede mejorar la DO tras lesiones cerebrales (63). En pacientes tras un ictus, la estimulación con electrodos intrafaríngeos se asocia a reducción significativa del tiempo de tránsito faríngeo, del tiempo de respuesta deglutoria y de la prevalencia de aspiraciones, asociándose estos efectos a un aumento de la excitabilidad faríngea córtico-bulbar y de la representación topográfica cortical en el hemisferio indemne (60).

6.5.3. Estimulación central

Tiene como objetivo estimular la neuroplasticidad. Se han realizado estudios tanto con estimulación transcraneal directa como repetitiva, la mayoría de ellos en pacientes con disfagia secundaria a ictus. Con diferentes estrategias terapéuticas, tanto estimuladoras de áreas corticales ipsi o contralaterales a la lesión como inhibitorias del hemisferio intacto para reducir la inhibición transcallosa, han mostrado mejoría de la respuesta deglutoria (64).

6.6. Toxina botulínica

Los pacientes con disfunción del cricofaríngeo asociado a disfagia neurógena pueden beneficiarse de la aplicación de toxina botulínica en el EES, con evidencia de mejoría de la disfagia y reducción del número de aspiraciones (65).

6.7. Tratamientos quirúrgicos

La miotomía del EES está indicada en algunos casos muy específicos (divertículo de Zenker, hipertonía del EES) con preservación de la RMOF y sin antecedentes neurológicos.

El fracaso de todas las adaptaciones y terapias anteriormente expuestas en pacientes incapaces de cubrir el 50% de sus necesidades nutricionales diarias abocan a la nutrición enteral directa, bien sea por

sonda nasogástrica (SNG) o por gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) si se prevé una persistencia del problema más allá de 6-8 semanas.

C. DISFAGIA Y EP

En su descripción inicial de la enfermedad, James Parkinson ya incluyó la dificultad para alimentarse, la afectación de la musculatura deglutoria y la sialorrea. Figura 13.

ders. His words are now scarcely intelligible; and he is not only no longer able to feed himself, but when the food is conveyed to the mouth, so much are the actions of the muscles of the tongue, pharynx, &c. impeded by impaired action and perpetual agitation, that the food is with difficulty retained in the mouth until masticated; and then as difficultly swallowed. Now also, from the same cause, another very unpleasant circumstance occurs: the saliva fails of being directed to the back part of the fauces, and hence is continually draining from the mouth, mixed with the particles of food, which he is no longer able to clear from the inside of the mouth.

Figura 13. Descripción de la disfagia y la sialorrea en pacientes con EP. De J Parkinson (66).

Hacia los años 80 aparecieron las primeras publicaciones centradas en descripciones específicas de la DO asociada a la EP (67).

Las complicaciones de la disfagia, en forma de neumonía por aspiración, son la principal causa de morbi-mortalidad en la EP. A pesar de ello, la epidemiología de la DO, historia natural y fisiopatología son poco conocidas.

No es mucha la evidencia de la que se dispone sobre su relación con las diversas fases evolutivas de la enfermedad y su respuesta al tratamiento dopaminérgico no es consistente entre los diversos estudios.

La falta de evidencias del efecto de la ECP sobre los síntomas axiales en la EP abarca también a la disfagia. Una revisión sistemática de la bibliografía disponible sobre el efecto de la ECP sobre la disfagia (68), incluyendo casos clínicos y diseños experimentales, no permite aclarar si, como se propuso, la estimulación subtalámica puede empeorar la disfagia más que la palidal, las posibles diferencias en el efecto de la estimulación uni o bilateral o si se produce modificación de la respuesta de la disfagia a la medicación bajo estimulación.

En algunos estudios, los cambios más significativos se observaron en los tiempos de la secuenciación de la fase faríngea tras la ECP del NST o en la comparación entre las fases on y off estimulación en la fase faríngea, cambios ausentes en la fase oral (69,70,71).

Probablemente por el escaso conocimiento que se tiene sobre ella, la DO no es un síntoma de la enfermedad sobre el que se suele interrogar sistemáticamente en la práctica clínica si no hay quejas espontáneas o complicaciones secundarias, ni se plantea habitualmente una actitud preventiva ni dirigida a su diagnóstico y manejo precoz.

1. Epidemiología de la DO en la EP

La DO es frecuente en los pacientes con EP. Un meta-análisis reciente de los estudios disponibles estima la prevalencia de percepción de dificultad para tragar entre pacientes con EP en el 35% (IC 95% 28-41) (72), pero cuando se utilizan medios de evaluación objetiva, la prevalencia estimada de disfagia orofaríngea llega al 82% (IC 95%: 77-87).

No es infrecuente entre los síntomas no motores de la EP que los pacientes no los comuniquen espontáneamente a su médico, por lo que se promueve la utilización de algunos cuestionarios sistematizados para su detección que confirman con su utilización la baja tasa de comunicación espontánea, alcanzando el 36,9% los pacientes que aun reconociéndolo en el interrogatorio directo, no comentan espontáneamente la disfagia a su médico, independientemente de que la valoración se realice en un entorno más o menos especializado o del nivel cultural del paciente (73). En el caso de la DO, no solo no lo comunican espontáneamente, sino que la discrepancia entre las quejas subjetivas y las medidas objetivas se mantienen con la utilización de estos cuestionarios específicos.

Estos datos impulsan a un enfoque proactivo de la DO en la enfermedad, teniendo en cuenta sus severas repercusiones. Existen herramientas de valoración específica subjetiva de la disfagia en la EP como el Swallow PD, restringidas con frecuencia a los estudios. Herramientas de utilización muy generalizada en la valoración clínica de los pacientes con EP, como la MDS-UPDRS II, incluyen ítems relacionados con la DO, pero no se han validado para dichos ítems con exploraciones complementarias y se reducen a una pregunta sobre su presencia o ausencia (74).

2. Relación con la progresión de la enfermedad

La evolución de las alteraciones de la deglución con la progresión de la enfermedad no está clara. Mientras algunos autores afirmaban que la deglución estaba preservada en el inicio de la clínica motora, otros han refutado esta afirmación por la falta de evidencia significativa de relación entre la severidad motora de la EP y la presencia o severidad de DO.

Un estudio con ultrasonografía (US) sugiere la correlación positiva de la disfagia con la duración de la enfermedad y negativa con el MMSE y el Índice de masa corporal (IMC), no encontrando correlación con la severidad valorada por el H y Y. Este resultado podría sugerir que la DO correlaciona con la progresión de la enfermedad, pero no con la disfunción de extremidades (75). En el mismo sentido, varios estudios con VFS no permitieron establecer correlación entre la severidad motora de la EP y la DO (76,77). Tampoco está establecida la fase de la deglución predominantemente alterada en la progresión de la enfermedad. Mientras unos trabajos no encontraron relación (78) entre severidad y tipo de disfagia, otros parecen correlacionar la EP avanzada con anomalías de la fase oral (79).

Algunos trabajos sugieren que los pacientes con inestabilidad postural o alteración de la marcha inicial tienen mayores alteraciones de la deglución que los pacientes tremóricos, asociando la DO con los síntomas axiales motores (80). La bradicinesia parece significativamente asociada con el residuo

oral, como la UPDRS total, que también se asoció positivamente a la alteración de la retracción de la base de la lengua (81). Los autores hipotetizan que, a medida que los síntomas motores progresan, la disfunción deglutoria difunde a la fase faríngea además de la oral. En cualquier caso, el H y Y no correlacionó con ningún componente de la disfagia, como no lo hizo con ninguna de las alteraciones cinemáticas espaciotemporales que conforman un perfil específico de la EP: desplazamiento anterior del hioides, apertura del EES alterada, rotación epiglótica reducida y bradicinesia e incoordinación orofaríngea (82)

3. Repercusiones

Una gran mayoría de las alteraciones deglutorias en la EP detectables por métodos objetivos son asintomáticas (83). Parece haber diferencias en la percepción de la disfagia en función del sexo, si bien podría estar relacionado con la tendencia femenina a valorar más negativamente el estado global de salud (84).

El babeo o la dificultad para tragar saliva está presente en más del 78% de los pacientes, a pesar de la reducción en la producción de saliva (85). La mayoría de estudios valoran la deglución de comida o bebida, pero la saliva constituye la mayor parte del contenido de la deglución y en ella se encuentran las bacterias, posibles causantes de la neumonía en caso de aspiración. La aspiración silente o penetración laríngea de saliva puede detectarse hasta en el 21% de los pacientes con EP y babeo diario (86). El seguimiento a un año de estos pacientes, muestra un riesgo 9,7 veces superior de infección respiratoria comparados con los controles sin aspiración o penetración de saliva (87).

La DO sintomática repercute sobre la calidad de vida, medida con herramientas específicas, de los pacientes con EP. Con la progresión de la enfermedad, empeora la calidad de vida en relación a la DO, específicamente en los ítems de duración de la comida, frecuencia de los síntomas relacionados con la DO y sueño. Esto ocurre principalmente en los estadios más evolucionados de la enfermedad (88) Uno de los principales factores relacionados con la reducción de la calidad de vida es la reducción del tiempo que los pacientes comparten con familia o amigos durante el acto de comer (89).

En algunos estudios, las puntuaciones en la SWAL-QOL (Swallowing Quality of Life Questionnaire) aumentan en relación con la progresión de la enfermedad y se relacionan con la reducción del deseo de comer, dificultad en la elección de los alimentos y aumento del tiempo para alimentarse, empeorando el estado nutricional de los pacientes, si bien no todos los ítems de calidad de vida que puntuaron peor los pacientes respecto a jóvenes sanos o ancianos incluso aquellos con disfagia, lo hicieron en relación a la progresión, lo que plantearía posible relación con trastornos afectivos (90) En otros estudios no se evidencia la relación con la duración o severidad de la enfermedad, aunque sí con la percepción general de calidad de vida o la depresión (91).

Un estudio longitudinal, multicéntrico, identificó la neumonía por aspiración (NA) como la principal causa de muerte (30%) en pacientes con EP, seguida de la enfermedad cardiovascular, el cáncer o el ictus (92). Varios estudios confirman la NA como la principal causa de muerte entre pacientes con EP (93, 94). Estudios recientes, con seguimientos de hasta 32 años, muestran una tendencia en los últimos años a una reducción en la mortalidad de los parkinsonianos que ingresan por NA, si bien la incidencia de NA se mantiene 3.8 veces mayor en pacientes que en controles (95).

En el seguimiento de una serie de 171 pacientes desde su diagnóstico hasta los 10 años de evolución, el 60% presentaron disfagia (96) y el 64 % de las muertes se debieron a neumonía. Se calcula que el

riesgo de un paciente con EP de morir por una NA es 6 veces mayor que el de la población general. (97). Incluso en los casos en que no fallecen, los pacientes con EP tienen mayor incidencia de complicaciones relacionadas con el ingreso y suelen sufrir un deterioro clínico severo durante el mismo (98,99).

A pesar de estas cifras, continúan siendo pocos los pacientes parkinsonianos que ingresan en el hospital y a los que se somete a screening de disfagia o a medidas de protección (100).

4. Fenomenología

Los signos cardinales de la disfagia en la EP son:

- Retraso del tránsito oral
- Dificultades en la formación del bolus
- Residuo oral
- Bradinesia orofaríngea
- Dificultades para la propulsión del bolus
- Deglución fraccionada
- Pérdida posterior del bolo
- Reflejo deglutorio reducido
- Alteraciones en el cierre de las cuerdas vocales
- Reducción de la motilidad faríngea y esofágica
- Estasis faríngea
- Reducción de la anteropulsión del hioides
- Reducción del ángulo de rotación de la epiglotis durante la deglución
- Disfunción del esfínter esofágico superior
- Reflujo gastroesofágico
- Penetración laríngea
- Aspiración pulmonar

(101,102,90).

El primer estudio de las medidas cuantitativas de la deglución medidas por VFS en un grupo de 36 pacientes vs controles, mostró reducción de la constricción faríngea en el 30.4% de los pacientes y un retraso relativo en los mecanismos de protección y cierre de la vía aérea, siendo éstas las dos alteraciones más frecuentes, presentes en casi el 62% de los pacientes. No se detectaron ni prolongación del tránsito faríngeo, ni reducción de la elevación del hioides o acalasia del cricofaríngeo como rasgos prominentes. (103). Un estudio con registro electromiográfico de superficie en pacientes con EP vs controles, detectó el alargamiento del tiempo de deglución y el mayor número de degluciones necesarias como las diferencias significativas en relación a la deglución (104).

La disfagia esofágica también es frecuente en pacientes con EP, probablemente en relación al depósito de alfa-sinucleína en el sistema nervioso entérico, lo que ocasiona patrones manométricos similares a los observados en los trastornos motores esofágicos e incluso la acalasia esofágica. No sólo se evidencian alteraciones del EES y EEI, sino también del cuerpo esofágico, incluso en fases iniciales de la enfermedad. (105).

La presencia de inspiración tras una deglución y el acortamiento de la apnea tras la deglución pueden ser útiles como indicadores clínicos de riesgo para penetración o aspiración y pueden estar presentes en pacientes con EP (105).

5. Fisiopatología de la DO en la EP

Los mecanismos precisos implicados en la disfagia en la EP no se conocen en profundidad.

5.1. Alteraciones de los ganglios basales

En muchos aspectos se supone una implicación de la acinesia y rigidez de la musculatura orofaríngea secundaria a la disfunción de los ganglios basales.

Se atribuyen a las alteraciones motoras propias de la EP el temblor lingual, el bombeo lingual repetido, la lentitud en la masticación, la rigidez mandibular (106), el retraso y reducción de la contracción del constrictor de la faringe, reducción y lentitud de la excursión laríngea, enlentecimiento del cierre de las cuerdas, reducción del rango de movimiento de la epiglotis, reducción y retraso de la apertura de los esfínteres esofágicos superior e inferior, motilidad esofágica alterada y redireccionamiento del bolus esofágico (91). Estos signos motores pueden contribuir a alteraciones funcionales de la deglución que afectan tanto a la fase oral como faríngea o esofágica, como pueden ser el pobre control oral del bolo, el tránsito oral inefectivo, el aumento del tiempo del tránsito oral, el residuo oral, el paso prematuro del bolo a la vallecula, el retraso en la RMO, el residuo en la vallecula o senos piriformes, la penetración y/o aspiración y el reflujo gastroesofágico.

También la disfunción del EES se ha supuesto secundaria a la falta de estímulo dopaminérgico a nivel supramedular y a la rigidez secundaria (107).

5.2. Alteraciones bulbares

Algunos componentes del Centro Deglutorio Bulbar (CDB) como el Núcleo motor dorsal de los nervios glosofaríngeo y vago y el Sistema reticular activador circundante presentan pérdida neuronal relevante de forma temprana en el curso de la EP (10,108). El núcleo tegmental pedúnculo pontino, que proporciona aferencias al núcleo del tracto solitario, otro componente crítico del CDB, recibe aferencia inhibitoria aumentada del pálido y está también afectado de forma preferente por la neurodegeneración (109).

5.3. Alteraciones corticales

La activación cortical de las áreas implicadas en la deglución está significativamente reducida en todos los pacientes con EP. Los pacientes no disfágicos, sin embargo, presentan un pico de activación de otras áreas corticales al iniciar el movimiento que no presentan los pacientes disfágicos ni los controles sanos. Si se trata únicamente de un aspecto de la progresión de la enfermedad por el que se van afectando dichas áreas corticales y perdiendo la activación subsidiaria y por tanto los pacientes disfágicos representan únicamente una fase más avanzada está por establecer (110).

Estudios con PET confirman una reducción de la activación del área motora suplementaria y del córtex cingulado anterior en los pacientes con disfagia frente a los no disfágicos, probablemente resultando en una alteración de la planificación del movimiento de la deglución voluntaria (111).

5.4. Alteraciones musculares

Los músculos faríngeos en la EP muestran abundantes fibras atróficas, agrupación por tipo y transformación de las cadenas pesadas de la miosina de rápidas a lentas. Estas alteraciones sugieren que los músculos faríngeos sufren denervación y reinervación a lo largo del curso de la enfermedad (76).

5.5. Alteraciones de los nervios motores y sensitivos

Está bien establecido el gradiente neuropatológico rostrocaudal de alfa sinucleína en el Sistema nervioso entérico, con mayor afectación proximal que distal (112). A pesar de ello, sólo el estreñimiento se ha reconocido como síntoma premotor en pacientes con EP. Se han propuesto diversas justificaciones como que el volumen del acúmulo de alfasinucleína no necesariamente refleja su cronología. Pudiera no ser la causa principal de la disfunción gastrointestinal (GI) en la EP o que determinadas zonas del sistema GI tengan mayor susceptibilidad al depósito de alfasinucleína (113).

Parece documentada la alteración de los mecanorreceptores de la base de la lengua en la EP, con preservación de los chemorreceptores. (114). Los nervios sensitivos faringo-laríngeos muestran un depósito de agregados de alfasinucleína ausente en controles y de mayor densidad en los pacientes disfágicos y en los nervios laríngeos, lo que podría alterar la deglución y aumentar el riesgo de aspiración por la reducción de la sensibilidad faringo-laríngea (76).

5.6. Alteraciones respiratorias

La asociación entre la disfunción respiratoria y la DO, al menos en los estadios I a III de la EP, está bien establecida. Incluso en pacientes sin quejas de DO, es detectable la presencia de ambas alteraciones, caracterizadas porque, en caso de penetración, el mecanismo utilizado para eliminar el residuo de la vía respiratoria es una deglución, sin desencadenarse el reflejo tusígeno y por la frecuencia de inhalación tras la deglución, aumentando el riesgo de aspiración (115).

5.7. Alteraciones cognitivas/atención

Las disfunciones cognitivas, especialmente las frontales/ejecutivas y las de aprendizaje y memoria se relacionan principalmente con alteraciones de la fase oral de la deglución en pacientes en estadios iniciales-moderados de la EP.

La fase anticipatoria de la deglución, la que incluye la preparación e introducción de los alimentos en la cavidad oral (pej la selección del tamaño del bolus, del tipo y tránsito de la mano a la boca) se altera, medida como tiempo de reacción, durante tareas duales, es decir, aquellas en las que se reduce la capacidad de fijar la atención. La fase oral preparatoria, en la que el bolo se mastica y maneja en la boca y la fase propulsiva oral, en la que el bolo se propulsa posteriormente hacia la faringe, a pesar de requerir de atención para planificar y organizar el movimiento con la implicación cortical y ganglio-basal, no parecen alterarse durante este tipo de tareas duales (116).

6. Tratamiento

A pesar de las dificultades de llevar a cabo estudios en pacientes parkinsonianos con DO relacionadas con su baja percepción de las dificultades deglutorias, las limitaciones para los desplazamientos de algunos pacientes evolucionados o las fluctuaciones, que podrían modificar los resultados de las exploraciones o tratamientos según el momento del ciclo de tratamiento en que se realicen, varios estudios han demostrado la utilidad posible de varias estrategias de tratamiento logopédico para disminuir los signos y síntomas de la disfagia y mejorar la seguridad de la deglución utilizando la modificación de la consistencia del bolo, estimulación termo-táctil y entrenamiento de la musculatura respiratoria (117, 118, 119, 120).

Todos los pacientes con DO o riesgo de presentarla podrían beneficiarse de algunas recomendaciones generales (Tabla 8).

Tabla 8: Recomendaciones generales para pacientes con DO en la EP. De Ayres (121).

Guidelines regarding food
Feeding environment:
- Take your meals in a quiet place.
- Turn off the TV, radio, or any other devices that may distract you while you are eating.
- Focus on eating.
- Do not talk while eating.
- Avoid taking meals when you feel sleepy or very tired.
- Try to take your meals during your “on” time.
Posture while feeding:
- Sit close to the table.
- Remain upright and hold your head up.
- Avoid lying down just after finishing your meal.
- Take small bites of food into your mouth.
- Chew food thoroughly.
- Swallow more than once, until you are sure no food remains in your mouth.
- If you feel there is food “stuck in your throat”, swallow saliva more often.
Meal duration:
- The maximum time for a major meal (breakfast, lunch, and dinner) should be 30 minutes;
- Do not rush through your meal.
Oral hygiene:
- Brush teeth thoroughly after your meals.
- Remember to brush your tongue.
- If you wear dentures, remove them and brush them clean after every meal. Remember to brush your tongue as well.
- Edentulous patients should brush their tongue and clean the rest of the oral cavity with a water-soaked gauze dressing and antiseptic mouthwash.

Algunos programas de entrenamiento dirigido, si bien sugieren efecto, aún no disponen de evidencia que permita recomendar su utilización generalizada en los pacientes con DO (122).

Se ha propuesto que algunas medidas preventivas pueden resultar fundamentales para reducir la morbi-mortalidad de la DO en los pacientes con EP, como aumentar la densidad de los líquidos a densidad miel o néctar o flexionar discretamente el cuello en el momento de deglutir, aunque las medidas más efectivas pueden variar en cada paciente con EP y DO (123).

La detección precoz mediante test objetivos de menor complejidad que la VFS ha justificado diversos estudios con la intención de iniciar las técnicas higiénico-dietéticas o las medidas compensatorias lo más precozmente posible (124).

La mejoría en la percepción de calidad de vida tras la terapia es mayor en estadios más precoces de la EP, lo que sugiere que cuanto antes se plantee, mayor será el beneficio (121).

Algunos ejercicios motores de la deglución pueden reducir la DO en pacientes con EP, demostrando repercusión sobre su calidad de vida. Los parámetros videofluoroscópicos que mostraron mayor respuesta fueron la pérdida de control del bolo, la deglución fraccionada y el residuo en la lengua, vallecule y seno piriforme, mientras que los aspectos de la calidad de vida que mostraron mayor mejoría fueron el miedo al atragantamiento y la frecuencia del síntoma. Cabe destacar la ausencia de correlación entre la

mejoría de cada uno de los parámetros videofluoroscópicos y la de la calidad de vida, quizá justificable por la alteración de la percepción de la disfagia ya comentada en estos pacientes (125).

Las técnicas de electroestimulación transcutánea, tanto sensitiva como motora, a pesar de no disponer de evidencia en la actualidad de su eficacia en el tratamiento de la disfagia en la EP por lo novedoso de su aplicación (126, 127), aportan un interesante enfoque del posible tratamiento de estos pacientes en base a los resultados en otros pacientes con DO neurógena (126, 127, 61).

También la estimulación eléctrica transcutánea sensitiva submentoniana, por su mecanismo de reversión de la inhibición cortical orofaríngea, implicada como se comentó en la DO en estos pacientes, podría justificarse como opción terapéutica (60).

La estimulación magnética transcortical, ya explorada en otras indicaciones en la EP con resultados positivos (128), podría estimular la plasticidad cortical de estos pacientes, mejorando su respuesta orofaríngea como ocurre en otros pacientes con DO neurógena.

7. Respuesta de la DO al tratamiento dopaminérgico

La respuesta de la disfagia al tratamiento dopaminérgico es una de las cuestiones que queda por establecer.

Desde el inicio de la utilización de la L-Dopa, la reducción de los casos de muerte por neumonía aspirativa, la aparición de disfagia durante los períodos de supresión de la medicación para reducir las discinesias (“Holidays”) de los años 80 y algunas publicaciones iniciales de casos en que la disfagia mejoraba dramáticamente tras el inicio del tratamiento, sugieren un efecto clínico de la levodopa sobre la DO (129). A pesar de ello, la cuestión se replanteó tempranamente, (130, 131) al no poder establecerse respuesta objetiva al tratamiento mediante VFS.

Un meta-análisis de 2013, valorando 5 estudios con importantes diferencias metodológicas y en las poblaciones de estudio, sugirió que no puede establecerse que el tratamiento dopaminérgico mejore consistentemente la deglución en estos pacientes, aunque la mejoría de la postura y la respiración (132, 133) podría explicar algún efecto indirecto sobre la capacidad deglutoria (134).

En un estudio con 10 pacientes fluctuantes, comparando la situación ON y OFF, a pesar de la clara respuesta a LD evidenciada por el cambio en la UPDRS motora, no se modificaron ni la penetración laríngea ni la aspiración traqueal. Sí se detectó una tendencia no significativa a reducir el volumen por cada deglución en el estado ON, con marcada reducción en la función respiratoria medida por espirometría pero sin diferencias en la coordinación respiración/deglución o en el análisis cualitativo de la deglución, sugiriendo la posibilidad de un empeoramiento de la eficacia de la deglución bajo el efecto de la L-Dopa sin aumento del riesgo de aspiración (135). Michou caracterizó neurofisiológicamente un grupo de pacientes que presentaron alteraciones de la deglución únicamente bajo el efecto de la levodopa, interpretándolo como una forma de discinesia con un aumento de activación cortical y reducción concurrente del output reflejo bulbar y consecuentemente de la seguridad de la deglución (136).

Estudios previos (137) habían sugerido una mejoría de la eficacia de la deglución con LD, reduciendo el número de degluciones necesarias para aclarar bolos sólidos, aunque también detectaron un alargamiento de la fase oral y del tiempo deglutorio total bajo tratamiento. Los estudios realizados en ON y OFF no han detectado diferencias en la frecuencia de aspiraciones (138,139).

En cambio, los agonistas dopaminérgicos como la apomorfina (140) o la rotigotina (141) han mostrado, en estudios de pacientes con EP y DO, mejorías en diversos aspectos de la deglución, proponiendo la alta afinidad de ambos agonistas por los receptores D1 como una explicación de la respuesta terapéutica.

Las alteraciones sensitivas, motoras y musculares secundarias a los depósitos de alfa-sinucleína en los nervios faríngeos y laríngeos podrían explicar, al menos en parte, la falta de respuesta a la LD (139).

Como resumen podríamos establecer que no se conoce completamente el efecto de la LD sobre la deglución de los pacientes con EP.

Un diagnóstico precoz y mejor caracterización, evaluación de riesgos e identificación de los pacientes con EP en riesgo de presentar DO, así como la comprensión del efecto de la LD en los diferentes componentes de la DO en pacientes parkinsonianos y en las diferentes fases de la enfermedad, permitirían el desarrollo de estrategias más específicas tanto terapéuticas como preventivas y reducirían el riesgo de sus complicaciones.

D. FONACIÓN, VOZ, DISFAGIA Y EP

En la EP, la disfagia se acompaña con frecuencia de otros síntomas oro-bucales que implican estructuras comunes como el bostezo (también inhibido en pacientes en tratamiento con antipsicóticos) (142) o la disartria hipocinética. Algunos estudios correlacionan la presencia de disfagia y alteraciones del habla y consideran que los trastornos de la voz pueden ser anticipatorios de los trastornos de la deglución (147).

1. Alteraciones de la voz y disfagia

Cuando nos referimos a su estudio, el término voz se utiliza habitualmente en dos sentidos, uno más amplio y general en que se equipara al término habla (Speech data en las referencias en inglés) y otro más concreto en el que la voz se refiere a la vibración de las cuerdas vocales (143). Los sonidos del habla, resultado de la interacción de la vibración de las cuerdas vocales con el tracto oro-naso-faríngeo, son descritos también como vocalizaciones. El término fonación es el que mejor correspondería a la vibración de las cuerdas vocales.

Los actos voluntarios que implican la voz en humanos incluyen el llanto, el habla y el canto, pero también pueden producirse vocalizaciones como expresiones emocionales, de miedo o dolor.

Deglución y fonación comparten algunas características y difieren en otras que pueden resultar de utilidad en su estudio. Ambas tienen un centro de control en el tronco cerebral con control voluntario cortical mediado por estructuras subcorticales, aunque con implicación cortical diferente. Tanto una como otra requieren la coordinación con la función respiratoria y de la musculatura oral, faríngea y laríngea (144). La representación cortical de la musculatura laríngea es bilateral, aunque discretamente asimétrica, por lo que únicamente lesiones de la mitad inferior del bulbo pueden producir parálisis de una cuerda vocal, afectando a ambas funciones.

Es frecuente la utilización de los cambios de la voz tras la deglución como criterio clínico sugestivo de disfagia con penetración/aspiración (145) pero con escasa evidencia que lo soporte. Probablemente resulte de mayor utilidad la utilización de la voz clara tras la deglución para descartar DO (146). Uno de los signos clínicos utilizados por el test volumen-viscosidad para identificar a los pacientes con alteraciones de la seguridad de la deglución es la identificación por parte de personal entrenado de los cambios de voz que se observan tras la administración secuencial de bolos de diferentes volúmenes y viscosidades (37, 38).

En un estudio que utilizó medidas objetivas (análisis de la voz y VFS) frente a la percepción subjetiva de cambios en la voz valorados por personal entrenado, el cambio de la voz tanto percibido como objetivo se mostró como un parámetro muy poco sensible (8-29%) si bien más específico para penetración/ aspiración (75-94%) y disfagia (59-86%) (146). Este estudio, realizado con pacientes remitidos por sospecha de disfagia de diferentes causas, recogía un número reducido de registros de cada paciente, lo que podía limitar la sensibilidad y carecía de controles que permitieran comparar los registros.

En la actualidad, el análisis de la voz se considera un método seguro, no invasivo y fiable de screening en pacientes con sospecha de DO que puede detectar pacientes con alto riesgo de aspiración (147).
 Figura 14.

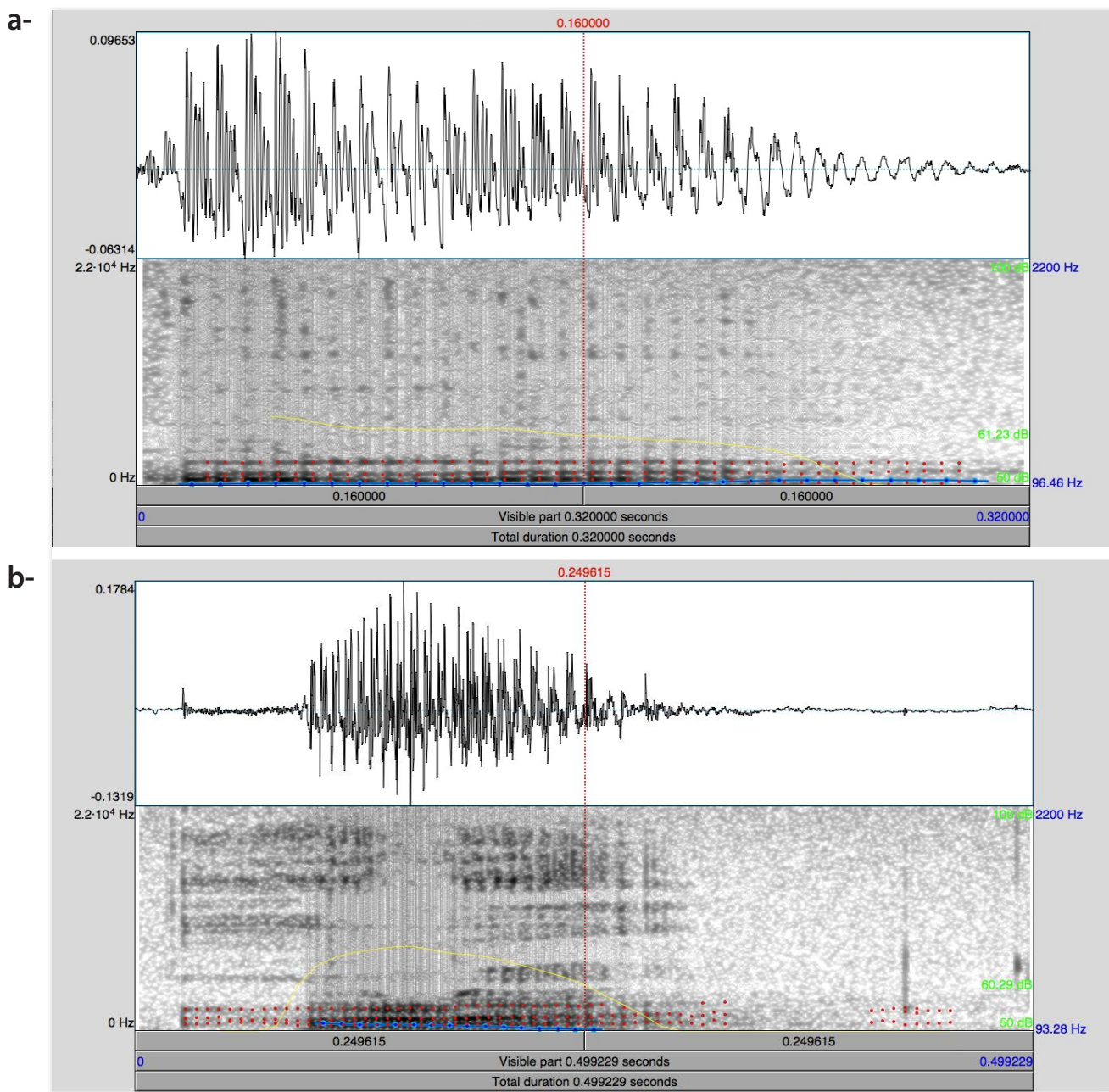


Figura 14: a Registro de la voz de un control sano tras la deglución de 20ml de densidad nectar. **b** Registro de la voz de un paciente con EP y DO tras la deglución de 20 ml de densidad nectar. Cedido por López de Ipiña, K.

En el estudio de la voz en el humano deben tenerse en cuenta factores implícitos a su utilización por la mayoría de nosotros como elemento de comunicación, lo que complica la selección de parámetros a estudiar (p ej, debe considerarse en las vocalizaciones con significado que implicarán áreas corticales del lenguaje y procesos cognitivos, si el estudio pretende valorar únicamente la fonación) y la interpretación de los efectos que la fonación tiene, pej en la activación cortical (145).

2. Alteraciones del habla en pacientes con EP

A los 10 años de evolución de la enfermedad, un 68% de los pacientes presentan alteraciones del habla (96).

Cuando la afectación es leve, la abducción de las cuerdas vocales para inspirar es rápida, pero la adducción para permitir la fonación se enlentece. Con la progresión, la rigidez afecta tanto a la abducción como la adducción y también puede objetivarse el temblor de las cuerdas. Más de cien músculos participan de la articulación, produciendo hasta catorce fonemas por segundo, lo que implica cientos de contracciones, relajaciones y mantenimiento del tono de estos músculos cada segundo. La alteración de la articulación más frecuente en los parkinsonismos es la regularidad en la articulación inducida por la rigidez de los músculos faciales, orales, linguales y faríngeos, produciendo un habla monótona descrita como "disartria hipocinética" (148).

Un estudio clásico (149), describió las alteraciones más frecuentes en un grupo de 200 pacientes con EP, la mayoría leves, mediante el test de articulación de frase de Fisher-Longemann. Sólo el 11% de los pacientes mantuvieron el habla preservada, mientras el 45% presentaban disfunción laríngea como manifestación única, el 13.5% también de la porción posterior de la lengua y el 17% también de la anterior. En un 9.9% llegaba a afectarse la punta de la lengua y los labios. En ningún caso fue esa la afectación aislada, sugiriendo un curso postero-anterior de la afectación de la musculatura articularia.

Las alteraciones del habla se han propuesto como biomarcadores en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer por tratarse de un método no invasivo y que permite la cuantificación objetiva de aspectos como la fluencia verbal espontánea y la respuesta emocional mediante programas de análisis automático del habla (150).

3. Efecto del tratamiento dopaminérgico sobre la voz y el habla en la EP

En la EP se han realizado estudios de la masticación, que comparte estructuras periféricas implicadas, que confirman el aumento significativo de la velocidad y amplitud de la masticación en estado on en pacientes parkinsonianos con fluctuaciones (151). Sin embargo, los resultados en estudios del habla en pacientes con fluctuaciones han sido poco consistentes (152). Critchley, en su descripción de las alteraciones del habla características de los pacientes con EP, incluyó las fluctuaciones del habla en relación a las fluctuaciones motoras, aunque sin asociar parámetros objetivos (148).

No todos los estudios de pacientes con fluctuaciones han confirmado variaciones del habla en relación a la fase de tratamiento (ON-OFF). Aunque parecen confirmarse en los estudios basados en percepción del habla, no siempre se confirman en las medidas cuantitativas (152).

En un estudio en el que tres logopedas escucharon a 14 pacientes con EP y valoraron 20 características del habla como normales o leve, moderada o severamente afectadas al principio, en medio y al final de cada ciclo de tratamiento, se consideraron alteradas la mayor parte de las variables al principio y al final de cada ciclo, pero no en el pico de efecto del tratamiento, lo que semejaría el wearing-off (153).

También se han estudiado cuantitativamente, en relación a las fluctuaciones motoras, la respiración durante el habla, la fonación y la articulación. Muy pocas variables respiratorias varían a lo largo del ciclo de tratamiento, sólo 3 de 16 variables tendieron a normalizarse en el centro del ciclo (153) por lo que las variables del habla que mejoraron no parecían estar prioritariamente mediadas por la respiración.

Las características fonatorias de la EP se examinaron a intervalos de una hora de un ciclo de tratamiento, registrando vocales prolongadas en dos pacientes en dos días diferentes. Las medidas incluyeron Frecuencia fundamental (Fo), amplitud, jitter (o perturbación de la frecuencia, es la variabilidad de la frecuencia fundamental en ciclos consecutivos, relacionándose con variaciones a corto plazo) y shimmer (o perturbación de la amplitud de la señal vocal, medida en ciclos consecutivos). No se encontraron diferencias significativas entre la situación on y off, pero la muestra era muy pequeña y los perfiles de paciente diversos (154).

Los cambios en la fonación antes y después del tratamiento con LD fueron valorados por Sanabria, mostrando que la frecuencia fundamental para la vocal "a" prolongada aumentaba tras el tratamiento, además de reducirse la variación de la frecuencia fundamental (jitter) y el ruido espectral (155) Se atribuyeron estos cambios a la mejoría de la rigidez y de la estabilidad laríngea y a reducción de la turbulencia vocal tras LD.

Otro estudio sobre el efecto de la LD en la fonación demostró que las variables acústicas del shimmer y del Índice de intensidad de Amplitud del temblor (ATRI) se redujeron y el nivel de presión de sonido (volumen), aumentó (156).

Las características articulatorias del habla en la EP a lo largo del ciclo de tratamiento se han estudiado esencialmente sobre la producción de vocales (157). No se encontraron diferencias a lo largo del ciclo en la duración de las vocales, resultado muy similar a otro estudio con mayor número de pacientes y de perfil más homogéneo (154).

Tampoco han podido demostrarse modificaciones en cuanto a la prosodia entre el estado ON y OFF (158).

Podría plantearse, en base a lo expuesto, que a pesar de ser las alteraciones de la voz tan frecuentes en pacientes con EP, no puede considerarse completamente establecida ni la respuesta de los diferentes parámetros objetivos de la voz a la LD ni su posible relación con otras alteraciones frecuentes en la EP que implican estructuras comunes, como la disfagia.

E. ESCRITURA Y EP

La escritura es una actividad motora fina que requiere de gran entrenamiento y precisión. La EP afecta tanto a los movimientos voluntarios como automáticos, convirtiéndola en una actividad motora muy vulnerable (159).

Los cambios en la escritura son un síntoma inicial frecuente en los pacientes con EP y pueden ser incluso el motivo de consulta. Por ello se han propuesto como biomarcador objetivo en el diagnóstico precoz y control de la progresión (160, 161) demostrando con dos tareas sencillas de escritura una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de EP vs controles. Las alteraciones de la escritura mantienen su capacidad de discriminar entre pacientes con EP inicial en tratamiento y controles, y permiten utilizar tareas muy estandarizadas que evitan factores culturales (162)

Por la modificación objetivable de sus características bajo tratamiento dopaminérgico se ha propuesto también como medida objetiva de la respuesta a tratamiento, confirmada con la reducción de la UPDRS motora, aunque los grados de ambas mejorías no correlacionaron (163).

Clásicamente se ha tendido a describir la alteración de la escritura de la EP como micrografía (Figura 15), si bien es sólo una de las características de la escritura típicas de los pacientes.

Wilson definió la micrografía como “la reducción del tamaño de la letra comparado con la caligrafía del paciente previa al desarrollo de la enfermedad que la justifica”. La clasificó como micrografía consistente, aquella en la que se observa una reducción global del tamaño de la letra, o progresiva, caracterizada por la incapacidad para mantener el tamaño de la letra más de unos pocos caracteres (164).

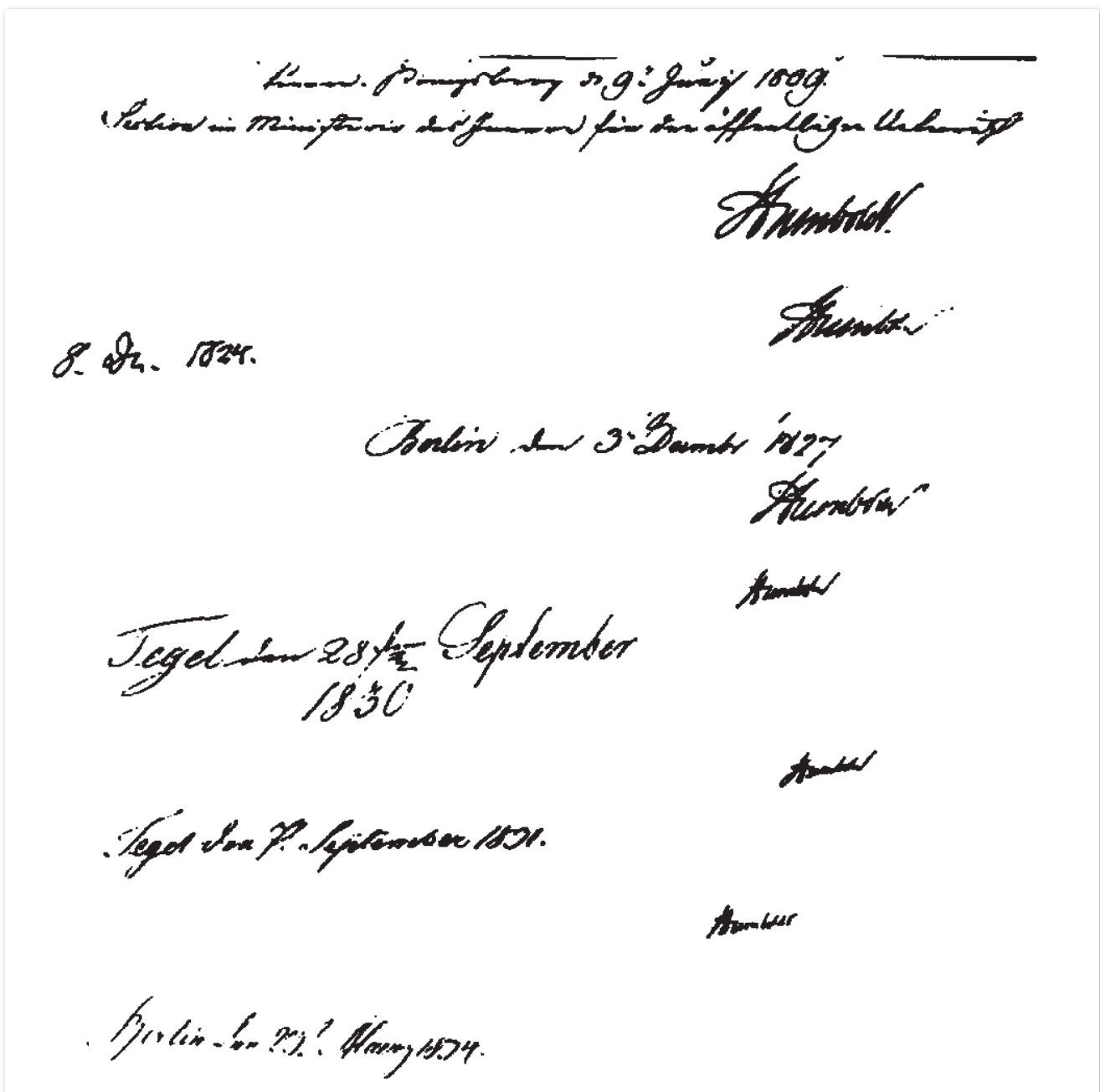


Figura 15: Reducción progresiva del tamaño de la letra en cartas sucesivas de WV Humboldt. En 1823 se inició la dificultad para la escritura, pero no fue hasta cuatro años después cuando se añadieron temblor y rigidez. De Lakke (165).

Diversos estudios han evaluado la prevalencia de este síntoma con resultados variables en relación a la aplicación de cuestionarios o métodos objetivos, de la fase de la EP estudiada o del número de pacientes evaluados, pero globalmente menos de un 50 % de los pacientes presentan micrografía (159).

La utilización más generalizada de tabletas gráficas ha permitido la detección de variables del movimiento de la escritura ocultas a la valoración mediante escritura en papel.

Cuatro variables destacan por su utilidad en el análisis objetivo de la alteración de la escritura: Tamaño, duración, velocidad y fluencia (166) (Figura 16).

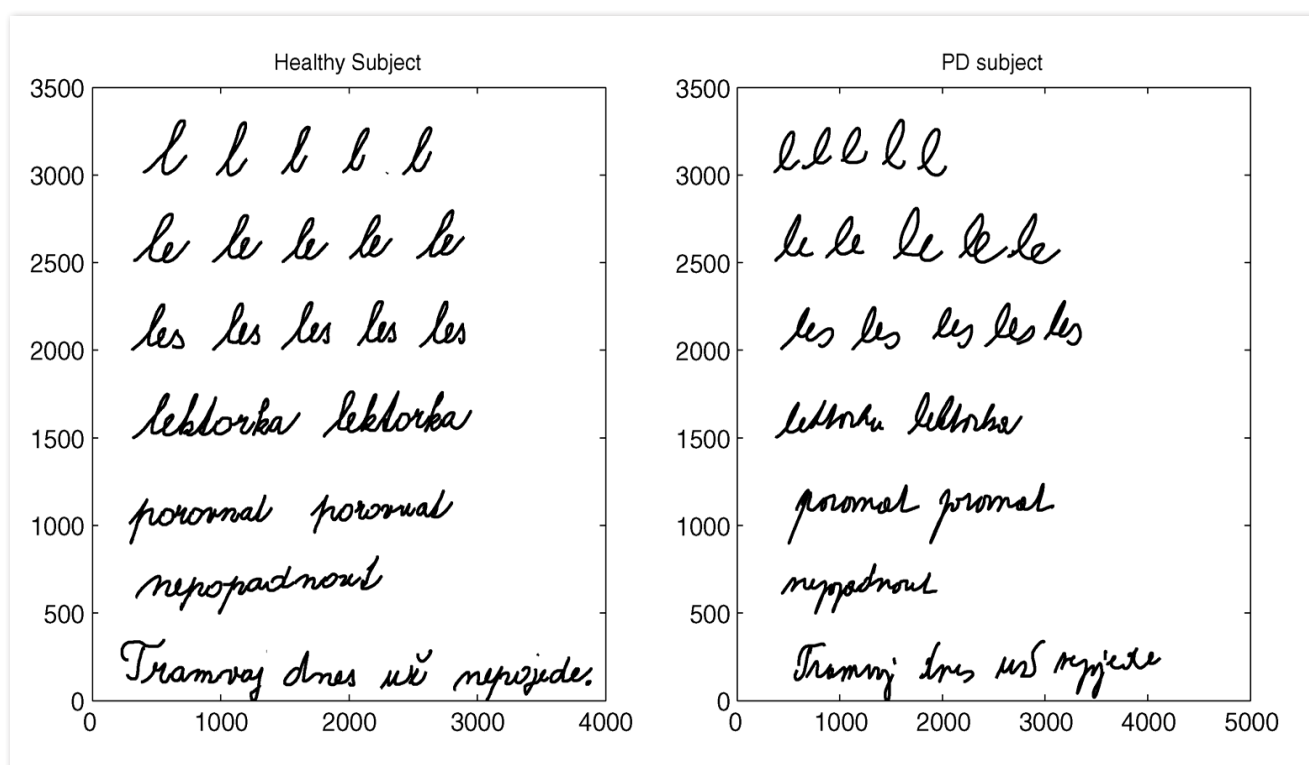


Figura 16: Ejemplo de escritura de un control sano y un paciente con EP y micrografía De Drottar et al (167).

Los estudios con las dos primeras no han permitido diferenciar pacientes de controles más allá del 56 % de los casos, mientras que las variables cinemáticas, velocidad y fluencia, detectan mayores diferencias entre pacientes y controles y entre diferentes situaciones de tratamiento (on y off), apoyando la utilización del término “disgrafía en la EP” que describe mejor todas las alteraciones de la escritura propias de los pacientes y sugiere que las alteraciones motoras propias de la enfermedad (bradicinesia, acinesia, rigidez, temblor, freezing de la extremidad superior) pueden alterar las características cinemáticas de la escritura sin necesariamente afectar al tamaño. (159) Las características cinemáticas de la escritura se basan en complejos procesos cognitivos y la EP puede alterar primariamente estos procesos cognitivos y además modificarlos por las manifestaciones motores (168).

Recientemente se ha propuesto la posible utilización del análisis de la escritura como biomarcador en la enfermedad, incluso en fases “presintomáticas” (169), Tabla 9.

Tabla 9: Características de un biomarcador ideal para valorar diagnóstico y progresión en la EP y para evaluar tratamientos modificadores de la enfermedad, destacando los aspectos que cumple el registro de la escritura. De Pinto (167).

CARACTERÍSTICAS DE UN BIOMARCADOR IDEAL EN LA EP	CARACTERÍSTICAS QUE CUMPLE LA ESCRITURA
Ligado a rasgos fundamentales de la Neuropatología de la EP y mecanismos de Neurodegeneración	Correlaciona positivamente con un diagnóstico exigente de la EP
Correlaciona con la progresión de la enf. valorada por escalas clínicas	Las variables de la escritura correlacionan positivamente con las evaluaciones clínicas en la EP (UPDRS motora) en varios estudios
Capaces de monitorizar el estado de la enfermedad a lo largo de su progresión	Los cambios en la escritura aumentan con la progresión de la EP
Validados preclínicamente	Todavía falta confirmar el estado preclínico de la alteración de la escritura en los pacientes con EP
Confirmado por al menos dos estudios independientes dirigidos por investigadores cualificados con resultados en publicaciones peer-reviewed	Se han reportado tareas sencillas de escritura basadas en análisis cinemático que permiten diferenciar pacientes de controles Varios estudios dirigidos por expertos se han centrado en la comprensión de la alteración de la escritura en la EP
Barato No invasivo De uso sencillo Técnicamente validado (e.j., reproducible, sensible al cambio)	El análisis computerizado de la escritura representa una herramienta útil, sencilla y no invasiva tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de pacientes con EP

1. Fisiopatología de la disgrafía en la EP

Los pacientes con EP presentan con frecuencia alteraciones en la ejecución de actividades motoras especializadas como la escritura (170), con tendencia a realizar los movimientos secuenciales de forma fragmentada. En la EP se ha sugerido que la escritura pierde su carácter automático, con mayor dependencia de claves visuales (171).

La escritura es una actividad que implica mecanismos puramente motores y otros procesos relacionados con el lenguaje.

Una revisión reciente propone un "cerebro de la escritura" (172), dividido en unas áreas específicas de la escritura: el surco frontal superior izquierdo/gyrus frontal medial, el surco intraparietal izquierdo/área parietal superior y el cerebelo derecho; y otras áreas no específicas motoras como el área motora primaria y córtex sensitivomotor, área motora suplementaria, tálamo y putamen, o implicadas en procesos lingüísticos como el córtex premotor ventral y córtex temporal pósteroinferior.

En la EP la deplección dopaminérgica del estriado se considera el origen de las alteraciones en el planeamiento motor, programación, secuenciación, iniciación y ejecución, tan implicadas en la escritura (12). Asumiendo los modelos de circuitos córtico-subcorticales implicados en la EP, muchas de las estructuras del "cerebro de la escritura" podrían suponerse afectadas.

Se han propuesto dos modelos basados en la disfunción de los ganglios basales para justificar las alteraciones de la escritura conocidas en la EP:

- Un modelo en el que la disfunción pálido-talámica altera el inicio del movimiento y su velocidad, justificando la bradicinesia, acinesia, hipometría y, por tanto, la micrografía (173)
- El modelo de Gangadhar et al, que destaca la influencia de las oscilaciones sincronizadas del núcleo subtalámico y del pálido externo para explicar las fluctuaciones de la velocidad y la reducción del tamaño de la letra. Este modelo valora que los niveles reducidos de dopamina justifican la reducción global del tamaño de la escritura, mientras que la reducción exponencial de la dopamina genera la reducción progresiva. Es decir, la deplección dopaminérgica puede afectar no solo a la amplitud del movimiento, sino también a su cinemática. (174)

Algunas observaciones clínicas, como el efecto de las claves visuales sobre la escritura en los pacientes, sugieren la participación de mecanismos no dopaminérgicos, probablemente no estriatales (175) Figura 17.

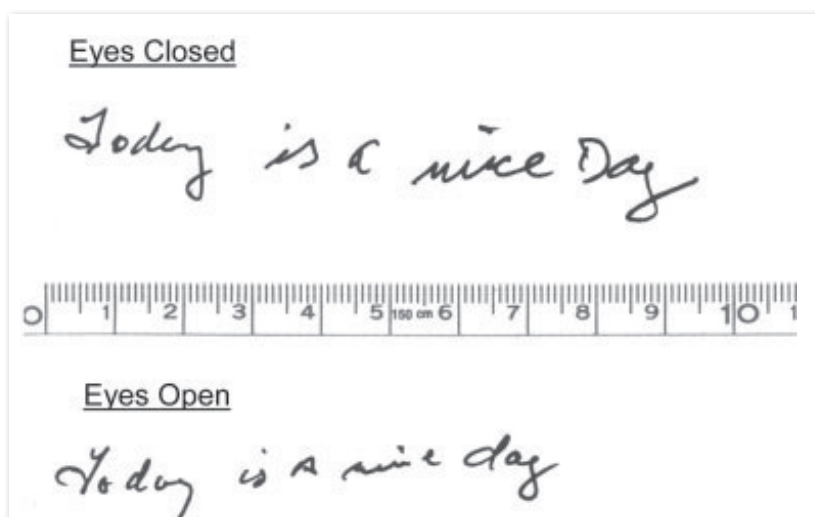


Figura 17: Muestra del efecto del control visual sobre la micrografía en un paciente EP, con mayor tamaño de la letra en la escritura con ojos cerrados. De Ondo (175).

2. Estudio de la disgrafía en la EP

Los estudios iniciales se realizaron sobre muestras de escritura realizadas con el trazo de una bolígrafo sobre el papel. Estos estudios permitían, esencialmente, valoraciones subjetivas.

La aparición de dispositivos que permiten el registro del movimiento durante la escritura ha permitido detectar las múltiples alteraciones cinemáticas presentes en la enfermedad. La presión sobre la superficie de escritura también se ha mostrado como una variable útil para la discriminación entre pacientes y controles (168). En estudios recientes, los bloqueos de la escritura, definidos como la interrupción brusca e involuntaria de un movimiento voluntario planar, pueden ser detectados con una tablet digital y valorados como el equivalente clínico y objetivable del freezing de la marcha (176).

Tan importantes como las detectables en el movimiento sobre la superficie se han demostrado las alteraciones cinemáticas que se producen mientras no hay contacto con la superficie de escritura o movimiento "en el aire". (161). En un estudio analizando diversas variables de la escritura, de los diez aspectos más consistentemente relacionados con el diagnóstico, nueve se producían durante el tiempo en que el bolígrafo se encontraba en el aire (167) Tabla 10.

Tabla 10. Los diez parámetros de la escritura con mayor relevancia para el diagnóstico según el coeficiente de correlación absoluta. De Drotar (167).

DESCRIPTION OF CALCULATED FEATURES

Feature	Mutual Information	Correlation Coefficient
stroke speed (on surface, standard dev.)	6.09	-0.388
velocity (in air, standard dev.)	5.94	-0.387
vert. jerk (in air, min.)	5.7	0.383
acceleration (in air, standard dev.)	5.92	-0.38
horz. jerk (in air, range)	5.72	-0.379
jerk (in air, standard dev.)	5.96	-0.389
horz. acceleration (in air, range)	5.81	-0.375
horz. velocity (in air, range)	5.87	-0.371
horz. velocity (on surface, quantile 75%)	4.46	-0.37
vert. acceleration (in air, min.)	5.74	-0.369

Podría interpretarse que los movimientos en el aire reflejan mejor los procesos cognitivos implícitos en la escritura y la escritura sin pauta, es decir, la que implica menor atención, menor control visual, con menor activación del área motora suplementaria y, por tanto, más adecuada para manifestar las alteraciones propias de la EP (177).

Se ha propuesto un modelo predictivo que incluye siete tareas de escritura para la aproximación diagnóstica a la EP, con sensibilidad y especificidad máximas de 89,47 y 91,89% respectivamente en una población de 37 pacientes con EP vs 38 controles (178).

A diferencia de otros biomarcadores propuestos, el registro de la escritura en una tableta digital requiere de escasa infraestructura, de precio asequible en todos los casos y resulta sencilla de realizar incluso por el paciente en su domicilio como parte del seguimiento y control del tratamiento, por lo que puede resultar de interés valorar su utilidad como marcador de otros síntomas de la EP de estudio más complejo y de la respuesta a tratamiento de esos pacientes.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La función deglutoria afecta desde las fases iniciales de la EP y progresa a medida que evoluciona la enfermedad. Diferentes síntomas y signos clínicos y de la VFS que afectan a la seguridad y la eficacia de la deglución aparecen progresivamente y en diferente forma a lo largo del curso de la enfermedad. Se desconoce la historia natural de la disfagia en la EP.

La videofluoroscopia permite identificar alteraciones específicas de la respuesta motora orofaríngea en pacientes con EP desde las fases iniciales de la enfermedad. Los parámetros específicos de VFS se pueden identificar como factores de riesgo de aspiración en los pacientes con EP.

Las alteraciones de la voz se producen también en las fases iniciales de la EP. El análisis de la voz puede ser útil para evaluar de manera objetiva y no cruenta y predecir la presencia y severidad de la disfagia orofaríngea y las alteraciones de la seguridad de la deglución.

El análisis de la escritura permite caracterizar signos motores típicos de la EP como la bradicinesia, el temblor o la rigidez y permite evaluar de forma objetiva su respuesta al tratamiento dopaminérgico.

OBJETIVOS

Objetivos principales

- Caracterizar los signos clínicos, videofluoroscópicos y la respuesta motora orofaríngea en pacientes con EP en las fases iniciales de la enfermedad.
- Caracterizar las alteraciones de la voz en fases iniciales de la EP
- Determinar si el tratamiento dopaminérgico afecta a las alteraciones de la deglución, voz y escritura en pacientes con EP.

Objetivos secundarios

- Evaluar si el análisis de la voz puede ser un indicador fiable de las alteraciones de la deglución o la disfagia orofaríngea en la EP.
- Evaluar la relación de la disfagia orofaríngea con los factores evolutivos de la EP: estadio HyY, tiempo de evolución, cognición, puntuación de la UPDRS motora y la calidad de vida en pacientes con EP.
- Evaluar objetivamente la respuesta de la disfagia orofaríngea al tratamiento dopaminérgico considerado ideal para el paciente.
- Evaluar el efecto del tratamiento dopaminérgico habitual en el paciente sobre los parámetros de la voz en la EP.
- Evaluar si los parámetros objetivos de la escritura se relacionan con una mejor respuesta al tratamiento dopaminérgico.



PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Se han estudiado 40 pacientes diagnosticados de Enfermedad de Parkinson según los criterios del Brain Bank, en estadios de Hoehn y Yahr 1, 1,5, 2, 2,5 y 3, valorados consecutivamente en la consulta externa del Hospital de Mataró y que aceptaron participar en el estudio.

El protocolo de estudio fue valorado y aprobado por el Comité de ética del CSdM (Anexo 5)

2. EQUIPO DE ESTUDIO

Neurología

El equipo del Servicio de Neurología del Hospital de Mataró está formado por seis neurólogos, dos de ellos con dedicación preferente a la atención de los pacientes ingresados y los demás con dedicación a la atención a los pacientes en Consultas externas, distribuidos preferencialmente por áreas de interés.

Los pacientes estudiados seguían control en CCEE y fueron todos ellos estudiados para su participación por la doctoranda.

Unidad de Motilidad digestiva

Formado por investigadores clínicos doctorales y postdoctorales y por logopedas.

Realizaron las exploraciones clínicas correspondientes a la disfagia (test V-V) y la videofluoroscopia, así como el registro de la voz y la escritura. También fueron responsables del mantenimiento y gestión de la base de datos.

Universidad del País Vasco

Una investigadora responsable del análisis de la voz.

Tecnocampus Mataró-Maresme

2 investigadores responsables del análisis de la escritura.

3. DISEÑO EXPERIMENTAL

Estudio observacional transversal en el que se evaluaron pacientes en los tres primeros estadios clínicos de la EP, comparándolos en situación off y off tratamiento. Los pacientes siguieron su tratamiento habitual, pero se les pidió que suspendieran el tratamiento 12 horas antes de ser evaluados en "off tratamiento" y reiniciaran después el tratamiento habitual para ser valorados en estado "on tratamiento" a los 90 minutos de tomar su dosis de primera hora de la mañana.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Individuos de ambos sexos y cualquier edad con un diagnóstico de EP según criterios del Brain Bank en estadio 1, 1,5, 2, 2,5 y 3 de H y Y.
- Individuos que den su consentimiento informado por escrito.

5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Enfermos terminales o pacientes con una esperanza de vida inferior a 3 m.
 - Demencia moderada-severa (GDS igual o mayor a 5).
 - Deterioro de la marcha de causa ósteo-articular.
 - Accidente vascular cerebral previo, daño cerebral u otras enfermedades neurodegenerativas.
 - Enfermedad psiquiátrica (que no sea la depresión) diagnosticada previamente a la EP.
 - Pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico para la EP.

6. EQUIPO MULTIDISCIPLINAR DE RECOGIDA DE DATOS Y SISTEMÁTICA DE RECOGIDA

Sistemática de recogida de datos

Los pacientes diagnosticados de Enfermedad de Parkinson siguiendo los criterios del BB, con tratamiento farmacológico instaurado y en estadios HyY 1-3 y que cumplían criterios de inclusión y ninguno de exclusión, fueron invitados a participar en el estudio por su neurólogo habitual.

En caso de aceptar, la investigadora principal informaba al paciente de los objetivos y exploraciones necesarias, facilitando también información detallada por escrito (Anexo 6). Si el paciente aceptaba, firmaba el consentimiento informado (Anexo 7).

La información se recogía en dos cuadernos de recogida de datos (Anexo 8).

En el primero, correspondiente a la valoración del primer día de estudio, realizada siempre en estado on, se recogían los datos epidemiológicos, historia de la Enfermedad, variables y cuestionarios nutricionales, de calidad de vida, MOCA-test (183) y a MDS-UPDRS (7) y los datos eran recogidos por la investigadora principal.

En el segundo, correspondiente a los estudios del segundo día de estudio, se recogían los datos relativos al MECV-V, videofluoroscopia, registro de la voz y de la escritura y era gestionado por el equipo de la Unidad de Motilidad digestiva.

Todos los datos del segundo día de estudio se recogían en estado off (primera hora de la mañana, tras 12 horas sin tratamiento dopaminérgico) y on, tras 1,5-2 horas de la administración de la primera dosis de la mañana.

7.-DATOS RECOGIDOS

7.1. Datos sociodemográficos

Fecha de nacimiento, sexo, soporte familiar (vive solo, acompañado o en residencia) y nivel de estudios.

7.2. Antecedentes y tratamientos previos

- Antecedentes relacionados con hábitos tóxicos:
 - Tabaquismo: considerando haber fumado o no, caso de estar presente, cantidad.
 - Consumo de alcohol: ausente, ocasiona o habitual, en este caso, consumo medio.

- Antecedentes relacionados con la DO:
 - Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica (EPOC)
 - Insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica
 - Reflujo gastroesofágico
 - Ictus previo,
- Antecedentes relacionados con la alteración de la marcha
 - Artropatía degenerativa
 - Vasculopatía periférica
- Antecedentes relacionados con el estado nutricional
 - Hepatopatía crónica
 - Insuficiencia renal crónica
 - Dispepsia
 - Dislipemia
 - Diabetes Mellitus
 - Hiperuricemia
 - Cáncer

Tratamientos previos

Número total de fármacos

Fármacos específicos relacionados con fragilidad y disfagia

7.3. Datos referidos a la EP

Antecedentes familiares de EP.

Año del diagnóstico (edad al diagnóstico).

Edad al inicio del tratamiento farmacológico.

Tiempo de evolución de la EP.

- Síntoma o síntomas iniciales:

Temblor.

Bradicinesia.

Rigidez.

Alteración del equilibrio.

- Estadío de Hoehn y Yahr: Margaret Hoehn y Melvin Yahr propusieron este sistema de clasificación de la progresión de la Enfermedad de Parkinson y de la discapacidad relativa por su causa. Desde su publicación en 1967 (6) su utilización se ha generalizado y se han añadido los estadios intermedios 1,5 y 2,5 y el estadio 0 para indicar la ausencia de signos clínicos (Anexo 1).

La puntuación de la escala se aplicó al off del paciente.

Por considerarse la disfagia un síntoma muy prevalente en fases evolucionadas de la enfermedad y ser nuestro objetivo su detección precoz, planteamos el estudio de las fases leves/moderadas de la enfermedad correspondientes a los estadios del 1 al 3.

- Escala Schwab-England de Actividades de la Vida Diaria (AVD): La escala de Schwab-England (179) es una herramienta de valoración de la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida diaria y tiene en consideración su velocidad al hacerlas. Se expresa en forma de porcentaje, de manera que el 100% indica la independencia absoluta y el 0% la dependencia completa (Anexo 2).
- Complicaciones relacionadas con la DO (Neumonías).
- Antecedentes relacionados con el riesgo de caídas.
- Presencia y severidad de festinación durante el on.
- Datos relacionados con el tratamiento:
 - Fecha de inicio del tratamiento.
 - Tratamientos utilizados, Fecha de inicio y dosis total.
 - Otros tratamientos no farmacológicos.
- Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS).

La MDS-UPDRS es un instrumento clinimétrico de valoración de la EP (7) resultado de la revisión de la UPDRS, desarrollada en los años 80 (180) y de la que se publicó en 2003 (181) una crítica recomendando dicha revisión.

Consta de cuatro partes:

- I Actividades no motoras de la vida diaria.
- II Actividades motoras de la vida diaria (incluye, entre otros, la disfagia y masticación, habla, salivación y babeo y la escritura).
- III Examen motor.
- IV Complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias).

Las evaluaciones de los pacientes se registraron en on, definido como la mejor situación motora del paciente, tras 1,5-2 horas de la primera dosis matutina del tratamiento dopaminérgico considerado ideal.

- PDQ-8: La Parkinson's Disease Quality of life abreviada (PDQ-8) es un cuestionario de calidad de vida autoadministrado que valora la frecuencia de presentación de los 8 ítems de la escala de calidad de vida PDQ-39 (182) que se consideraron más relacionados con la percepción global de calidad de vida en pacientes parkinsonianos. Cada ítem se valora entre "nunca", si el síntoma es inexistente, "ocasionalmente", "algunas veces", "frecuentemente", a "siempre o incapaz de hacerlo".

Se utilizó la versión validada en castellano y se requirió la autorización de los autores para su utilización.

7.4. Datos referidos a la cognición

- Montreal Cognitive Assesment (MOCA) en su versión validada en castellano (183). Dicha validación determinó puntos de corte en población de nuestro país de 19 para controles, 17 para DCleve y de 12 para demencia, valores por debajo de la población de referencia para la que se desarrolló, probablemente debido al menor nivel formativo de nuestra población, y que aplicamos en nuestro estudio.

El MOCA se ha utilizado para valorar deterioro cognitivo en pacientes con EP y otras patologías.

Evalúa memoria, capacidad visuoespacial y función ejecutiva (con diferentes tareas).

7.5. Datos referidos al estado nutricional y fragilidad

- Exploración física incluyendo talla, peso, Tensión Arterial, fuerza de la mano dominante, velocidad de la marcha y índice de masa corporal. Éste último se calcula según la fórmula: peso (en Kg) dividido por el cuadrado de la altura (en metros). Se considera bajo peso por debajo de 18,5, normal entre 18,5 y 25, sobrepeso si es mayor de 25 y obesidad por encima de 30.
- Mini Nutritional Assesment short form (MNA-sf).

El MNS-sf es un test del estado nutricional de fácil aplicación y validado en castellano. Fue publicado en 1990 por el Center for Internal Medicine and Clinical Gerontology of Toulouse, el Clinical Nutrition Program de la Universidad de Nuevo Méjico y el Nestlé Research Center. Se considera especialmente recomendado para valorar el estado nutricional de población envejecida tanto ambulatoria como ingresada en hospitales o instituciones geriátricas.

El cuestionario consta de 18 preguntas con valor asignado para cada respuesta, divididas en dos partes. La primera, diseñada como elemento de cribaje, es la que se incluyó en este trabajo (184).

Las preguntas de esta parte inciden sobre el apetito, pérdida de peso reciente, movilidad, concurrencia de enfermedades agudas, IMC i patología cognitiva o afectiva. Las puntuaciones entre 8 y 11 (de un total de 14), indican riesgo de malnutrición y por debajo de 7, desnutrición.

- Criterios de fragilidad (FRAIL-test) (185) Los Criterios de fragilidad propuestos por Fried et al contemplan cinco aspectos: Pérdida de peso, fatiga, actividad física ajustada por sexo, velocidad de la marcha (tiempo en recorrer 4,5m), ajustada por altura y sexo, y fuerza de prensión medida con un dinamómetro, también ajustada por sexo e IMC. Se considera frágil el paciente que reúne 3 ó más criterios.

8. EXPLORACIONES

Todas las exploraciones descritas a continuación se realizaron a los pacientes en estado OFF tratamiento, definido como la situación motora tras doce horas sin tratamiento dopaminérgico, a las 8 de la mañana y posteriormente en estado ON tratamiento, definido como la situación motora 1,5 horas tras la primera dosis de la mañana.

8.1. MECV-V

Para la obtención de las diferentes viscosidades se utilizó espesante a base de almidón (ResourceThickenUp, Nestlé Nutrition). Las distintas densidades se obtienen en base a agua mineral (20 mPas), añadiendo 4,5 g de espesante a 100 ml de agua para obtener la textura néctar (274 mPas) y 9 g a 100 ml de agua para la textura pudín (3931 mPas).

La posición del paciente debe ser en sedestación, con la espalda vertical y los pies en el suelo. Se coloca el pulsioxímetro en el índice de la mano derecha y se registra la saturación basal durante dos minutos antes de iniciar la prueba y se solicita al paciente que diga su nombre para tener un patrón de voz normal. Con una jeringa de 50 ml se administra cuidadosamente cada bolus en la cámara anterior de la boca y se solicita al paciente que lo degluta de una sola vez. Después de cada deglución se vuelve a pedir al paciente que diga su nombre en voz alta y que abra la boca y saque la lengua para ver si quedan restos del bolus. Figura 18.

Signos y síntomas de alteración de la eficacia:

Sello labial: se observa si escapa una parte del bolus a través de los labios.

Residuo oral: Se observan si hay restos en la boca al abrirla.

Residuo faríngeo: Se interroga al paciente sobre si nota la faringe ocupada o necesita tragar de nuevo (síntoma).

Deglución fraccionada: Se observa el número de degluciones necesarias para tragar la totalidad del bolus.

- Signos de alteración de la seguridad:

Tos inmediatamente antes, durante o después de la deglución.

Cambios de la voz (voz húmeda).

Desaturación mayor o igual al 3%, diferencia entre la saturación basal y el valor mínimo de saturación que el paciente presente durante dos minutos tras cada deglución. Se considera un signo de aspiración silente.

El algoritmo del test, diseñado para proteger la seguridad del paciente, se inicia con un bolus de 5ml de densidad néctar, aumentando los volúmenes si no hay signos de alteración de la seguridad. Se sigue con el líquido a pequeños volúmenes, para seguir aumentándolos. Si se detecta alteración de la seguridad, se pasa a la densidad pudín a bajo volumen. En caso de alteración de la eficacia se prosigue el test según el orden comentado.

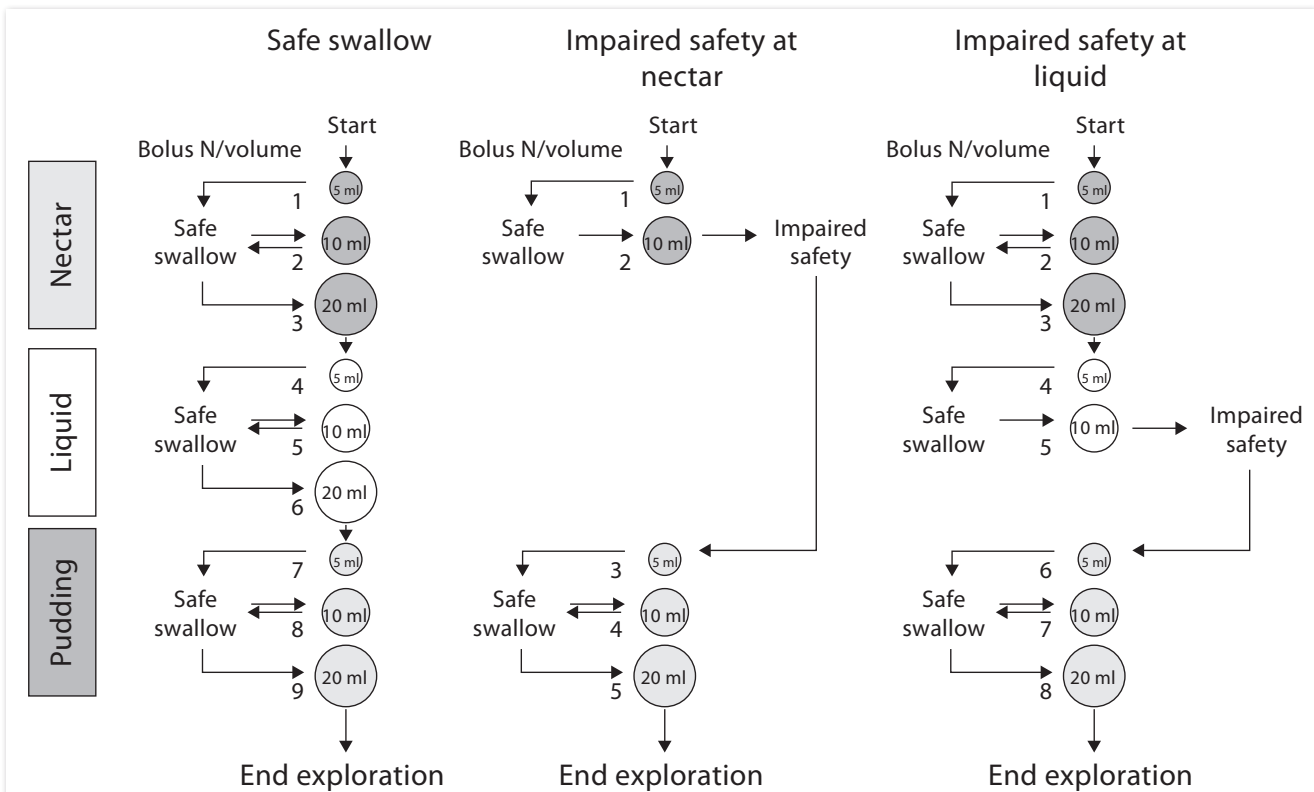


Figura 18. Algoritmo del MECV-V: Izquierda: Los pacientes con deglución segura completan la exploración. Centro: Paciente con alteración de la deglución a 10 ml néctar. Derecha: Paciente con alteración a 10 ml líquido. De Rofes et al, 2012 (186).

El tiempo medio del test es de unos 6 min y permite seleccionar la viscosidad y volumen adecuados para la dieta del paciente.

8.2. VIDEOFUOROSCOPIA

Los pacientes fueron estudiados sentados, en una proyección lateral que incluía la cavidad oral, faríngea, laringe y esófago cervical. Los registros videofluoroscópicos fueron obtenidos con un Super XT-20 Toshiba Intensifier (Toshiba Medical Systems Europe, Zoetermeer, The Netherlands) y registrados a 25 imágenes por segundo utilizando una cámara de video Panasonic AG DVX-1008 (Matsushita Electric Industrial Co. Osaka, Japan).

Se registraron las degluciones de las densidades néctar y pudín obtenidas por el mismo método ya descrito para el MECV-V mezclándose e espesante con un líquido formado en proporción 1:1 por agua mineral y el contraste radiológico Gastrográfín. El estudio se registra, si no aparecen alteraciones de la seguridad, a los tres volúmenes.

Los signos de alteración de la eficacia se diagnosticaron según las definiciones establecidas (186, 41).

Residuo orofaríngeo: Presencia de contraste radiológico en la boca o la faringe, incluyendo la vallécula y senos piriformes, tras completar la deglución.

Penetraciones en el vestíbulo laríngeo: Presencia de contraste dentro del vestíbulo laríngeo, pero no traspasa las cuerdas vocales.

Aspiraciones traqueobronquiales: Penetración del contraste en el vestíbulo laríngeo traspasando las cuerdas vocales.

Las alteraciones de la seguridad de la deglución se clasifican de acuerdo con la escala de Penetración-Aspiración (PAS) (187). Valora tanto el nivel de penetración de contraste a la vía respiratoria como la respuesta del paciente.

Puntuación de 1: No hay entrada de material a la vía respiratoria,

Penetraciones (De 2 a 5).

Puntuación de 2: Entrada de material al vestíbulo laríngeo sin que llegue a contactar con las cuerdas vocales y no deja residuo en la vía aérea.

Puntuación de 3: Entrada de material a la vía respiratoria, no contacta cuerdas vocales pero deja residuo cuando se produce entrada de material al vestíbulo laríngeo,

Puntuación de 4: El material contacta con las cuerdas vocales pero sin rebasarlas y no deja residuo.

Puntuación de 5: Entrada de material al vestíbulo laríngeo, contacta cuerdas vocales pero sin rebasarlas y deja residuo.

Aspiraciones (De 6 a 8).

Puntuación de 6: El material rebasa las cuerdas vocales, se produce tos y esta tos es efectiva expulsando el material de la vía aérea

Puntuación de 7: El material traspasa las cuerdas vocales, se produce tos y esta tos no es efectiva expulsando el material de la vía aérea.

Puntuación de 8 (aspiración silente): El material traspasa las cuerdas vocales y no se produce tos.

Se considera deglución segura con puntuaciones de 1 ó 2, ya que las penetraciones de grado 2 son comúnmente observadas en voluntarios sanos.

RMO: El movimiento del hioides tanto vertical como anterior se puede monitorizar trazando un eje de coordenadas, tomando como origen del eje la esquina ántero-inferior de la vértebra C3 y siendo el eje de ordenadas la línea que conecta las esquinas anterior-inferior de las vértebras C3 y C5 [8].

La velocidad media del bolo alimentario a través de la faringe se calcula como el tiempo que pasa desde que la cabeza del bolo atraviesa el sello glosopalatino hasta que llega al EES dividido por la distancia entre ellos; la velocidad final del bolo a nivel del EES se calcula de acuerdo con la ecuación: $v = v_0 + at$, donde v_0 es el valor inicial de velocidad que se considera 0, a es la aceleración adquirida por el bolo alimentario a nivel del EES (y calculada según la expresión del movimiento rectilíneo uniformemente acelerado desglosada abajo) y t es el tiempo que tarda la cabeza del bolo alimentario en llegar al EES. Figura 19.

La fuerza de propulsión del bolo alimentario puede determinarse mediante la segunda ley de Newton, $F = ma$, donde F es la fuerza a la que el bolo es propulsado por la lengua, m es la masa del bolo administrado en cada caso y a es la aceleración adquirida por el bolo alimentario a nivel del EES y obtenida a partir de la expresión del movimiento rectilíneo uniformemente acelerado

$$s = s_0 + v_0(t - t_0) + 1/2 a (t - t_0)^2$$

donde s es la distancia entre el sello glosopalatino y el EES, t es el tiempo que ha tardado el bolo alimenticio en recorrer s ; s_0 , t_0 y v_0 son los valores iniciales de espacio, tiempo y velocidad respectivamente, que se asume que tienen valor 0.

Las medidas cuantitativas de la RMO (tiempo de la respuesta deglutoria) se obtuvieron durante una deglución de 5ml utilizando Swallowing Observer Software (Image and Physiology SL, Barcelona, España) Figura 20.

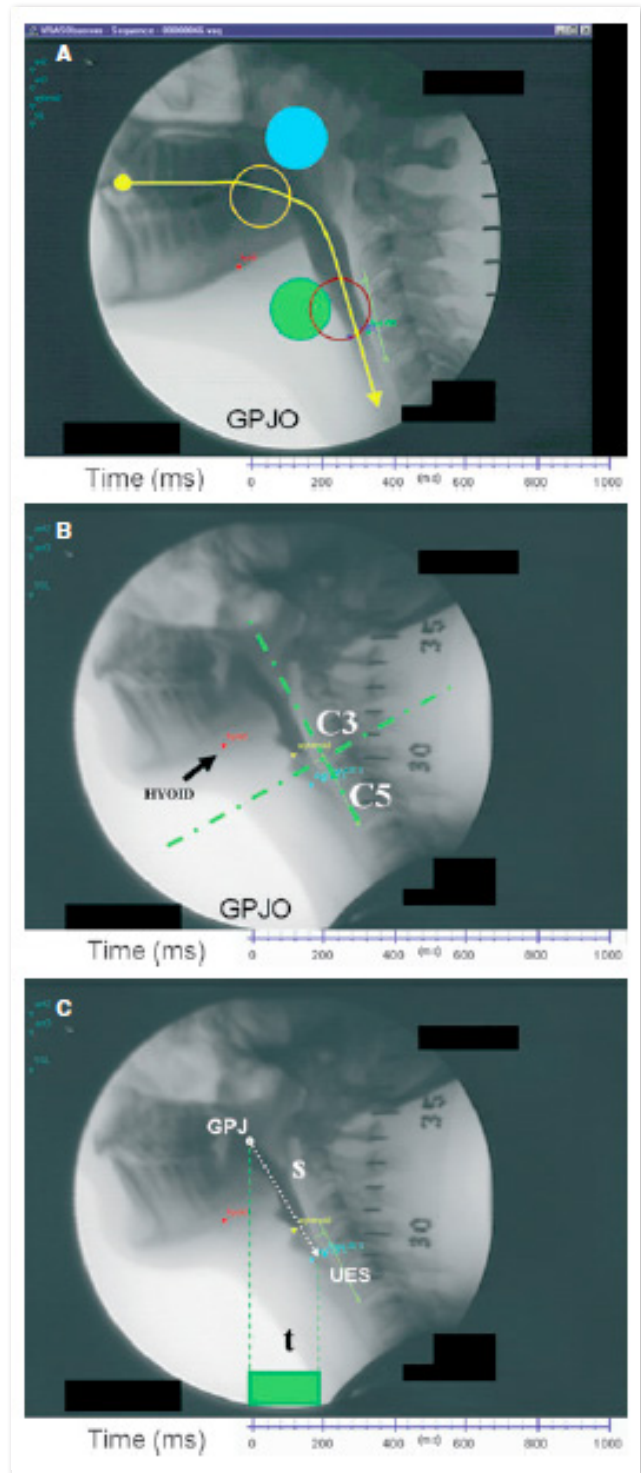


Figura 19. Respuesta motora orofaríngea. A) Tiempo de apertura y cierre de la union glosopalatina (GPJ), unión velofaríngea (VPJ), vestíbulo laríngeo (LV) y del esfínter esofágico superior (EES), realizando las medidas respecto a la apertura de GPJ como tiempo 0. B) La extensión y tiempo del movimiento del hioides se hace referenciando a 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 anterior-inferior de C3 y C5. C) la cinemática de bolo. Se determinaron la velocidad del bolo (media y máxima) y la energía cinética antes de entrar en el EES.

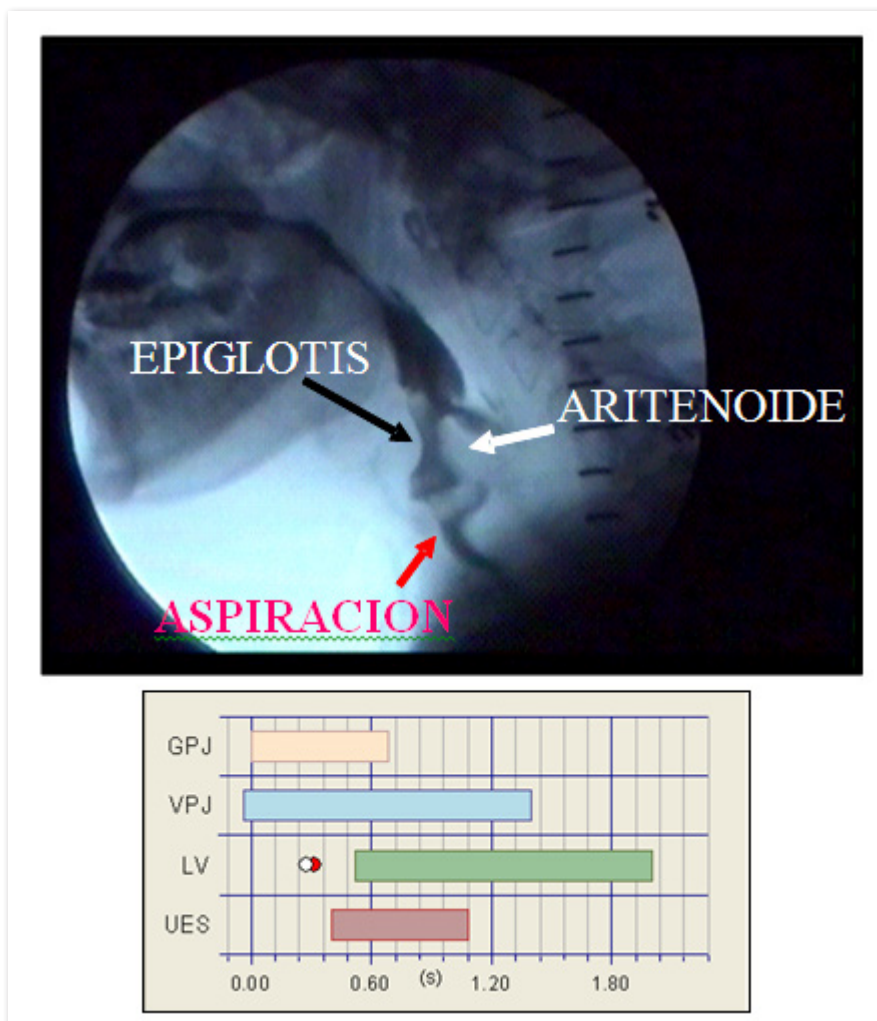


Figura 20. Configuración temporal del patrón motor deglutorio faríngeo durante la ingesta de un bolo de 5 ml de viscosidad líquida en un paciente con disfagia neurógena. Se observa un incremento en la duración total del patrón motor deglutorio faríngeo y un retardo en el cierre del vestíbulo laríngeo y de la apertura del esfínter superior. El punto blanco indica el momento de la penetración de contraste en el vestíbulo laríngeo y el punto rojo indica el paso al árbol traqueobronquial (aspiración). GPJ = sello glosopalatino, VPJ: sello velopalatino, LV= vestíbulo laríngeo, UES = esfínter esofágico superior. Adaptado de Clavé P.

8.3. REGISTRO DE LA VOZ

La adquisición de la voz se realizó mediante un micrófono de condensador Rode NT2000 (Rode Microphones, Sydney, Australia) y una tarjeta de muestreo externa (M-AUDIO, FAST TRACK PRO Interface audio 4x4 (M-Audio, Cumberland RI, EEUU)) operando con una velocidad de muestreo de 48 KHz, 16 bits por muestra, en un registro monofónico.

Durante la adquisición de la voz, los pacientes permanecían sentados con el micrófono a 20 cm de su boca.

Se les instruyó para repetir "Aleluya" con su voz natural. El sonido pronunciado es una manera muy natural de obtener muestras de voz con gran armonicidad y una longitud apropiada para la detección de cambios de la voz. Estas vocales resultan muy útiles para analizar tono, armonicidad y otras medidas standard habituales. El hecho de utilizar una palabra frente a la posibilidad de registrar una vocal sostenida ofrece mayores adaptaciones a lo largo de la vocalización y permite valorar aspectos de la fonación potencialmente implicados en las alteraciones de la Enf de P (disc).

Test V-V y registro de la voz

Se registró la voz antes y después de la deglución de diferentes bolus, siguiendo el algoritmo del MECV-V e instruyendo a los pacientes para repetir "ALELUYA" antes e inmediatamente después de deglutir.

Análisis de las características de la voz

La disartria propia de los pacientes con EP puede alterar la fonación, la articulación, la prosodia y la fluencia. Se pueden registrar y analizar el temblor de la voz, hipofonesis (entendida como la reducción de la intensidad de la voz), disfonía, hipernasalidad, disprosodia, dubitaciones (introducción de pausas no intencionadas), palilalia, bradifemia (deceleración súbita) o taquifemia (aceleración brusca) utilizando el software adecuado. (figura 21).

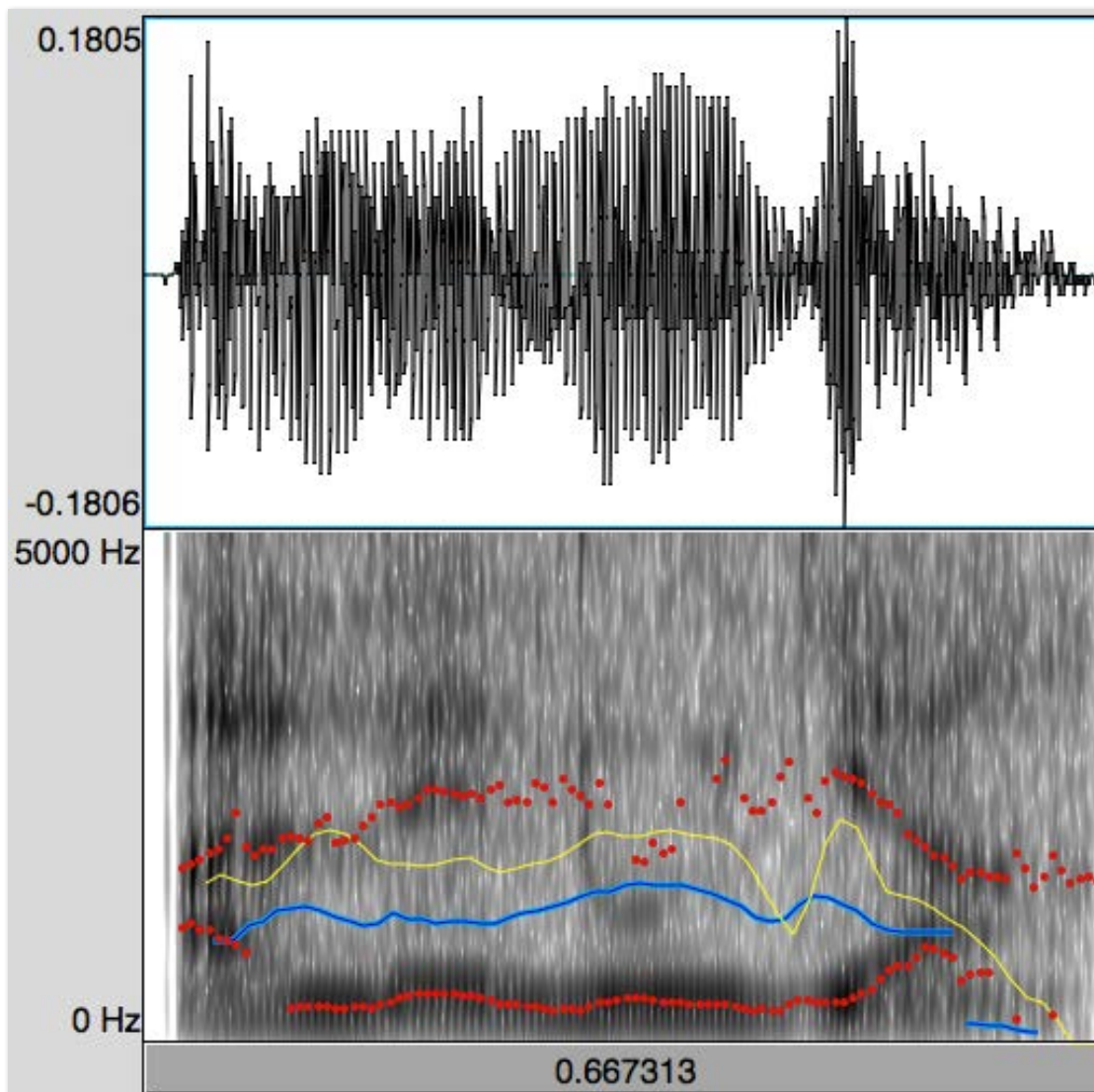


Figura 21. Espectrograma de un paciente con EP. La línea roja superior: Segundo formante, la línea amarilla: intensidad, línea azul Fo, línea roja inferior: primer formante.

Las características del habla pueden dividirse en función de lo que describen:

- Fonación: Fo, jitter, coeficientes glotales.
- Intensidad: Shimmer, energía de modulación, flujo espectral.
- Fluencia: Índice de ritmicidad, velocidad de articulación, proporción de pausas.
- Movimiento de la lengua: localización de las frecuencias de los formantes y sus anchos de banda.
- Calidad: Energía de ruido normalizada, "glottal signal to noise ratio".

Extracción de características

Todas las características están calculadas por software propio del grupo responsable del análisis de los datos, MATLAB (Mathworks, Massachusetts, EEUU) y Praat (Phonetic sciences, Amsterdam, Holanda). El número de determinaciones es alrededor de 500 para una frecuencia de la muestra de 22000 KHz y 440 para 16000 KHz.

En este estudio se han utilizado algunas de las características de la voz más utilizadas para discriminar entre voces sanas y patológicas (186, 187, 188) en pacientes con EP. La mayoría se utilizan habitualmente en el procesamiento de señales de voz.

Este enfoque del análisis de la voz estudia características lineales, y se basa en la descripción ya conocida de patologías del habla con respecto a la fonación, articulación, calidad del habla, percepción humana y la compleja dinámica del sistema de producción de la voz.

A continuación se describen las características analizadas (143):

Características clásicas de la voz

Frecuencia fundamental (F0), definida como frecuencia básica de la voz y expresión de la velocidad de vibración de las cuerdas vocales.

Jitter (PPQ5): representado por el "Five-point Period Perturbation Quotient", o cociente de perturbación de periodo de 5 puntos, que es la diferencia absoluta media entre un punto y el promedio del mismo y sus cuatro vecinos más cercanos, dividida por el periodo medio. Es una medida de estabilidad de la frecuencia.

Intensidad: Variable relacionada con la resistencia de la glotis al paso de aire.

Shimmer (APQ11): Representado por el cociente de perturbación de amplitud, la diferencia absoluta media entre la amplitud de un periodo y la media de las amplitudes de éste y sus 10 vecinos más cercanos, dividida por la amplitud media. Se considera una medida de la variabilidad de la intensidad de la voz.

Armonicidad, Relación armónico-ruido (HNR) que representa el grado de periodicidad acústica.

Se compararon los resultados de las variables clásicas de la voz con valores de referencia para población sana, diferenciando las variables, cuando es necesario, en valores de referencia para hombres y para mujeres.

8.4. REGISTRO DE LA ESCRITURA

Los registros de la escritura se realizaron con el paciente en sedestación, con la espalda en vertical frente a una mesa a una distancia cómoda para el paciente. Se registró con una tableta Intuos (Wacom, Saitama, Japón) escribiendo la frase "La casa de Barcelona es preciosa", elegida por su longitud, considerada suficiente para registrar los parámetros de la escritura que se exponen a continuación y escribirse igual en castellano y catalán, ambas lenguas maternas de todos los pacientes estudiados y la letra "l" en una sucesión continua, ocupando toda la amplitud de la pantalla.

Se seleccionaron la escritura de una frase y la secuencia continua de "l" por haber demostrado en estudios previos con pacientes de EP su mayor capacidad discriminativa respecto a otras tareas de escritura (168).

El registro se inicia cuando el bolígrafo toca la superficie del papel, colocado sobre el dispositivo y acaba cuando el paciente considera la tarea terminada.

La tableta captura señales durante el contacto del bolígrafo y durante los movimientos entre bloques de escritura en que el bolígrafo se mantiene en el aire a menos de 1 cm de la superficie de registro, siendo la información de ambos registros complementaria y de valor discriminatorio similar (177). Cuando el bolígrafo se sitúa a mayor distancia, sólo se registra el tiempo transcurrido.

El análisis de la escritura utilizando una tableta digitalizada con un bolígrafo de tinta permite el registro objetivo de las características de la escritura. La tableta adquiere 100 muestras por segundo, incluyendo las coordenadas espaciales (x e y), la presión y ángulos (azimutal y altitudinal) del bolígrafo sobre la pizarra. (Figura 22). Estos datos dinámicos permiten inferir otras características como velocidad, aceleración, desplazamiento, aceleración tangencial, radio de curvatura, aceleración centrípeta, etc. . .

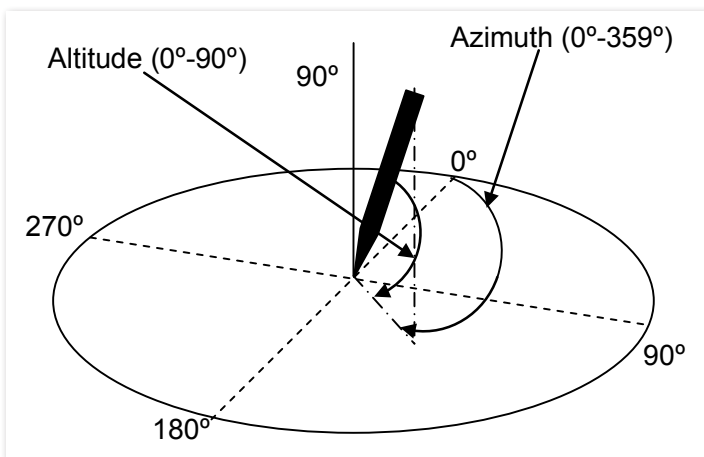


Figura 22. Azimuth y ángulos de inclinación del bolígrafo con respecto al plano de la tableta.

Medidas cinemáticas

Los parámetros estudiados en el ejercicio de "l" minúsculas continuas son la velocidad, aceleración, trazos, número de cambios en la velocidad y aceleración, medida, longitud y duración de los trazos o número de extremos en el perfil de velocidad.

La velocidad de la escritura y la micrografía pueden registrarse mejor en los fragmentos más largos del texto escrito. De este tipo de ejercicios se extraen parámetros como el tiempo de movimiento, presión de la escritura, velocidad, aceleración, trazo, amplitud y altura de las letras y la tendencia a reducir el tamaño de la letra con el tiempo (168).

La información registrada durante el tiempo que el bolígrafo permanece en el aire permite determinar los movimientos de la mano en ese tiempo, incluyendo aspectos como el temblor o las interrupciones del trazo (167).

Medidas no cinemáticas

La escritura sobre la tableta permite registrar, además de las variables cinemáticas, otras variables relacionadas con la presión generada sobre la superficie, tanto su magnitud como las variaciones de la misma en el tiempo (velocidad o aceleración de los cambios de presión) que han mostrado, asociadas a las variables cinemáticas, mejorar la capacidad de discriminación entre pacientes con EP y sanos (168).

La expresión motora de la escritura implica una serie de procesos fisiológicos, motores y cognitivos interactuando en el tiempo. La entropía, medida numérica de la aleatoriedad o incerteza de una señal, permite descubrir rasgos ocultos a las medidas cinemáticas como la interferencia del temblor o de la

fragmentación del movimiento secuencial en la escritura de los pacientes. Mayor entropía expresaría mayor irregularidad en el movimiento y se ha establecido una relación entre la entropía de la escritura y los síntomas motores en la EP (178).

9. PLAN DE ANÁLISIS

Todos los datos se registraron en una base de datos electrónica. Se realizó una depuración de la base de datos y corrección de errores e inconsistencias antes del análisis estadístico.

El análisis estadístico incluye los siguientes pasos:

- Descripción de las principales características de la muestra estudiada. Las variables categóricas se muestran en número de casos y porcentajes, las variables continuas como media y desviación estándar (DE), excepto aquellas que son escalas, que se muestran como mediana y rango intercuartil
- Comparación de los principales parámetros clínicos y videofluoroscópicos de la deglución con los diferentes parámetros de la voz, por medio de pruebas estadísticas para las variables independientes.
- Análisis del efecto del tratamiento con L-Dopa en parámetros videofluoroscópicos, del MECV-V, de la voz y de la escritura por medio de pruebas estadísticas para datos apareados, comparando cada variable en la situación off y on tratamiento y en el caso de la voz, antes y después de la deglución. Este análisis se ha llevado a cabo en toda la muestra y estratificada por grupos de estudio cuando la muestra se considera suficiente.

Para la comparación entre variables categóricas se ha utilizado la prueba del χ^2 de Pearson o el Test Exacto de Fisher cuando la frecuencia esperada era menor de 5. Para la comparación entre variables numéricas se han utilizado la U de Mann-Whitney o la t de Student.

Las variables con una asociación estadísticamente significativa se expresan con su Odds Ratio (OR)/ Hazard Ratio (HR), el intervalo de confianza del 95% y los correspondientes niveles de significación.

Los gráficos y tablas comparativas se han realizado con el programa Excel 2013 del paquete Microsoft Excel 2013, otros con el programa Sigma Plot para Windows, versión 10.0 build 10.0.054 (Systat Software Inc. San José, EEUU) y con el programa Graph Pad Prism 6 (para Windows versión 6.01 (GraphPad Software, Inc. La Jolla, EEUU)

El análisis estadístico univariante y multivariante se ha realizado mediante el programa SPSS 15.0 para Windows ((SPSS Inc. Chicago, EE.UU))



RESULTADOS

RESULTADOS

1. DEMOGRÁFICOS Y DE ESCALAS CLÍNICAS

1.1. Flujo de inclusión de pacientes

Durante el periodo de reclutamiento, entre febrero de 2016 y Abril de 2017, se invitó a los pacientes de la consulta de Neurología con EP en estadios I-III de HyY que reunían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, a participar en el estudio. Durante este periodo, 48 pacientes aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado. Ocho de ellos lo abandonaron por intolerar la VFS por náuseas o negarse a repetir la exploración tras el tratamiento, ninguno por complicaciones de la disfagia o los procedimientos del estudio.

1.2. Datos epidemiológicos

Completaron el estudio 40 pacientes, 19 hombres y 21 mujeres, con edades entre 33 y 83 años, (media $63 \pm 10,5$). En la tabla 11 se muestran el resto de rasgos demográficos. (Estado convivencial y el nivel de estudios). El 85% (n=34) vivían con su pareja (65%) o con la pareja y los hijos (20%). Dieciséis de ellos tenían estudios primarios y sólo 13 estudios secundarios o universitarios.

Tabla 11. Datos Sociodemográficos. Estado convivencial y nivel de estudios de la población.

Con quien vive actualmente:	n	%
Solo	2	5.0
Con la pareja	26	65.0
Con la pareja e hijos	8	20.0
Con los hijos	3	7.5
Residencia	1	2.5
Nivel de estudios:		
Sin estudios	11	28.9
Primarios	16	39.5
Secundarios	8	18.4
Universitarios	5	13.2

1.3. Comorbilidades y tratamientos

La Tabla 12 describe la prevalencia de comorbilidades relacionadas con la disfagia o con alteraciones nutricionales en la población de estudio, siendo las dos comorbilidades más frecuentes la HTA y la artrosis (42,5% y 52,5% respectivamente).

Tabla 12. Prevalencia y porcentaje de las comorbilidades relacionadas con la disfagia o el estado nutricional.

Comorbilidades	n	%
Artrosis o reumatismo	21	52.5%
Cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardíaca	0	0%
Vasculopatía periférica	0	0%
AVC	1	2.5%
Enfermedad de Parkinson	40	100%
Demencia	1	2.5%
Depresión	7	17.5%
Cáncer	1	2.5%
Bronquitis crónica/ EPOC	1	2.5%
Asma	0	0%
Diabetes	2	5%
Úlcera gastroduodenal	0	0%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	3	7.5%
Hepatopatía crónica	1	2.5%
Insuficiencia renal crónica	1	2.5%
Síndrome prostático	6	15%
Dispepsia	6	15%
HTA	17	42.5%
Hiperuricemia/ Gota	5	12,5%
Dislipemia	14	35%

Los tratamientos farmacológicos potencialmente relacionados con el desarrollo de disfagia orofaríngea que utilizaban los pacientes se recogen en la tabla 13.

Tabla 13. Uso de tratamientos farmacológicos potencialmente relacionados con la disfagia en la población de estudio.

Tratamientos	n	Prevalencia
Benzodiazepinas	11	27.5%
ISRS	12	30%
Corticoides	1	2.5%
AINEs	6	15%
Antidopaminérgicos	1	2.5%
Vitamina B12/Ác fólico	0	0%

1.4. Datos evolutivos y escalas clínicas de la EP

La media de edad del diagnóstico de la EP fue de 63,3 años ($63.3 \pm 10,26$, entre 28 y 81). El tiempo medio de evolución de su EP desde el diagnóstico fue de 6 años ($6,09 \pm 3,83$, entre 1 y 20 años). Su estadio de H y Y fue 1 en 8 pacientes, 1,5 en 2, 2 en 13, 2,5 en 5 y 3 en 12, (media 2.1, mediana 2), tal como se describe en la Tabla 14.

Tabla 14. Distribución de los pacientes en los estadios de H y Y estudiados.

Estadio Hoehn y Yahr	n	%
1	8	20%
1,5	2	5%
2	13	32.5%
2,5	5	12.5%
3	12	30%

El Índice de Schwab-England medio fue de $87.25\% \pm 11.09\%$, mediana 90%. En la tabla 15 se presentan las características evolutivas de los pacientes.

Tabla 15: Valores medios, desviación estándar e intervalo de las principales características de la población relacionadas con la Enfermedad de Parkinson.

Variable	media \pm SD	intervalo
Hoehn y Yahr	2.13 ± 0.73	1-3
Schwab England	$87.25\% \pm 11.09\%$	60-100
PDQ8	4.8 ± 5.01	0-19
MOCA	24.12 ± 4.32	13-30
UPDRS-III	20.12 ± 8.60	7-39
Edad al diagnóstico	63.3 ± 10.26	28-81
Edad actual	63 ± 10.50	33-83
Tiempo de evolución	6.09 ± 3.83	1-20

Referían antecedentes familiares de EP hasta el segundo grado de parentesco el 25% de los pacientes (10/40).

Respecto a la sintomatología clínica, consideraron el temblor síntoma predominante al inicio del cuadro 27 pacientes (67.5%), mientras que 14 (35%) refirieron la bradicinesia (se permitió identificar más de uno si el paciente era incapaz de señalar uno predominante) Un paciente refirió la rigidez (2.5%) y otro la alteración de la marcha (2.5%), el primero con evolución de 9 años y el segundo de 6, sin clínica sugestiva de otros parkinsonismos. Once pacientes referían festinación, leve en 8 de los casos.

Ningún paciente había sufrido neumonías en los últimos dos años y 4 habían sufrido alguna caída accidental en los últimos 3m .

El score de la MDS-UPDRS II medio fue de $20,12 \pm 8,60$, con pacientes con HyY1 y puntuaciones de 7 y pacientes con HyY3 y UPDRS III total de 39 (Tabla 5).

Respecto a los ítems de la MDS-UPDRS II relacionados con las variables estudiadas: deglución, habla y escritura, del total de pacientes, 15 pacientes refirieron "alteraciones del habla" (11 puntuaron 1 (27.5%), 4 puntuaron 2 (10%)), 16 pacientes puntuaron en el ítem "salivación y babeo" (14 puntuaron 1 (35%), 2 puntuaron 2 (5%)) y 16 pacientes referían "dificultades para masticar o tragar" (8 puntuaron 1 (20%) y otros 8 puntuaron 2 (20%)) en los ítems correspon-

dientes de la MDS-UPDRS II. En cuanto a las alteraciones de la escritura, 31 pacientes las manifestaron (16 puntuaron 1, 15 puntuaron 2) Tabla 16.

Tabla 16. Puntuaciones de la MDS-UPDRS II para los ítems relacionados con el habla, la deglución, el babeo y la escritura. Ningún paciente puntuó 3 ó 4 en ninguno de los ítems.

MDS-UPDRS II	n	porcentaje
Alteraciones del habla	15	
0	25	62.5%
1	11	27.5%
2	4	10%
Salivación y babeo	16	
0	24	60%
1	14	35%
2	2	5%
Dificultades para masticar o tragar	16	
0	24	60%
1	8	20%
2	8	20%
Alteraciones de la escritura	31	
0	9	22,5%
1	16	40%
2	15	37.5%

De los 16 pacientes con alteración subjetiva para masticar o tragar, 8 tuvieron también sialorrea y de ellos, 5 también referían alteración del habla. De los 15 pacientes con alteración del habla, otros 5 tuvieron simultáneamente disfagia y 1 más sialorrea sin disfagia. Diecinueve pacientes referían fluctuaciones clínicas

La puntuación del MOCA fue inferior a 24 en 18 pacientes y superior en 22, con una puntuación media de 24.12 ± 4.32 y una mediana de 25. Únicamente cuatro pacientes puntuaron por debajo de 19, una de ellos, diagnosticada previamente de demencia GDS 3 puntuó 13, en el contexto de analfabetismo y ejecución extremadamente ansiosa. La puntuación media del PDQ-8 fue $4,8 \pm 5,01$, con puntuaciones entre 0 y 19.

1.5. Tratamiento de la EP

Todos los pacientes seguían tratamiento dopaminérgico, de ellos 34 con LD. La dosis dopaminérgica equivalente (DDE) media fue de $567,09 \pm 306.20$ mg. La tabla 17 muestra los tratamientos farmacológicos utilizados por los pacientes. Sólo 4 de los pacientes seguían algún tipo de tratamiento logopédico por alteraciones del habla.

Tabla 17: Tratamientos seguidos por los pacientes para la EP en el momento del estudio.

Tratamiento farmacológico	n	%
L-Dopa	34	85%
Pramipexol	19	47.5%
Ropinirol	3	7.5%
Rotigotina	8	20%
Rasagilina	15	37.5%
Amantadina	1	2.5%
Apomorfin pen	0	0%
Apomorfin bomba	0	0%
Duodopa	0	0%
IACEs	0	0%
Dosis dopaequivalente media	567,09 ± 306,20mg	

1.6. Escalas clínicas de estado nutricional y fragilidad

Un 92.5 % de los pacientes presentaban un estado nutricional satisfactorio en el momento del estudio, valorado por puntuaciones del MNA entre 12 y 14. Tres pacientes tenían puntuaciones (8-11) sugestivas de riesgo de malnutrición. Ninguno obtuvo puntuaciones sugestivas de desnutrición (<8).

Siete de los pacientes reunían más de dos criterios de fragilidad, Tabla 18.

Tabla 18: Número y porcentaje de pacientes con alteración del estado nutricional o criterios de fragilidad de Fried).

MNA-sf	N	Porcentaje
Riesgo de malnutrición (8-11)	3	7.5%
Estado nutricional satisfactorio (12-14)	37	92.5%
Criterios de fragilidad		
No (≤ 2 criterios)	33	82.5%
Sí (> 2 criterios)	7	17.5%

2. ANÁLISIS CLÍNICO Y VIDEOFLUOROSCÓPICO DE LA DEGLUCIÓN (OFF Y ON TRATAMIENTO)

2.1. Signos clínicos de DO

La prevalencia de signos clínicos de disfagia orofaríngea en la población estudiada fue elevada, en especial la prevalencia de signos clínicos de alteraciones de la eficacia de la deglución.

2.1.1. Prevalencia de signos clínicos de alteraciones de la eficacia de la deglución valoradas con el MECV-V

Tabla 19: Prevalencia expresada en porcentaje en las situaciones OFF y ONt y nivel de significación de sus diferencias, de las alteraciones de la deglución detectadas con el MECV-V.

N	OFF	ON	p-value
	40	40	
Impaired Efficacy	92.50% (37)	90.00% (36)	1
Labial seal	2.50% (1)	0	1
Oral residue	27.50% (11)	17.50% (7)	0.422
Fractional swallow	82.50% (33)	77.5% (31)	0.780
Pharyngeal residue	70.00% (28)	60.00% (24)	0.482
Impaired Safety	30.00% (12)	15.00% (6)	0.179
Voice changed	25.00% (10)	15.00% (6)	0.402
Dessaturation	0	0	1
Cough	5.00% (2)	0	0.493

Más del 90% de los pacientes presentaron alteraciones de la eficacia de la deglución tanto en la situación OFF como ON tratamiento (92.5% vs 90%), sin diferencias significativas entre ambas ni en la prevalencia global de dichas alteraciones ni en las frecuencias de alteración del sello labial, residuo oral, deglución fraccionada o residuo faríngeo. Tabla 19.

El sello labial estuvo preservado tanto en ONt como en OFFt. El signo clínico de alteración de la eficacia más prevalente tanto en OFFt como en ONt (82.5% vs 77,5%), fue la deglución fraccionada, seguida del síntoma de residuo faríngeo (70% vs 60 %) Tabla 19. La figura 23 muestra el efecto del volumen y la viscosidad del bolo en la prevalencia de signos clínicos de disfagia. El incremento de viscosidad del bolo ocasiona un incremento de los signos clínicos de alteración de la eficacia de la deglución (residuo) tanto en la situación "off" como en la situación "on".

2.1.2. Alteraciones de la seguridad de la deglución valoradas con el MECV-V

Las alteraciones de la seguridad de la deglución fueron escasas tanto en OFFt como en ONt, sin alcanzar la significación estadística. Mientras no se detectaron desaturaciones y la tos fue muy infrecuente, en cambio los cambios de la voz post deglución afectaron a un 25% de los pacientes en (OFFt) y 15% (ONt) respectivamente, una diferencia sin significación estadística. Tabla 9.

2.2. Signos videofluoroscópicos de DO

2.2.1. Alteraciones de la eficacia de la deglución valoradas con la VFS

Los signos VFS de alteración de la eficacia de la deglución afectaron a todos los pacientes en la situación ONt y al 95% de ellos OFFt, no modificando el tratamiento dopaminérgico su prevalencia de forma significativa. Las figuras, 23 y 24 muestran la frecuencia del residuo oral, vallecular y de seno piriforme y su ausencia de respuesta al tratamiento dopaminérgico.

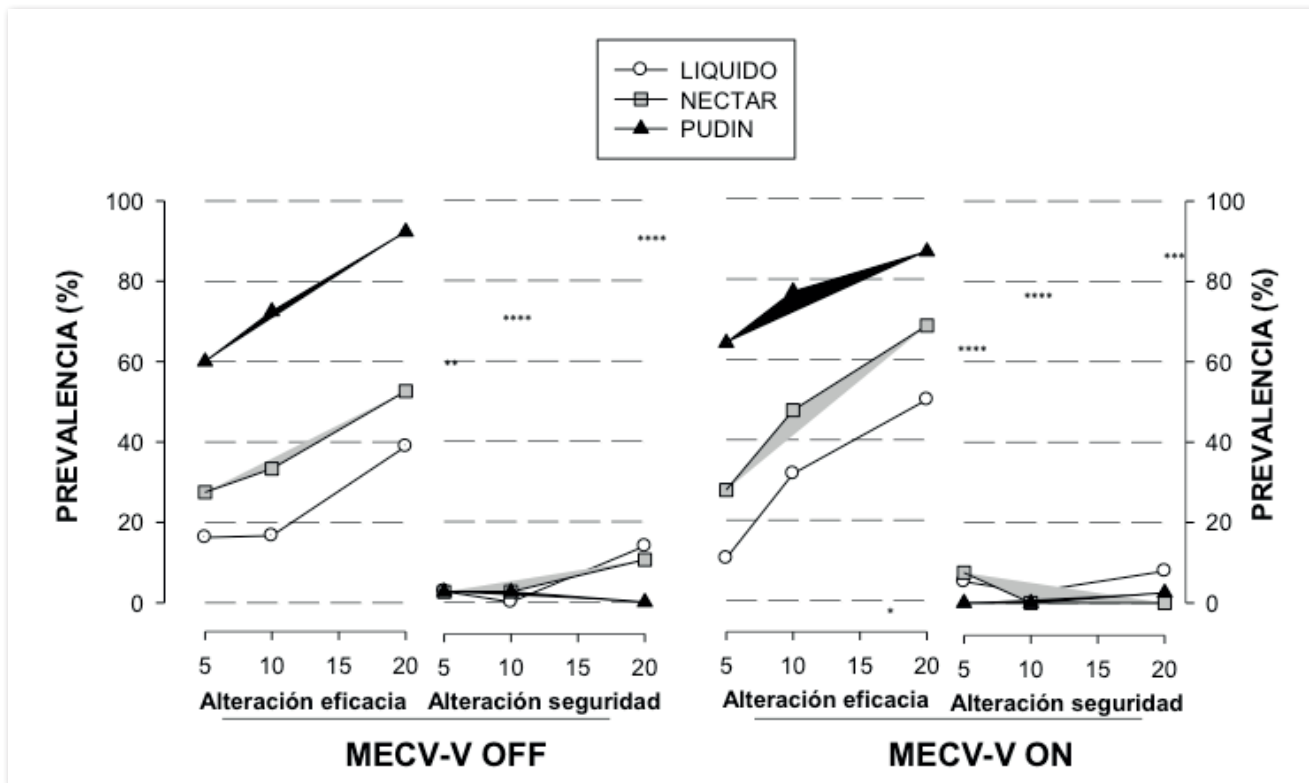


Figura 23. Prevalencia de las alteraciones de la seguridad y eficacia para las diferentes viscosidades: líquido, néctar y pudín. Todas las comparaciones son contra la viscosidad líquida. P-valor: *<0.05; ***<0.001; ****<0.0001.

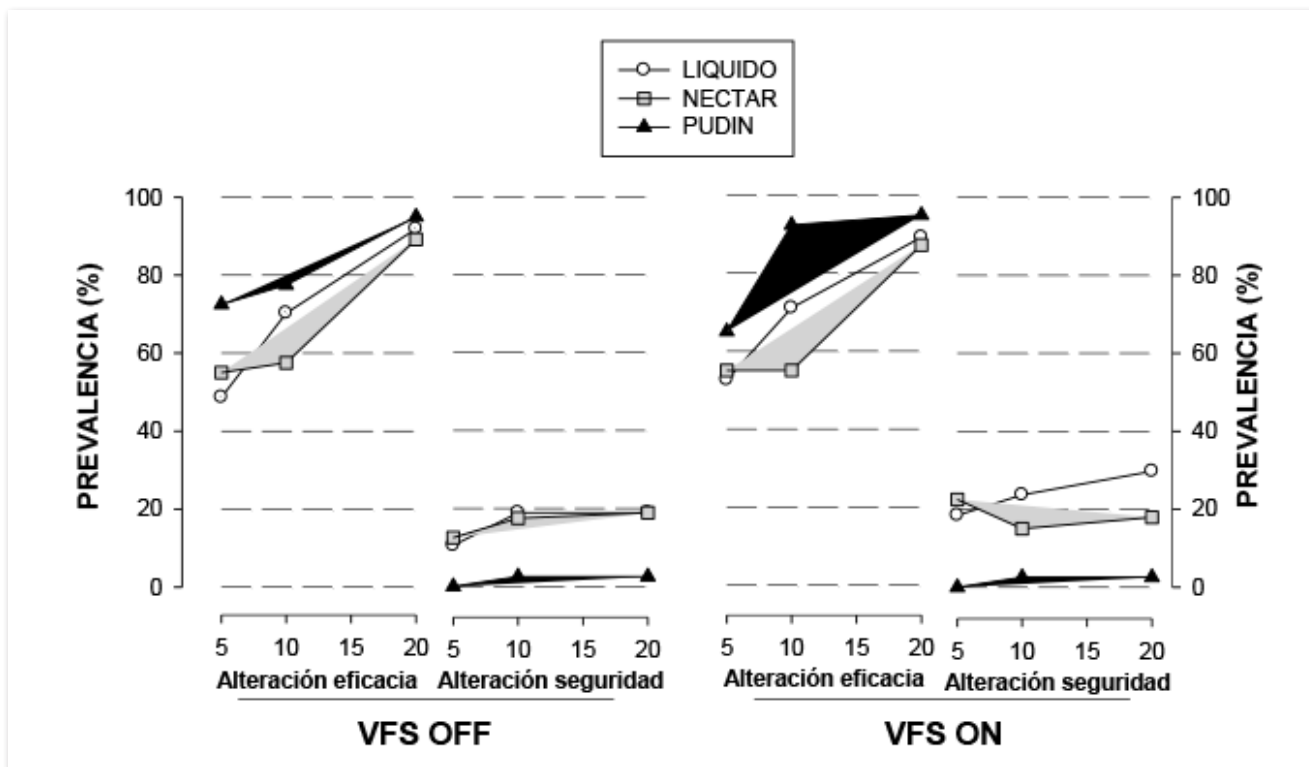


Figura 24: Prevalencia de las alteraciones de la seguridad y de la eficacia para las diferentes viscosidades: Líquido, néctar y pudín. Todas las comparaciones son contra la viscosidad líquida. P-valor: *<0.05; ** <0.01.

No se detectaron alteraciones del sello labial y en un único caso se detectó apraxia deglutoria, no modificada por el tratamiento. El pumping lingual, el residuo en el seno piriforme (figura 25) y las alteraciones del control del bolo estuvieron presentes entre el 15 y el 27.5% de los pacientes, sin diferencias significativas entre las situaciones OFF y ONT. La deglución fraccionada fue de nuevo muy frecuente en los pacientes en ambas situaciones de tratamiento (75% OFFt y 80% ONt respectivamente), pero el signo videofluoroscópico de alteración de la eficacia más frecuente fue el residuo oral, afectando al 92.5 de los pacientes OFFt y al 90 % de los pacientes ONt. Ninguno de los signos de alteración de la eficacia frecuentes en nuestros pacientes se modificó significativamente por efecto del tratamiento (Tabla 10). En ambas situaciones, el residuo faríngeo se incrementó por efecto del volumen y viscosidad del bolo, siendo máximo a volúmenes de 20 ml de viscosidad pudín.

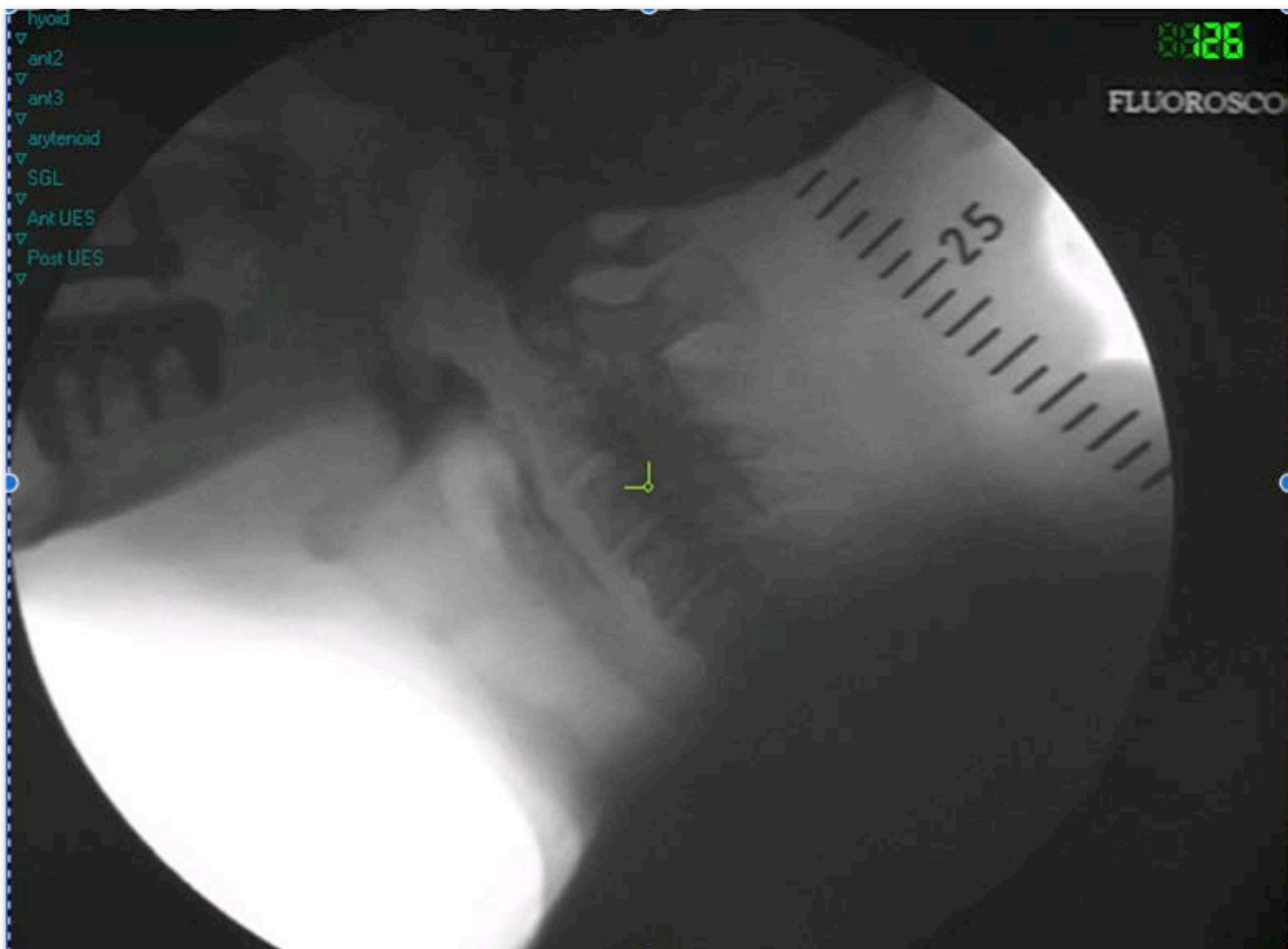


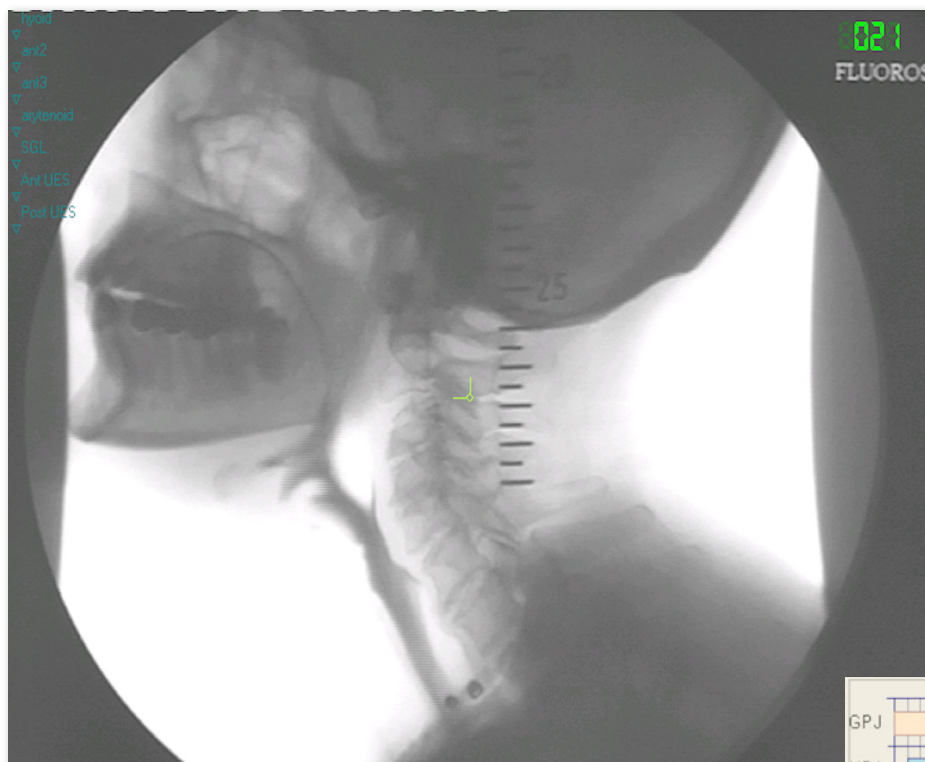
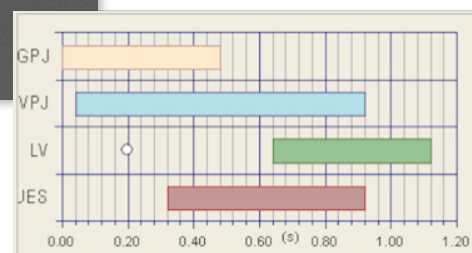
Figura 25. Imagen videofluoroscópica en un ejemplo de residuo vespicular en un paciente con EP.

2.2.2. Alteraciones de la seguridad de la deglución valoradas con la VFS

Un 37.5 % de los pacientes en OFFt presentaron signos VFS de penetraciones de contraste al vestíbulo laríngeo (Figura 26) frente a un 47.5% de los pacientes ONt, valores que no alcanzan la significación estadística para sugerir empeoramiento de la seguridad de la deglución por efecto del tratamiento dopaminérgico. No se detectaron aspiraciones ni aspiraciones silentes y un único paciente presentó desaturación tras el tratamiento. Tabla 20.

Tabla 20: Prevalencia de los signos videofluoroscópicos de alteración de la eficacia y seguridad de la deglución.

N	OFF	ON	p-value
	40	40	
Impaired Efficacy	95.00% (38)	100.00% (40)	0.493
Labial seal	0	0	1
Tongue pumping	27.50% (11)	27.50% (11)	1
Deglutitory apraxy	2.50% (1)	2.50% (1)	1
Bolus control	15.00% (6)	20.00% (8)	0.769
Fractional swallow	75.00% (30)	80.00% (32)	0.789
Oral residue	92.50% (37)	90.00% (36)	1
Valecular residue	60.00% (24)	65.00% (26)	0.817
Pyriform sinus residue	25.00% (10)	20.00% (8)	0.789
Impaired Safety	37.50% (15)	47.5% (19)	0.497
Penetrations (2-5)	37.50% (15)	47.5% (19)	0.497
Aspirations (6-8)	0	0	1
Silent Aspirations (PAS = 8)	0	0	1
Desaturation	0	2.50% (1)	1
Higher PAS score	1.7±1.16	1.90±1.28	0.257

**Figura 26.** Imagen videofluoroscópica y RMO en un ejemplo de penetración en un paciente con EP.

2.2.3. Penetration-Aspiration Scale Score (PASS)

Menos de un 15 % de pacientes presentaron puntuaciones de la PASS de 3 o más, sugiriendo alteración significativa de la seguridad de la deglución, no llegando al 10 % en la viscosidad líquido. Debe tenerse en cuenta que los pacientes que presentaban alteraciones severas de la seguridad a viscosidad néctar, por la que se inicia la prueba, ya no repetían la deglución con líquido, por lo que el menor número y severidad de la PASS a viscosidad líquido se debe a la exclusión de los pacientes con DO detectados a viscosidad néctar. Figuras 27 y 28.

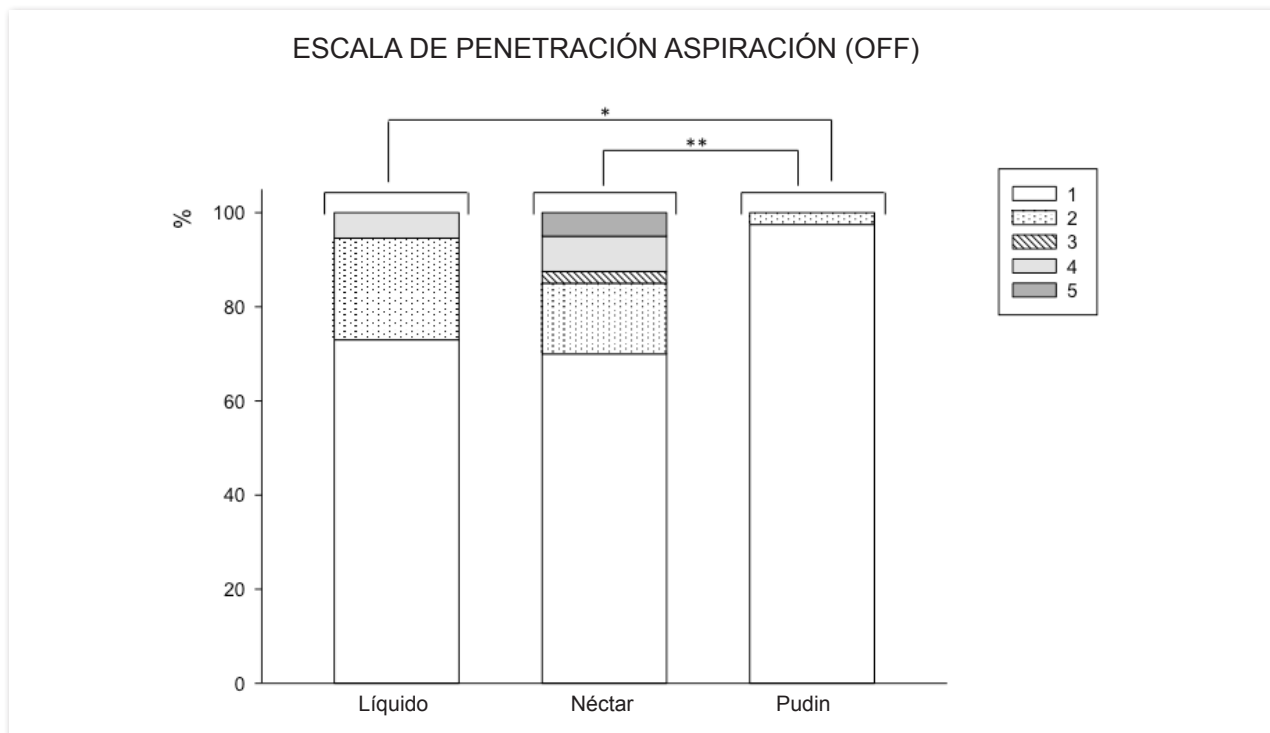


Figura 27 Distribución de las puntuaciones de la escala de penetración-aspiración de los pacientes en OFFt. P-valor: *<0.05; ** <0.01

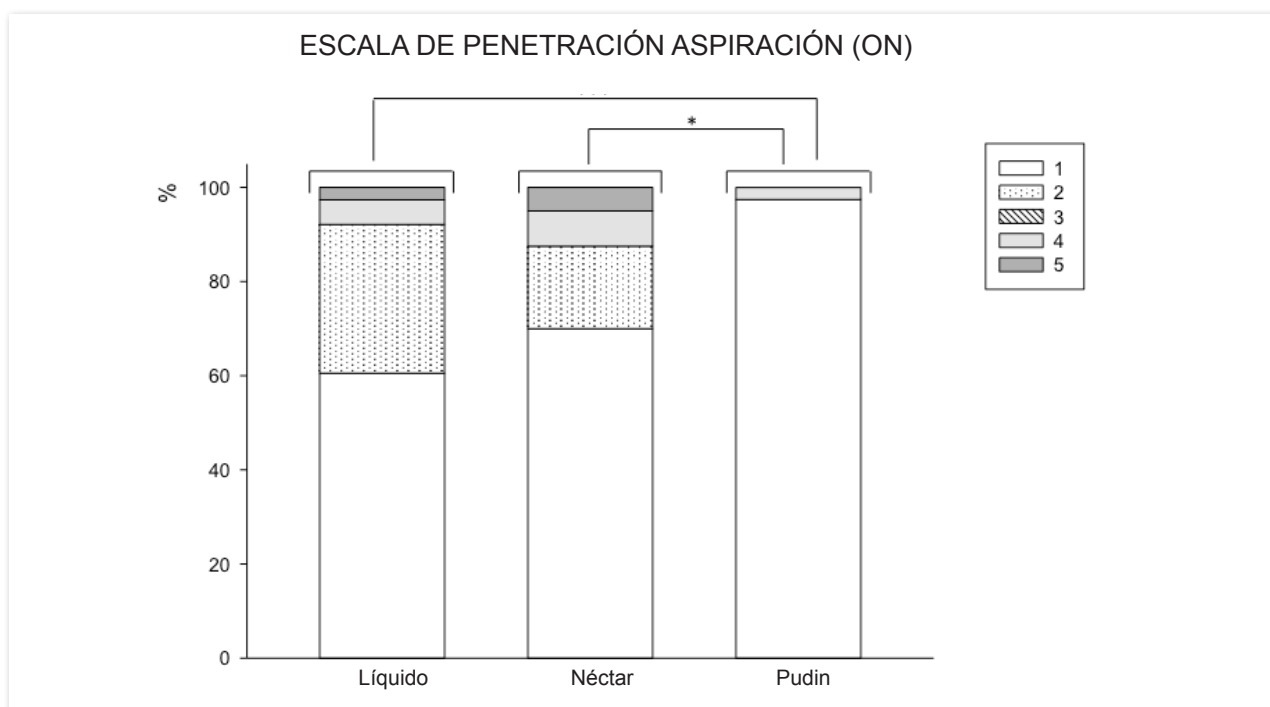


Figura 28: Distribución de las puntuaciones de la escala de penetración-aspiración para los pacientes en ONt. P-valor: *<0.05; *** <0.001.

El incremento de la viscosidad a pudin mejoró de forma significativa la seguridad de la deglución evaluada mediante la PASS tanto en los pacientes en ONt como OFFt. En cambio, la introducción de la medicación dopaminérgica no modificó de forma significativa la seguridad de la deglución evaluada mediante las puntuaciones del PASS.

2.3. Fisiología de la RMO

Durante el estudio videofluoroscópico se realizaron medidas de la RMO durante la deglución de 5ml de líquido, néctar y pudin. (Tablas 11,12 y 13).

2.3.1. Tiempo de la respuesta motora orofaríngea

En los pacientes con EP, el tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo (Laryngeal Vestibule Closure (LVC) time), moderadamente alargado sobre los valores de referencia en personas sanas, (293.33 ± 90.07 ms) no se modificó significativamente tras el tratamiento (305.00 ± 105.90 ms) para la viscosidad líquido (Tabla 21), manteniéndose la ausencia de efecto significativo del tratamiento dopaminérgico en las viscosidades néctar (Tabla 22) y pudin (Tabla 23). ($p=0.187$, $p=0.504$ y $p=0.238$ respectivamente). Tampoco se modificó el tiempo de apertura del esfínter esofágico superior (UESO) ni el tiempo de apertura del vestíbulo laríngeo (LVO) por efecto del tratamiento para ninguna de las viscosidades.

Tabla 21: Valores medios y desviación standard de las variables de la RMO para la deglución de 5ml de líquido en situación Off y On tratamiento. LVC: tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo, UESO: (Upper Esophageal Sphincter Opening) Tiempo de apertura del esfínter esofágico superior, LVO: (Laryngeal Vestibule Opening) tiempo de apertura del vestíbulo laríngeo, KE: energía cinética, Force: Fuerza de propulsión del bolo (mN), Mean Bolus vel: Velocidad media del bolo (m/s).

	Líquido (OFF) (5mL)	Líquido (ON) (5mL)	p-valor
LVC (ms)	293.33±90.07	305.00±105.90	0.187
UESO (ms)	211.28±55.02	219.00±77.92	0.424
LVO (ms)	953.85±166.59	938.00±122.52	0.774
KE (mJ)	1.89±1.44	1.86±1.16	0.539
Force (mN)	28.43±22.85	28.08±18.79	0.601
Mean Bolus vel. (m/s)	0.38±0.13	0.38±0.11	0.566

2.3.2. Cinemática del bolo

Los pacientes estudiados no mostraron modificaciones significativas en la Velocidad media del bolo por efecto del tratamiento para las viscosidades líquido ($0,38\pm 0,13$ m/s vs $0,38\pm 0,11$ m/s, $p= 0,566$), néctar ($0,34\pm 0,11$ m/s vs $0,35\pm 0,14$ m/s, $p=0,395$) o pudin ($0,35\pm 0,09$ m/s vs $0,33\pm 0,09$ m/s, $p=0,084$).

La fuerza de propulsión del bolo (Force,mN) tampoco se modificó por efecto del tratamiento para ninguna de las viscosidades ($p= 0.601$ para líquido, $p= 0.983$ para néctar y $p= 0,281$ para la viscosidad pudin).

Tabla 22: Valores medios y desviación standard de las variables de la RMO para la deglución de 5ml de néctar en situación OFFt y ONt.

	Néctar (OFF) (5mL)	Néctar (ON) (5mL)	p-valor
LVC (ms)	265.56±77.18	274.59±83.35	0.504
UESO (ms)	192.22±52.21	190.27±51.99	0.653
LVO (ms)	917.78±127.91	885.26±129.25	0.413
KE (mJ)	1.54±1.17	1.65±1.53	0.966
Force (mN)	22.46±15.15	24.53±23.57	0.983
Mean Bolus vel. (m/s)	0.34±0.11	0.35±0.14	0.395

Tabla 23: Valores medios y desviación standard de las variables de la RMO para la deglución de 5ml de pudding en situación OFFt y ONt.

	Puding (OFF) (5mL)	Puding (ON) (5mL)	p-valor
LVC (ms)	266.67±59	274.74±77.35	0.238
UESO (ms)	206.154±49.02	214.74±54.56	0.152
LVO (ms)	895.38±109.2	885.26±129.25	0.728
KE (mJ)	1.46±1.00	1.38±1.00	0.299
Force (mN)	21.36±12.44	20.12±12.53	0.281
Mean Bolus vel. (m/s)	0.35±0.09	0.33±0.09	0.084

2.4. Relación de factores epidemiológicos y evolutivos con la disfagia

Se estudió la relación entre los diferentes factores epidemiológicos y evolutivos previamente propuestos como posiblemente relacionados con la disfagia, en este caso, con la alteración de la seguridad. La edad, no se relacionó en nuestra población con la presencia de alteraciones de la seguridad. Los factores evolutivos relacionados con la EP como el estadio de Hoehn y Yahr (figura 29) o los años de evolución, edad al inicio del tratamiento, situación motora valorada por la UPDRS III medida en ONt, calidad de vida medida con la PDQ-8 y cognición, expresada con el MOCA test, tampoco se relacionaron con las alteraciones de la seguridad de la deglución. Tabla 24.

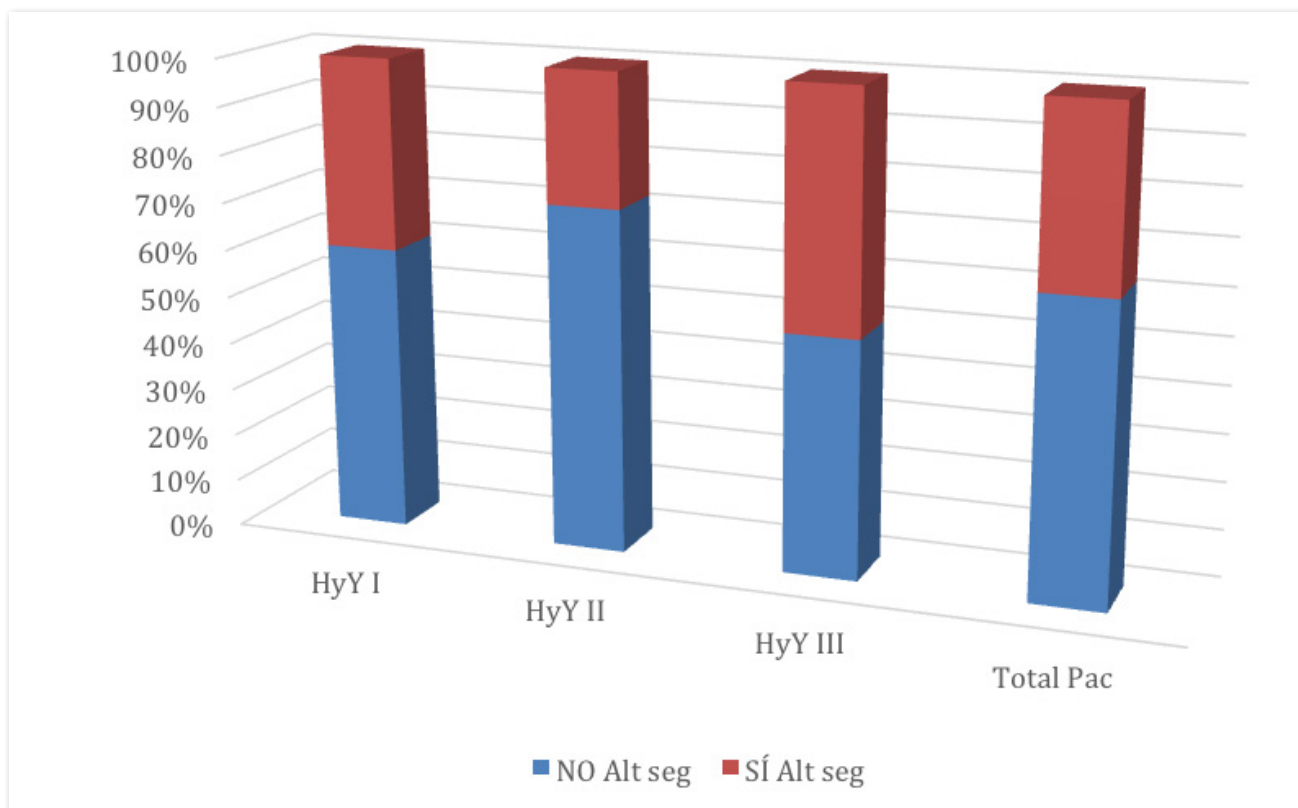
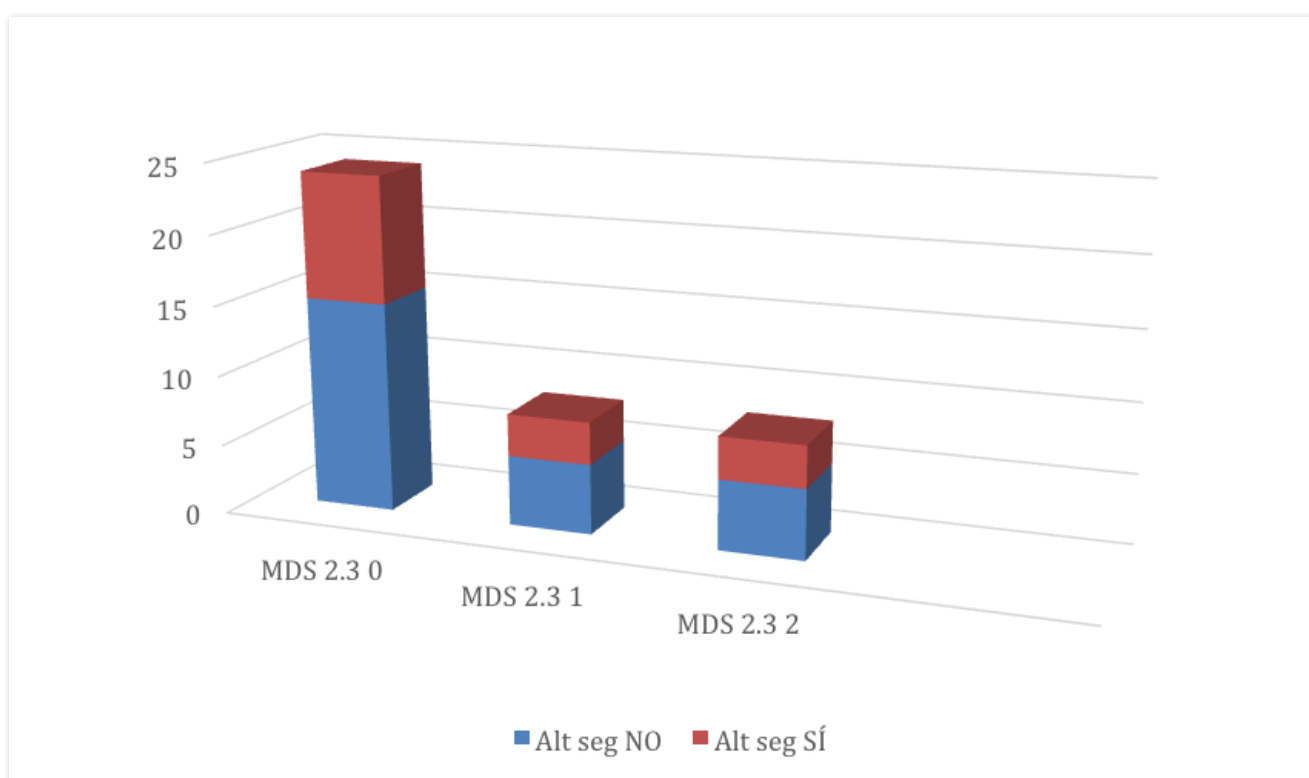


Figura 29: Distribución de las alteraciones de la seguridad por estadios de HyY.

Tabla 24: Relación de las variables epidemiológicas y evolutivas con las alteraciones de la seguridad.

Alt seguridad	Variable	Media	DE	sign
No	Edad	68.36	11.65	0.87
	UPDRS-III	21.12	8.43	0.35
	Años evol	6.20	3.77	0.80
	Edad inic tto	63.20	11.89	0.85
	PDQ-8	4.64	5.66	0.29
	MOCA	24.20	3.97	0.56
Sí	Edad	70.53	8.46	0.87
	UPDRS-III	18.47	8.94	0.35
	Años evol	5.93	4.05	0.80
	Edad inic tto	65.20	8.63	0.85
	PDQ-8	5.13	3.85	0.29
	MOCA	24.00	5.01	0.56

Se analizó la presencia o ausencia y la intensidad de los síntomas subjetivos de disfagia registrados en el ítem 2.3 de la UPDRS II en relación a la seguridad de la deglución, mostrando (figura 30) que un 60% (9/15) de los pacientes que presentaban alteraciones de la seguridad durante el estudio VFS puntuaban 0 (ausencia de alteración subjetiva).

**Figura 30:** Distribución de puntuaciones del ítem 2.3 de la MDS-UPDRS (dificultad para masticar o tragar) entre los pacientes con y sin alteración de la seguridad. 0=Ausencia de síntoma, 1=mínimo, 2=leve.

No se identificaron factores epidemiológicos o evolutivos de la enfermedad relacionados con la alteración de la seguridad. Los pacientes con alteración de la seguridad durante el estudio VFS no perciben, mayoritariamente, dicha alteración y no la comunican ni siendo interrogados directamente.

Resumen 1. Deglución

En estudios previos hemos determinado que el tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo con bolos de 5 ml de viscosidad néctar es de 157 ± 13 ms en voluntarios sanos (28) por lo que el que hemos observado en pacientes con EP el LVC (parámetro directamente relacionado con la protección de la vía respiratoria) está moderadamente alargado sobre los valores de referencia en personas sanas. En cambio, el tiempo de apertura del esfínter superior (UESO) para bolos de 5 ml néctar en voluntarios sanos es de 200 ± 11 ms (28), similar al observado en pacientes con EP. La fuerza de propulsión del bolo en individuos sanos para 5 ml néctar es de 22.16 ± 2.54 mN (28), también similar a la observada en estos pacientes. Estos dos últimos parámetros (UESO y velocidad) están básicamente relacionados con la transferencia del bolo.

Los resultados observados sugieren que, en nuestra muestra de pacientes en estadios iniciales de la enfermedad, la disfagia orofaríngea es una alteración prevalente y de severidad leve, afectando a la eficacia de la deglución en la práctica totalidad de los pacientes (residuo orofaríngeo), pero de forma infrecuente a la seguridad (penetraciones hasta vestíbulo laríngeo). Los factores evolutivos de la EP o epidemiológicos de los pacientes de nuestra serie no se relacionaron con el riesgo de presentar alteraciones de la seguridad de la deglución.

La alteración de la fisiología orofaríngea es moderada y afecta específicamente a los mecanismos de protección de la vía respiratoria, con un moderado retraso del tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo como alteración fisiológica principal.

Ni los signos clínicos ni videofluoroscópicos ni la fisiología de la RMO se modifican en nuestra serie por el tratamiento dopaminérgico considerado adecuado en estos pacientes para el control de los síntomas motores. En cambio, el incremento de la viscosidad a pudin mejora de forma significativa la prevalencia y severidad de los signos videofluoroscópicos de alteración de la seguridad de la deglución pero por otro lado empeora el residuo faríngeo en estos pacientes.

3. ANÁLISIS DE LA VOZ (OFF Y ON TRATAMIENTO)

Resultaron analizables los datos de 36 pacientes OFF y ONt, no siendo analizables en 4 por alteraciones técnicas del registro y saturación de la señal.

3.1. Efecto de la enfermedad de Parkinson en la voz (vs normal)

Se compararon los valores medios basales en situación OFF tratamiento de las variables clásicas de la voz (F_0 , jitter, Shimmer, intensidad y HNR) con los valores de referencia para edades y géneros de las variables analizadas obtenidos de la literatura.

La F_0 es la principal medida de análisis acústico y sus valores varían a lo largo de la vida por ser consecuencia de la vibración de las cuerdas vocales, que se modifica por variaciones en su longitud y elasticidad. Hasta la pubertad, ambos géneros mantienen F_0 alrededor de 240Hz, disminuyendo en hombres hasta los 110 Hz (voces graves) y en mujeres a 210Hz. Hacia la tercera edad, aumenta en los hombres (140Hz) y disminuye en las mujeres (190Hz). En la voz senil, disminuye en las mujeres hasta 175Hz y aumenta en los hombres hasta 160Hz a los 90 a. (189). La literatura pone de manifiesto las diferencias entre las voces de hombres y mujeres con respecto

a la evolución de la F_0 , con tendencia a voces más agudas en hombres y más graves en mujeres con EP (190). Considerando el estado basal, OFF tratamiento, nuestros resultados sugieren alteración de los parámetros F_0 , perturbación de la frecuencia fundamental (jitter) y perturbación de la amplitud (shimmer) en pacientes con EP comparados con datos de controles sanos descritos en la literatura (fuentes en la tabla 25). Respecto a la F_0 , se observa que en nuestro grupo los hombres tienen tendencia a su aumento y, por tanto, a voces más agudas y por el contrario, las mujeres tienen una tendencia a voces más graves, a diferencia de los estudios de la literatura en voluntarios sanos que muestran un valor de F_0 compatible con voces graves para los hombres y agudas para las mujeres (190). La perturbación de la frecuencia (Jitter) está aumentada en los hombres con EP y no hay alteraciones en las mujeres con EP. La perturbación de la amplitud (Shimmer) se encuentra incrementada tanto en hombres como en mujeres con EP. No se observan alteraciones de la relación Ruido-Armónico ni de la intensidad en las voces de pacientes con EP comparados con controles. Los resultados se describen en la tabla 25.

Tabla 25. Parámetros acústicos de la voz de pacientes con EP y valores controles de la literatura.

	EP OFF				CONTROL		Fuente
	Women		Men		Women	Men	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean (SD)		
F0 (Hz)	189,19	46,38	149,42	27,17	210	110	Fernandez et al, 2006
Jitter	0,92	0,29	1,27	0,49	0,99 (2,28)		Ref. Davis, 191
Shimmer	10,15	3,4	12,73	3,49	7,22 (4,47)		
HNR	11,54	2,74	9,86	2,2	> 7,4 (4,47)		Ref. Yumoto, 192
Intensidad	67,17	5,12	66,8	5,29	63,75	63,01	Ref. Henry, 193

Nuestros resultados sugieren que en las fases precoces de la EP se producen diversos cambios en diferentes parámetros de la voz, tanto en hombres como en mujeres. Estos cambios consisten fundamentalmente en un aumento de la F_0 para los hombres, que conduce a voces más agudas (figura 31) y reducción en las mujeres, con voces más graves (figura 31). Además, los varones con EP tienen tendencia al aumento de la perturbación de la frecuencia fundamental (jitter), alteración que no se detectó en mujeres y en ambos sexos aumentó la perturbación de la amplitud (Shimmer), sugiriendo voces más inestables.

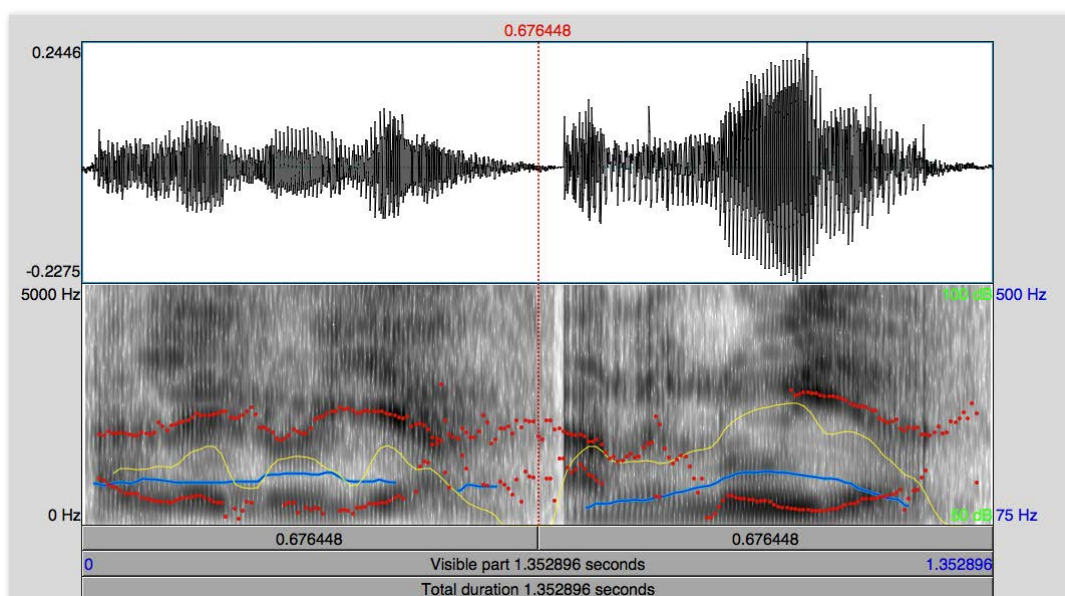


Figura 31:
 A Ejemplo de espectrograma de una voz femenina de paciente con EP.
 B Ejemplo de espectrograma de una voz masculina de un paciente con EP. Línea roja formantes, Línea amarilla intensidad. Línea azul F_0 .

3.2. Efecto de la Dopamina en la voz

Se analizaron las diferencias en los parámetros de la voz entre la situación basal (antes de iniciar la exploración del MECV-V) en OFFt y ONt. No se detectaron cambios en las cualidades de la voz exploradas (Fo, Jitter, Shimmer, HNR e intensidad) relacionadas con el efecto dopaminérgico. (Tabla 26) para ninguno de los parámetros acústicos evaluados. Figura 32.

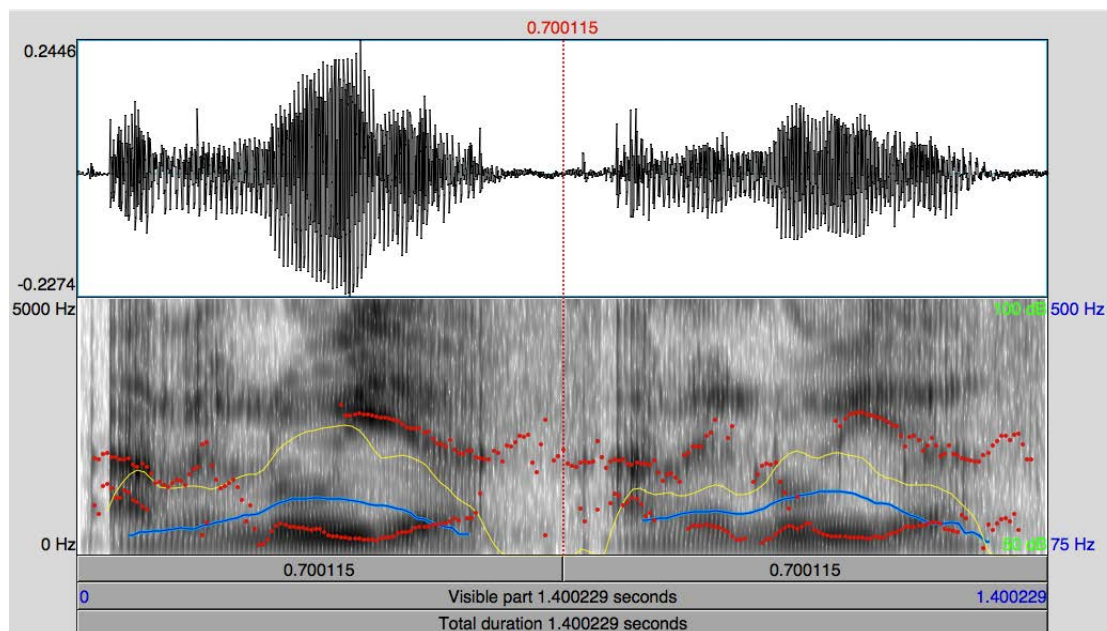


Figura 32. Ejemplo de espectrograma de paciente varón en situación A-OFFt y B ONt. Líneas rojas formantes. Línea amarilla intensidad. Línea Azul F₀

Tabla 26: Parámetros acústicos de la voz basal, OFFt vs. ONt.

	OFF		ON		p value
	Mean	SD	Mean	SD	
F0	170,41	42,40	174,37	35,16	0.386
Jitter	1,09	0,42	1,13	0,47	0.602
Shimmer	11,37	3,59	11,28	3,58	0.883
HNR	10,75	2,57	10,68	2,61	0.883
Intensidad	67,00	5,06	67,25	5,43	0.637

En el análisis considerando el efecto del género, se observa que en ONt hay cambios de los parámetros F0 y Shimmer respecto al OFFt, en hombres. La F0 aumenta, denotando voces más agudas, pero el Shimmer a pesar de estar reducido de forma significativa entre la situación OFF y ONt, se mantiene dentro de valores compatibles con la normalidad (Tabla 27).

Tabla 27. Parámetros acústicos de la voz basal, OFFt y ONt, hombres y mujeres.

	OFF		ON		p value	OFF		ON		p value
	Women		Women			Men		Men		
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD	
F0	189,19	46,38	183,69	32,48	0.409	149,42	27,17	163,10	36,04	0.014
Jitter	0,92	0,29	1,05	0,27	0.178	1,27	0,49	1,23	0,62	0.746
Shimmer	10,15	3,40	11,52	4,16	0.158	12,73	3,49	11,01	2,92	0.027
HNR	11,54	2,74	10,86	2,47	0.274	9,86	2,20	10,48	2,82	0.358
Intensidad	67,17	5,12	66,57	4,64	0.490	66,80	5,29	68,00	6,25	0.098

Estos resultados sugieren que el tratamiento dopaminérgico afecta escasamente las diferentes cualidades de la voz, muy específicamente y de forma leve en varones.

3.3 Efecto de la deglución en la voz (OFFt y ONt)

Considerando los cambios de los parámetros acústicos, relacionados con la deglución de bolos de 5 ml néctar, integrando hombres y mujeres, se observa que tanto en OFFt, como en ONt, las diferencias son significativas para las variables F_0 e intensidad con disminución significativa de los dos parámetros después de la deglución (Tabla 28 y Tabla 29).

Tabla 28. Comparación de los parámetros acústicos de la voz antes y después de la deglución, OFFt.

	Basal OFF		Post swallow OFF		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
F0	170,41	42,40	164,01	38,29	0.010
Jitter	1,09	0,42	1,16	0,43	0.443
Shimmer	11,37	3,59	12,70	6,49	<u>0.089</u>
HNR	10,75	2,57	10,28	2,66	0.103
Intensidad	67,00	5,06	65,31	5,55	0.0003

Tabla 29. Comparación de los parámetros acústicos de la voz antes y después de la deglución, ONt.

	Basal ON		Post swallow ON		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
F0	174,37	35,16	162,69	31,69	0.001
Jitter	1,13	0,47	1,14	0,61	0.990
Shimmer	11,28	3,58	11,23	4,33	0.692
HNR	10,68	2,61	10,78	3,01	0.801
Intensidad	67,25	5,43	65,36	5,05	0.0001

Estos resultados sugieren que la deglución afecta F_0 y la intensidad de la voz tanto en OFF como en ON, planteando como causas posibles las alteraciones de la seguridad, las de la deglución, la disfagia en conjunto o si, por el contrario, los cambios observados carecen de relación con alguno de estos factores.

3.4. Relación de la voz con disfagia, seguridad y eficacia de la deglución

Relación de la voz con la eficacia de la deglución en OFFt

Se compararon las cualidades de la voz antes y después de la deglución de un bolo de 5ml de viscosidad néctar en los pacientes sin alteración de la eficacia de la deglución. A este fin, se estratificaron previamente los pacientes según la presencia o ausencia de alteraciones de eficacia postdeglutoria.

En la situación OFF tratamiento, los pacientes que no presentaban alteración de la eficacia mostraron diferencias significativas en la F_0 e intensidad de la voz mientras los pacientes con alteración de la eficacia no mostraron esas diferencias. (Tabla 30).

Tabla 30. Diferencias entre los valores basales y postdeglución en pacientes OFFt estratificados por la presencia o ausencia de alteración de la eficacia detectada por la deglución de un bolo de 5ml viscosidad néctar mediante el MECV-V.

	Sin alteración de eficacia (N=26)				p-valor	Con alteración de eficacia (N=10)				p-valor
	Basal OFF		Post-deglución OFF			Basal OFF		Post-deglución OFF		
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
F0	170,52	47,21	163,3	42,54	0.016	170,13	31,61	165,85	25,89	0.365
Jitter	1,01	0,28	1,15	0,45	0.117	1,29	0,66	1,18	0,39	0.625
Shimmer	11,4	3,72	12,21	4,79	0.201	11,29	3,6	13,95	9,9	0.275
HNR	10,66	2,74	9,99	2,62	0.073	10,99	2,35	11,02	2,74	0.940
Intensidad	66,65	5,3	64,96	5,85	0.001	67,9	4,79	66,24	4,84	0.128

Relacion de la voz con la eficacia de la deglución en ONt

Respecto a los pacientes en situación ONt, (Tabla 31) los pacientes sin alteración de la eficacia de la deglución mostraron las mismas diferencias respecto a la F_0 y la intensidad que los pacientes en OFFt tras la deglución, mientras los pacientes con alteración de la eficacia de la deglución mostraron la diferencia significativa de la F_0 pero no de la intensidad.

Tabla 31. Diferencias entre los valores basales y postdeglución en pacientes ONt estratificados por la presencia o ausencia de alteración de la eficacia de la deglución detectada por la deglución de un bolo de viscosidad 5ml néctar mediante el MECV-V.

	Sin alteración de eficacia(N=27)				p-valor	Con alteración de eficacia (N=9)				p-valor
	Basal ON		Post-deglución ON			Basal ON		Post-deglución ON		
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
F0	173,41	36,22	162,14	32,19	0.018	184,31	36,84	165,88	31,89	0.039
Jitter	1,2	0,5	1,08	0,45	0.550	0,9	0,24	1,27	0,99	0.359
Shimmer	11,65	3,74	11,21	4,64	0.336	9,83	2,66	10,72	3,48	0.542
HNR	10,35	2,78	10,72	3,09	0.552	12,09	1,6	11,84	3,7	0.837
Intensidad	67,47	5,69	65,84	5,17	0.0002	66,81	4,43	64,54	4,93	0.124

Relación de la voz con la seguridad de la deglución en OFFt

Se compararon los parámetros de la voz en pacientes con y sin alteraciones de la seguridad de la deglución detectadas por MECV-V antes y después de la deglución de un bolo de 5ml de viscosidad néctar. En la situación OFFt, los pacientes sin alteración de la seguridad de la deglución mostraron de nuevo diferencias en la F_0 y la intensidad entre las situaciones basal y postdeglución, no pudiendo aplicarse tratamiento estadístico al único paciente que presentó alteración de la seguridad. Tabla 32.

Tabla 32. Diferencias entre los valores basales y postdeglución de un bolo de 5ml de viscosidad néctar en pacientes en situación OFFt sin alteración de la seguridad vs pacientes con alteración de la seguridad.

	Sin alteracion de seguridad (N=35)				p-valor	Con alteracion de seguridad (N=1)				p-valor
	Basal OFF		Pos-deglucion OFF			Basal OFF		Pos-deglucion OFF		
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
F0	167,65	40,25	162,48	37,72	0,0174	267,15		217,51		
Jitter	1,09	0,44	1,17	0,43	0,397	0,94		0,79		
Shimmer	11,42	3,68	12,82	6,55	0,068	9,6		8,46		
HNR	10,65	2,58	10,14	2,57	0,086	14,16		15,01		
Intensidad	66,96	5,2	65,38	5,62	0,0007	68,09		62,94		

Relación de la voz con la seguridad de la deglución en ONt

En situación ONt, los pacientes sin alteración de la seguridad mostraron de nuevo diferencias entre la situación basal y postdeglución en la F_0 , y la intensidad. De nuevo la n del grupo con alteración de la seguridad fue insuficiente para el tratamiento estadístico. Tabla 33.

Tabla 33. Diferencias entre los valores basales y postdeglución de un bolo de 5ml de viscosidad néctar en pacientes ONt estratificados por la presencia o ausencia de alteración de la seguridad de la deglución.

	Sin alteracion de seguridad (N=34)				p-valor	Con alteracion de seguridad (N=2)				p-valor
	Basal ON		Pos-deglucion ON			Basal ON		Pos-deglucion ON		
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
F0	172,9	35,61	161,07	32,12	0,026	199,34	9,55	180,77	19,48	
Jitter	1,15	0,48	1,13	0,63	0,077	0,93	0,25	1,24	0,04	
Shimmer	11,29	3,66	11,12	4,39	0,446	11,1	2,54	13,01	3,58	
HNR	10,6	2,67	10,79	3,09	0,661	12,04	0,11	10,72	0,98	
Intensidad	67,07	5,48	65,22	5,13	0,0003	70,29	4,59	67,82	3,41	

Relación de la voz con la disfagia

Por último, se analizaron las diferencias en los parámetros de la voz en los pacientes con y sin disfagia, tanto en situación OFFt como ONt antes y después de la deglución de un bolo de 5ml de viscosidad néctar.

Relación de la voz con la disfagia en OFFt

En situación OFFt, los pacientes sin disfagia mostraron de nuevo las diferencias en F_0 e intensidad entre la situación basal y postdeglución, mientras los pacientes con cualquier tipo de alteración de la deglución no las mostraron. Tabla 34.

Tabla 34. Diferencias entre los valores basales y postdeglución de un bolo de 5ml de viscosidad néctar en pacientes OFFt estratificados por la presencia o ausencia de disfagia.

	Sin disfagia (N=25)				p-valor	Con disfagia (N=11)				p-valor
	Basal OFF		Pos-deglucion OFF			Basal OFF		Pos-deglucion OFF		
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
F0	166,65	43,79	161,13	41,92	0.026	178,95	41,89	170,54	29,09	0.176
Jitter	1,01	0,29	1,17	0,45	0.102	1,26	0,64	1,14	0,38	0.519
Shimmer	11,47	3,78	12,37	4,82	0.150	11,14	3,45	13,46	9,54	0.365
HNR	10,52	2,7	9,79	2,46	<u>0.058</u>	11,27	2,43	11,38	2,86	0.783
Intensidad	66,59	5,41	65,04	5,96	0.002	67,92	4,54	65,94	4,7	<u>0.064</u>

Relación de la voz con la disfagia en ONt

En situación ONt, (tabla 35) los pacientes sin disfagia mantuvieron las diferencias presentadas en OFFt entre la situación basal y postdeglución, mientras los pacientes con disfagia únicamente mostraron diferencias en la F₀.

Tabla 35. Diferencias entre los valores basales y postdeglución de un bolo de 5ml de viscosidad néctar en pacientes ONt estratificados por la presencia o ausencia de disfagia.

	Sin disfagia (N=27)				p-valor	Con disfagia (N=9)				p-valor
	Basal ON		Pos-deglucion ON			Basal ON		Pos-deglucion ON		
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
F0	173,41	36,22	162,14	32,19	0.018	184,31	36,84	165,88	31,89	0.039
Jitter	1,2	0,5	1,08	0,45	0.550	0,9	0,24	1,27	0,99	0.359
Shimmer	11,65	3,74	11,21	4,64	0.336	9,83	2,66	10,72	3,48	0.542
HNR	10,35	2,78	10,72	3,09	0.552	12,09	1,6	11,84	3,7	0.837
Intensidad	67,47	5,69	65,84	5,17	0.0002	66,81	4,43	64,54	4,93	0.124

Resumen 2. Voz

Los pacientes con EP presentan alteraciones objetivas de la voz respecto a individuos sanos, confirmadas en los pacientes de nuestro estudio. En nuestra población, las alteraciones de las cualidades de la voz respecto a los valores de referencia de la literatura, afectan a la F₀, perturbación de la F₀ (jitter) en varones y perturbación de la amplitud (shimmer) en ambos sexos, sugiriendo voces más inestables. En nuestro estudio, los parametros de la voz estudiados no se modifican por el efecto del tratamiento dopaminérgico.

La deglución, sin embargo, sí produce cambios en la F₀ y en la intensidad de la voz tanto en OFFt como en ONt. Estas diferencias las presentan los pacientes sin alteraciones de la seguridad o de la eficacia de la deglución, pero nuestra n no permite obtener datos de la población con alteraciones de seguridad. En la comparación de los pacientes con disfagia de cualquier tipo vs los pacientes sin disfagia, los pacientes sin disfagia presentan los cambios comentados en F₀ e intensidad, pero los pacientes con disfagia sólo presentan alteraciones de la F₀, sin mostrar diferencias en la intensidad.

4. ANÁLISIS DE LA ESCRITURA (OFF Y ON TRATAMIENTO)

Valoración de respuesta a tratamiento dopaminérgico

La escritura se registró mediante dos tareas:

- La tarea 1 consistió en escribir la frase "La casa de Barcelona es preciosa".
- La tarea 2 consistió en escribir "l" continua hasta el final de la Tablet.

Únicamente fueron analizables los datos recogidos en OFF y ONt de 36 pacientes.

4.1. Análisis de la respuesta de la escritura al tratamiento dopaminérgico con la tarea 1

La Figura 33 muestra un ejemplo de la tarea en un paciente en la situación OFFt y ONt.

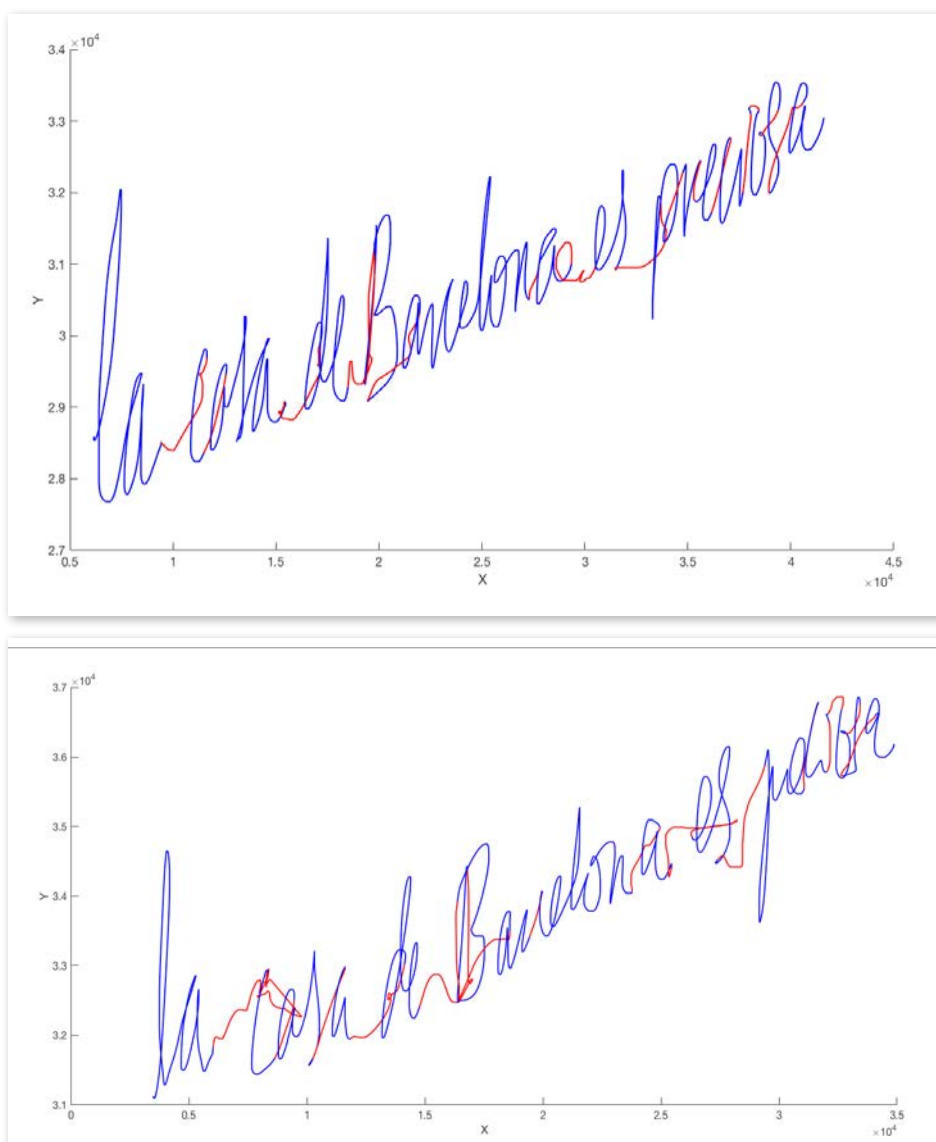


Figura 33. Ejemplo de escritura de la tarea 1. OFFt superior, ONt inferior. En azul, el trazo sobre el papel y en rojo el trazo en el aire.

Para la tarea 2 mostraron diferencias significativas múltiples parámetros. Los relacionados con la presión, (p100 y p200, que expresan las presiones por debajo de 100 y de 200 respectivamente del trazo sobre la tableta) y el tiempo empleado en realizar el trazado, tanto en el aire como en contacto con la tableta, fue mayor en la situación OFFt. También fue mayor en OFF el número de trazos (strokes) para completar la tarea, expresión de una mayor fragmentación del movimiento, idealmente continuo. El teager, medida de la energía de un movimiento, resultó significativamente mayor en la situación ONt.

Nuestro estudio muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambas situaciones de tratamiento la dp (mean, max y mode) o primera derivada de la presión, equivalente a la velocidad de cambio de la variable presión y la ddp max, segunda derivada de la presión, equivalente a la aceleración en los cambios de la presión, el tiempo del bolígrafo en contacto con la superficie de la Tablet y la presión (máxima y standard) ($p < 0,05$), con mayor tiempo y presión sobre la tableta en situación OFF respecto al ONt, sugiriendo mayor lentitud para escribir la frase y menor control de la presión ejercida al realizar el movimiento durante la situación OFFt. Tabla 36.

Tabla 36: Parámetros de la escritura de la tarea 1 que muestran diferencias entre OFFt y ONt y grado de significación (p Wilcoxon paired test). dp: primera derivada de la presión (velocidad de los cambios de presión), ddp: segunda derivada de la presión (aceleración de los cambios de la presión) t down: tiempo con el bolígrafo sobre la tablet, p max: presión máxima, p std: desviación standard de la presión.

Variable	mean(OFF)	mean (ON)	median (OFF)	median (ON)	std (OFF)	std (ON)	p (Wilcoxon pt)
dp_mean	0.046	0.022	0.039	0.021	0.051	0.062	0.047
dp_max	182.527	157.111	154	114.5	112.131	94.899	0.045
dp_mode	0	1.555	0	1	1.82	3.037	0.012
ddp_max	309.277	258.555	253.5	232.5	171.869	133.375	0.018
t_down	2085.111	1993.916	1801.5	1814	767.148	759.413	0.035
p_max	652.861	611.194	670	621.5	138.296	153.681	0.04
p_std	121.359	113.226	116.806	110.816	26.245	30.135	0.041

4.2. Análisis de la respuesta de la escritura al tratamiento dopaminérgico con la tarea 2

La Figura 34 muestra un ejemplo de la tarea 2 para un paciente OFF y ONt, mostrando en azul el trazado sobre la tableta y en rojo el trazo en el aire. Se puede apreciar la tendencia a reducir la altura de la letra, el trazo discontinuo (se instruyó al paciente para realizar la tarea como un trazo continuo) en OFF en forma de trazos en el aire, ausentes en ON.

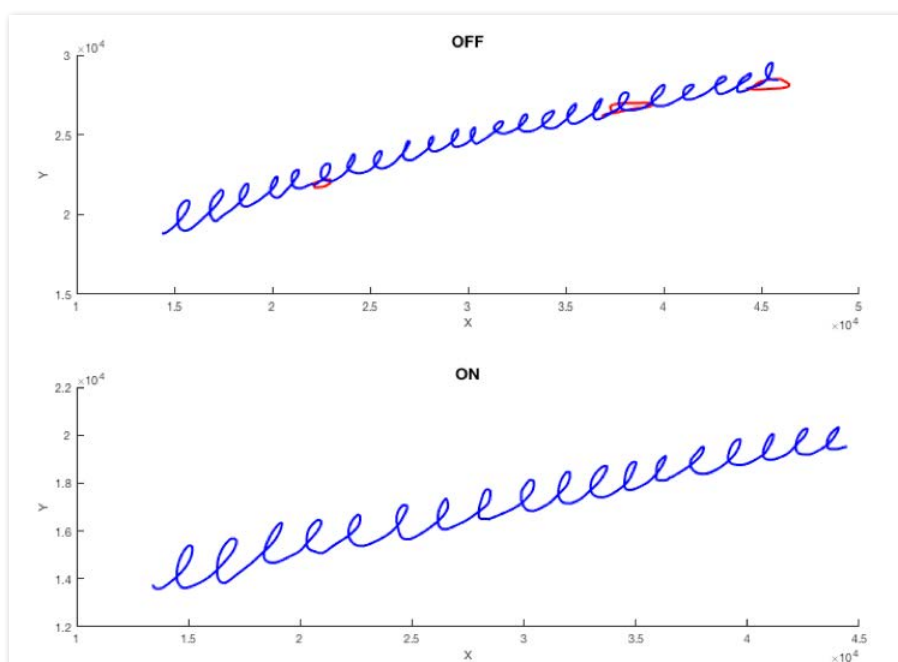


Figura 34. Ejemplo de trazo de un paciente en OFFt (arriba) y ONt (abajo). Los trazos en rojo, ausentes en ON, muestran los trazos en el aire.

Para la tarea 2 mostraron diferencias significativas múltiples parámetros. Los relacionados con la presión, (p100 y p200, que expresan las presiones por debajo de 100 y de 200 respectivamente del trazo sobre la tableta) y el tiempo empleado en realizar el trazado, tanto en el aire como en contacto con la tableta, fue

mayor en la situación OFFt. También fue mayor en OFF el número de trazos (strokes) para completar la tarea, expresión de una mayor fragmentación del movimiento, idealmente continuo. El teager, medida de la energía de un movimiento, resultó significativamente mayor en la situación ONt.

La velocidad y la aceleración también resultaron significativamente mayores en ONt que en OFFt, como la entropía, parámetro que expresa la cantidad de información que contiene una medida, concretamente aplicada a la presión reflejaría que los pacientes en ONt utilizan una variedad más amplia de presiones que los pacientes en OFFt, la entropía dx expresa la entropía de la primera derivada de x(velocidad) y la entropía ddx expresa la entropía de la segunda derivada de x(aceleración). El índice de fractalidad, que basándose en el concepto de las dimensiones fractales, aquellas que implican una estructura fraccionaria, que se replican dentro de sí mismas, expresa en un valor entre 0 y 1 una medida de la complejidad del parámetro medido fue mayor en OFFt.

La ZCR (Zero Crossing Rate) expresa la cantidad de veces en que una señal pasa de positiva a negativa y viceversa, es decir, la cantidad de veces en que la señal atraviesa el cero. En nuestro caso, la significación de la diferencia de las medidas entre la situación OFFt y ONt, expresa el menor número de veces en que el trazo se interrumpe en la situación ONt (velocidad 0), traduciendo menor tendencia a la fragmentación del movimiento. La NZCR (Normalized Zero Crossing Ratio) se utiliza con frecuencia en los registros de escritura para reducir el efecto de las variaciones interpersonales en la velocidad de la escritura.

Tabla 37: Parámetros de la escritura para la tarea 2 que muestran diferencias entre la situación OFFt y ONt y significación estadística (p Wilcoxon paired test). p100: número de presiones por debajo de 100 kP durante el trazo, p200: número de presiones por debajo de 200 kP, tup: tiempo con el bolígrafo en el aire, tcon tiempo en que el bolígrafo se mantiene en contacto con la tableta, ddp:segunda derivada de la presión (aceleración del cambio de presiones), ZCR (Zero Crossing Ratio), NZCR (Normalized Zero Crossing Ratio).

Variable	Mean OFF	Mean ON	Median OFF	Median ON	Std OFF	Std ON	p (Wilcoxon pt)
p100	2005.75	1760.583	1731.5	1628.5	925.771	786.448	0.003
p200	1846.694	1620.333	1593.5	1493.5	928.245	836.659	0.004
teagerxm	5226.411	7382.734	2922.852	3517.6	7346.64	9430.5	0.01
teagerym	10923.02	17472.24	4151.955	7674.179	13495.2	23781.42	0.03
teagerpmode	-86.472	395.138	0	1	527.582	2341.905	0.03
t_up	161.333	51,722	5	0	319,272	116,564	0.01
t_down	2044.777	1792.916	1795	1641.5	943.045	782.894	0.004
fractalindex_ydown	0.877	0.796	0.905	0.855	0.12	0.19	0.0003
speed_mean	71.906	87.327	53.583	76.664	42.751	52.976	0.0008
speed_median	69.805	85.742	52.514	74.363	45.368	53.808	0.001
ddp_mean	-0.069	-0.094	-0.062	-0.082	0.048	0.083	0.01
acceleration_mean	9.328	11.274	7.95	9.792	5.049	6.545	0.004
acceleration_med	7.67	9.715	5.854	8.744	4.624	5.954	0.0004
acceleration_mode	3.515	4.936	1	5	3.932	4.856	0.003
entropy_dx	6.224	6.598	6.422	6.848	1.083	0.88	0.005
entropy_ddx	3.963	4.298	4.069	4.377	1.262	1.041	0.02
ZCR	4.694	1.777	2	0	8.098	3.005	0.008
NZCR	0.002	0.001	0	0	0.003	0.002	0.03
strokes_d	2.333	0.861	1	0	4.049	1.514	0.008
strokes_u	2.361	0.916	1	0	4.05	1.5	0.01

En la tabla 38 se muestran las diferencias en valores absolutos y sus desviaciones estándar entre las situaciones OFF y ONt (ON-OFFt) para el tiempo en el aire (T_{air} , $-109,611 \pm 312,95$, mostrando el signo negativo el mayor tiempo medio en el aire en OFFt), presión media (p_{mean} , $15,1738 \pm 116,96$), velocidad media ($15,42 \pm 25,30$) y aceleración media ($1,94 \pm 3,71$).

Tabla 38: Diferencias en valor absoluto y desviación standard entre la situación ONt y OFFt. para la tarea 2 (t air: tiempo en el aire, p mean: presión media).

TASK 2		
Diff. ON-OFF	Mean	SD
t_air	-109.6111	312.9565
p_mean	15.1738	116.9638
speed_mean	15.4206	25.3030
acceleration_mean	1.9463	3.7177

Las diferencias individuales en velocidad de la escritura (figura 35), aceleración media (figura 36) y tiempo en el aire (figura 37), muestran que las diferencias encontradas fueron a expensas de la tendencia en la mayor parte de los pacientes a mostrar la respuesta descrita.

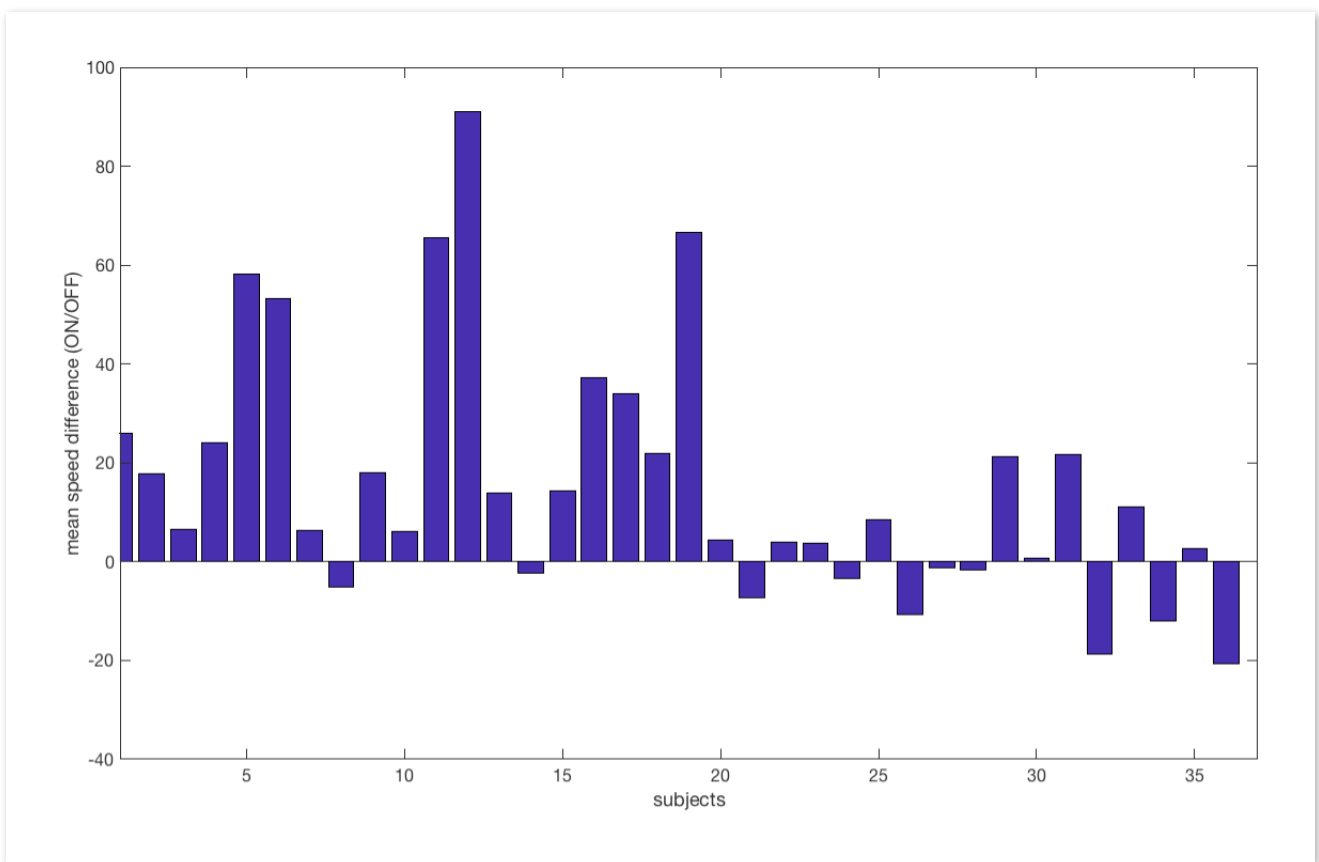


Figura 35. Diferencia de la velocidad de la escritura en cada paciente, ONt-OFFt . La figura muestra un incremento en la velocidad de escritura en 72% pacientes por efecto del tratamiento dopaminérgico.

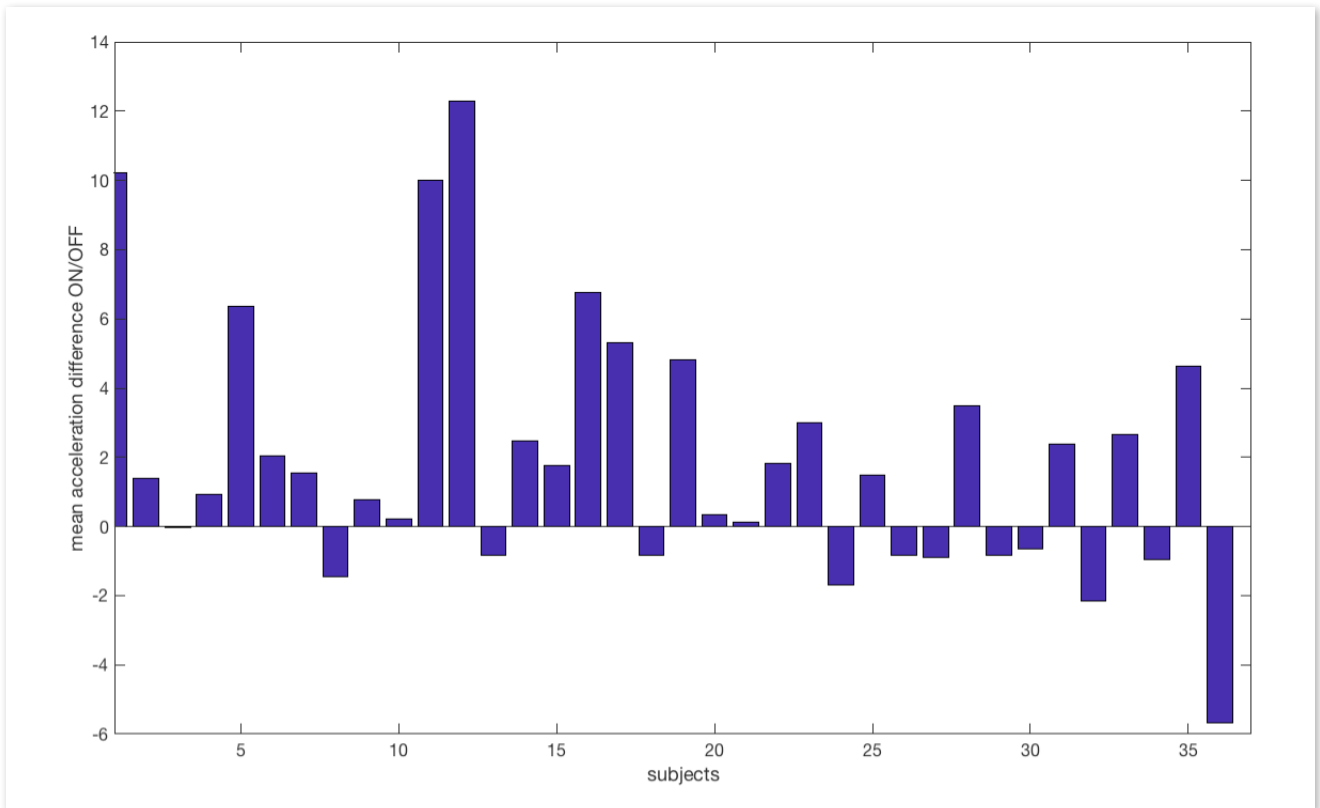


Figura 36: Diferencia en la aceleración media en cada paciente ONt-OFFt. La figura muestra un incremento en la aceleración de la escritura en 70% pacientes por efecto del tratamiento dopaminérgico.

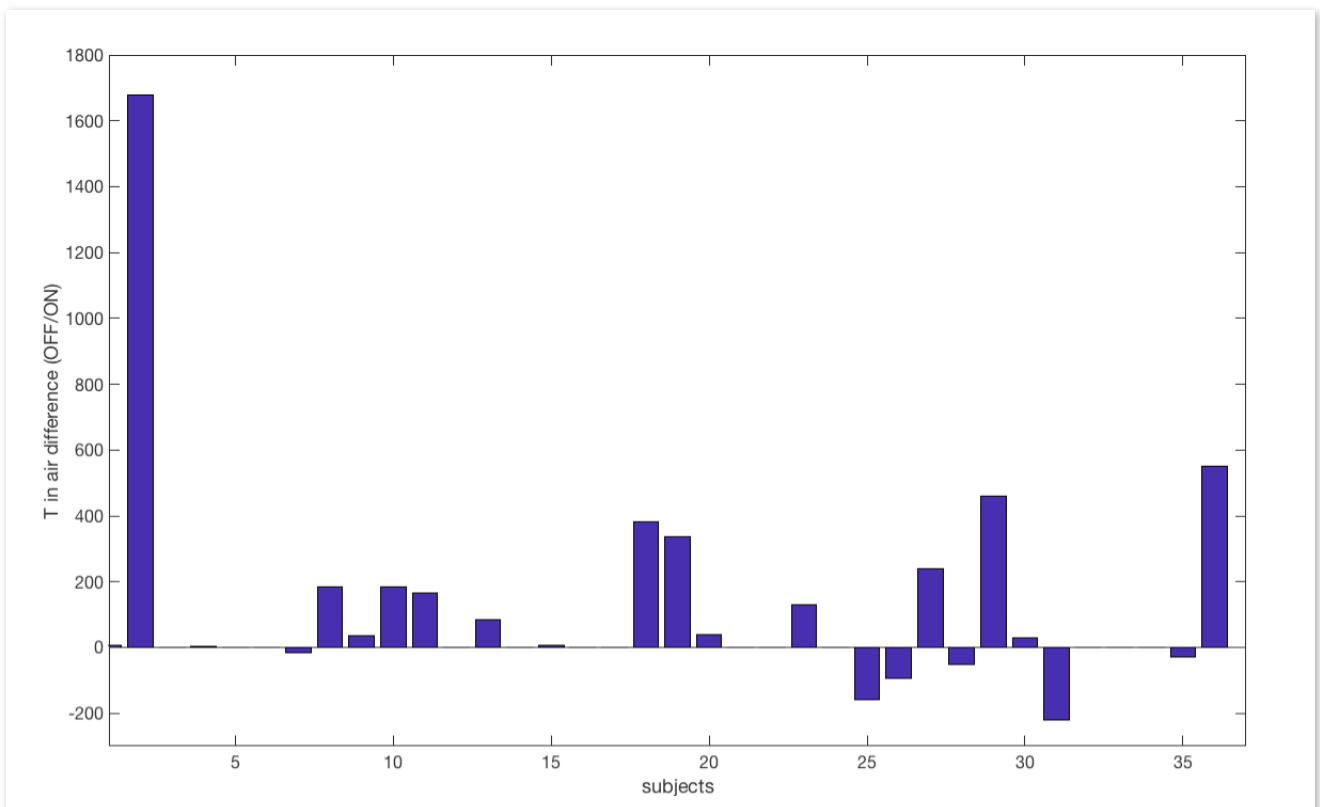


Figura 37. Diferencias en el T in air (Tiempo in air) en cada paciente OFFt-ONt. La figura muestra un incremento del Tin air en 83,5% pacientes por efecto del tratamiento dopaminérgico.

Resumen 3. Escritura

Los pacientes incluidos en el estudio muestran diferencias significativas entre las situaciones OFFt y ONt en variables de la escritura que se relacionan con la presión, velocidad y aceleración de la escritura, así como en medidas que reflejan la complejidad del trazo de la escritura (índice de fractalidad, teager o entropía), reflejando la respuesta al tratamiento dopaminérgico de esta población en parámetros cinemáticos y no cinemáticos de la escritura cuya traducción fisiológica refleja el efecto de los fármacos dopaminérgicos esperable en los aspectos motores de la EP. Los cambios observados confirman, por una parte, la adecuada respuesta de los pacientes al tratamiento dopaminérgico administrado y por otra, que los síntomas motores en estos pacientes están suficientemente tratados como para observar diferencias, si las hubiera, secundarias a estos síntomas entre las situaciones OFF y ON tratamiento.



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, este es el estudio publicado hasta la fecha en el que se recoge un mayor número de pacientes con EP en situación OFF y ON tratamiento para valorar la respuesta de las alteraciones de la deglución al tratamiento dopaminérgico habitual en fases iniciales de la enfermedad, utilizando un método objetivo considerado gold-standard, independientemente de su percepción o no de disfagia y reproduciendo la situación y respuesta real de la deglución, voz y escritura del paciente a su tratamiento dopaminérgico.

De acuerdo con nuestros objetivos, hemos caracterizado las alteraciones de la deglución en esta fase de la enfermedad utilizando el gold estándar para la valoración por test clínicos (MECV-V) y por métodos objetivos como la videofluoroscopia, mostrando nuestros resultados una elevada prevalencia de alteraciones de la eficacia con baja prevalencia de alteraciones de la seguridad en esta fase evolutiva de la enfermedad.

Ni las alteraciones de la seguridad ni las de la eficacia que los pacientes presentan en la situación OFF tratamiento se modifican por la introducción del tratamiento dopaminérgico en la pauta habitual de tratamiento del paciente, valorado con las técnicas consideradas gold estándar.

Las alteraciones de la voz, relacionadas anatómica y fisiológicamente con la deglución, registradas objetivamente, no evidencian respuesta al tratamiento dopaminérgico con la tarea planteada y los parámetros acústicos estudiados, si bien sí se modifican por la deglución, incluso en los pacientes que no presentan disfagia.

Sin embargo, los pacientes sí pueden considerarse respondedores al tratamiento dopaminérgico, ya que muestran diferencias significativas entre la situación OFF y ONt en los parámetros de la escritura.

A continuación, discutiremos en detalle las implicaciones de los resultados de nuestro estudio y su relación con los resultados de estudios previos.

1. Características clínicas de los pacientes

1.1. Datos epidemiológicos y características clínicas de la EP

Caracterizamos las alteraciones de la deglución en las fases leves y moderadas de la EP con la hipótesis de que la disfagia, aun siendo la principal causa de muerte asociada a la EP en fases evolucionadas, probablemente siga un curso progresivo asociado a aspectos evolutivos de la enfermedad que puedan detectarse e idealmente prevenirse y/o tratarse desde fases precoces.

Dada la ausencia de datos consistentes sobre el efecto de la ECP en la deglución y cómo pueda modificarse la respuesta de la deglución a LD bajo el efecto de la estimulación (68), se excluyeron los pacientes sometidos a este tratamiento. También se excluyeron los pacientes con riesgo de disfagia neurógena por otras patologías neurodegenerativas, antecedente de ictus o de daño cerebral de otras causas y aquellos cuya patología de base haya requerido contrastada o probablemente, tratamientos con efecto antidopaminérgico o sedante, así como los pacientes con riesgo de malnutrición por neoplasias activas o enfermedades crónicas graves, con expectativa de vida inferior a 3m. En todos los casos, el objetivo ha sido valorar las alteraciones posibles de la deglución exclusivamente relacionadas con la EP reduciendo factores de confusión.

Los pacientes de nuestro estudio están en fases 1 a 3 de HyY, lo que implica pacientes que presentan desde clínica motora unilateral hasta la alteración de la marcha en pacientes autónomos. El 75% de los pacientes se encuentran en fases 2 y 3 de la enfermedad, con evolución media de toda la población de 6,09 años, 14 de los pacientes con tiempo desde el diagnóstico por debajo de 5 años, considerados todos respondedores al tratamiento dopaminérgico, valorado previamente por métodos clínicos y clínicamente en la consulta de neurología.

La inclusión en estudios previos de pacientes en estadios avanzados de la enfermedad (HyY 4 y 5), con clínica motora severa, potencialmente aumentaba la prevalencia de las alteraciones de la deglución en la población estudiada, pero supone la inclusión de pacientes con mayores dificultades en el desplazamiento, peor tolerancia de las exploraciones complementarias e incluso de potenciales enfoques terapéuticos. Además, a mayor evolución clínica, mayor complejidad en la respuesta a fármacos y de la valoración de la misma por el papel de las discinesias, las fluctuaciones marcadas incluso imprevisibles, las variaciones en el inicio del efecto del tratamiento oral o los bloqueos motores que, como es bien sabido, no afectan únicamente a la marcha aunque haya sido el aspecto mejor estudiado. Nuestro estudio se concentra por tanto en pacientes en las fases iniciales de la enfermedad, en las que podemos esperar una mejor correlación de los signos de alteración de la deglución con la fisiopatología conocida de la enfermedad y comportar actuaciones con efecto preventivo y terapéutico, preservando la calidad de vida de los pacientes.

Un aspecto común en la práctica de nuestras consultas es la escasa incidencia en el interrogatorio a los pacientes sobre los síntomas relacionados con la deglución en las fases iniciales de la enfermedad.

De los 16 pacientes que manifestaron dificultades para masticar o tragar, todos lo refirieron como leve. Suponen un 40% de los pacientes, lo que se corresponde a los resultados de estudios previos (72), pero está por encima de algunos otros (74), sobre todo los que utilizaron las escalas de síntomas no motores de la MDS (73), que detectaron frecuencias entre el 20 y el 30 %. Utilizamos la pregunta de la UPDRS II porque, aun no estando validada con pruebas objetivas (74), es probablemente lo más cercano a la práctica clínica real en nuestras consultas, en las que interrogamos a los pacientes, cuando lo hacemos, sobre su percepción y, frecuentemente, sobre la presencia o no de los tras la deglución.

Se ha propuesto, tanto desde el punto de vista fisiopatológico (194) como de percepción del síntoma (74), la relación entre las alteraciones de la deglución y la sialorrea. En nuestra población, los dos ítems (2.2 y 2.3) tuvieron la misma prevalencia, lo que supone una prevalencia de sialorrea (40%) por debajo de la comunicada habitualmente (85%), pero coincidiendo 8 pacientes en ambos síntomas. De los 15 pacientes con alteración subjetiva del habla, cinco puntuaron en las tres y sólo 4 de los pacientes con alteración subjetiva del habla no manifestaban también sialorrea o dificultad para masticar o tragar, poniendo de manifiesto la relación clínica entre estos síntomas.

Se discute más adelante su relación con la DO demostrada por medios objetivos.

Algunos trabajos han planteado el género como un factor posiblemente implicado en la percepción de alteraciones de la deglución, aunque la única propuesta de explicación fue la mayor tendencia de las mujeres a una peor percepción de salud (84). En nuestra serie, la percepción de alteraciones al masticar o tragar (ítem 2.3 de la MDS-UPDRS II), no se ha podido relacionar con el género.

La peor percepción de calidad de vida asociada a la DO parece estar relacionada con fases evolucionadas de la enfermedad o largas evoluciones desde el diagnóstico, más que con el tipo o severidad

de la alteración de la deglución (88), con lo que concuerda la preservada calidad de vida de nuestros pacientes, en fases iniciales o moderadas de la enfermedad y un tiempo de evolución acorde, a pesar de la frecuencia demostrada de alteraciones objetivas. En los estudios en que no se halló esa relación con el tiempo de evolución o la progresión de la enfermedad, el factor más relacionado con la calidad de vida fue la depresión, aspecto no estudiado específicamente en nuestra serie y sólo inferible por, precisamente, el ítem relacionado de la PDQ-8.

En nuestro estudio no se ha planteado la respuesta a LD de las alteraciones de la deglución, voz o escritura en nuestra población, sino su respuesta al tratamiento dopaminérgico que se ha considerado ideal para el paciente en esta fase de la enfermedad. Algunos estudios previos (81) valoraban respuesta a la LD mediante la administración de una dosis estándar a primera hora de la mañana tras 12 horas sin tratamiento, independientemente del tratamiento habitual de los pacientes o incluían únicamente pacientes con tratamiento instaurado con LD (195), lo que excluye muchos pacientes en fases iniciales de la enfermedad.

Es bien sabido que la LD es el fármaco de efecto motor más potente en la EP (196), pero con frecuencia los pacientes no inician el tratamiento con él o no lo utilizan de forma aislada e incluso la respuesta a una dosis aislada de LD puede diferir de la respuesta a una dosis del fármaco administrada a un paciente tras tiempo de tratamiento (197), por lo que conocer la respuesta a una dosis aislada de LD no respondería a la cuestión de si la disfagia se modifica por el tratamiento que consideramos adecuado en la práctica clínica diaria.

En este aspecto, nuestro estudio coincide con el planteamiento de varios estudios recientes en los que el paciente podía seguir cualquier tipo de tratamiento dopaminérgico a una dosis estable, incluyese o no LD.

1.2. Características clínicas de la situación nutricional y fragilidad

Ninguno de los pacientes incluidos obtuvo puntuaciones del MNA-sf sugestivas de malnutrición, probablemente por la selección previamente introducida de salud general, preservación cognitiva y el estado inicial de la evolución de la enfermedad.

Tampoco reunieron los pacientes, puntuaciones del MNAsf sugestivas de estado de malnutrición y muy pocos (n=3, 7,5%), puntuaciones compatibles con posible riesgo de malnutrición.

La malnutrición en la EP se ha relacionado con factores de la propia enfermedad como la severidad de la clínica motora que puede limitar al paciente para comprar, preparar la comida, manejar los cubiertos, masticar o tragar (198), pero también con factores afectivos (199) y ha sido extensamente estudiada la sarcopenia asociada a la EP, que puede iniciarse incluso antes del diagnóstico (200). Sin embargo, los resultados de diversos estudios sobre la situación nutricional de pacientes con EP han sido contradictorios respecto a su relación con el tiempo de evolución de la enfermedad y el HyY (201).

También se ha relacionado el estado nutricional con la dosis total de tratamiento dopaminérgico (199). A pesar de poder suponer un marcador indirecto de estado evolutivo y asociarse a las discinesias, la LD podría tener un efecto directo sobre la absorción y metabolización de determinados nutrientes.

El MNA se ha utilizado como herramienta para valorar el estado nutricional en pacientes con EP incluyendo estadios evolucionados en publicaciones en las que el 20 y el 34% de los pacientes presentaron riesgo de malnutrición respectivamente (202, 203), pero sólo un 2% y un 0% en cada estudio reunieron puntuaciones compatibles con malnutrición.

Siete de los pacientes (17,5%) reunían tres o más criterios de fragilidad. Un estudio de prevalencia de fragilidad en la EP utilizando también los criterios de Fried, determinó que los pacientes con EP y criterios de fragilidad tenían puntuaciones más elevadas en la UPDRS que los pacientes con EP no frágiles, pero la diferencia no alcanzó la significación estadística (204, 205). Sí se estableció una relación inversa de la fragilidad con el consumo energético semanal, directamente relacionado con factores como la actividad, por lo que es probable que la fragilidad de los pacientes con EP esté más relacionada con los factores comunes a la edad y las enfermedades crónicas que con factores propios de la EP.

1.3. Complicaciones de la disfagia

A pesar de estar descritas alteraciones de la seguridad y de la eficacia de la deglución en pacientes con EP en fases iniciales, incluso antes de los dos años de evolución (206), ninguno de los pacientes estudiados había presentado neumonía en los dos años previos al estudio, sugiriendo el buen nivel de salud general esperable en pacientes en los que se habían excluido previamente otras causas significativas de disfagia como enfermedades crónicas evolucionadas, demencia u otras causas de lesión cerebral o diagnósticos psiquiátricos previos que implican tratamientos que aumentan el riesgo de disfagia. En cualquier caso, el riesgo estimado de neumonía por aspiración en pacientes con EP, incluyendo las fases avanzadas, es de entre un 2.4% (96) y un 3.8% (95), lo que hace más improbable que alguno de nuestros pacientes la hubiese padecido en nuestro tamaño muestral y estadiaje. La neumonía por aspiración sí parece relacionarse con la edad y, al menos en un estudio extenso en tiempo y población (95), con el género, con aumento del riesgo en varones y con mayor edad.

2. Disfagia

2.1. Flujo de inclusión

La única causa de abandono del estudio de 8 pacientes que lo habían aceptado fue la tolerancia a la videofluoroscopia, que hizo interrumpir la prueba antes de poder valorar alteraciones de la deglución o no fue posible repetir el estudio bajo el efecto de tratamiento por náuseas durante la prueba o negarse el paciente a completarla.

Estas cifras, que representan un 16,7% de los pacientes de nuestra serie, sugieren la necesidad de exploraciones objetivas para el estudio de pacientes con riesgo de disfagia entre la población con EP con el mínimo grado de discomfort posible, así como la necesidad de un test de screening y de diagnóstico clínico con los mismos criterios, idealmente económico y de realización sencilla para este perfil de enfermos. Pensamos que las excelentes características psicométricas del test volumen-viscosidad pueden hacerlo recomendable para el estudio clínico y seguimiento de estos pacientes.

2.2. Alteraciones de la deglución detectadas por métodos clínicos (MECV-V)

El MECV-V detectó una elevada prevalencia de alteraciones de la deglución, principalmente asociadas a alteraciones de la eficacia.

2.2.1. Alteraciones de la eficacia

La prevalencia de alteraciones de la eficacia de la deglución fue muy elevada en estos pacientes en fases iniciales de la EP. Los signos de alteración de la eficacia fueron prácticamente generalizados (92,5% OFFt, 90% ONt), siendo la deglución fraccionada y el residuo faríngeo los dos signos clínicos más frecuentes,

ambos en frecuencia creciente a medida que aumenta el volumen y la viscosidad del bolo, lo que sugiere la adaptación recomendable a los pacientes con EP de reducir volúmenes y mantener viscosidades intermedias en su alimentación habitual (121).

La prevalencia de los signos de alteración de la eficacia es similar a las determinadas en otros estudios utilizando diversas herramientas, tanto de valoración clínica como objetiva (72), a pesar de la menor sensibilidad (0.79) y especificidad (0.75) demostrada por el test para las alteraciones de la eficacia de la deglución frente su sensibilidad y especificidad para detección de alteraciones de la seguridad.

La elevada prevalencia de alteraciones de la eficacia, confirmada por la VFS, está muy por encima de la prevalencia de alteraciones de la eficacia en pacientes neurológicos con enfermedades estructurales (ictus, traumatismos craneoencefálicos) (205, 26), sugiriendo mecanismos propios de la enfermedad implicados en las alteraciones de la eficacia observadas así como sugiriendo una alteración precoz de la función de los constrictores faríngeos en pacientes con EP.

2.2.2. Alteraciones de la seguridad

Del 30% de los pacientes que presentaron alteraciones de la seguridad en OFFt, la mayoría se identificaron por cambios en la voz (25%) y sólo en el caso de dos pacientes (5%), por la presencia de tos tras la deglución.

En situación ONt, 6 pacientes (15%) presentaron alteraciones de la seguridad, detectadas por cambios en la voz. Estos resultados no alcanzaron la significación estadística y, aunque podría atribuirse al tamaño muestral, cabe plantear varias cuestiones.

En primer lugar, la ausencia de cambios en la voz valorados por la percepción de un observador experto puede considerarse aceptada para confirmar la deglución de seguridad, pero su presencia no siempre se ha asociado, contrastada con pruebas objetivas, con alteraciones de la seguridad de la deglución (146, 147). Los pacientes con EP en situación OFF podrían presentar más cambios perceptibles de la voz sin necesariamente poder aceptarse que se trata de alteraciones de la seguridad (207).

En segundo lugar, el MECV-V no ha sido validado específicamente para pacientes con EP, población probablemente más susceptible de presentar cambios en la voz que la población general ya que tanto la función respiratoria (135) como la fonatoria (148) están afectadas independientemente de la deglución y, en la actualidad, no puede confirmarse que sus resultados puedan valorarse como aquellos asociados a pruebas establecidas como gold estándar, también para pacientes con EP, como la VFS (82) o a los propios resultados del MECV-V en otras poblaciones (37,38).

A pesar de no disponer de datos de otros estudios en que se haya utilizado el MECV-V como test clínico para valorar disfagia en pacientes exclusivamente con EP, sí cabe destacar que la prevalencia de alteraciones de la seguridad detectadas estuvo por debajo de las detectadas con VFS en nuestra misma población.

En población general anciana y con comorbilidad, el MECV-V ha mostrado una sensibilidad del 0.87 y una especificidad del 0.81 para la detección de alteraciones de la seguridad, frente a las detectadas por VFS (Tabla 5) (38). Para las aspiraciones aumenta la sensibilidad al 0.91, reduciendo la especificidad a un 0.28, hecho poco relevante en nuestra población, en la que no se detectaron aspiraciones tampoco por VFS.

El Valor predictivo positivo del test está establecido en un 90.9% para las alteraciones de la seguridad, con un Valor predictivo negativo de 57.9%, en un estudio que incluyó pacientes con enfermedades

neurodegenerativas, aunque muy pocos con EP (37). En este caso, resulta evidente que el interés del test es predominantemente descartar el riesgo de alteraciones de la seguridad, por lo que las cifras de valor predictivo negativo resultarían insuficientes.

Si hacemos referencia exclusivamente a los cambios de voz, en el mismo estudio, el 36.4% de los pacientes con deglución segura presentaron cambios en la voz, frente al 60.5% de los pacientes con penetración o el 52% de los pacientes con aspiraciones, por lo que la valoración exclusiva de cambios de la voz percibidos por el explorador entrenado probablemente nos muestre prevalencias de alteración de la seguridad, aún en población general, algo por debajo de las exploraciones objetivas.

En este sentido, es adecuado recordar que los test clínicos y especialmente éste cuya realización completa consume poco más de 5 minutos (37) y presenta una excelente correlación interobservador, pretenden detectar los pacientes en riesgo de presentar disfagia y someterlos a una exploración instrumental objetiva, descartando en lo posible los pacientes de menor riesgo con la intención de evitar exploraciones que no están al alcance de todos los centros y pueden resultar engorrosas e innecesarias. Las recomendaciones de los expertos sobre el manejo de la disfagia en pacientes con riesgo de presentarla, incluyen la valoración con estos tests, reuniendo el MECV-V todos los criterios psicométricos y clínicos establecidos para considerarlo adecuado (35).

Comparada con otras poblaciones en riesgo de disfagia, la prevalencia de alteraciones de la seguridad en nuestra población con EP detectadas por MECV-V está algo por debajo de la detectada en pacientes a los tres meses de un ictus, estimada en un 42% (208), de ancianos en su domicilio (23%) o de ancianos en unidades geriátricas de agudos (47%) (15).

Una aportación indudable del test en pacientes con cualquier patología es que permite hacer una recomendación fiable de la viscosidad y volumen más adecuado para mantener la seguridad y consecuentemente eficacia de la deglución, con las consecuencias prácticas de reducir el riesgo de aspiraciones y neumonías por aspiración y garantizar la adecuada nutrición e hidratación.

2.2.3. Respuesta al tratamiento dopaminérgico

Ninguna de las alteraciones de la eficacia o seguridad detectadas se modificaron de forma significativa tras el tratamiento dopaminérgico.

No disponemos, en nuestro conocimiento, de estudios previos en los que se haya utilizado el MECV-V como test clínico en una población exclusivamente de pacientes con EP y se haya registrado su respuesta a tratamiento dopaminérgico. En este caso, en el que discutiremos la respuesta al tratamiento dopaminérgico conjuntamente con las respuestas observadas en la VFS, conviene destacar la concordancia tanto en prevalencia de alteraciones de la deglución como en la respuesta a tratamiento dopaminérgico de los resultados obtenidos por uno u otro método.

2.3. Alteraciones de la deglución detectadas por Videofluoroscopia

2.3.1. Alteraciones de la eficacia

Todos los pacientes en situación ONt presentaron algún tipo de alteración de la eficacia y el 95% de los pacientes en situación OFFt. Considerando la VFS el gold-standard para la detección de alteraciones de la deglución, estas cifras ponen de manifiesto la elevadísima repercusión de la EP sobre la calidad de la deglución desde fases precoces de la enfermedad y muy probablemente expresión de mecanismos fi-

siopatológicos bien conocidos que interfieren en movimientos automáticos y voluntarios, secuenciales o no, incluso la implicación cognitiva precoz de la EP.

Los signos videofluoroscópicos, del PASS y de la RMO, por ser comunes en parte al MECV-V, se discuten conjuntamente más adelante.

2.3.2. Alteraciones de la seguridad

Para valorar la relación de las alteraciones de la seguridad con diversos factores epidemiológicos y evolutivos de la EP en nuestra población, consideramos todos los pacientes que presentaron alteración de la seguridad detectada por la VFS para cualquiera de las viscosidades y para cualquiera de los volúmenes.

La edad, factor epidemiológico claramente relacionado con el riesgo de disfagia en la población general (28) se ha sugerido como probablemente relacionado con la presencia de disfagia en la EP, sin poder considerarse establecido (74).

En nuestro caso, la edad no se relacionó con la presencia de alteraciones de la deglución, probablemente por el buen estado de salud general que suponían los criterios de exclusión, determinante para poder atribuir nuestros hallazgos a la EP.

Ningún parámetro clínico de la EP se relacionó en nuestra población con las alteraciones de la seguridad detectadas: No se relacionó la edad al diagnóstico, ni el tiempo de evolución, ni la DDE, ni el Schwab-England, expresión éste último de la situación funcional del paciente.

Se estratificó el riesgo de alteraciones de la seguridad por estadio de HyY, sin mostrar diferencias. Aunque en nuestra población podría atribuirse al tamaño muestral, estudios con grupos poblacionales grandes no han establecido hasta ahora relación de la disfagia con el estadio HyY, ni aquellos que incluían fases avanzadas de la EP (HyY 4 y/ó 5) (74,75,76).

Sin embargo, debería destacarse que los estudios en los que la prevalencia de DO en pacientes con EP resultó más elevada incluían un mayor número de pacientes en estadios 4 y 5 (20%), mientras los estudios que obtuvieron menores prevalencias de DO contaban con menos de un 5% de pacientes en estadios avanzados (HyY 4 y 5) (72).

Tampoco se relacionó la MDS-UPDRS III con la DO, resultado que también coincide con múltiples estudios previos (78,79,81).

El estudio de Kim et al (81) relacionó la presencia de residuo en la VFS con la UPDRS III total y específicamente con la bradicinesia, pero no con la rigidez, el temblor o la clínica axial. Tampoco en su estudio se relacionó ningún aspecto total o parcial de la UPDRS-III con las alteraciones de la seguridad.

La ausencia de evidencia de relación entre los parámetros motores de la EP, ya sea la estratificación de severidad por el HyY o la UPDRS motora, apoya la hipótesis de que la DO en la EP no es exclusivamente un síntoma motor y en los aspectos en que lo es puede no correlacionarse por tener ambas escalas una importante carga del componente motor de extremidades.

Al menos un estudio (209) relacionó la disfagia con la inestabilidad postural, relación que en nuestro caso no se ha explorado por la escasez de muestras con ese perfil clínico y porque, tratándose de pacientes iniciales, aumentaría el riesgo de incluir pacientes con AMS con parkinsonismo predominante y con mayor riesgo de disfagia (210).

La puntuación del MOCA tampoco mostró relación con las alteraciones de la seguridad de la deglución en nuestra población ni se pudo establecer en estudios de pacientes con EP no dementes con la puntuación del MMSE (74). La demencia, relacionada en trabajos previos con la prevalencia de disfagia (75), era criterio de exclusión en nuestro caso si se encontraba en estadíos moderados.

Respecto a la percepción de disfagia, expresada por puntuar en el ítem 2.3 de la MDS-UPDRS II, de los 15 pacientes que presentaron alteraciones de la seguridad, sólo 6 percibieron alguna dificultad para tragar. El 60% de los pacientes con disfagia, pues, no eran conscientes ni preguntándoles específicamente por ello en el contexto de un estudio en que estaban informados de que el objetivo era determinar su presencia o no mediante exploraciones objetivas. Esta dificultad para comunicar a su médico (73) o para percibir (83) la DO en la EP es bien conocida y el hecho de que la mayoría de las alteraciones deglutorias en la EP sean asintomáticas, una causa remarcable del incremento del riesgo de complicaciones respiratorias en estos pacientes.

Contrasta con la conciencia en nuestros mismos pacientes de alteraciones de la escritura, discutida más adelante, y sugiere el papel que en estos casos juega la alteración sensitiva orofaríngea en la EP (22) y otros posibles mecanismos periféricos y centrales en los que podría implicarse la alteración conocida de la activación del área motora suplementaria en la EP (111) y de otras alteraciones de la activación cortical (110).

Las alteraciones de la seguridad detectadas por VFS reducen su prevalencia, como ocurría en el MECV-V, al aumentar la viscosidad, en relación inversa con la eficacia que se reduce con el aumento de las viscosidades. Este aspecto confirma el interés de la adaptación de las recomendaciones generales para la adaptación de la dieta y la viscosidad de los fluidos en estos pacientes.

2.3.3. PASS

Las puntuaciones de la escala, con menos del 15% de pacientes con puntuaciones de 3 o más, confirma que las alteraciones de la seguridad de la deglución detectadas por VFS fueron en su mayoría de carácter leve.

Las diferencias significativas OFFt en la prevalencia de las puntuaciones 2 a 5 entre viscosidades, aumentando con el líquido y reduciéndose con el pudín, diferencia que se mantiene en el ONt confirman el efecto terapéutico del aumento de la viscosidad a pudín sobre la seguridad de la deglución.

2.3.4. Respuesta motora orofaríngea

Para la valoración de la RMO se tuvieron en consideración los tiempos obtenidos para la deglución de un bolo de 5ml de viscosidad néctar.

La RMO es probablemente la expresión más motora de la deglución junto con las alteraciones propias de la fase oral. La posibilidad de caracterizar la temporización de la deglución permite valorar la afectación de cada una de las características por la bradicinesia, rasgo clínico esencial de la EP. También permite, de una forma objetiva, cuantificar la respuesta de los diferentes parámetros fisiológicos al tratamiento dopaminérgico.

En nuestra población, es evidente un retraso del cierre del vestíbulo laríngeo respecto a los valores de referencia, lo que sugiere por un lado que probablemente se trate de un parámetro más sensible a la bradicinesia en nuestra población de pacientes y por otro sugiere el papel que esta alteración cinemática puede tener sobre la seguridad de la deglución en la EP.

A pesar de sugerir su alteración una fisiopatología motora, tampoco los parámetros temporales de la deglución se modificaron por efecto del tratamiento dopaminérgico, sin diferencias significativas entre las situaciones ON y OFFt para ninguna viscosidad ni en el tiempo de cierre del vestíbulo laríngeo (LVC), en el de apertura del EES (UESO) ni en el de apertura del vestíbulo laríngeo (LVO).

El resto de parámetros cinemáticos como la energía cinética del bolo (EK), su fuerza de propulsión (Force) o la velocidad media del bolo, aparentemente en relación a factores predominantemente motores, tanto la bradicinesia como la rigidez que afecta a la musculatura oro-faríngea, tampoco se modificaron por efecto dopaminérgico.

2.3.5. Respuesta al tratamiento dopaminérgico

En nuestros resultados destaca la elevada, prácticamente universal, prevalencia de alteraciones de la eficacia de la deglución independientemente del método empleado para valorarlo, un test clínico validado para la valoración de pacientes en riesgo de disfagia (38) o una exploración objetiva como la VFS que, además, permite caracterizar los tiempos, velocidades y fuerzas de la deglución, incluyendo la RMO, el aspecto más puramente motor de la deglución. Las significativamente menores pero no despreciables prevalencias de alteraciones de la seguridad se encuentran también en los rangos conocidos para otras patologías en las que la disfagia se considera un síntoma a controlar y determinante en la evolución como el ictus. De hecho, el tiempo transcurrido entre el inicio de las quejas de disfagia y la muerte de los pacientes parece igualarse para los parkinsonismos atípicos y la EP (211), siendo el determinante del pronóstico global de las enfermedades el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de la clínica de disfagia, diferente en los distintos parkinsonismos.

Hemos utilizado herramientas tanto clínicas como instrumentales de valoración y en ningún caso se han mostrado variaciones significativas tras la introducción del tratamiento.

Desde la descripción de Calne en 1969 de 18 pacientes con EP y DO, diagnosticados y controlados con radioscopia de la deglución, en los que no se modificó la DO tras la administración de LD (131), múltiples publicaciones han valorado la respuesta de la DO al tratamiento dopaminérgico.

Con el objetivo de caracterizar mejor la alteración de la deglución en los pacientes de nuestra serie y su respuesta al tratamiento dopaminérgico, dividiremos las alteraciones de la deglución en la fase oral, fase faríngea y fase esofágica.

- Alteraciones de la fase oral:

No se detectaron alteraciones del sello labial, probablemente en relación a la ausencia de afectación rostral de la deglución en pacientes con EP inicial, en los que algunos estudios han sugerido un curso pósterio-anterior de las alteraciones de la eficacia (curso faringo-oral progresando con la evolución de la EP) (79).

También probablemente en relación a la fase evolutiva y ausencia de deterioro cognitivo moderado-severo de nuestros pacientes, sólo un paciente presentó apraxia deglutoria. Careciendo de referencias sobre la prevalencia de la apraxia deglutoria en los pacientes con EP, se trata de una alteración relacionada en otras poblaciones como los pacientes disfágicos tras un ictus o los pacientes con síndrome córtico-basal con la lateralidad de la lesión (212). Las lesiones témporo-parietales izdas se relacionan con la presencia de apraxia de la deglución sugiriendo una dominancia para la deglución, no siempre coincidente con la dominancia manual y presente a pesar de la representación cortical bilateral del control de la motilidad orofaríngea (212).

El residuo oral, expresión de la incapacidad del paciente para manejar adecuadamente el bolo dentro de la boca, bien sea por alteración de los movimientos linguales o de otros músculos faciales implicados, incluidos los de la masticación, es la alteración de mayor prevalencia, alcanzando el 92.5% de los pacientes en OFF y el 90 % de los pacientes en ON. El bombeo lingual (27.5% en OFFt y en ONt), un movimiento involuntario anteroposterior, repetitivo, que presiona la lengua contra el paladar blando y se produce antes de transferir el bolo a la faringe, aunque también puede verse cuando se deglute repetidamente, y la alteración del control del bolo (15% en OFF y 20% ONt), como signos videofluoroscópicos específicos, contribuyen a su altísima prevalencia y sugieren una alteración motora subyacente.

Las tres alteraciones de la fase oral más prevalentes en nuestra serie lo han sido también en estudios previos (213).

A pesar de la posible implicación de la bradicinesia de la lengua en el manejo oral del bolo, el retraso del tiempo de tránsito oral parece correlacionar mejor con la bradicinesia que afecta a la musculatura masticatoria (77). Los movimientos masticatorios sí parecen modificarse bajo el efecto dopaminérgico aumentando en amplitud y frecuencia (151), a diferencia de lo observado en los movimientos linguales o el tiempo de tránsito oral (77), que puede incluso alargarse en algunos pacientes bajo efecto dopaminérgico (137) apoyando la posibilidad de empeoramiento de los parámetros de la fase oral bajo efecto dopaminérgico.

Las discinesias podrían ser también un factor determinante del efecto de fármacos dopaminérgicos en pacientes fluctuantes discinéticos, aunque ni siquiera ese aspecto parece establecido. Mientras un estudio en pacientes discinéticos y no discinéticos y controles no consiguió establecer diferencias en el tiempo de tránsito oral (214), otros estudios recientes parecen relacionar la DO con los movimientos discinéticos, aunque más probablemente faríngeos (215).

- Alteraciones de la fase faríngea

En nuestra serie, la alteración más prevalente de la deglución en la fase faríngea es la deglución fraccionada, que afecta al 75% de los pacientes en OFFt y al 80 % de los pacientes en ONt. A pesar de que este resultado no alcanza la significación estadística, estudios previos ya obtuvieron un aumento del fraccionamiento de la deglución (216) bajo el efecto dopaminérgico.

El residuo valecular es también muy frecuente, afectando al 60% de los pacientes en OFFt y el 65% de los pacientes en ONt, siendo el residuo piriforme menos frecuente, pero afectando al 25% de los pacientes en OFFt y al 20% de los pacientes en ONt.

En base a estudios previos (213), la fase faríngea se considera lentificada en los pacientes con EP, con un retraso en los movimientos verticales laríngeos, alteración de la motilidad epiglótica, con reducción de la motilidad faríngea y de la peristalsis, que aumenta el residuo faríngeo. Las penetraciones en el vestíbulo laríngeo se consideran frecuentes en pacientes con EP (78,138), aumentadas por las elevadas presiones en el interior del bolo en la hipofaringe (78). En nuestra serie, el PASS es compatible con penetraciones (puntuaciones 2-5) en el 37,5% de los pacientes en OFFt y el 47,5% de los pacientes en ONt, diferencia que tampoco alcanza la significación estadística, pero refuerza la tendencia a peores puntuaciones bajo el efecto dopaminérgico.

En un estudio (138) en que se realizó VFS a 20 pacientes con EP en tratamiento, 15 mostraron DO y de ellos, 5 mejoraron en algún aspecto, 1 empeoró y en el resto no se modificó la deglución.

- Alteraciones de la fase esofágica

En nuestra serie es destacable entre las características de la RMO, el retraso en el cierre del vestíbulo laríngeo, significativamente por encima del tiempo estimado en población sana en estudios anteriores de nuestro equipo (31). Esta alteración puede retrasar el transporte del bolo a través de la faringe, aumentando el riesgo de aspiración. En estudios anteriores (78) utilizando manometría, el signo más prevalente era el retraso en la apertura del EES que parece relacionarse con un diámetro reducido del EES, lo que aumenta la presión en el interior del bolo y contribuye al riesgo de aspiración.

Parece pues claro que las alteraciones de la deglución identificadas podrían relacionarse con alguno de los signos clínicos motores predominantes en la EP, sobretodo la bradicinesia y la rigidez. Podrían justificar el alargamiento de los tiempos de la deglución de la fase oral o la RMO, la reducción en la amplitud de movimientos y el aumento de presiones intrabolo faríngeo y esofágico. Sin embargo, todos estos signos de disfunción oro-faríngea presentan respuestas cuando menos erráticas al tratamiento dopaminérgico, si no nulas o negativas, resultados que se reproducen en nuestro estudio, por lo que puede suponerse participación de mecanismos con menor implicación dopaminérgica.

En el caso del pumping lingual, por ejemplo, se trata de un movimiento automático y en cierto modo secuencial, precozmente alterados en la EP y con menor respuesta a la L-Dopa (217).

La elevada prevalencia de trastornos de la eficacia contrasta con la relativamente preservada seguridad, por lo que podrían suponerse algunos mecanismos fisiopatológicos diferentes entre las alteraciones de la eficacia y las de la seguridad que no necesariamente implicasen una progresión de las primeras a las segundas.

La EP se caracteriza por diferentes tipos de alteración de la velocidad y el ritmo de los movimientos que responden de forma diferente al tratamiento dopaminérgico.

Los movimientos en la EP pueden alterarse por bradicinesia que implica la lentificación de la ejecución del movimiento, acinesia que se refiere a la ausencia del movimiento esperado y que puede incluir el alargamiento del tiempo de reacción y la hipocinesia que se refiere a la reducción de la amplitud de los movimientos (218).

A pesar de invocarse con frecuencia como causa de alteraciones deglutorias o fonatorias, no se conoce cómo afecta la rigidez, si lo hace, al desarrollo de los movimientos en pacientes parkinsonianos (218).

La reducción de los movimientos linguales para impulsar el alimento hacia los dientes, manejarlo dentro de la boca y propulsarlo posteriormente, se considera característicamente hipocinesia (217), aunque en los casos de pacientes discinéticos no pueda descartarse un componente de discinesia de la lengua en la alteración de sus movimientos (218).

Si en las personas sanas los movimientos más amplios implican una mayor velocidad para su desarrollo, la bradicinesia condiciona que la velocidad sea la misma independientemente del movimiento, lo que lleva a más tiempo para desarrollar ese movimiento y a que los movimientos sean reducidos. Esta alteración sí tendría respuesta al tratamiento dopaminérgico. Sin embargo, si el paciente parkinsoniano desarrolla el movimiento como si la excursión debiese ser mayor, consigue aproximarlos a la normalidad (218).

De hecho, los pacientes con EP que realizan ejercicios isométricos, muestran menor potencia y velocidad que los controles en los movimientos con menor peso, pero se igualan con los controles sanos para ejercicios con mayores pesos, sugiriendo que la bradicinesia juega un papel determinante en los movi-

mientos que requieren menor atención y esfuerzo (219) Este es un hecho bien conocido en la hipofonosis, de la que los pacientes también tienen conciencia parcial y que mejora instruyendo al paciente para aumentar la intensidad voluntariamente. Esta alteración de la percepción que los pacientes con EP presentan sobre la amplitud y velocidad de su movimiento, se considera demostrada (220).

Otro componente de la bradicinesia en los pacientes con EP es la dificultad para dirigir la ejecución del movimiento, lo que aumenta su dependencia de factores externos como caminar por encima de una línea para sobreponerse a un episodio de freezing y que podría suponerse en la cinesia paradójica, que permite a los pacientes acinéticos moverse en situaciones de especial motivación o que exigen una atención especial.

También característica de los movimientos parkinsonianos es la alteración de los movimientos secuenciales, que se reducen de amplitud y velocidad.

Mientras la bradicinesia considerada estrictamente como lentificación del movimiento sí responde al tratamiento dopaminérgico (218), la alteración del ritmo del movimiento no muestra respuesta (221). Como se expuso en la introducción, la deglución como conjunto y muchos de los movimientos implicados considerados individualmente, son movimientos secuenciales, por lo que la respuesta al tratamiento dopaminérgico no se esperaría que fuese completa.

En este escenario y con nuestros resultados que sugieren que las alteraciones de la deglución, al menos las presentes en pacientes con EP en estas fases, no se modifican por el tratamiento dopaminérgico, podríamos interpretar que en las fases iniciales de la enfermedad las alteraciones de la deglución ya tienen una marcada influencia de los factores expuestos previamente y de los que se conoce su presencia en fases precoces: alteración sensitiva orofaríngea, alteración muscular por denervación, alteraciones de la activación cortical y otras alteraciones motoras no dopaminérgicas.

En nuestro caso, no podemos atribuir el efecto global a la posible presencia de discinesias linguales ya que nuestros pacientes eran de forma muy predominante no discinéticos, presentando como forma de fluctuación más frecuente en los casos fluctuantes el wearing off y la acinesia matutina, en la mayoría de casos leve. A pesar de eso, algunos parámetros de la deglución mostraban tendencias no significativas a empeorar en la situación ONt, resultado ya observado en estudios previos (138).

Interesa justificar el efecto del tratamiento dopaminérgico sobre la deglución en algunos pacientes. Con lo expuesto hasta ahora parece claro que en la fase oral al menos la implicación de la musculatura masticatoria mejora, lo que podría influir en pacientes severamente bradicinéticos. De forma similar a lo que ocurre con la fonación, diferentes perfiles de alteración de la deglución podrían mostrar respuestas algo diferentes en cuanto a sensibilidad al efecto dopaminérgico (228).

2.4. Implicaciones terapéuticas

2.4.1. Adaptaciones dietéticas y efecto de los espesantes

Nuestro estudio es consistente en sus resultados de MECV-V, VF y puntuaciones de PASS en cuanto a la reducción de las alteraciones de la seguridad con el aumento de la viscosidad del bolo, pero con la reducción de la eficacia por el incremento de residuo asociado a las viscosidades altas. En pacientes en los que se sospeche alteraciones de la deglución el MECV-V puede ayudar a determinar tanto el volumen y viscosidad de seguridad como el volumen y viscosidad adecuado para la deglución eficiente.

Una de las alteraciones características de los pacientes con EP es la reducción de su capacidad de realizar adecuadamente tareas simultáneas (222), por lo que debería recomendarse realizar las ingestas en

un ambiente tranquilo, mejorando la atención sobre el proceso.

2.4.2. Tratamientos rehabilitadores

Múltiples tratamientos se han propuesto para su aplicación en la rehabilitación de la disfagia de los pacientes con EP (223). La mayoría de ellos reproducen patrones ya utilizados en otros pacientes con disfagia en general o con disfagia neurógena en particular.

Sería adecuado poner en consideración en base a lo expuesto, otras técnicas ya aplicadas en la rehabilitación de la EP en otros aspectos.

El entrenamiento BIG (224), consistente en favorecer movimientos de mayor amplitud y velocidad de los percibidos como necesarios por el paciente, podría aplicarse a los movimientos voluntarios implicados en la deglución, de forma similar a las técnicas utilizadas en la hipofonesis. En la actualidad, la Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) LOUD, técnica de rehabilitación con una base teórica semejante se aplica a las alteraciones de la voz y con menor frecuencia a la disfagia en la EP (225).

2.4.3. Tratamientos de estimulación cortical o periférica

La ausencia de respuesta al tratamiento en nuestro estudio pone de manifiesto la contribución de mecanismos no dopaminérgicos a la alteración de la deglución en la EP, lo que aumenta el interés sobre técnicas que incidan sobre otros mecanismos conocidos de alteración de la deglución en la EP.

Como se comentó en la introducción, la alteración de la sensibilidad de quimiorreceptores podría beneficiarse de estimulación sensitiva química y la afectación de los nervios sensitivos faríngeos de estimulación eléctrica superficial o intrafaríngea (126).

Estudios previos parecen sugerir una escasa respuesta potencial de los movimientos secuenciales a la estimulación magnética transcortical (221), aunque la mejoría en pacientes con EP en otros aspectos de la clínica podría aconsejar explorar la respuesta global de la deglución.

3.- Alteraciones de la voz

En nuestro estudio hemos pretendido describir alteraciones de la voz y del habla características de la EP presentes en nuestra población, su respuesta al tratamiento dopaminérgico y su relación posible con las alteraciones de la deglución.

No disponiendo de grupo control propio, hemos comparado los valores medios de nuestros pacientes con los valores de referencia establecidos para la población general (191,192,193). La fonación es una función claramente dependiente de la respiración, que hace vibrar con mayor o menor intensidad las cuerdas vocales, pero también de las características de la caja de resonancia que es la cavidad oral. En estas condiciones, los pacientes con EP presentan alteraciones de su frecuencia fundamental respecto a la población de su mismo sexo y edad consistentes en acentuar la tendencia de lo que la evolución de la morfología y resistencia de las cuerdas vocales ya produce por el envejecimiento: voces más agudas en los hombres y más graves en las mujeres (189). Esta tendencia se confirma en nuestra población.

Las variables que expresan perturbación tanto de la F_0 (jitter) como de la amplitud (Shimmer) aumentan también en pacientes parkinsonianos, traduciendo voces más inestables por dificultad para sostener las condiciones que la fonación mantenida requiere (226). En nuestra población, sólo los varones presentan aumento del jitter, mientras ambos géneros muestran alteraciones del shimmer, confirmando objetiva-

mente que las alteraciones de la voz en la EP afectan a los pacientes en fases precoces.

En un estudio que utilizó la repetición de sílabas para reducir el efecto de la respiración sobre la fonación de vocales prolongadas de forma similar a nuestro estudio, se destaca la inestabilidad de la fonación en pacientes con EP, sugiriendo una implicación de alteraciones del ritmo de la fonación (227).

3.1. Respuesta al tratamiento dopaminérgico

Se analizaron los parámetros acústicos de la voz (Intensidad, frecuencia fundamental, jitter, shimmer y la Ratio armónico-ruido) utilizados habitualmente para su registro.

Incluyendo ambos sexos, ninguno de los parámetros acústicos de la voz se modificó por el tratamiento dopaminérgico, lo que ya había sido observado en estudios previos (157), siendo atribuido a la dificultad de detectar los cambios de la voz aun utilizando registros digitalizados por la complejidad de los componentes motores de la fonación. En el mismo estudio, se registró la escritura y ambas funciones se analizaron cada 30 minutos durante un ciclo completo de tratamiento para cada paciente. La escritura sí mostró consistentemente cambios atribuibles al efecto del tratamiento, lo que llevó a los autores a atribuirlo a que el acto motor de la escritura era de mayor simplicidad que la fonación y, por tanto, más fácil objetivar cambios. Si bien es cierto que en el estudio se utilizaron sólo dos medidas de los posibles cambios de la voz, lo que podía justificar su interpretación, otros estudios previos habían comparado la respuesta a tratamiento de actos motores como caminar o la deglución, llegando a similares conclusiones (130), lo que apuntaría a que la voz responde de forma menos evidente, si lo hace, que otros actos motores al tratamiento dopaminérgico.

En este mismo sentido, otros estudios valorando la respuesta a dopamina de la fonación sostenida de vocales, incluyendo algunos parámetros como los formantes que son características acústicas relacionadas con la resonancia y fácilmente alterables por factores como la rigidez, tampoco mostraron respuesta a la LD (154, 157).

Segregando por género por la influencia que éste tiene sobre la frecuencia fundamental, los varones presentan mayor tendencia a aumentar la F_0 y a reducir el shimmer en situación ONt, traduciendo esto último cierta estabilización de la fonación, aunque leve.

Estos resultados son similares, aunque de menor entidad, a los obtenidos por Sanabria et al (155) y que interpretan como una tendencia de los pacientes bajo el efecto dopaminérgico a la reducción de la rigidez de la musculatura laríngea y una mejoría de la función respiratoria.

La elección de una palabra para el registro de unos parámetros utilizados habitualmente en el registro de vocales prolongadas, aun teniendo una duración parecida a los registros habituales, podría influir en los resultados por reducir el efecto de la respiración o por la introducción de modulaciones durante la fonación, pero en este caso han coincidido con resultados previos.

La ausencia de respuesta de estos parámetros al tratamiento dopaminérgico no permite inferir que el habla o la fonación no sean sensibles en algún aspecto al tratamiento, pudiendo atribuirse al menos en parte estos resultados a la fase en que se ha realizado el estudio, en la que podría ser menos evidente el efecto por menor afectación inicial, a pesar de que los rasgos clínicos más frecuentes de alteración de la fonación en pacientes con EP sí son detectables en nuestra población.

Sí podría inferirse que la alteración de la fonación en la EP responde a mecanismos más complejos que en otras entidades y sugiere la utilización de parámetros que pueden valorarlos tanto para su caracteri-

zación como para valorar su respuesta al tratamiento.

3.2. Cambios en la voz Reespuesta a la deglución

Los pacientes de nuestra serie mostraron cambios tanto en la frecuencia fundamental como en la intensidad relacionados con la deglución de un bolo de 5ml de viscosidad néctar, que se mantuvieron en las situaciones OFFt y ONt.

Para determinar con qué aspecto de la deglución se relacionaban estos cambios, se estratificó a los pacientes en función de la presencia o ausencia de alteraciones de la seguridad de la deglución. Los cambios en la voz postdeglución se mantuvieron en los pacientes sin alteraciones de la eficacia en la situación OFFt, pero no en los pacientes con alteración de la eficacia. En la situación ONt, persistió la significación en el cambio de F_0 e intensidad en el grupo sin alteraciones de la seguridad, mientras en el grupo con eficacia alterada sólo persistió la diferencia en la F_0 , con ausencia de cambios en la intensidad.

En relación a las alteraciones de la seguridad, en situación OFFt los pacientes sin alteración mostraron los cambios descritos, pero la n (1) de pacientes con alteraciones no permitió tratamiento estadístico, como ocurrió con la situación ONt.

En la valoración conjunta de cualquier tipo de disfagia, por alteración de la eficacia o de la seguridad, en situación OFFt los pacientes no disfágicos presentaron las diferencias conocidas y los disfágicos no tuvieron ninguna diferencia entre la situación pre y postdeglución, mientras los pacientes en on mantuvieron la diferencia respecto a la frecuencia fundamental, sin diferencia en la intensidad.

Este efecto del tratamiento dopaminérgico sobre los cambios de la voz por la deglución, que tiende a igualar los resultados de los pacientes no disfágicos a pesar de que en la misma población el tratamiento no cambia ni la F_0 ni la intensidad, podría explicarse por cambios de magnitud no perceptible sin factores agravantes, en este caso la deglución, de parámetros que influyen en la F_0 como pudieran ser los formantes, no analizados en nuestro estudio y que son la expresión de la percepción humana de la fonación, muy sensibles a pequeños cambios en la movilidad de la musculatura fonatoria y de los que puede inferirse su probable alteración en nuestros pacientes ya que están implicados en la reducción de las F_0 altas y aumento de las bajas en los pacientes con EP (228).

Los estudios previos en que se proponía la voz como marcador de disfagia (147), realizados con población disfágica con escasa representación de pacientes con EP y con la mitad de los pacientes con elevado riesgo de aspiración, mostró aumentos de la F_0 tanto en los pacientes con elevado riesgo de aspiración como en los que no lo tenían después de la deglución, mientras que los pacientes de elevado riesgo (n insuficiente en nuestro estudio) presentaron cambios significativos en las variables indicadoras de perturbación de la F_0 y de la amplitud (Shimmer) y en la Ratio armónico ruido (HNR), otro parámetro de inestabilidad de la voz, con sensibilidad y especificidad de hasta el 100 y 97,5% para la determinación de riesgo de aspiración que aumentaba con la combinación de variables. Nuestros resultados pues son comunes en cuanto a la detección de cambios de la F_0 tras la deglución, tanto en disfágicos como en no disfágicos y nuestra limitación para determinar otras diferencias podría relacionarse con la práctica ausencia en nuestra población de pacientes con alteración grave de la seguridad.

4. Alteraciones de la escritura

De los 40 pacientes del estudio, 31 (77,5 %) manifestaron tener dificultades para la escritura. Cuatro de los pacientes eran analfabetos funcionales, lo que no permite conocer este dato sobre ellos, por lo que

el porcentaje real de pacientes afectados sería del 86,1%, contrastando con los que manifestaron presentar alteraciones del habla ($n=15$, 37,5%) o de la deglución ($n=16$, 40%) a pesar de la elevada prevalencia objetiva de estos últimos. Este resultado refuerza la percepción, reflejada en nuestra población, de que los pacientes con EP tienden a percibir y comunicar menos las alteraciones motoras oro-faríngeas (73).

La alteración de la escritura es con frecuencia un síntoma inicial de la EP (160,169,170), por lo que puede esperarse una elevada prevalencia de quejas subjetivas en fases iniciales. En estudios que han considerado variables cinemáticas de la escritura, el 80% de los pacientes han mostrado diferencias significativas respecto a los controles (159), frecuencia similar a la referida por nuestros pacientes.

Todos nuestros pacientes son diestros para la escritura, aun no siendo éste un criterio en el estudio. Aunque en algunos estudios sobre la escritura en la EP se recogieron únicamente pacientes diestros independientemente de la lateralidad de la clínica predominante, los estudios que han propuesto la escritura como herramienta diagnóstica o medida de la respuesta a LD (161, 163) no tuvieron en cuenta la dominancia ni para la escritura ni para otras actividades motoras, hecho que tampoco hubiese descartado la posibilidad de lateralidad contrariada o no definida, por lo que consideramos que nuestros datos son equiparables a los de las series previas.

4.1. Respuesta al tratamiento dopaminérgico

Los pacientes mostraron diferencias significativas en múltiples parámetros cinemáticos de la escritura tanto en la tarea 1 como en la tarea 2, mostrando un aumento en la situación ONt de la velocidad, aceleración, energía (teager) y menor fragmentación del movimiento (menor ZCR, NZCR y tiempo en el aire).

La escritura es una actividad motora con implicaciones cognitivas que se apunta como una excelente medida tanto de la situación motora del paciente por encima de otros métodos clínicos utilizados habitualmente (177) como de la respuesta al tratamiento, tanto a LD (163) como a otros tratamientos dopaminérgicos (229) de forma independiente a la respuesta motora medida por la UPDRS. Nuestros resultados apoyan estas observaciones.

En la primera tarea, las variables que mostraron diferencias significativas entre la situación OFFt y ONt se relacionaron principalmente con la presión, su primera derivada (velocidad de cambios de presión) y su segunda derivada (aceleración). Las medidas de presión combinadas con las variables cinemáticas de la escritura se han utilizado en modelos de clasificación de pacientes vs controles con buena capacidad discriminadora, lo que supone que los pacientes con EP presentan una dificultad para el control y el mantenimiento de la presión que ejercen sobre el papel durante la escritura, únicamente detectable en los registros informatizados (168).

El interés del tiempo de trazado en el aire (t in air) se ha destacado por su capacidad de mejorar la clasificación de pacientes vs controles (84%), por encima de las características cinemáticas de la escritura aisladas (78%), aunque la combinación de variables mejoraba la capacidad clasificatoria hasta el 85.6% (177), llegando a un % combinando medidas de presión y otras medidas no cinemáticas.

La alteración en la EP de la activación del AMS, involucrada en la realización de los movimientos "open loop" en los que un acto motor fluye de forma automática, puede compensarse en estos pacientes si la tarea se modifica para introducir un componente atencional, generando un "closed loop" por la activación del córtex premotor lateral. El movimiento en el aire reflejaría mejor la alteración del movimiento "open loop", además de expresar aspectos como la programación del movimiento, de las secuencias motoras alternantes y del inicio del movimiento (177). En nuestra serie, el tratamiento dopaminérgico reduce de forma significativa el tiempo de trazado en el aire, sugiriendo una respuesta al tratamiento de

alguno/s de los aspectos comentados.

La respuesta motora de los pacientes con EP tras tratamiento dopaminérgico se ha estudiado tanto en pacientes sin tratamiento dopaminérgico previo como en pacientes bajo tratamiento de larga duración, fluctuantes, comparándolos con parkinsonismos sin respuesta a la levodopa. En todos los casos, se valoró respuesta motora con la UPDRS III. Únicamente los pacientes no respondedores presentaron también ausencia de cambios en los parámetros cinemáticos de la escritura estudiados tras la administración de apomorfina (163), demostrando su interés como herramienta para valorar el efecto dopaminérgico en pacientes con EP.

5. Limitaciones de nuestro estudio

Aun siendo hasta ahora el estudio con mayor número de pacientes iniciales y moderados evaluados con un método objetivo considerado gold-estándar para el estudio de disfagia, en situación OFFt y ONt, la muestra resulta insuficiente para permitir el análisis estadístico de algunos subgrupos y es posible que algunas tendencias observadas fueran estadísticamente significativas en tamaños muestrales mayores.

Los requerimientos en cuanto a tolerancia del posible OFF matutino y el conjunto de exploraciones realizadas, recomendaba ajustar el tamaño muestral y realizar las evaluaciones que incluye esta tesis para establecer las bases de los trabajos que se nos plantean con estos resultados en cuanto a enfoque terapéutico, alteraciones de la voz en relación a la disfagia y utilización de la escritura como herramienta para valorar la respuesta a tratamiento y la progresión de la enfermedad.

La inclusión de pacientes en fases iniciales y moderadas de la enfermedad implica que, a pesar de cumplir los criterios diagnósticos del BB, puedan estudiarse pacientes con otros parkinsonismos, esencialmente Atrofia multisistémica que característicamente presenta alteraciones de la deglución y la voz muy precoces. En cualquier caso y a falta de confirmación anatomopatológica, en la actualidad un estudio que pretenda caracterizar pacientes en fases muy iniciales de la EP tropezará con esta limitación.

Además, estos pacientes siguen con frecuencia tratamientos con fármacos de vida media más larga que la LD, lo que implica que, a pesar de haber transcurrido 12 horas el paciente probablemente no esté libre de efecto farmacológico. En relación a este aspecto, la respuesta objetivada en la escritura orienta a que, cuando menos, su respuesta al tratamiento dopaminérgico está por debajo del de síntomas motores considerados dopaminérgicos.

6. Perspectivas de futuro

Los resultados de nuestro estudio permiten establecer una clara relación entre las fases precoces de la EP y un elevado riesgo de alteración de la deglución. El seguimiento de estos pacientes, ya caracterizados en cuanto a las alteraciones de la deglución que presentan en la actualidad, puede permitir conocer mejor y de una forma prospectiva la historia natural de las alteraciones de la deglución en la EP.

El registro acústico permitirá estudiar en nuestra población otros parámetros de los que no se han analizado los resultados en nuestro estudio y que podrían justificar los cambios de la voz detectados tras la deglución. El conocimiento de parámetros del registro de la voz que puedan relacionarse con el riesgo de disfagia permitiría diseñar una técnica sencilla, rápida y segura para identificar pacientes con EP en riesgo de aspiración. Sin embargo, la observación de cambios de voz en los pacientes sin disfagia limita

la utilidad clínica de esta técnica con los parámetros elegidos para nuestro estudio.

El registro de la escritura es una técnica sencilla y económica que puede permitir establecer la respuesta al tratamiento dopaminérgico y probablemente su intensidad, lo que resulta de interés en nuestro equipo para desarrollar un modelo predictivo que permita incluir aspectos motores con respuesta al tratamiento dopaminérgicos (escritura) y parámetros de la voz, ambos alterados en fases precoces de la enfermedad y de curso progresivo (230), para mejorar la certeza diagnóstica de la EP y que podrían constituir una herramienta evolutiva objetiva.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- En nuestra población de estudio, los pacientes en estadios leves y moderados de la EP, considerados como los estadios de Hoehn y Yahr 1 a 3, presentan una elevada prevalencia de alteraciones de la eficacia de la deglución y escasas alteraciones de la seguridad.
- La edad, el tiempo desde el diagnóstico, UPDRS motora, estadio de Hoehn y Yahr, puntuación del PDQ-8 y puntuación del MOCA no se relacionan con la presencia de disfagia en nuestra población de pacientes en estadios leves y moderados con EP.
- Nuestros pacientes en estadios iniciales y moderados de la EP presentan alteraciones significativas de la respuesta motora orofaríngea con un retraso específico de los mecanismos de protección de la vía respiratoria (LVC) y preservación de los parámetros fisiológicos relacionados con el tránsito del bolo (UESO y velocidad del bolo).
- Las alteraciones de la seguridad y eficacia de la deglución evaluadas con el Test MECV-V y la VFS (signos clínicos y respuesta motora orofaríngea) no muestran cambios significativos en la respuesta al tratamiento dopaminérgico considerado efectivo para el control de la situación motora de los pacientes del estudio. En cambio, la seguridad de la deglución en nuestra población aumenta de forma directamente proporcional a la viscosidad del bolo.
- Nuestros pacientes presentan alteraciones de los parámetros acústicos de la voz, caracterizadas predominantemente por el aumento de la frecuencia fundamental en hombres y la reducción en las mujeres que junto con el aumento del jitter, medida de la variabilidad de la F0 durante la fonación, en hombres y del shimmer, medida de la variabilidad de la amplitud, en ambos géneros sugiere mayor inestabilidad de la fonación.
- Los parámetros acústicos de la voz estudiados, en nuestra población de pacientes con EP leves y moderados, no se modifican con el tratamiento dopaminérgico en condiciones de práctica clínica habitual.
- La Frecuencia fundamental y la intensidad de la voz se modifican significativamente por la deglución en pacientes con EP independientemente de la presencia o ausencia de disfagia y de encontrarse bajo el efecto o no del tratamiento dopaminérgico. Este hecho limita la utilidad diagnóstica de los cambios de voz para el diagnóstico de disfagia con los parámetros estudiados
- Los pacientes con EP presentan diversas alteraciones del patrón de escritura relacionadas con su velocidad, presión y aceleración así como con parámetros que reflejan el aumento de complejidad del trazo por factores como el temblor o la fragmentación que mejoran de forma significativa con el tratamiento dopaminérgico. El registro de la escritura es una herramienta de utilización sencilla y eficiente para valorar respuesta al tratamiento dopaminérgico.

The background of the page features a warm, golden-yellow sunburst pattern radiating from the center. Overlaid on this pattern is faint, cursive handwriting in a light purple or blue color. The text is mostly illegible but includes words like "y año", "día", "nucleo", and "das".

ANEXOS

ANEXO 1.

Clasificación por estadíos de Hoehn y Yahr (6)

- 0** – No hay signos de enfermedad.
- 1.0** – Enfermedad exclusivamente unilateral.
- 1.5** – Afectación unilateral y axial.
- 2.0** – Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
- 2.5** – Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión. (Test de l empujón)
- 3.0** – Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
- 4.0** – Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
- 5.0** – Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

ANEXO 2.

Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab & England (177)

- 100%** Completamente independiente. Capaz de realizar todas las tareas sin lentitud, dificultad o alteraciones. Esencialmente normal. No aprecia ninguna dificultad.
- 90%** Completamente independiente. Capaz de realizar todas las tareas con cierto grado de lentitud, dificultad o alteración. Puede tardar el doble. Comienza a ser consciente de sus dificultad.
- 80%** Completamente independiente para realizar la mayor parte de las tareas. Tarda el doble. Consciente de sus dificultades y lentitud.
- 70%** No es totalmente independiente. Mayor dificultad con ciertas tareas. En algunas tarda tres o cuatro veces el tiempo habitual. Tiene que invertir gran parte del día en realizar las tareas.
- 60%** Cierta grado de dependencia. Puede realizar la mayor parte de las tareas, pero con mucha lentitud y mucho esfuerzo. Errores; algunas tareas imposibles.
- 50%** Más dependiente. Ayuda para la mitad de las actividades. Más lento, etc. Dificultades con todo.
- 40%** Muy dependiente. Puede ayudar en todas las tareas, pero pocas las logra hacer solo.
- 30%** Con esfuerzo, de vez en cuando hace unas pocas actividades solo o las empieza solo. Necesita mucha ayuda.
- 20%** No hace nada solo. Puede ayudar algo en algunas actividades. Muy inválido. 10% Totalmente dependiente, indefenso. Completamente inválido.
- 0%** No mantiene adecuadamente funciones vegetativas como la deglución, función vesical o intestinal. Encamado.

ANEXO 3.

76

International Journal of Speech & Language Pathology and Audiology, 2013, 1, 76-88

Oropharyngeal Swallowing Disorders in Parkinson's Disease: Revisited

[Emilia Michou](#)^{1,*}, [Laura Baijens](#)², [Laia Rofes](#)³, [Pilar Sanz Cartgena](#)⁴ and [Pere Clavé](#)^{3,5}

¹*Centre for Gastrointestinal Sciences, Institute of Inflammation and Repair, University of Manchester (Part of the Manchester Academic Health Sciences Centre (MAHSC)), Salford Royal Hospital, Manchester M6 8HD, UK*

²*Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands*

³*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain*

⁴*Neurologia, Hospital de Mataró, Carratera Cirera, s/n 08304, Mataró, Spain*

⁵*Unitat d'Exploracions Funcionals Digestives, Department of Surgery, Hospital de Mataró, Universitat Autònoma de Barcelona, Mataró, Spain*

Abstract: Swallowing impairments in Parkinson's Disease (PD) affect patients' nutritional status, the oral administration of medication, and of course quality-of-life, even in the earlier stages of the disease. Here, we provide a synopsis of the current state of neurological diagnosis and the clinical value of the assessment for nutritional status and swallowing impairments in patients with PD. The recent position statement by European Society for Swallowing Disorders (ESSD) on the clinical assessment of dysphagic PD patients is also reviewed and discussed. Here, we also attempt to summarize and explain the recent findings from neurophysiological studies attempting to underpin the underlying mechanisms of the disease, preceding a short review of the therapeutic approaches. With this review, we aim to increase awareness for the deliberating consequences of swallowing impairments and provide a range of unanswered questions on different levels (physiological, neurophysiological, assessment and therapeutic procedures). Further investigations and collaborative large-scale research studies together with neurophysiological studies seem to be warranted in order to shape more effective clinical practice in the future.

Keywords: Parkinson's disease, oropharyngeal dysphagia, nutrition, neurophysiology.

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is the second most frequent neurodegenerative disease with prevalence among general population reaching 100-1000/100000, and an incidence between 13.4-20.5/100000 [1]. The mean age at diagnosis of PD is 55 and most patients are between 50 and 80 years old [2].

Dysphagia, as we will discuss, is a frequent symptom in parkinsonian patients and a frequent cause of comorbidity and death in Parkinson's patients. Dysphagia can affect nutritional status and may result in endotracheal aspiration. Several different oropharyngeal symptoms are usually observed in a PD patient and different assessment methods can provide us with required information.

During the recent years, there has been an increase in the number of research studies on neurophysiological mechanisms underpinning swallowing disorders in PD. By reviewing the evidence below, we

aim to assist the clinicians understand these recent findings.

The structure of our paper attempts to discuss the pathophysiology of PD and the approach by the neurologists, the phenotypes of the oropharyngeal symptoms in PD and the clinical practice with regards to assessment. Rather than providing a systematic review, here we discuss the European Society for Swallowing Disorders (ESSD) position statement for oropharyngeal dysphagia and attempt to increase awareness. Lastly, the recent therapeutic studies are discussed briefly below, and we will provide an up-to-date summary of the literature.

1. PATHOPHYSIOLOGY OF PD

Even though PD is considered a sporadic condition, almost a 10% of cases have a genetic implication [3]; most of them with mutations in Parkin or alpha-synuclein-related genes. Several loci have been related with autosomal recessive Parkinsonism, with the PARK2 considered as responsible for 50% of the autosomal recessive cases. In most of the genetic cases, both autosomal dominant and recessive genetic

*Address correspondence to this author at the Salford Royal NHS Foundation Trust, D421 Clinical Sciences Building, Stott Lane, Manchester M6 8HD, UK; Tel: +44 (0)1612061510; E-mail: Emilia.michou@manchester.ac.uk

cases have an earlier onset of symptoms between the fourth and sixth decades [4]. Exposure to some environmental factors has been associated with PD, including transition metals, such as manganese, iron or pesticide exposure, likely due to neuro-oxidative mechanisms [5]. Probably, most cases are the result of genetic vulnerability plus environmental factors, most of them unknown at this moment.

In the pathological mechanisms of PD, apart from the selective loss of midbrain dopamine neurons in substantia nigra pars compacta, wearing to striatal denervation, Lewy-bodies and α -synucleinopathy have been vastly investigated [6]. Lewy-bodies appear as special masses of abnormal aggregates of protein that develop inside nerve cells, displace other components, and are suspected as the pathological bases of PD [7]. Alpha-synuclein (α -Syn), a protein which is the primary component in Lewy-bodies, act normally to maintain proper synaptic processes; however, certain changes in these proteins structure initiate a cascade of pathological events commonly referred to as α -synucleinopathy, which is believed to be the cause of PD [8].

Recently, Braak and colleagues established the predictable topographic sequence of progression for the intracerebral deposition of Lewy-bodies and Lewy-neurites in PD [9]. Stage I [10] involves extra-nigral structures such as autonomic nervous system, olfactory bulb and dorsal motor vagus nucleus, progressing in Stage II to the brainstem sensory relay centers [11]. Only in Stage III, synucleinopathy reaches the nigral substance and, years after that, motor symptoms can be detected. Thus, hyposmia, autonomic dysfunction, pain, mood or sleep disturbances and executive dysfunction can be explained by this pathologic progression, years before any motor symptoms become evident or even before dopaminergic neuronal loss is evident with the use of imaging techniques (i.e. Positron Emission Tomography PET or Single-photon emission computed tomography). The use of radio-ligands for the dopamine transporter allows detection of neuronal loss 4 to 6 years before clinical diagnosis [12] and, during this time, more than 50% of nigrostriatal projections will be lost [13]. Braak stages III and IV are related to progressive cognitive and motivational disorders, while in stages V and VI synucleinopathy reaches the neocortex with evident symptoms of dementia.

Parkinsonism is a clinical syndrome characterized by tremor, bradykinesia, rigidity and postural instability.

During the past years, it has been recognized that motor symptoms in PD can be accompanied and even preceded by non-motor symptoms with a great variability in its presentation [14]. Hyposmia, pain, autonomic dysfunction as constipation, fatigue, sleep disorders, mood disorders or cognitive deficits, most of them non-dopaminergic symptoms, can precede motor presentation [15], providing weight to the evidence that PD is a multisystem degenerative disorder comprising not only dopaminergic, but also noradrenergic, serotonergic, cholinergic and probably other neurotransmitter systems [16].

Clinical diagnostic criteria from the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank [17], include the diagnosis of parkinsonism symptoms, such as bradykinesia and at least one of the following: muscular rigidity, 4-6 Hz rest tremor, postural instability without any other possible cause. The exclusion criteria currently used in neurology clinics include familial parkinsonism, persisting strictly unilateral features after 3 years, sustained remission, negative response to large doses of levodopa, history of repeated stroke and stepwise progressive parkinsonism, history of repeated head injury or neuroleptic treatment, early severe autonomic, pyramidal or cerebellar signs, and others. The third stage towards the clinical diagnosis of PD is the supportive prospective positive criteria, for which the clinician should gather information from the longer-term course of movement disorders, and provide the definite diagnosis of PD, in combination to the aforementioned. Using these clinical criteria, the diagnostic accuracy reaches 80% [18], indicating that improvement of the diagnostic accuracy should be sought. At this moment, only autopsy can confirm PD in some cases [19].

Clinical progression of PD can be rated with the Hoehn and Yahr Scale [20]: Stage One, with mild unilateral symptoms, Stage Two with bilateral symptoms, Stage Three with early impairment of balance on walking or standing, Stage Four when patient can still walk to a limited extent, to Stage Five with complete invalidism. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [21], although time-consuming is a very good and generalized tool to follow-up the course of PD in the longer-term, including not only motor symptoms, but also mood, behaviour, activities of daily living and treatment complications.

2. COMPLICATIONS IN PD: OROPHARYNGEAL DYSPHAGIA

Oropharyngeal dysphagia (OD) causes specific complications in PD patients that can lead to death [22-

24]. In a recent meta-analysis, the prevalence of PD patients who perceive difficulty in swallowing was estimated at 35% (95% CI:28-41) but when an objective swallowing assessment was performed, the estimated prevalence of OD reached 82% (95% CI:77-87) [25]. Up to 80% of PD patients will have OD, in a very mild form, during the early stages, while in the advanced stages, almost 95% will have dysphagia [26-28]. In the early stages, the swallowing function is relatively well preserved [23, 26], however, this finding is refuted by some authors, who have found no correlation between the presence or severity of OD and overall disease severity [29, 30]. As patients often use compensatory mechanisms in the early stages of PD, OD may be benign [26], but complications like aspiration pneumonia (AP) may occur, especially in the advanced stage [27, 29].

OD may give rise to two groups of clinically relevant complications in these patients: a) malnutrition and/or dehydration caused by a decrease in the efficacy of deglutition; and b) choking and tracheobronchial aspiration caused by the decrease in deglutition safety and which results in respiratory infections and AP with high mortality rates [31]. Despite this, OD is underestimated and underdiagnosed as a cause of major nutritional and respiratory complication in these patients.

The true prevalence of malnutrition in PD has yet to be accurately quantified. A systematic review found that the prevalence of malnutrition is ranging from 0% to 24% in PD patients, while 3-60% of PD patients were reported to be at risk of malnutrition [32]. Progressive weight loss is a major feature in PD starting 2-4 years prior to diagnosis and prevalence of malnutrition and sarcopenia is significantly increased with increasing disease duration, advanced stage and severity of disease. Dysphagia is one of the main factors contributing to malnutrition in PD along neuropsychiatric symptoms contributing to reduced food intake, increased catabolism and energy expenditure, and the effect of drug therapies [25].

The position statements by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD) unify several criteria and provide best clinical practices among the different healthcare centers and professionals working with patients with OD [33]. These statements defined that patients with OD associated to neurodegenerative diseases are at risk of malnutrition and dehydration. Therefore, the nutritional status should be screened and monitored regularly. The minimum data to be

monitored are weight changes over time together with validated and reliable nutritional risk screening tools as these are recommended by the European Council [34]. Screening for malnutrition can be performed using simple tools such as the Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) [35], which latter requires minimal training, and is widely available. If following screening, a person is found to be at risk of malnutrition, appropriate referrals should be made to nutrition healthcare professionals for a full assessment and specialized nutritional support.

Aspiration Pneumonia is a serious complication of OD and the leading cause of death in PD [36]. The pathogenesis of AP presumes the contribution of risk factors that alter swallowing function, causing oropharyngeal aspiration, predisposing the oropharynx to bacterial colonization and impairing the host's resistance to infections [37, 38]. It is important to state that although pneumonia is a very common cause of hospitalization and the commonest cause of death among patients with PD [39] in the clinical setting; OD and aspiration are not usually considered etiologic factors for the incidence of pneumonia in PD.

The ESSD statement concluded that the diagnosis and treatment of AP can be improved by early identification of patients who are at risk of aspiration using easy and reliable screening tools, by applying a standardized oral healthcare program in hospitals and nursing homes to reduce colonization and an appropriate diet adaptation of fluids and solids to avoid aspirations [33].

3. PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SWALLOWING IN PD

In PD, any stage of the swallowing process (oral, pharyngeal or oesophageal) may be affected. Moreover, the impairment of some complementary systems such as the respiratory, olfactory or salivary, can also contribute to swallowing impairment. Below, we summarise the symptomatology of OD in PD.

Oral Phase

Impairments of the oral phase of swallowing are present in many patients with PD, since voluntary movements are predominantly affected in these patients. Jaw tremor and rigidity, lingual and lip tremor, impaired preparatory lingual movements and mastication leading to abnormal bolus formation, pre-swallow spillage, delayed initiation of swallowing, repeated tongue pumping, piecemeal swallows and

increased oral residue are common radiological observations during the oral phase of swallowing of PD patients [29, 30, 40]. Disease-related tremor, bradykinesia and rigidity may be contributing factors to the observed oral motor abnormalities. Moreover, an excess of saliva is reported in up to 78% of PD patients [41]; however, this may not be the result of excessive production, but due to a decrease in frequency of swallowing [42].

Pharyngeal Phase

The pharyngeal phase of swallowing in PD patients is characterized by slow and delayed vertical laryngeal movement, epiglottic dysmotility, reduced pharyngeal motility and peristalsis which may lead to pharyngeal residue. As a result of the pharyngeal dysfunction, laryngeal vestibule penetrations and tracheobronchial aspirations are commonly observed in PD patients [29, 30, 40]. In addition to the abnormal pharyngeal motion, higher hypo-pharyngeal intrabolus pressures and reduced peak pharyngeal pressures can be also reported in PD patients when compared to age-matched controls [29]. Moreover, impaired sensory function has been also hypothesized for PD patients, due to affected pharyngeal sensory nerves with Lewy-body pathology [43], which can contribute to delayed swallowing responses.

Oesophageal Phase

Incomplete Upper Oesophageal Sphincter (UOS) relaxation and/or UOS opening, usually with cricopharyngeal bar formation, are also common findings in PD patients [29]. Weak bolus propulsion, impaired performance of supra-hyoid muscles and hypertonic sphincter contribute to the UOS dysfunction in PD patients. The presence of Zenker's diverticula, probably as a consequence of the impaired UOS function and high hypo-pharyngeal pressures, has also been reported in patients with PD [44].

Even though the site of reported dysphagia in the majority of patients with PD is oropharyngeal, abnormalities in the oesophageal stage, such as oesophageal dysmotility, loss of peristaltic waves and appearance of simultaneous non-progressive contractions in the oesophageal body and incomplete relaxation of the lower oesophageal sphincter, have frequently been found in PD patients, even in the early stages of the disease [45]. The accumulation of abnormal alpha-synuclein in the enteric nervous system and dorsal motor nucleus of the vagus, has

been related to the development of the upper gastrointestinal abnormalities in PD [46].

4. ASSESSMENT OF SWALLOWING IMPAIRMENT IN PD: CURRENT SCOPE

Assessment of OD in PD is an essential step in the clinical management of these patients and the recommendations by the ESSD [33] are:

- a) patients who during clinical assessment are found to likely suffer from OD or poor airway protection should undergo an instrumental examination, either Videofluoroscopy (VFS) or Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES);
- b) VFS and FEES should be performed in a standardized way, preferable in an upright position. In particular, VFS should always include lateral projection of the oral cavity, pharynx, and oesophagus;
- c) a standardized protocol is essential for both VFS and FEES;
- d) the diagnostic test should focus on the patient's worst swallow, to reveal dysfunction or morphologic abnormalities that can explain the patient's symptoms;
- e) the instrumental test should include the assessments of the impaired physiology and assess methods by which the impairment might be best remediated; and
- e) the procedure should include manoeuvres and postures where necessary as well as the use of different viscosities and textures including, if deemed safe, thin liquid, puree and soft solid.

FEES offers the dysphagia professional a reliable tool to investigate the pharyngeal phase of swallowing [47]. FEES is well-tolerated, easily repeatable, and can be performed at the bedside [48]. However, various protocols exist, and there is no consensus on the number of swallow trials, bolus consistencies, and bolus volumes to include in a FEES. With FEES, the clinician is able to visualize manifestations such as residue in the valleculae and pyriform sinuses, uncontrolled bolus or premature loss of liquid, penetration and aspiration, and piecemeal deglutition in PD [49, 50]. Currently, clinical practice diagnostic examinations and dysphagia treatment are conducted

during the “on” Levodopa (medication) phase, which starts roughly 90 to 120 minutes after the intake of antiparkinsonian medication [51], while L-dopa levels are high in the brain. Long-term use of L-dopa preparations may provoke motor complications, notably the involuntary movements called dyskinesia, and cause fluctuations in the response to medication. Parkinson patients may experience phase fluctuations ranging from a good response to medication and few motor limb symptoms (“on”-phase) to no response and significant symptoms (“off”-phase) [52]. Research studies for the effects of medication on swallowing system and the optimal time for treatment and assessment are still on-going.

The aim of the VFS study in PD patients is: a) to evaluate the safety and efficacy of deglutition, b) to characterize the alterations of deglutition in terms of videofluoroscopic signs, c) to help select and assess the effect of treatments; and d) to make accurate measurements of oropharyngeal swallow response. For instance, the Volume-Viscosity Swallowing test (VVST) [53] can be performed on every patient with PD with a positive screening for OD. VFS can assess a) several signs related to the function of swallowing, b) the efficacy of deglutition, which is the patient’s ability to ingest all the calories and water he or she needs to remain adequately nourished and hydrated; and c) safety, which is the patient’s ability to ingest all needed calories and water with no respiratory complications.

With standardised VFS protocols, the clinical pathological manifestations of OD in PD, as described above, can be observed in detail, as well as any potential glossopalatal (tongue-soft palate) seal insufficiency during the oral stage, which is a serious dysfunction that results in the bolus falling into the hypopharynx before the triggering of the oropharyngeal swallow response and while the airway is still open, which causes pre-deglutitive aspiration.

For the pharyngeal phase, the main sign of efficacy is pharyngeal residue. Post-deglutitive residue is an important VFS sign as aspiration after the pharyngeal swallow is the result of ineffective pharyngeal clearance. Mechanisms of aspiration are classified as pre-deglutitive (before activation of pharyngeal phase), intra-deglutitive or post-deglutitive according VFS. The VFS signs of reduced safety of the pharyngeal phase are penetrations and aspirations into the airway.

Pathophysiology of impaired safety and aspirations in patients with PD can be assessed by VFS as it is

mainly associated with delayed airway protection and late laryngeal vestibule closure caused by both central neurological impairment and increased sensory loss in the pharynx and larynx [54]. Impaired efficacy is associated with weak tongue squeeze, weak bolus propulsion forces and incomplete UES relaxation and reduced UES compliance found in up to 21% patients with PD and caused by bradykinesia, weakness, and extrapyramidal rigidity [29, 55]. Silent aspirations are frequently observed during VFS in patients with PD as cough reflex sensitivity and cough intensity deteriorates in advanced PD, but also in asymptomatic patients during the early stages of the disease [56].

5. NEUROPHYSIOLOGICAL EVIDENCE: UNDERSTANDING THE MECHANISMS FOR SWALLOWING IMPAIRMENTS IN PD

The number of neurophysiological studies to describe and delineate the swallowing neural network in health is increasing due to advances in neuroimaging, neurostimulation, and electrophysiology [57]. The sensorimotor act of a healthy and safe swallow depends on the functional network of several brain areas, and the intact networks of neurons in areas of interest for swallowing i.e. brainstem central pattern generator and fiber tracts along the projection from cortical to brainstem levels. The brain areas activated mostly during swallowing in functional magnetic resonance studies (fMRI) and PET include: the primary sensorimotor cortex, sensorimotor integration areas, the insula and frontal operculum, the anterior cingulate cortex, brainstem, and supplementary motor areas (SMAs).

For the interest of this review in PD, we discuss below the regions that attract most of the interest of this ‘*multidimensional*’ [58] in nature’ swallowing network, being within the medullary area housing motoneurons whose firing patterns allow the timely execution of swallowing, namely: (1) a dorsal region consisting of the neurons within and around the nucleus tractussolitarius (NTS) and (2) a ventral region corresponding to the reticular formation surrounding the nucleus ambiguus (NA) [59, 60]. These two regions are represented on both sides of the brainstem and are interconnected extensively so that either side can coordinate the pharyngeal and oesophageal phases of swallowing [61, 62]. The medullary swallow pattern generator receives descending inputs from cerebral cortex and subcortical structures.

Of interest for understanding the PD literature, a summary of the functions and the connections of the

basal ganglia circuitry is warranted. Basal ganglia are a sub-cortical nuclei group composed of the striatum, subthalamic nucleus and substantia nigra (for review [63]). This group of nuclei receives information from cortical areas, which is processed with two proposed processing hypotheses (the parallel and the information convergence hypothesis). It seems that both processes are important and are taking place at the striatal regions where the cortical projections terminate. Disorganization of the basal ganglia and abnormal firing rates and patterns in the motor areas may result in movement disorders, such as PD. Acute and localized lesions in the basal ganglia area (i.e. stroke) have been reported to cause swallowing disorders [64].

i. Evidence from Tissue Preparations Studies Related to Swallowing Function

Histochemical and histological studies are important for the understanding of the muscle physiology. In the past, autopsied PD patients' skeletal muscles, such as the tibialis anterior muscle, have shown alterations in muscle fiber morphology and size [65] when studied with electrically induced contractions.

Recently, Mu *et al.* [43, 66] conducted two studies to characterize the histological and histochemical characteristics of pharyngeal musculature in tissue preparations of 4 dysphagic and 4 non-dysphagic PD patients and controlled with aged-matched healthy groups' tissues. Pharyngeal muscles in PD patients showed more atrophied myofibers compared to PD patients without dysphagia, the latter estimated according to the UPDRS subscale question for swallowing disorders before death. Moreover, in PD patients the fiber type grouping and atrophied myofibers were mainly fiber type I. This might have been a result of hypomobilisation if the PD patients had modifications in oral consumption of food due to swallowing difficulties. However, the findings of this study [66] showed that changes are mainly due to chronic denervation and innervation. This would suggest that this atrophy is pathogenic in nature.

In the follow-up study by Mu *et al.* [43] the research team investigated whether these pathological findings in dysphagic PD patients' tissue preparations were caused by neurodegeneration of the motor branches of the pharyngeal nerve (X). Synucleinopathy has been already observed in cervical nerve X fibers [67, 68], which fibers are mainly afferent in nature. The findings showed that tissue preparations of dysphagic PD patients had higher density of α -synuclein aggregates

in the motor fibers compared to non-dysphagic patients, implicating that axonal degeneration in the pharyngeal motor nerve could be responsible for the atrophy observed earlier [66] and therefore swallowing impairments. However, from these results, there is an implication that the motoneurons in NA would also show Lewy-body pathology.

These findings are important since we already observed some evidence that NA could be free from Lewy-bodies during PD course [69]. We also know that neurologically normal aged population may show signs of α -synuclein pathology distributed throughout the brain [70-72] and these pathologies would in theory be enough to produce motor symptoms similar to those of PD, yet such symptoms are not overt. Therefore, these results pose the question whether the possible degeneration seen in the pharyngeal motor branches follows or precedes neurodegeneration at the level of the motoneurons in NA.

ii. Evidence from Animal Studies in Relation to Swallowing Function

With respect to swallowing and pharmacological agents in PD, research studies in animals have shed some light into the mechanisms and the effects of different chemical stimulation in swallowing mechanism. Research in earlier years has shown that injection of catecholamine in the lateral solitary complex of the medulla oblongata (which includes the nucleus tractus solitarius and the adjacent reticular formation) in the rat, can have an inhibitory effect on swallowing reflex (as this is elicited from the electrical stimulation of the superior laryngeal nerve [73]). One additional study in the late 1970s used catecholamine injections in the amygdala and basal forebrain and showed enhanced reflex swallowing [74] and postulated that there are forebrain dopamine-sensitive mechanisms to modulate swallowing and probably these areas coincide with the areas responsible for converging olfactory, gustatory and interoceptive inputs.

On the other hand, animal disease models generated mainly through chemical or neurotoxin lesioning or even genetic manipulation, have contributed vastly in the quest for the mechanisms underlying several contributors of disease. There is a wide spectrum of animal disease models. The animal modelling is challenging, as it has to represent a wide range and spectrum of clinical symptomatology. It has been shown that when striatal dopamine depletion

reaches 80% and when nigrostriatal dopaminergic neurons are degenerated up to 40%, then clinical manifestations of the symptoms are evident [75].

One of the animal models used to recreate the behavioural abnormalities of the cranial nerves (and forelimbs) closely linked to feeding and oral preparatory phase of swallowing behaviour (licking) is the 6-Hydroxydopamine (6-OHDA), a neurotoxin induced model of PD. With this technique, we can induce a unilateral lesion at the substantia nigra and /or medial forebrain bundle [76], serving us as a model of dopamine dysfunction.

Lately we observed a variety of testing protocols and batteries that allow us to understand the exact effect of lesioning, resembling the PD disease discoordination (review [77]). Interestingly, we also observed the inclusion of video fluoroscopic (VFS) swallow study in rats [78]. A specific protocol was compiled to show how specific motor aspects in the animal VFS could represent the motor behavior in humans [78]. Lastly, a lingual training protocol for the animal model has been previously documented to induce changes in the lingual force in healthy animals (aging rats [79-81]).

During the last 5 years, two areas have been targeted for the use of catecholamine neurotoxin 6-OHDA injection in PD animal model by different research groups.

A unilateral lesion to the *medial forebrain bundle with 6-OHDA* had shown to impair the force (reduce) and the timing of a complex licking task (longer) [82], reflecting the signs of hypokinesia and bradykinesia in PD. This year, the same group [83] reported the effects of a 4-week tongue force rehabilitation regime (licking behaviour) on animals with unilateral lesions (to the dominant hemisphere for forelimb use) vs. a control. The results following the training were compared towards baseline and control (animal responses: press force for licking and press rate). Physiological measurements of tongue contractions were also measured following stimulation of the hypoglossal nerve. PD-induced animals that underwent training showed to perform as well as the control rats (with no PD). Interestingly, PD animals with no exercise showed signs of worsening during the 4-week follow-up period. However, the animals undergoing rehabilitation did not show any change in the stimulated tetanic forces and the authors were led to the conclusion that central mechanism could rescue the force in PD animals.

A different group induced intrastratial 6-OHDA infusion lesions which has been shown to produce significant forelimb impairments, correlated to a reduction in cortical forelimb representation (motor map loss) [84], but at the same time the induced cranial motor impairments did not correlate to the cortical maps. This year, this second animal model was used to review the effects of the same lingual resistance training as in the previous study [79] and compared the results to a forelimb training regime. Baseline and post-training measurements were acquired with the use of a lick-force recording apparatus to test the cranial motor dynamics during licking and reaching (retrieval) forelimb movements, together with intracortical microstimulation and near-infrared densitometry. While initially, the intrastratial dopamine depletion impaired both limb and cranial motor function, it has been shown that in the early stage of PD (rats where assigned to rehabilitation of limb and cranial motor training immediately following the lesions), limb-targeted rehabilitation resulted in an increase in reaching accuracy, but lingual resistance training protocol did not result in increase in lingual force compared to control.

iii. Evidence from Whole-Human Studies

Studies investigating the pathophysiology of the underlying OD in PD are starting to appear and our knowledge is still evolving. Unlike other motor-related symptoms, OD responds to dopaminergic treatment only in a small portion of patients [85-88]. It has been postulated that persistence of OD in the "on" levodopa motor phase is likely to result from disturbances in the medullary swallowing central pattern generator [11] and especially the pedunculopontine area [46]. Nevertheless, there has been an increasing number of evidence in the literature from different motor function models that there can be cases of PD patients that anatomical deficits due to neurodegeneration in 'sensorimotor connections' are more marked [89, 90]; however more evidence for the effects of medication on swallowing neural system is required.

Recently, two whole-human studies have shown interesting results. First, the longitudinal and cross-sectional 3-year imaging study of PD patients by Kikuchi *et al.* [91], where PD patients with and without dysphagia and an aged-matched group were enrolled in a comparative study measuring changes in a) brain glucose metabolism ([¹⁸F]-fluorodeoxyglucose –PET) and b) the time needed to swallow initiation by reviewing laryngeal elevation visually and measuring

with a stop-watch. There were marked increase of hypometabolism in the SMA and anterior cingulate area in the dysphagic PD patients compared to healthy controls and over the period of the 3 years, the patients with dysphagia showed marked increase of hypometabolism in other areas as well, including thalamus and frontal gyri. This was not seen in the PD patients without dysphagia.

Suntrup *et al.* [92] performed a study with MEG in a similar number of dysphagic patients with and without dysphagia and an age-matched control group and found a strong decrease of overall task-related cortical activation in patients. Additionally, non-dysphagic patients with PD showed a shift of peak activation towards lateral motor, premotor and parietal cortices starting at swallowing initiation (tongue musculature), whereas activity in the supplementary motor area was markedly reduced. This distinct pattern was not found in dysphagic patients. These results are not immediately in keeping with the results seen in the previous study. The authors concluded that adaptive cerebral changes apparently compensate for deficient motor pathways, since the non-dysphagic had shown recruitment of better-preserved parallel motor loops.

iv. Evidence from Neurostimulation Studies with the Focus on Swallowing

Troche *et al.* [93] published a systematic review on deep brain stimulation (DBS) and swallowing function in PD. The nine experimental studies included in this review did not find clinically significant improvement or decline in swallowing function with DBS. Despite these findings, several common methodological threads were identified across experimental studies. Additionally, available data demonstrated that, although subthalamic nucleus (STN) stimulation has been considered to cause more impairment to swallowing function than globus pallidus internus (GPI) stimulation, there are no experimental studies directly comparing swallowing function in STN vs. GPI. Moreover, there has been no comparison of unilateral vs. bilateral DBS surgery and the coincident effects on swallowing function.

6. TREATMENTS AND RESEARCH INTO THERAPEUTICS FOR OD IN PD

Few reports have been published on the effect of therapies for OD in PD [94]. Physicians usually start with antiparkinsonian medication like L-dopa. According to several studies, as noted above, OD responds to dopaminergic treatment only in a small proportion of patients, whereas other studies showed

improved swallowing function after the intake of L-dopa [95-99]. In case of persistent dysphagic symptoms despite pharmacological treatment, alternative approaches such as logopedic or surgical treatment can be considered [27, 100, 101]. However, the literature on the effects of surgical therapy for dysphagia in PD is extremely limited [100, 101]. Several studies to determine the effects of swallowing training in PD have been performed. Several – including bolus modification, cueing (e.g. visual, auditory, tactile), behavioural exercises such as Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) or expiratory muscle strength training (EMST), and video-assisted swallowing therapy (VAST) -- have shown beneficial results [102-106]. A randomized, blinded, sham-controlled trial for the effects of EMST showed promising results, however it was performed in PD patients with mild OD (mean AP score 2.5). Interestingly, the sham group showed deterioration over the 4-week period, which is one of the first studies showing that PD patients can deteriorate that rapidly. The underlying mechanism for the improvement following EMST is considered to be the effects on the hyolaryngeal complex movement using the EMST device (calibrated, one-way, spring-loaded valve to overload the expiratory muscles mechanically) [105].

VAST is an interesting technique for the Parkinson population. In cognitively intact patients with PD and swallowing disturbances VAST was associated with improved swallowing related quality-of-life and less food residues in the pharynx. VAST was investigated in a randomized controlled trial and this technique is similar to asynchronous FEES biofeedback or visual cueing [106].

Thermal-tactile stimulation (TTS) is a sensory technique whereby stimulation is provided to the anterior faucial pillars to speed up the pharyngeal swallow [107]. TTS significantly reduced temporal measures of swallowing in Parkinson patients. However, we need further evidence to validate whether these findings will translate into a clinically beneficial effect for PD.

Furthermore, studies using surface electrical stimulation of the neck in PD did not find a positive therapy effect of this technique [108, 109]. Surface electrical stimulation combined with traditional logopedic dysphagia treatment (exercises, bolus modification etc.) in a randomized controlled trial did improve the swallowing physiology and quality-of-life of these patients although groups differences were not

observed suggesting a therapy effect of traditional logopedic dysphagia treatment without any additional influence of surface electrical stimulation [110].

According to some studies, subjects with advanced PD who underwent deep brain stimulation (DBS) have made significant improvement in swallowing ability (self-assessment of patients) [111-113].

Where is the Void? How to Shape the Future

Here, we summarized the current evidence about current clinical practice within several different levels (neurological, physiological, and neurophysiological) and attempted to cover the important information that a clinician should take into consideration when working with PD patients with OD.

From the various levels of evidence that we covered, it seems that we need to increase the awareness among health care providers on the relevance of OD in PD. There is also missing information about the natural course of OD in PD. Our clinical assessments, as well as our treatment procedures will benefit if we increase and improve our understanding of the natural history of OD in PD.

With the new evidence from histological studies, it is now clear that investigating swallowing disorders in PD can provide further information to the neuroscience community. Major steps have also been made with PD animal models for cranial nerve dysfunction. As a point of fact, the use of animal models to recreate and measure with accurate batteries the speech, vocal, oral and cranial motor impairments and of course swallowing, seems challenging. However, these models may not represent all the neurochemical and pathological features of PD in humans, especially since it targets specific areas in the animal brain (for stereotaxic injections). Nevertheless, it is a very rich source of information especially for the understanding of several parameters and pharmacological treatment modalities. Neurophysiological studies in human coupled with accurate assessment of swallowing are important for the understanding of the factors and the parameters that may play a role in training and neurorehabilitation protocols for swallowing problems in PD.

In the clinical setting, it seems that it would be beneficial if combined strategies are used for the PD patients with OD. These strategies should include: a) evaluating and treating the swallowing dysfunction, b) improving the oral health programs, c) capturing, and

managing nutritional status of the patients. The aforementioned approach seems that it will enable us to reduce morbidity and mortality rates in PD and of course minimize the adverse effects of AP. Clinical trials in the near future will show the extent of the benefits following this approach.

Patients with PD often suffer from several physical and psychological dysfunctions, cognitive impairments, and clinically relevant symptoms of depression, prompting many visits to medical specialists or allied health professionals. In that light, a dysphagia rehabilitation program should take treatments for other Parkinson-related symptoms into consideration.

However, there is not enough evidence for the optimal time of the application of therapeutic approaches (early vs. late), for the stability of the effects of therapeutic approaches (for how long do the benefits last), which is the optimal approach to treat which symptoms etc. We need more information about the effects of medication on symptomatology and this has to be reviewed in a manner that will allow the clinicians to assess and understand the underlying symptoms and manage these properly in the best appropriate way. The potential treatment therapies should be reviewed both for the short-term effects on physiology and the longer-term effects, in other words, the clinical effects. Therefore, it seems that we currently need additional large randomized controlled trials to assess the effectiveness of different treatments for dysphagia in PD.

Lastly, the uncertainty about the underlying mechanisms of the pathophysiology of PD in relation to OD does not permit concrete understanding of the symptomatology. This is, consequently, depicted on the limited efficacy of therapeutic studies. This is also the case about the direct effects of pharmacological manipulation of the disease and the effects of the medical clinical management on swallowing neural mechanisms. We therefore, need to formulate hypotheses based on neurophysiological properties of swallowing neural network. We also need to take into consideration the changes that are taking place in this neurodegenerative model if we wish to allow effective treatments to assist patients throughout the course the disease.

REFERENCES

- [1] Lo R and Tanner C, Epidemiology. In Pahwa R. and Lyons K (eds) Handbook of Parkinson's Disease 5TH Edition, 2013, page 25.

- [2] Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *MovDisord* 2003; 18: 19-31. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10305>
- [3] Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord* 2013; 28: 14-23. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25249>
- [4] Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006; 5: 355-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70411-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70411-2)
- [5] Moretto A, Colosio C. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: epidemiological studies and experimental data. *Toxicology* 2013; 307: 24-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.021>
- [6] Kahle PJ. Alpha-Synucleinopathy models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 87-95. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-007-0302-x>
- [7] Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 597-607. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.24921>
- [8] Galvin JE, Lee VM, Trojanowski JQ. Synucleinopathies: clinical and pathological implications. *Arch Neurol* 2001; 58: 186-90. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.58.2.186>
- [9] Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121-34. <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
- [10] Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 413-26.
- [11] Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003; 110: 517-36. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-002-0808-2>
- [12] Marek K, Innis R, van Dyck C, et al. Beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57: 2089-94. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.11.2089>
- [13] Tissingh G, Booij J, Bergmans P, et al. Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl) tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naïve Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1998; 39: 1143-8.
- [14] Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martín P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 717-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.02.018>
- [15] Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009; 256 (Suppl 3): 293-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-5240-1>
- [16] Wolters EC, Bosboom JLW. Parkinson's disease. In VU University Press (Ed.), *Parkinsonism and Related Disorders* 2007 (pp. 143-158). Amsterdam, the Netherlands: VU University Press.
- [17] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical-diagnosis of idiopathic parkinsons-disease - a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- [18] Jellinger K. New developments in the pathology of Parkinson's disease. In: Streifler MB, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH, eds. *Advances in neurology* Vol 53. Parkinson's disease. Anatomy, pathology, and therapy. NewYork: Raven Press, 1990:1-16.
- [19] Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence and pathology of synucleinopathies and tauopathies related to parkinsonism. *JAMA Neurol* 2013; 70: 859-66. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.114>
- [20] Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.17.5.427>
- [21] Lang AE, Eberly S, Goetz CG, et al. on behalf of the LABS-PD investigators. Movement disorder society unified Parkinson disease rating scale experiences in daily living: Longitudinal changes and correlation with other assessments. *Mov Disord* 2013; 28: 1980-6. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25671>
- [22] Michou E, Hamdy S. Dysphagia in Parkinson's disease: a therapeutic challenge? *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 875-8. <http://dx.doi.org/10.1586/ern.10.60>
- [23] Baijens L, Speyer R, Lima Passos VL, Pilz W, Roodenburg N, Clavé P. Swallowing in Parkinson patients vs. healthy controls: Reliability of measurements in videofluoroscopy. *Gastroenterol Res Pract Epub* 2011; 2011:380682.
- [24] Ciucci MR, Grant LM, Rajamanickam ES, et al. Early identification and treatment of communication and swallowing deficits in Parkinsonsdisease. *Semin Speech Lang* 2013; 34: 185-2. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1358367>
- [25] Kalf JG, de Swart BJM, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Related Disord* 2012; 18: 311-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.11.006>
- [26] Ertekin C, Tarlaci S, Aydogdu I, et al. Electrophysiological evaluation of pharyngeal phase of swallowing in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 942-9. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10240>
- [27] Nagaya M, Teruhiko K, Yamada T, Igata A. Video fluorographic study of swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia* 1998; 13: 95-100. <http://dx.doi.org/10.1007/PL00009562>
- [28] Wintzen AR, Badrising UA, Roos RA, Vielvoye J, Liauw L. Influence of bolus volume on hyoid movements in normal individuals and patients with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 57-9.
- [29] Ali GN, Wallace KL, Schwartz R, Decarle DJ, Zagami AS, Cook IJ. Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 383-92. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8566584>
- [30] Bushmann M, Dörmeyer SM, Leeker L, Perlmutter JS. Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:1309-14. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.39.10.1309>
- [31] 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 Article ID* 818979, 13 pages.
- [32] Sheard JM, Ash S, Silburn PA, Kerr GK. Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutr Rev* 2011; 69: 520-32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00413.x>
- [33] European Society for Swallowing Disorders Position Statements and Meeting Abstracts Uniting Europe Against Dysphagia Barcelona, Spain, October 25-27, 2012 Abstracts (2013). *Dysphagia* 28; 288-330.
- [34] 860th meeting of the Ministers' Deputies (3 A.D.). Resolution ResAP (2003) on food and nutritional care in hospitals. Council of Europe, Committee of Ministers [On-line]. Available: [https://wcd.coe.int/wcd/ViewDoc.jsp?Ref=ResAP\(2003\)3&Language=lanEnglish&Site=CM&BackColorInternet](https://wcd.coe.int/wcd/ViewDoc.jsp?Ref=ResAP(2003)3&Language=lanEnglish&Site=CM&BackColorInternet)

- =C3C3C3&BackColorIntranet=EDB021&BackColorLogged=F5D383
- [35] 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.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12603-009-0214-7>
- [36] Fernandez HH, Lapane KL. Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR241-CR246.
- [37] Almirall J, Cabré M, Clavé P. Complications of oropharyngeal dysphagia: aspiration pneumonia. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2012; 72: 67-76.
<http://dx.doi.org/10.1159/000339989>
- [38] Ortega O, Parra C, Zarcero S, Nart J, Sakwinska O, Clavé P. Oral health in older patients with oropharyngeal dysphagia. *Age Ageing* 2014; 43: 132-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/agt164>
- [39] Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, *et al.* The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1258-64.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>
- [40] Leopold NA, Kagel MC. Prepharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia* 1996; Winter; 11:14-22.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00385794>
- [41] Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, Hofman R, Balluff M. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6: 151-6.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.870060211>
- [42] Bagheri H, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, *et al.* A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 213-5.
- [43] Mu L, Sobotka S, Chen J, *et al.*; Arizona Parkinson's Disease Consortium. Parkinson disease affects peripheral sensory nerves in the pharynx. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013; 72: 614-23.
<http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182965886>
- [44] Byrne KG, Pfeiffer R, Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. A report of clinical experience at a single center. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 11-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/00004836-199407000-00004>
- [45] Sung HY, Kim JS, Lee KS, *et al.* The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2361-8.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.23290>
- [46] Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 559-64.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.014>
- [47] Tohara H, Nakane A, Murata S, *et al.* Inter- and intra-rater reliability in fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing. *J Oral Rehabil* 2010; 37: 884-91.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2842.2010.02116.x>
- [48] Langmore SE, Aviv JE. Endoscopic evaluation and treatment of swallowing disorders. New York: Thieme; 2001.
- [49] Baijens LW, Speyer R, Passos VL, *et al.* Surface electrical stimulation in dysphagic parkinson patients: A randomized clinical trial. *Laryngoscope* 2013; 123: E38-44.
<http://dx.doi.org/10.1002/lary.24119>
- [50] Manor Y, Mootanah R, Freud D, Giladi N, Cohen JT. Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 207-11.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreidis.2012.10.004>
- [51] Wajsbort J. The "off-on" phenomenon during treatment of Parkinson's disease with levodopa. *J Neurol* 1977; 15: 59-66.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00312550>
- [52] Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease & movement disorders, fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Business; 2007
- [53] 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.011>
- [54] Leow LP, Beckert L, Anderson T, Huckabee ML. Changes in chemosensitivity and mechanosensitivity in aging and Parkinson's disease. *Dysphagia* 2012; 27: 106-14.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00455-011-9347-z>
- [55] Clave P, de KM, Arreola V, *et al.* The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1385-94.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03118.x>
- [56] Bird MR, Woodward MC, Gibson EM, Phyland DJ, Fonda D. Asymptomatic swallowing disorders in elderly patients with Parkinsons-disease - a description of findings on clinical examination and video fluoroscopy in 16 patients. *Age Ageing* 1994; 23: 251-4.
<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/23.3.251>
- [57] Michou E, Hamdy S. Cortical input in control of swallowing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 17: 166-71.
<http://dx.doi.org/10.1097/MOO.0b013e32832b255e>
- [58] Martin RE, Sessle BJ. The role of the cerebral cortex in swallowing. *Dysphagia* 1993; 8: 195-202.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF01354538>
- [59] Jean A. Control of the central swallowing program by inputs from the peripheral receptors. A review. *J Auton Nerv Syst* 1984; 10: 225-33.
[http://dx.doi.org/10.1016/0165-1838\(84\)90017-1](http://dx.doi.org/10.1016/0165-1838(84)90017-1)
- [60] Barrett RT, Bao X, Miselis RR, Altschuler SM. Brain stem localization of rodent esophageal premotor neurons revealed by transneuronal passage of pseudorabies virus. *Gastroenterology* 1994; 107: 728-37.
- [61] Doty RW, Richmond WH, Storey AT. Effect of medullary lesions on coordination of deglutition. *Exp Neurol* 1967; 17: 91-106.
[http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886\(67\)90125-2](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886(67)90125-2)
- [62] Nambu A. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 2004; 143: 461-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43043-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43043-4)
- [63] Bekiesinska-Figatowska M, Mierzewska H, Jurkiewicz E. Basal ganglia lesions in children and adults. *Eur J Radiol* 2013; 82: 837-49.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eirad.2012.12.006>
- [64] Rossi B, Siciliano G, Carboncini MC, *et al.* Muscle modifications in Parkinson's disease: myoelectric manifestations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 211-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/0924-980X\(96\)94672-X](http://dx.doi.org/10.1016/0924-980X(96)94672-X)
- [65] Mu L, Sobotka S, Chen J, *et al.* Altered pharyngeal muscles in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71: 520-30.
<http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e318258381b>
- [66] Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32: 284-95.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00727.x>
- [67] Del Tredici K, Braak H. A not entirely benign procedure: progression of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 379-84.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00401-008-0355-5>
- [68] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; 33: 599-614.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x>

- [69] Jellinger KA. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain. *J Neural Transm* 2004; 111: 1219-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-004-0138-7>
- [70] Li W, Hoffman PN, Stirling W, Price DL, Lee MK. Axonal transport of human alpha-synuclein slows with aging but is not affected by familial Parkinson's disease-linked mutations. *J Neurochem* 2004; 88: 401-10. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02166.x>
- [71] Li W, Lesuisse C, Xu Y, Troncoso JC, Price DL, Lee MK. Stabilization of alpha-synuclein protein with aging and familial parkinson's disease-linked A53T mutation. *J Neurosci* 2004; 24: 7400-9. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1370-04.2004>
- [72] Kessler JP, Jean A. Inhibition of the swallowing reflex by local application of serotonergic agents into the nucleus of the solitary tract. *Eur J Pharmacol* 1985; 118: 77-85. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(85\)90665-X](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(85)90665-X)
- [73] Weerasuriya A, Bieger D, Hockman CH. Basal forebrain facilitation of reflex swallowing in the cat. *Brain Res* 1979; 174: 119-33. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90808-4](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(79)90808-4)
- [74] Jellinger K. The pedunculo-pontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 540-3. <http://dx.doi.org/10.1136/innp.51.4.540>
- [75] Glinka Y, Gassen M, Youdim MB. Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *J Neural Transm Suppl* 1997; 50: 55-66. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-6842-4_7
- [76] Fleming SM, Schallert T, Ciucci MR. Cranial and related sensorimotor impairments in rodent models of Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2012; 231: 317-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.034>
- [77] Russell JA, Ciucci MR, Hammer MJ, Connor NP. Video fluorographic assessment of deglutitive behaviors in a rat model of aging and Parkinson disease. *Dysphagia* 2013; 28: 95-104. <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-012-9417-x>
- [78] Connor NP, Russell JA, Wang H, Jackson MA, Mann L, Kluender K. Effect of tongue exercise on protrusive force and muscle fiber area in aging rats. *J Speech Lang Hear Res* 2009; 52: 732-44. [http://dx.doi.org/10.1044/1092-4388\(2008\)08-0105](http://dx.doi.org/10.1044/1092-4388(2008)08-0105)
- [79] Behan M, Moeser AE, Thomas CF, Russell JA, Wang H, Levenson GE, Connor NP. The effect of tongue exercise on serotonergic input to the hypoglossal nucleus in young and old rats. *J Speech Lang Hear Res* 2012; 55: 919-29. [http://dx.doi.org/10.1044/1092-4388\(2011\)11-0091](http://dx.doi.org/10.1044/1092-4388(2011)11-0091)
- [80] Guggenmos DJ, Barbay S, Bethel-Brown C, Nudo RJ, Stanford JA. Effects of tongue force training on orolingual motor cortical representation. *Behav Brain Res* 2009; 201: 229-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2009.02.020>
- [81] Ciucci MR, Russell JA, Schaser AJ, Doll EJ, Vinney LM, Connor NP. Tongue force and timing deficits in a rat model of Parkinson disease. *Behav Brain Res* 2011; 222: 315-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.057>
- [82] Ciucci MR, Schaser AJ, Russell JA. Exercise-induced rescue of tongue function without striatal dopamine sparing in a rat neurotoxin model of Parkinson disease. *Behav Brain Res* 2013; 252: 239-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.06.004>
- [83] Plowman EK, Maling N, Thomas NJ, Fowler SC, Kleim JA. Targeted motor rehabilitation dissociates corticobulbar vs corticospinal dysfunction in an animal model of Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2014; 28: 85-95. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968313498648>
- [84] Nóbrega AC, Pinho P, Deiró M, Argolo N. Levodopa treatment in Parkinson's disease: How does it affect dysphagia management? *Parkinsonism Relat Disord* 2013 Sep 20. pii: S1353-8020(13)00343-X. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreidis.2013.09.013>
- [85] Hunter PC, Cramer J, Austin S, Woodward MC, Hughes J. Response of parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 579-83. <http://dx.doi.org/10.1136/innp.63.5.579>
- [86] Melo A, Monteiro L. Swallowing improvement after levodopa treatment in idiopathic Parkinson's disease: Lack of evidence. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 279-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreidis.2012.11.017>
- [87] Menezes C, Melo A. Does levodopa improve swallowing dysfunction in Parkinson's disease patients? *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 673-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01031.x>
- [88] Menke RA, Jbabdi S, Miller KL, Matthews PM, Zarei M. Connectivity-based segmentation of the substantia nigra in human and its implications in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2010; 52: 1175-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.086>
- [89] Sharman M, Valabregue R, Perlberg V, et al. Parkinson's disease patients show reduced cortical-subcortical sensorimotor connectivity. *Mov Disord* 2013; 28: 447-54. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25255>
- [90] Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, et al. Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e002249. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002249>
- [91] Suntrup S, Teismann I, Bejer J, et al. Evidence for adaptive cortical changes in swallowing in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: 726-38. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt004>
- [92] Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, Okun MS. Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 783-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreidis.2013.05.001>
- [93] Baijens LWJ, Speyer R. Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's disease: systematic review. *Dysphagia* 2009; 24: 91-102. <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-008-9180-1>
- [94] Calne DB, Shaw DG, Spiers AS, Stern GM. Swallowing in Parkinsonism. *Br J Radiol* 1970; 43: 456-7. <http://dx.doi.org/10.1259/0007-1285-43-511-456>
- [95] Fuh JL, Lee RC, Wang SJ, Lin CH, Wang PN, Chiang JH, Liu HC. Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99: 106-12.
- [96] Sutton JP. Dysphagia in Parkinson's disease is responsive to levodopa. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 282-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreidis.2012.11.007>
- [97] Tawadros PB, Cordato D, Cathers I, Burne JA. An electromyographic study of parkinsonian swallowing and its response to levodopa. *Mov Disord* 2012; 27: 1811-5. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25262>
- [98] Lim A, Leow L, Huckabee ML, Frampton C, Anderson T. A pilot study of respiration and swallowing integration in Parkinson's disease: "on" and "off" levodopa. *Dysphagia* 2008; 23: 76-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-007-9100-9>
- [99] Born LJ, Harned RH, Rikkers LF, Pfeiffer RF, Quigley EM. Cricopharyngeal dysfunction in Parkinson's disease: role in dysphagia and response to myotomy. *Mov Disord* 1996; 11: 53-8. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.870110110>
- [100] Logemann JA, Gensler G, Robbins JA, et al. A randomized study of three interventions for aspiration of thin liquids in

- patients with dementia or Parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res* 2008; 51: 173-83.
- [101] Pinnington LL, Muhiddin KA, Ellis RE, Playford ED. Non-invasive assessment of swallowing and respiration in Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: 773-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s004150070091>
- [102] El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA, *et al.* Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 31-6. <http://dx.doi.org/10.1136/innp.72.1.31>
- [103] Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, *et al.* Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST: a randomized trial. *Neurology* 2010; 75: 1912-9. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fef115>
- [104] Manor Y, Mootanah R, Freud D, Giladi N, Cohen JT. Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 207-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.10.004>
- [105] Regan J, Walshe M, Tobin WO. Immediate Effects of Thermal-Tactile Stimulation on Timing of Swallow in Idiopathic Parkinson's Disease. *Dysphagia* 2010; 25: 207-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-009-9244-x>
- [106] Baijens LWJ, Speyer R, Passos VL, Pilz W, Roodenburg N, Clave P. The effect of surface electrical stimulation on swallowing in dysphagic Parkinson patients. *Dysphagia* 2012; 27: 528-37. <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-011-9387-4>
- [107] Heijnen BJ, R Speyer, Baijens LWJ, Bogaardt HCA. Neuromuscular electrical stimulation vs. traditional therapy in patients with Parkinson's disease and oropharyngeal dysphagia: Effects on quality of life. *Dysphagia* 2012; 27: 336-45. <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-011-9371-z>
- [108] Silbergleit AK, LeWitt P, Junn F, *et al.* Comparison of dysphagia before and after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 1763-8. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25259>
- [109] Wolz M, Hauschild J, Fauser M, Klingelhofer L, Reichmann H, Storch A. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 994-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.05.011>
- [110] Ciucci MR, Barkmeier-Kraemer JM, Sherman SJ. Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves deglutition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 15: 676-83. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21891>

Received on 03-12-2013

Accepted on 16-12-2013

Published on 24-01-2014

DOI: <http://dx.doi.org/10.12970/2311-1917.2013.01.02.5>© 2013 Michou *et al.*; Licensee Synergy Publishers.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

ANEXO 4.

A Multimodal Approach for Parkinson Disease Analysis

Marcos Faundez-Zanuy¹, Antonio Satue-Villar¹, Jiri Mekyska²,
Viridiana Arreola^{3,4}, Pilar Sanz³, Carles Paul¹, Luis Guirao³, Mateu Serra^{3,4},
Laia Rofes⁴, Pere Clavé^{3,4}, Enric Sesa-Nogueras¹, and Josep Roure¹

¹ Fundació Tecnocampus, Avda. Ernest Lluch 32, 08302 Mataró, Spain
{faundez, satue, paul, sesa, roure}@tecnocampus.cat

² Brno University of Technology, Brno, Czech Republic

³ Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Spain
{msanz, mserra}@csdm.cat

⁴ Centro de Investigación Biomedica en Red de Enfermedades Hepaticas y Digestivas.
Barcelona, Spain
{laia.rofes, pere.clave}@ciberehd.org

Abstract. Parkinson's disease (PD) is the second most frequent neurodegenerative disease with prevalence among general population reaching 0.1-1 %, and an annual incidence between 1.3-2.0/10000 inhabitants. The mean age at diagnosis of PD is 55 and most patients are between 50 and 80 years old. The most obvious symptoms are movement-related; these include tremor, rigidity, slowness of movement and walking difficulties. Frequently these are the symptoms that lead to the PD diagnoses. Later, thinking and behavioral problems may arise, and other symptoms include cognitive impairment and sensory, sleep and emotional problems. In this paper we will present an ongoing project that will evaluate if voice and handwriting analysis can be reliable predictors/indicators of swallowing and balance impairments in PD. An important advantage of voice and handwritten analysis is its low intrusiveness and easy implementation in clinical practice. Thus, if a significant correlation between these simple analyses and the gold standard video-fluoroscopic analysis will imply simpler and less stressing diagnostic test for the patients as well as the use of cheaper analysis systems.

Keywords: Speech analysis, dysphagia, Parkinson disease, database.

1 Introduction

In this study we will focus on three kinds of signals, but the first step will be focused on speech signals and dysphagia.

It is based on a collaboration between an engineering faculty and a Hospital.

1.1 Voice Analysis

In the PD patient, dysphagia is usually accompanied by other oro-bucal symptoms such as hypokinetic dysarthria. Some studies have reported that the presence of both

symptoms usually correlates and that voice disorders could be anticipatory of swallowing impairment [1]. Other studies concluded that a clear post-swallow voice quality provides reasonable evidence that penetration-aspiration and dysphagia are absent [2]. Voice analysis is a safe, non-invasive, and reliable screening procedure for patients with dysphagia which can detect patients at high risk of clinically significant aspiration [6]. The volume-viscosity swallow test (V-VST) was developed at the Hospital de Mataró to identify clinical signs of impaired efficacy (labial seal, oral and pharyngeal residue, and piecemeal deglutition) and impaired safety of swallow (voice changes, cough and decrease in oxygen saturation $\geq 3\%$) [4]. The V-VST allows quick, safe and accurate screening for oropharyngeal dysphagia (OD) in hospitalized and independently living patients with multiple etiologies. The V-VST presents a sensitivity of 88.2 % and a specificity of 64.7 % to detect clinical signs of impaired safety of swallow (aspiration or penetration). The test takes 5-10 min to complete and is an excellent tool to screen patients for OD. It combines good psychometric properties, a detailed and easy protocol designed to protect safety of patients, and valid end points to evaluate safety and efficacy of swallowing and detect silent aspirations [3]. However, nowadays voice assessment is usually done by subjective parameters and a more exhaustive and objective evaluation is needed to understand its relationship with dysphagia and aspiration, as well as the potential relevance of voice disorders as a prognostic factor and disease severity marker. Hypokinetic dysarthria is a speech disorder usually seen in PD which affects mainly respiration, phonation, articulation and prosody. Festination is the tendency to speed up during repetitive movements. It appears with gait in order for sufferers to avoid falling down and also in handwriting and speech. Oral festination shares the same pathophysiology as gait disorders [7]. Voice analysis allows the assessment of all these parameters and has been used to evaluate the improvement of PD after treatment [8-11,17]. Voice impairments appear in early stages of the disease and may be a marker of OD even when swallow disorders are not clinically evident, which would allow to establish early measures to prevent aspiration and respiratory complications. Oropharyngeal dysphagia is a common condition in PD patients. In a recent meta-analysis, the prevalence of PD patients who perceive difficulty in swallowing was estimated at 35% but when an objective swallowing assessment was performed, the estimated prevalence of OD reached 82% [20]. This underreporting calls for a proactive clinical approach to dysphagia, particularly in light of the serious clinical consequences associated to OD in these patients. Dysphagia can produce two types of severe complications; a) alterations in the efficacy of deglutition that may cause malnutrition or dehydration which may occur in up to 24% of PD patients [21], and b) impaired safety of swallow, which may lead to aspiration pneumonia with high mortality rates (up to 50%) [22-23]. Aspiration pneumonia remains the leading cause of death among PD patients.

1.2 Balance and Falls

Postural instability is one of the cardinal signs in PD. It becomes more prevalent and worsens with disease progression and represents one of the most disabling symptoms

in the advanced stages of PD, as it is associated with falls and loss of independence [12]. Balance impairments represent a major burden with high impact on individual's functional capacity, mobility, quality of life and survival. Overall, more than half of patients with PD experience falls. Falls are a major milestone in the evolution of PD because their severe consequences such as bone fractures or head injuries leading to disability, institutionalization and death [13]. Most falls occur during posture changes and are unrelated to extrinsic factors, but are dependent upon intrinsic deficits of balance control. However, pathophysiology of balance disorders and postural instability in PD is not well understood. Posturography allows an objective assessment of balance parameters and posturographic studies have contributed to significant advances in understanding the pathophysiology of postural instability in PD, but it still remains to be fully clarified, partially due to the difficulty to distinguish between the disease process and the compensatory mechanisms and also due to the lack of standardized techniques to measure balance. Dopaminergic treatments can provide improvements in postural instability in early- to mid-stage of PD but the effects tend to decrease with time consistent with spread of the disease process to non-dopaminergic pathways.

1.3 Handwriting

Handwriting skill degradation appears in early stages of PD so handwriting analysis is also of interest in the assessment of the disease progression. Alterations of central dopaminergic neurotransmissions adversely affect movement execution during handwriting and automatic execution of well-learned movements. Drawing exercises in a digitalized tablet allows the accurate evaluation and quantification of size, velocity, acceleration, stroke duration and other parameters of handwriting [18-19]. Although beneficial effects of dopaminergic treatments in kinematics of handwriting movements have been reported, PD patients do not reach an undisturbed level of performance, suggesting that dopamine medication results in partial restoration of automatic movement execution [14-15]. Some authors have shown altered parameters in PD as well as a recovery to the skill of a healthy person after medication with apomorphine [16]. Handwriting tests are useful for assessing the effect of medication and for determining the dosage of drugs for a specific patient.

2 Dysphagia and Speech Analysis

This multimodal analysis has started on speech signals in the context of dysphagia test. A large number of group of people suffer dysphagia, as summarized in table 1, as well as their effect.

The medical term for any difficulty or discomfort when swallowing is dysphagia. A normal swallow takes place in four stages, and involves 25 different muscles and five different nerves. Difficulties at different stages cause different problems and symptoms. The four stages of swallowing are the following ones:

1. The sight, smell, or taste of food and drink triggers the production of saliva, so that when you put food in your mouth (usually voluntarily) there is extra fluid to make the process of chewing easier.

314 M. Faundez-Zanuy et al.

2. When the food is chewed enough to make a soft bolus, your tongue flips it towards the back of the mouth to the top of the tube, which leads down to your stomach. This part of your throat is called the pharynx. This part of swallowing is also voluntary.
3. Once the bolus of food reaches your pharynx, the swallowing process becomes automatic. Your voice box (the larynx) closes to prevent any food or liquid getting into the upper airways and lungs, making the food bolus ready to pass down your throat (known as the oesophagus).
4. The oesophagus, which is a tube with muscular walls that contract automatically, then propels the food down to the stomach.

Table 1. Groups affected by dysphagia and its symptoms

Group of people	Effects
Elderly people	45 % find some difficulty in swallowing; 65 % of those living in residential or nursing homes: chewing and swallowing muscles are weaker, loss of teeth and saliva production reduced.
Stroke sufferers	40 % nerves, muscles and cognitive/brain function affected
Multiple sclerosis or Parkinson's disease	Nervous system and muscles affected
Alzheimer's disease sufferers and severe depressives	Cognitive/brain function affected
Motor Neuron Disease	Nervous system, nerves and muscles affected
People with cancer of the throat and/or mouth	Nerves and muscles damaged by disease and treatment
People with head and neck injuries	Nerves and muscles damaged

Some signs of dysphagia are:

- 1 Swallow repeatedly.
- 2 Cough and splutter frequently.
- 3 Voice is unusually husky and you often need to clear your throat.
- 4 When you try to eat you dribble. Food and saliva escape from your mouth or even your nose.
- 5 Find it
- 6 eep old food in your mouth, particularly when you have not had a chance easier to eat slowly.
- 7 Quite often kto get rid of it unseen.
- 8 Feel tired and lose weight.

2.1 Gold Standard for Dysphagia Analysis

The current approach for dysphagia analysis has been developed by some of the medical authors of this paper, and can be summarized in figure 1.

Process for dysphagia analysis based on three liquids of different viscosity and three different volumes per liquid. After swallowing each liquid and volume a word is pronounced by the patient and a speech therapist evaluates the voice quality in a subjective way (just listening to the speech signal).

In those cases where a possible dysphagia problem exists, a videofluoroscopic analysis is performed. This diagnose is more invasive as it implies radiation, but it is the procedure to have physical evidence of swallowing problems. Figure 2 shows Videofluoroscopic pictures and oropharyngeal swallow response during the ingestion of a 5 mL nectar bolus in: (a) a healthy individual; (b) an older patient with neurogenic dysphagia and aspiration associated with stroke. An increased total duration of the swallow response may be seen, as well as a delayed closure of the laryngeal vestibule and delayed aperture of the upper sphincter. The white dot indicates the time when contrast penetrates into the laryngeal vestibule, and the red dot indicates passage into the tracheobronchial tree (aspiration). GPJ = glossopalatal junction, VPJ = velopalatal junction, LV= laryngeal vestibule, UES = upper esophageal sphincter.

The main goal of the first step of this study is to evaluate if an automatic tool based on speech analysis can be developed to support medical decision during the test depicted in figure 1.

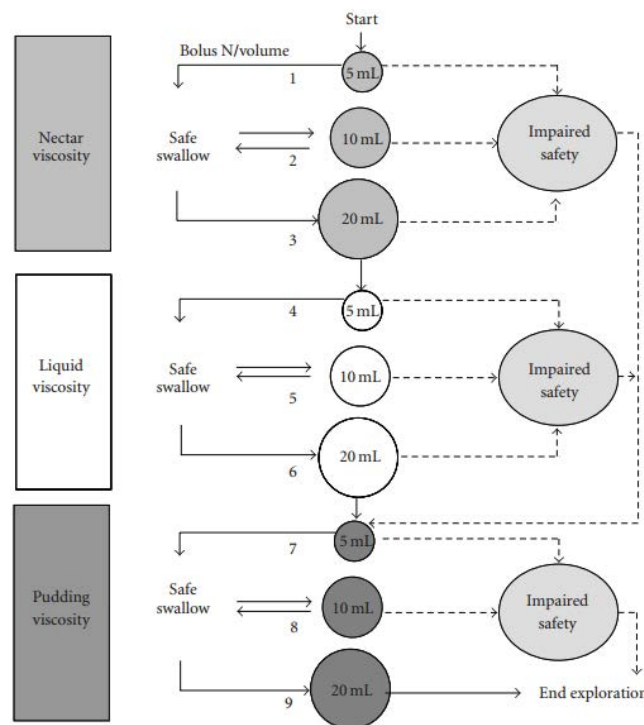


Fig. 1. Process for dysphagia analysis based on three liquids of different viscosity and three different volumes per liquid

316 M. Faundez-Zanuy et al.

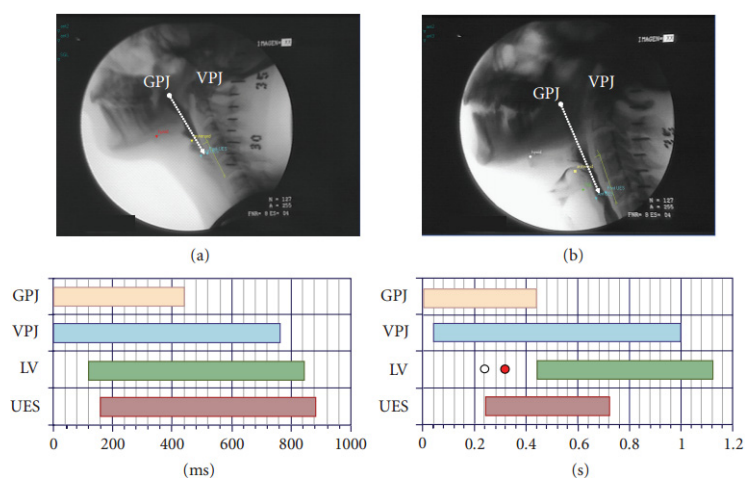


Fig. 2. Videofluorescence images for (a) a healthy individual; (b) an older patient with neurogenic dysphagia and aspiration associated with stroke

3 Database Acquisition and Future Lines

At this moment a speech database is being acquired in the protocol depicted in figure 1, one sample after deglutition of each liquid and volume. Thus, a total of 9 realizations per patient are acquired.

Figure 3 shows the acquisition scenario at Mataro's Hospital. The acquisition setup is based on a capacitor microphone Rode NT2000 (positioned at a distance of approximately 20 cm from the speaker's mouth) and external sampling card (M-AUDIO, FAST TRACK PRO Interface audio 4x4) operating at 48 kHz sampling rate, 16 bit per sample, monophonic recording. Currently we are acquiring 3 patients per week.

The signal processing approach, after database collection will be based on:

- Voiced/unvoiced classification and then to check the harmonic to noise ratio (HNR) on the vowels, jitter, shimmer, etc.
- To align the sample before and after eating using Dynamic Time Warping. The higher the distance between both realizations, the higher the probability to have deglutition problems.
- Some complexity measures

3.1 Gold Standard

Videofluoroscopy (VFS) is the gold standard to study the oral and pharyngeal mechanisms of dysphagia. VFS is a dynamic exploration that evaluates the safety and efficacy of deglutition, characterizes the alterations of deglutition in terms of videofluoroscopic signs, and helps to select and assess specific therapeutic strategies. Since the hypopharynx is full of contrast when the patient inhales after swallowing. Thereafter, VFS can determine whether aspiration is associated with impaired glossopalatal seal (predeglutitive aspiration), a delay in triggering the pharyngeal

swallow or impaired deglutitive airway protection (laryngeal elevation, epiglottic descent, and closure of vocal folds during swallow response), or an ineffective pharyngeal clearance (post swallowing aspiration) [5].



Fig. 3. Acquisition scenario at Mataro's Hospital

Acknowledgement. This work has been supported by FEDER and Ministerio de ciencia e Innovación, TEC2012-38630-C04-03. The described research was performed in laboratories supported by the SIX project; the registration number CZ.1.05/2.1.00/03.0072, the operational program Research and Development for Innovation.

References

1. Perez-Lloreta, S., Negre-Pages, L., Ojero-Senarda, A., et al.: Oro-buccal symptoms (dysphagia, dysarthria, and sialorrhea) in patients with Parkinson's disease: preliminary analysis from the French COPARK cohort. *European Journal of Neurology* 19, 28–37 (2012)
2. Waito, A., Bailey, G.L., Molfenter, S.M., et al.: [Voice-quality abnormalities as a sign of dysphagia: validation against acoustic and videofluoroscopic data. *Dysphagia* 26\(2\), 125–134 \(2011\)](#)
3. Rofes, L., Arreola, V., Clavé, P.: [The volume-viscosity swallow test for clinical screening of dysphagia and aspiration. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 72, 33–42 \(1998\), doi:10.1159/000339979; Epub September 24, 2012, PubMed PMID: 23051998](#)
4. 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.* 27\(6\), 806–815 \(2008\), doi:10.1016/j.clnu.2008.06.011; Epub September 11, 2008, PubMed PMID: 18789561](#)
5. Rofes, L., Arreola, V., Almirall, J., Cabré, M., Campins, L., García-Peris, P., Speyer, R., Clavé, P.: [Diagnosis and management of oropharyngeal Dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. *Gastroenterol Res. Pract.* 2011, 818979 \(2011\), doi:10.1155/2011/818979; Epub August 3, 2010, PubMed PMID: 20811545; PubMed Central PMCID: PMC2929516](#)

6. [Ryu, J.S., Park, S.R., Choi, K.: Prediction of laryngeal aspiration using voice analysis. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 83\(10\), 753–757 \(2004\)](#)
7. [Moreau, C., Ozsancak, C., Blatt, J.-L., Derambure, P., Destee, A., Defebvre, L.: Oral Festination in Parkinson's Disease: Biomechanical Analysis and Correlation with Festination and Freezing of Gait. *Movement Disorders* 22\(10\), 1503–1506 \(2007\)](#)
8. [Nagulic, M., Davidovic, J., Nagulic, I.: Parkinsonian voice acoustic analysis in real-time after stereotactic thalamotomy. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 83\(2-3\), 115–121 \(2005\)](#)
9. [Gobermana, A.M., Coelho, C.: Acoustic analysis of Parkinsonian speech I: Speech characteristics and L-Dopa therapy. *NeuroRehabilitation* 17, 237–246 \(2002\)](#)
10. [Gobermana, A.M., Coelho, C.: Acoustic analysis of Parkinsonian speech II: L-Dopa related fluctuations and methodological issues. *NeuroRehabilitation* 17, 247–254 \(2002\)](#)
11. [Stewart, C., Winfield, L., Junt, A., Bressman, S.B., Fahn, S., Blitzer, A., Brin, M.F.: Speech dysfunction in early Parkinson's disease. *Movement Disorders* 10\(5\), 562–565 \(1995\)](#)
12. [Kim, S.D., Allen, N.E., Canning, C.G., et al.: Postural instability in patients with Parkinson's disease. *Epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs* 27, 97–112 \(2013\)](#)
13. [Grabli, D.: Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's Disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83 \(2012\), doi:10.1136/jnmp-2012-302263](#)
14. [Tucha, O., Mecklinger, L., Thome, J., Reiter, A., Alders, G.L., Sartor, H., Naumann, M., Lange, K.W.: Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled handwriting movements in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 113, 609–623 \(2006\)](#)
15. [Tucha, O., Mecklinger, L., Walitza, S., Lange, K.W.: The effect of caffeine on handwriting movements in skilled writers. *Human Movement Science* 25\(4-5\), 523–535 \(2006\)](#)
16. [Eichhorn, T.E., Gasser, T., Mai, N., Marquardt, C., Arnold, G., Schwarz, J., Oertel, W.H.: Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: A rapid method to detect dopaminergic effects. *Movement Disorders* 11\(3\), 289–297 \(1996\)](#)
17. [Eliasova, I., Mekyska, J., Kostalova, M., Marecek, R., Smekal, Z., Rektorova, I.: Acoustic evaluation of short-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor aspects of speech in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 120\(4\), 597–605 \(2013\)](#)
18. [Drotar, P., Mekyska, J., Smekal, Z., Rektorova, I., Masarova, L., Faundez-Zanuy, M.: Prediction potential of different handwriting tasks for diagnosis of Parkinson's. In: *E-Health and Bioengineering Conference \(EHB\)*, pp. 1–4 \(2013\)](#)
19. [Drotar, P., Mekyska, J., Rektorova, I., Masarova, L., Smekal, Z., Faundez-Zanuy, M.: A new modality for quantitative evaluation of Parkinson's disease: In-air movement. In: *2013 IEEE 13th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering \(BIBE\)*, pp. 1–4 \(2013\)](#)
20. [Kalf, J.G., et al.: Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinson and Related Disorders* 1, 311–315 \(2012\)](#)
21. [Sheard, J.M., et al.: Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutrition Reviews* 69, 520–532 \(2011\)](#)
22. [Fernandez, H.H., Lapane, K.: Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. *Med. Sci. Monit.* 8, CR241–CR246 \(2002\)](#)
23. [Williams-Gray, C.H., Mason, S.L., Evans, J.R., et al.: The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 1258–1264 \(2013\)](#)

ANEXO 5. Informe CEIC y modificación del PROTOCOLO



HOSPITAL DE MATARÓ
CONSORCI SANITARI DEL MARESME

Carretera de Cirera, s/n 08304 Mataró
Tel. 93 741 77 00 Fax 93 741 77 33

INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

PERE CLAVÉ CIVIT, President del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta presentada pel **Dr. M. Serra** per tal que sigui realitzat en el nostre centre el projecte de recerca titulat: **Epidemiology, pathophysiology and treatment implications of non-dopaminergic lifethreatening symptoms in Parkinson's disease: Oropharyngeal dysphagia and balance impairment.**

amb els medicaments: ----

i considera que:

Es compleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i estan justificats els riscos i molèsties previsibles per al subjecte.

La capacitat de l'investigador i els mitjans disponibles són apropiats per a dur a terme l'estudi.

El procediment per a obtenir el Consentiment Informat és adequat.

I que aquest Comitè accepta que aquest projecte de recerca sigui realitzat a l'Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme pel **Dr. M. Serra** com a Investigador Principal.

Ho firmo a Mataró a 28 de maig de 2014

Firmat:

Pere Clavé Civit
President CEIC del CSdM



HOSPITAL DE MATARÓ
CONSORCI SANITARI DEL MARESME

INFORME DEL COMITÈ ÈTICO D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

El Dr. **MATEU SERRA PRAT**, Secretari del Comitè Ètic d'Investigació Clínica del Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat les esmenes rellevants introduïdes en la nova versió (versió 3) del protocol de novembre 2015, corresponents al projecte d'investigació:

Assaig: ***“Epidemiologia, fisiopatologia, diagnòstic i tractament de les implicacions de la disfàgia orofaríngia en la malaltia de Parkinson i la seva correlació amb alteracions de la veu i l'escriptura”***

Aquest projecte (codi CEIC 17/14) ha sofert un canvi en el títol i un canvi d'investigador principal i es durà a terme a l' Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, per la **Dra. P. Sanz**.

El Comitè ha resolt: **Aprovar les modificacions.**

En Mataró a 25 de novembre de 2015

Firmat:

Dr. Mateu Serra Prat
Secretari del CEIC del CSdM

ANEXO 6. Hoja de información al paciente

VERSIÓN EN CATALÁN

Epidemiologia, fisiopatologia, diagnòstic i tractament de les implicacions de la disfàgia orofaríngia en la malaltia de Parkinson i la seva correlació amb alteracions de la veu i l'escriptura

Full d'informació al pacient

Les alteracions de la deglució son complicacions greus en la malaltia de Parkinson (MP) ja que poden causar pneumònies, empitjoren l'evolució i qualitat de vida dels pacients. Malgrat l'elevat impacte d'aquests símptomes sobre la qualitat de vida, el risc de complicacions i, fins i tot, de mort, la seva freqüència, la seva evolució al llarg de la malaltia i les seves causes son poc conegudes. Els canvis en aquests símptomes al llarg de les diverses fases de la malaltia i el seu impacte sobre la salut no són prou ben coneguts. A més, tampoc no es coneix prou bé fins a quin punt aquests símptomes responen al tractament amb L-dopa, ni si aquest efecte es pot veure modificat per les diverses fases de la malaltia. Un bon diagnòstic, una bona avaluació del risc i una bona caracterització d'aquests malalts, així com un bon coneixement de l'efectivitat del tractament amb L-dopa sobre aquests símptomes facilitaria el disseny d'estratègies terapèutiques i preventives més específiques i efectives per tal de reduir les complicacions respiratòries (com la pneumònia) i millorar la capacitat funcional i la qualitat de vida dels malalts de Parkinson.

Els objectius principals d'aquest estudi són: a) caracteritzar, descriure i comparar els signes i símptomes de les alteracions de la deglució en les diverses etapes clíniques de la malaltia de la MP, b) avaluar la resposta del les alteracions de la deglució al tractament amb L-dopa i avaluar si aquesta resposta varia en funció de l'estadiatge de la MP, i c) avaluar si l'anàlisi de la veu i de l'escriptura poden actuar com a indicadors precoços i fiables d'alteracions de la deglució a la MP.

Vostè compleix els criteris per a formar part d'aquest estudi, per això li demanem la seva participació. Abans de decidir participar-hi, és important que llegeixi aquest full, entengui bé tots els procediments que se li faran i faci totes les preguntes que vulgui. La seva participació és del tot voluntària i no afectarà per res l'atenció mèdica habitual.

La participació a l'estudi implica dues visites a l'hospital:

- La primera visita tindrà aproximadament una durada de tres quarts d'hora i se li recolliran una serie de dades clíniques, se li farà una exploració física per mesurar pes, talla, força i massa muscular i se li administraran uns qüestionaris per valorar la capacitat funcional, l'estat nutricional, capacitat cognoscitiva i diversos símptomes de la MP.
- La segona visita es realitzarà al cap d'una setmana i tindrà aproximadament una durada de 3 hores. Aquesta visita començarà cap a les 8,30 del matí. Vostè haurà de venir en dejú i sense haver pres la medicació per la MP des de les 12 del vespre del dia anterior. Després de fer unes proves durant aproximadament 40 minuts prendrà la medicació habitual. S'esperarà una hora que la medicació faci efecte

i se li repetiran les mateixes proves per poder valorar com han variat amb la medicació. Les proves que se li faran són:

- Exploració clínica de la deglució en la que se li demanarà que pregui diversos glops d'aigua de consistència líquida o gelatinosa.
- Videofluoroscòpia en la que també se li demanarà que pregui un glop d'un líquid amb contrast per valorar la fisiologia de la deglució.
- Anàlisi de la veu: just abans i després d'una de les deglucions se li demanarà que digui una frase que es gravarà per després poder analitzar la veu i els possibles canvis que pugui haver tingut.
- Anàlisi de l'escriptura: se li demanarà que escrigui una frase molt curta a una tauleta electrònica per poder analitzar diversos paràmetres de l'escriptura.

Cap de les proves o procediments de l'estudi es considera cruenta. Possibles inconvenients de les proves de deglució són que vostè es pugui ennuegar. Això serà valorat a cada glop per professionals experts i si es dóna el cas es pararà la prova. La videofluoroscòpia comporta una radiació del mateix ordre al d'una radiografia convencional. Durant aquestes proves estarà vigilat i acompanyat per professionals sanitaris. Una avaluació acurada de la seva deglució pot identificar alteracions que puguin haver passat desapercebudes i que poden ser, en certa mesura, tractades. De totes maneres és possible que vostè no obtingui cap benefici directe de la participació a l'estudi, però la seva participació pot contribuir a millorar el coneixement de les causes de la disfàgia en la MP i, per tant, pot contribuir a dissenyar noves estratègies per al seu tractament o la seva prevenció.

El responsable d'aquest estudi és el Dra. Pilar Sanz. Per a qualsevol dubte us podeu posar en contacte amb ella al telèfon 93 741 77 00 ext 2727 o al correu electrònic msanz@cscdm.cat.

Les dades obtingudes en aquest estudi seran registrades en una base de dades electrònica en la que no es podrà identificar la persona de qui procedeixen i que serà utilitzada exclusivament per a les finalitats científiques que consten en les objectius d'aquest estudi.

Aquest projecte ha estat aprovat pel comitè d'ètica d'investigació clínica del Consorci Sanitari del Maresme.

Moltes gràcies per la seva col·laboració.

VERSIÓN EN CASTELLANO

Epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las implicaciones de la disfagia orofaríngea en la enfermedad de Parkinson y su correlación con alteraciones de la voz y la escritura

Hoja de información al paciente

Las alteraciones de la deglución son complicaciones graves en la enfermedad de Parkinson (EP) ya que pueden causar neumonías, empeoran la evolución y calidad de vida de los pacientes. A pesar del elevado impacto de estos síntomas sobre la calidad de vida, el riesgo de complicaciones e, incluso, de muerte, su frecuencia, su evolución a lo largo de la enfermedad y sus causas son poco conocidas. Los cambios en estos síntomas a lo largo de las diversas fases de la enfermedad y su impacto sobre la salud no son suficientemente bien conocidos. Además, tampoco se conoce bien hasta qué punto estos síntomas responden al tratamiento con L-dopa, ni si este efecto puede verse modificado por las diversas fases de la enfermedad. Un buen diagnóstico, una buena evaluación del riesgo y una buena caracterización de estos enfermos, así como un buen conocimiento de la efectividad del tratamiento con L-dopa sobre estos síntomas facilitaría el diseño de estrategias terapéuticas y preventivas más específicas y efectivas para reducir las complicaciones respiratorias (como la neumonía) y mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los enfermos de Parkinson.

Los objetivos principales de este estudio son: a) caracterizar, describir y comparar los signos y síntomas de las alteraciones de la deglución en las diversas etapas clínicas de la enfermedad de la EP, b) evaluar la respuesta de las alteraciones de la deglución en el tratamiento con L-dopa y evaluar si esta respuesta varía en función del estadiaje de la MP, y c) evaluar si el análisis de la voz y de la escritura pueden actuar como indicadores precoces y fiables de alteraciones de la deglución en la EP.

Usted cumple los criterios para formar parte de este estudio, por eso le pedimos su participación. Antes de decidir participar, es importante que lea esta hoja, entienda bien todos los procedimientos que se le harán y haga todas las preguntas que quiera. Su participación es del todo voluntaria y no afectará para nada la atención médica habitual.

La participación en el estudio implica dos visitas al hospital:

- La primera visita tendrá aproximadamente una duración de tres cuartos de hora y se le recogerán una serie de datos clínicos, se le hará una exploración física para medir peso, talla, fuerza y masa muscular y se le administrarán unos cuestionarios para valorar la capacidad funcional, el estado nutricional, capacidad cognoscitiva y diversos síntomas de la EP.
- La segunda visita se realizará al día siguiente o al cabo de una semana y tendrá aproximadamente una duración de 3 horas. Esta visita comenzará a las 8 de la mañana. Usted deberá venir en ayunas y sin

haber tomado la medicación para la EP desde las 12 de la noche del día anterior. Después de hacer unas pruebas durante aproximadamente 40 minutos tomará en la medicación habitual. Se esperará una hora que la medicación haga efecto y se le repetirán las mismas pruebas para poder valorar cómo han variado con la medicación. Las pruebas que se le harán son:

- Exploración clínica de la deglución en la que se le pedirá que tome varios sorbos de agua de consistencia líquida o gelatinosa.
- Videofluoroscopia en la que también se le pedirá que tome un sorbo de un líquido con contraste para valorar la fisiología de la deglución.
- Análisis de la voz: justo antes y después de una de las degluciones se le pedirá que diga una frase que se grabará para luego poder analizar la voz y los posibles cambios que pueda haber tenido.
- Análisis de la escritura: se le pedirá que escriba una frase muy corta en una tableta electrónica para poder analizar diversos parámetros de la escritura.

Ninguna de las pruebas o procedimientos del estudio se considera cruenta. Posibles inconvenientes de las pruebas de deglución son que usted pueda atragantarse. Esto será valorado cada trago por profesionales expertos y si se da el caso se parará la prueba. La videofluoroscopia conlleva una radiación del mismo orden al de una radiografía convencional. Durante estas pruebas estará vigilado y acompañado por profesionales sanitarios. Una evaluación cuidadosa de su deglución puede identificar alteraciones que puedan haber pasar desapercibidas y que pueden ser, en cierta medida, tratadas. De todas formas es posible que usted no obtenga ningún beneficio directo de la participación en el estudio, pero su participación puede contribuir a mejorar el conocimiento de las causas de la disfagia en la EP y, por tanto, puede contribuir a diseñar nuevas estrategias para su tratamiento o su prevención.

El responsable de este estudio es el Dra. Pilar Sanz. Para cualquier duda puede ponerse en contacto con él en el teléfono 93 741 77 00 ext 2727 o al correo electrónico msanz@cscdm.cat.

Los datos obtenidos en este estudio serán registrados en una base de datos electrónica en la que no se podrá identificar a la persona de quien procedan y que será utilizada exclusivamente para las finalidades científicas que constan en las objetivos de este estudio.

Este proyecto ha sido aprobado por el comité de ética de investigación clínica del Consorcio Sanitario del Maresme.

Muchas gracias por su colaboración.

ANEXO 7. Consentimiento informado

VERSIÓN EN CATALÁN

Epidemiologia, fisiopatologia, diagnòstic i tractament de les implicacions de la disfàgia orofaríngea en la malaltia de Parkinson i la seva correlació amb alteracions de la veu i l'escriptura

Consentiment Informat del pacient

Jo, (nom i cognoms) _____

declaro que,

- He estat informat oralment de l'estudi
- He pogut fer preguntes sobre l'estudi
- He rebut suficient informació sobre l'estudi
- He estat informat per (nom de l'investigador) _____

Comprenc que la meva participació és voluntària.

Comprenc que puc retirar-me de l'estudi:

- quan vulgui
- sense donar explicacions
- sense que això repercuteixi en les meves cures mèdiques

Declaro haver estat informat de que les meves dades seran tractades de conformitat amb el que estableix la L.I.O. 15/1999, de 13 desembre i de Protecció de Dades de Caràcter Personal (article 3, punt 6 del Reial Decret 223/2004).

I consento que les dades clíniques referents a la meva malaltia siguin emmagatzemades en un fitxer automatitzat, que podrà ser manejat exclusivament per a fins científics.

Dono lliurement la meva conformitat per participar en l'estudi.

(Data) _____ (signatura del participant) _____

(Data) _____ (signatura de l'investigador) _____

VERSIÓN EN CASTELLANO

**Epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las implicaciones de la
disfagia orofaríngea en la enfermedad de Parkinson y su correlación
con alteraciones de la voz y la escritura**

Consentimiento Informado del paciente

Yo, *(nombre y apellidos)* _____

declaro que,

- He sido informado oralmente del estudio
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He sido informado por *(nombre del investigador)* _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera
- sin dar explicaciones
- sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Declaro haber sido informado de que mis datos serán tratados de conformidad con lo establecido en la L.I.O. 15/1999, de 13 de diciembre y de Protección de Datos de Carácter Personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223 /2004).

Y consiento que los datos clínicos referentes a mi enfermedad sean almacenados en un fichero automatizado, que podrá ser manejado exclusivamente para fines científicos.

Doy libremente mi conformidad para participar en el estudio.

(Fecha) _____ (firma del participante) _____

(Fecha) _____ (firma del investigador) _____

ANEXO 8. Cuaderno de recogida de datos visita 1

Epidemiologia, fisiopatologia, diagnòstic i tractament de les implicacions de la disfàgia orofaríngea en la malaltia de Parkinson i la seva correlació amb alteracions de la veu i l'escriptura

QUADERN DE RECOLLIDA DE DADES

NID:

Recordatori dels criteris de selecció:

Criteris d'inclusió

- Individus d'ambdós sexes i totes les edats amb un diagnòstic confirmat de MP
- Individus que donen consentiment informat per escrit per participar en l'estudi

Criteris d'exclusió

- Malalts terminals o pacients amb una esperança de vida inferior a tres mesos
- Demència severa (GDS > 5)
- Deteriorament de la marxa a causa de malaltia osteo-articular
- Accident cerebrovascular previ, dany cerebral o altres malalties neurodegeneratives
- Malaltia psiquiàtrica (que no sigui la depressió) diagnòstica abans MP
- Pacients que han rebut tractaments quirúrgics per l'MP (palidotomia, etc.)

VISITA 1 o de reclutament

Data: ____ / ____ / ____

Dades sociodemogràfiquesData de naixement: ____ / ____ / ____ Sexe: home dona

Suport familiar:

- viu sol
- viu amb la parella
- viu amb la parella i els fills
- viu amb els fills
- viu amb cuidador (>4h/dia)
- viu en residència

Nivell d'estudis:

- sense estudis
- primaris (EGB/similar)
- secundaris (batxillerat, formació professional)
- universitaris

Comorbiditats (diagnòstics previs)

	Sí	No
Artrosi o reumatisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiopatia isquèmica i/o insuficiència cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vasculopatia perifèrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Accident vascular cerebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia de Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Demència	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depressió	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Càncer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronquitis crònica/MPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Úlcera gastroduodenal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia per reflux gastroesofàfic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia crònica del fetge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiència renal crònica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind. prostàtica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dispèpsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiperuricèmia/gota	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dislipèmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Especificar altres malalties rellevants: _____		

Hàbits tòxics

Respecte de l'hàbit de fumar, quina resposta descriu millor el seu comportament?

- No he fumat mai
- Ara no fumo, però havia fumat amb anterioritat (fa més de 6 mesos)
- Fumo ocasionalment
- Fumo regularment: —> $\Phi,8,8,\Gamma$ N° Cigarretes/dia

Actualment, pren algun tipus de beguda alcohòlica?

- En cap ocasió
- Ocasionalment
- De forma regular —> $\Phi,8,\Gamma$ N° gr alcohol pur/dia

Medicació crònica o habitual:

N° de medicaments que pren actualment: $\Phi,8,\Gamma$

Pren algun dels següents medicaments de forma habitual?

	Sí	No		Sí	No
Corticoides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antidepressius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AINES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Metoclopramida (Primperan)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benzodiacepines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vitamina B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Historial de la MP

Sí No

Antecedents familiars de MP Data del diagnòstic: ____ / ____ / ____

Edat d'inici del tractament farmacològic: $\Phi,8,\Gamma$ anys

Síntomes de la MP:

Síntoma predominant inicial de la MP:

- Tremolor
- Bradicinesia
- Rigidesa
- Alteració equilibri

Classificació Hoehn i Yahr: —> stage: $\Phi,,\Gamma$

The Hoehn and Yahr scale is a system commonly used for describing, in broad terms, how Parkinson's symptoms progress and the relative level of disability. It was originally published in 1967 in the journal Neurology by Melvin Yahr and Margaret Hoehn, and included stages one to five. Since then, stage 0 has been added and stages 1.5 and 2.5 have been proposed and are widely used.

- Stage 0 no signs of disease
- Stage 1 symptoms on one side only (unilateral)
- Stage 1.5 symptoms unilateral and also involving the neck and spine
- Stage 2 symptoms on both sides (bilateral) but no impairment of balance
- Stage 2.5 mild bilateral symptoms with recovery when the 'pull' test is given (the doctor stands behind the person and asks them to maintain their balance when pulled backwards)
- Stage 3 balance impairment. Mild to moderate disease. Physically independent
- Stage 4 severe disability, but still able to walk or stand unassisted
- Stage 5 needing a wheelchair or bedridden unless assisted

Schwab and England Activities of Daily Living (ADL): $\Phi, 8, 8, \Gamma$

The Schwab and England ADL scale is a means of assessing a person's ability to perform daily activities in terms of speed and independence through a percentage figure. The rating can be determined by the professional or by the person being tested according to the following criteria, with 100% indicating total independence, falling to 0%, which indicates a state of complete dependence:

- 100% completely independent. Able to do all activities without slowness, difficulty, or impairment
- 90% completely independent. Able to do all activities with some slowness, difficulty, or impairment. May take twice as long to complete
- 80% independent in most activities. Takes twice as long. Consciousness of difficulty and slowing
- 70% not completely independent. More difficulty with activities. Three to four times as long for some. May take large part of day for chores
- 60% some dependency. Can do most activities, but very slowly and with much effort, but some chores are impossible
- 50% more dependent. Help required with half of chores. Difficulty with everything
- 40% very dependent. Can assist with all chores but few alone
- 30% with effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed
- 20% cannot do anything alone. Can give some slight help with some chores. Severe invalid
- 10% totally dependant, helpless
- 0% vegetative functions such as swallowing, Bladder and Bowel function are not functioning. Bedridden.

	Sí	No
Ha patit alguna pneumònia en els últims dos anys?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha patit alguna caiguda accidental a terra en els últims tres mesos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El pacient presenta "festinating gait" en on?		
No <input type="checkbox"/> Lleu <input type="checkbox"/> Evident		

TRACTAMENT DE LA MP

Data de inici del tractament farmacològic: ____ / ____ / ____

Tractament actual:	Sí	No	data inici	dosi
L-Dopa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	
Pramipexole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	
Ropinirole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	
Rotigotina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	
Rasagilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	
Amantadine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	
Apomorfina:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	
Pen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	
Bomba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	
Duodopa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	
IACEs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	

Altres tractaments no farmacològics: _____

Nombre del paciente o ID	ID del Centro	(dd-mm-aaaa) Fecha de la evaluación	Iniciales del evaluador
--------------------------	---------------	----------------------------------------	-------------------------

MDS-UPDRS Hoja de Recogida de Puntuaciones

1.A	Fuente de información	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.3b	Rigidez – MSD	
			3.3c	Rigidez – MSI	
Parte I			3.3d	Rigidez – MID	
1.1	Deterioro cognitivo		3.3e	Rigidez – MII	
1.2	Alucinaciones y psicosis		3.4a	Golpeteo de dedos (<i>tapping</i>)– Mano dcha.	
1.3	Estado de ánimo depresivo		3.4b	Golpeteo de dedos (<i>tapping</i>)– Mano izda.	
1.4	Estado de ánimo ansioso		3.5a	Movimientos de las manos – Mano dcha.	
1.5	Apatía		3.5b	Movimientos de las manos – Mano izda.	
1.6	Manifestaciones del SDD		3.6a	Pronación-supinación – Mano dcha.	
1.6a	¿Quién está cumplimentando el cuestionario?	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.6b	Pronación-supinación – Mano izda.	
			3.7a	Golpeteo con los dedos de los pies – Pie derecho	
1.7	Problemas de sueño		3.7b	Golpeteo con los dedos de los pies – Pie izquierdo	
1.8	Somnolencia diurna		3.8a	Agilidad con las piernas – Pierna derecha	
1.9	Dolor y otras sensaciones		3.8b	Agilidad con las piernas – Pierna izquierda	
1.10	Problemas urinarios		3.9	Levantarse de la silla	
1.11	Problemas de estreñimiento		3.10	Marcha	
1.12	Mareo al ponerse de pie		3.11	Congelación de la marcha	
1.13	Fatiga		3.12	Estabilidad postural	
Parte II			3.13	Postura	
2.1	Hablar		3.14	Espontaneidad global de movimientos	
2.2	Salivación y babeo		3.15a	Temblo postural – Mano derecha	
2.3	Masticación y deglución		3.15b	Temblo postural – Mano izquierda	
2.4	Comer/manejar cubiertos		3.16a	Temblo de acción – Mano derecha	
2.5	Vestirse		3.16b	Temblo de acción – Mano izquierda	
2.6	Higiene		3.17a	Amplitud del temblor de reposo – MSD	
2.7	Escritura		3.17b	Amplitud del temblor de reposo – MSI	
2.8	Hobbies y otras actividades		3.17c	Amplitud del temblor de reposo – MID	
2.9	Darse la vuelta en cama		3.17d	Amplitud del temblor de reposo – MII	
2.10	Temblo		3.17e	Amplitud del temblor de reposo – Labio/mandíbula	
2.11	Levantarse de la cama		3.18	Persistencia del temblor de reposo	
2.12	Marcha y equilibrio			¿Discinesias presentes?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
2.13	Congelación al caminar			¿Estos movimientos interfirieron con la exploración?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
3a	¿El paciente toma medicación?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí		Estadios de Hoehn y Yahr	
3b	Estado clínico del paciente	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	Parte IV		
3c	¿El paciente toma levodopa?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	4.1	Tiempo con discinesias	
3.c1	Tiempo desde la última dosis:		4.2	Impacto funcional de las discinesias	
Parte III			4.3	Tiempo en OFF	
3.1	Lenguaje		4.4	Impacto funcional de las fluctuaciones	
3.2	Expresión facial		4.5	Complejidad de las fluctuaciones motoras	
3.3a	Rigidez - Cuello		4.6	Distonías dolorosas en estado OFF	

Exploració física

Pes:	Φ,8,8,Γ Kg
Talla:	Φ,8,8,Γ cm
TA:	Φ,8,8,Γ/ Φ,8,8,Γ mm Hg
Força de la mà dominant:	Φ,8,Γ Kg
Test "up and go":	Φ,8,Γ seg.
Velocitat de marxa:	Φ,8,Γ seg / 4,5 m

Bioimpedància

Quantitat d'aigua corporal	Φ,8,8,Γ,Φ,8,Γ Kg	Φ,8,Γ,Φ,Γ%
Aigua extracel·lular	Φ,8,8,Γ,Φ,8,Γ Kg	Φ,8,Γ,Φ,Γ%
Aigua intracel·lular	Φ,8,8,Γ,Φ,8,Γ Kg	Φ,8,Γ,Φ,Γ%
Massa grassa	Φ,8,8,Γ,Φ,8,Γ Kg	Φ,8,Γ,Φ,Γ%
Massa lliure de grassa	Φ,8,8,Γ,Φ,8,Γ Kg	Φ,8,Γ,Φ,Γ%
Massa muscular:	Φ,8,8,Γ,Φ,8,Γ Kg	Φ,8,Γ,Φ,Γ%
Ritme metabòlic basal:	Φ,8,8,Γ Kcal	

Críteris de fragilitat (marcar amb una X a la casella si és positiu):

- Pèrdua de pes:** criteri positiu si hi ha pèrdua de pes no intencionada >4,5kg o >5% durant l'últim any.
- Cansament:** criteri positiu si respon 3 o 4 en alguna de les dues preguntes següents:
- Quantes vegades durant l'última setmana va sentir que qualsevol cosa li costa un esforç?
 1. Rarament o mai (<1 dia)
 2. Alguna vegada (1-2 dies)
 3. Força sovint (3-4 dies)
 4. La majoria del temps (>4 dies)
 - Quantes vegades durant l'última setmana va sentir que "no tirava" o que no podia amb la seva ànima?
 1. Rarament o mai (<1 dia)
 2. Alguna vegada (1-2 dies)
 3. Força sovint (3-4 dies)
 4. La majoria del temps (>4 dies)
- Pobre activitat física:** criteri positiu si no surt de casa o habitualment camina menys de 30 minuts/dia.
- Velocitat de la marxa:** criteri positiu si per caminar 4,6 metres (sense ajuda d'altres persones) es tarda 6 segons o més.
- Força muscular de la mà segons dinamòmetre (en Kg). Criteri positiu si:**
- Homes: força <30 Kg
 - Dones: força <17 Kg

Mini Nutritional Assessment short form (MNA-sf)

I. MESURES ANTROPOMÈTRIQUES

1. Índex de massa corporal (IMC = pes/talla² en Kg/m²)
0 = IMC < 19
1 = IMC 19-20
2 = IMC 21-22
3 = IMC ≥ 23
2. Pèrdua recent de pes (<3 mesos)
0 = Pèrdua de pes > a 3 Kg
1 = No ho sap
2 = Pèrdua de pes entre 1 i 3 Kg
3 = Sense pèrdua de pes

II. AVALUACIÓ GLOBAL

3. Hi ha hagut una malaltia aguda o situació d'estrès psicològic en els últims tres mesos?
0 = sí 2 = no
4. Mobilitat
0 = Del llit a la butaca
1 = Autonomia a l'interior
2 = Surt de casa seva
5. Problemes neuropsicològics
0 = Demència o depressió severa
1 = Demència o depressió moderada
2 = Sense problemes psicològics

III. PARÀMETRES DIETÈTICS

6. Ha perdut la gana?
Ha menjat menys perquè no tenia gana, problemes digestius, dificultat per mastegar o alimentar-se en els últims tres mesos?
0 = Anorèxia severa
1 = Anorèxia moderada
2 = Sense anorèxia

TOTAL (màxim 14 punts):

12-14: Estat nutricional satisfactori

8-11: Possible malnutrició

0-7: Desnutrit

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

Versión Mexicana 7.3. Versión Alternativa

NOMBRE: _____
Nivel de estudios: _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____
Sexo: _____ Fecha: ____/____/____

VISOESPACIAL/EJECUTIVA		<p>Copiar el cilindro</p>					<p>Dibujar un Reloj (Nueve y diez) (3 puntos)</p> <p>[] [] [] Contorno Números Agujas</p>	<p>Puntos</p> <p>___/5</p>																																		
DENOMINACIÓN							<p>___/3</p>																																			
MEMORIA	<p>Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdelas 5 minutos más tarde.</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">TREN</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">HUEVO</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">SOMBRERO</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">SILLA</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">1 er intento</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">2º intento</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL	1 er intento						2º intento						<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">TREN</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">HUEVO</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">SOMBRERO</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">SILLA</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">1 er intento</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">2º intento</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>				TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL	1 er intento						2º intento						<p>Sin puntos</p>
	TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL																																					
1 er intento																																										
2º intento																																										
	TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL																																					
1 er intento																																										
2º intento																																										
ATENCIÓN	<p>Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 5 4 1 8 7 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 1 7 4</p>					<p>___/2</p>																																				
<p>Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.</p>		<p>[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B</p>				<p>___/1</p>																																				
<p>Restar de 7 en 7 empezando desde 80 [] 73 [] 66 [] 59 [] 52 [] 45</p> <p style="font-size: small;">4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos</p>						<p>___/3</p>																																				
LENGUAJE	<p>Repetir: Ella escuchó que el abogado de él fue el primero en demandar después del accidente [] Las niñas que recibieron demasiados dulces tuvieron dolores de estómago []</p>					<p>___/2</p>																																				
<p>Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "M" en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 palabras)</p>						<p>___/1</p>																																				
ABSTRACCIÓN	<p>Similitud entre p. ej. plátano – naranja= fruta [] ojo – oído [] trompeta – piano</p>					<p>___/2</p>																																				
RECUERDO DIFERIDO	<p>Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">TREN</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">HUEVO</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">SOMBRERO</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">SILLA</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">AZUL</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> </tr> </table>		TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL		[]	[]	[]	[]	[]	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">TREN</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">HUEVO</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">SOMBRERO</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">SILLA</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">AZUL</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> </tr> </table>				TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL		[]	[]	[]	[]	[]	<p>Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente</p>	<p>___/5</p>											
	TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL																																					
	[]	[]	[]	[]	[]																																					
	TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL																																					
	[]	[]	[]	[]	[]																																					
ORIENTACIÓN	<p>[] Día del mes (fecha) [] Mes [] Año [] Día de la semana [] Lugar [] Ciudad</p>					<p>___/6</p>																																				

Adaptación: L. Ledesma PhD.

Normal ≥ 26 / 30

TOTAL _____/30
Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org

Administrado por: _____

PDQ-8 (qualitat de vida)



9641743

**COMO CONSECUENCIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON,
¿con qué frecuencia ha tenido durante el último mes los siguientes problemas o
sentimientos?**

*Por favor, marque **una** casilla para cada respuesta*

	Nunca	Ocasional- mente, rara vez	Algunas veces, de vez en cuando	Frecuente- mente, a menudo	Siempre o incapaz de hacerlo
1. ¿Problemas para moverse en lugares públicos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Dificultades para vestirse solo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Sensación de depresión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Sentimiento de vergüenza en público debido a tener la enfermedad de Parkinson?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Problemas en las relaciones con las personas íntimas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Problemas para concentrarse, por ejemplo, cuando lee o ve la televisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Incapacidad para comunicarse adecuadamente con la gente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Calambres musculares o espasmos dolorosos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor, compruebe que ha marcado una casilla para cada pregunta

Muchas gracias por rellenar el cuestionario

Cuaderno de recogida de datos visita 2

Visita 2. Valoració de la disfàgia i anàlisi de la veu i l'escriptura Data: ____ / ____ / ____

Videofluoroscòpia (valoració en "off")

	5N	10N	20N	5L	10L	20L	5P	10P	20P
Saturation Pre swallow									
Saturation Postswallow									
Penetration									
Aspiration									
Rosembeck's Scale									
Oxygen desaturaton ≥3%									
P/A Before/ During or After Swallow									
Labial Seal									
Tongue pumping									
Deglutory Apraxy (delayed initiation of swallow)									
Capacity to control the bolus									
Fractional Swallow									
Oral residue									
Valecular Residue									
Residue in pyriform Sinus									
Cervical osteophytes									
Crycopharyngeal bar (include mm)									
Impaired UES opening									
Zencker's diverticula (include mm)									

1 = Capaç / Pot / Resposta norma/ absència de signes patològics

2 = Incapaç/ No pot/ resposta anormal/ signes patològics

3 = No aplica/ no necessari/ no realitzat

Deglució fraccionada: introduir numero de deglucions.

Marcar si la penetració o aspiració son abans (B)/ durant (D) o després(A) de la deglució

El pacient presenta disfàgia orofaríngea? Si No
 El pacient té alterada la eficàcia de la deglució? Si No
 El pacient té alterada la seguretat de la deglució? Si No
 Viscositat recomanada: Líquid Nèctar Pudín
 Volum recomanat: 5 mL 10 mL 20 mL

Valoració en "off"

MÉTODO EXPLORACIÓN CLÍNICA VOLUMEN - VISCOSIDAD												
SATURACIÓN BASAL _____												
VISCOSIDAD			NÉCTAR			LÍQUIDO			PUDDING			
VOLUMEN			5ml	10ml	20ml	5ml	10ml	20ml	5ml	10ml	20ml	
ALTERACIONES O SIGNOS DE SEGURIDAD												
CAMBIO DE VOZ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DESATURACIÓN DE OXÍGENO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALTERACIONES O SIGNOS DE EFICACIA												
SELLO LABIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RESIDUOS ORALES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEGLUCIÓN FRACCIONADA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RESIDUOS FARINGEOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INGESTA FLUIDOS RECOMENDADA												
VISCOSIDAD			LÍQUIDO			NÉCTAR			PUDDING			
VOLUMEN			BAJO			MEDIO			ALTO			
EVALUACION FINAL: Paciente-----disfagia orofaríngea ----- alteración de la -----y ----- de la deglución. RECOMENDACIONES: La administración de fluidos deberá realizarse a viscosidad----- volumen-----.												

El pacient presenta disfàgia orofaríngea? Si No
 El pacient té alterada la eficàcia de la deglució? Si No
 El pacient té alterada la seguretat de la deglució? Si No
 Alteració de la fase oral Si No
 Alteració de la fase faríngea Si No

Anàlisi de la veu (en "off")

S'ha realitzat? Si No

Anàlisi de l'escriptura (en "off")

S'ha realitzat? Si No

Anàlisi de l'escriptura (en "on")

S'ha realitzat? Si No

Valoració en "on"

MÉTODO EXPLORACIÓN CLÍNICA VOLUMEN - VISCOSIDAD

SATURACIÓN BASAL _____

VISCOSIDAD	NÉCTAR			LÍQUIDO			PUDDING		
VOLUMEN	5ml	10ml	20ml	5ml	10ml	20ml	5ml	10ml	20ml

ALTERACIONES O SIGNOS DE SEGURIDAD

CAMBIO DE VOZ									
DESATURACIÓN DE OXÍGENO									
TOS									

ALTERACIONES O SIGNOS DE EFICACIA

SELLO LABIAL									
RESIDUOS ORALES									
DEGLUCIÓN FRACCIONADA									
RESIDUOS FARINGEOS									

INGESTA FLUIDOS RECOMENDADA

VISCOSIDAD	LÍQUIDO	NÉCTAR	PUDDING
VOLUMEN	BAJO	MEDIO	ALTO

EVALUACION FINAL: Paciente-----disfagia orofaríngea ----- alteración de la -----y ----- de la deglución.
RECOMENDACIONES: La administración de fluidos deberá realizarse a viscosidad----- volumen-----.

El pacient presenta disfàgia orofaríngea? Si No
 El pacient té alterada la eficàcia de la deglució? Si No
 El pacient té alterada la seguretat de la deglució? Si No
 Alteració de la fase oral Si No
 Alteració de la fase faríngea Si No

Anàlisi de la veu (en "on")

S'ha realitzat? Si No

Videofluoroscòpia (valoració en "on")

	5N	10N	20N	5L	10L	20L	5P	10P	20P
Saturation Pre swallow									
Saturation Postswallow									
Penetration									
Aspiration									
Rosembeck's Scale									
Oxygen desaturaton ≥3%									
P/A Before/ During or After Swallow									
Labial Seal									
Tongue pumping									
Deglutory Apraxy (delayed initation of swallow)									
Capacity to control the bolus									
Fractional Swallow									
Oral residue									
Valecular Residue									
Residue in pyriform Sinus									
Cervical osteophytes									
Crycopharyngeal bar (include mm)									
Impaired UES opening									
Zencker's diverticula (include mm)									

1 = Capaç / Pot / Resposta norma/ absència de signes patològics
 2 = Incapaç/ No pot/ resposta anormal/ signes patològics
 3 = No aplica/ no necessari/ no realitzat

Deglució fraccionada: introduir numero de deglucions.
 Marcar si la penetració o aspiració son abans (B)/ durant (D) o després(A) de la deglució

El pacient presenta disfàgia orofaríngea?

Si **No**

El pacient té alterada la eficàcia de la deglució?

Si **No**

El pacient té alterada la seguretat de la deglució?

Si **No**

Viscositat recomanada:

Líquid Nèctar

Pudín

Volum recomanat:

5 mL 10 mL



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Neurological Disorders: Public Health Challenges. Geneva:WHO Press;2007.
2. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. (2013) The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord*; 28: 14-23. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25249>
3. Moretto A, Colosio C. (2013) The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: epidemiological studies and experimental data. *Toxicology*; 307: 24-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.021>
4. Khoo, TK et al. (2013) The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 80, 276–281.
5. Jellinger K. (1991) Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol.*; 14:153–97. [PubMed: 1958262].
6. Hoehn MM, Yahr MD. (1967) *Neurology*; 17:427-442.
7. Goetz, C. G, Tilley, B C, Shaftman, S R, Stebbins, G T, Fahn, S, Martinez Martin, P, Zweig, R M (2008). Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
8. Storch, A., Schneider, C. B., Wolz, M., Stürwald, Y., Nebe, A., Odin, P., ... Ebersbach, G. (2013). Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: Severity and correlation with motor complications. *Neurology*, 80(9), 800–809. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318285c0ed>
9. Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G. M., Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease : refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1150–1157. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70238-8)
10. Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318(1), 121–134. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
11. Dickson D. W. (2012) Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, vol. 2, no. 8, Article ID a009258.
12. Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., ... Artieda, L. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease The classical model of basal ganglia function in PD. *Trends Neurosci*; 23, 8–19.
13. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55, 181–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
14. Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H. and Deuschl, G. (2015), MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*; 30: 1591–1601. doi:10.1002/mds.26424.

15. Becker, G., Seufert, J., Bogdahn, U., Reichmann, H., & Reiners, K. (1995). Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*, 45(1), 182–184. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.1.182>
16. María Nieves Vivó-Orti, José Ignacio Tembl, Isabel Sastre-Bataller, Juan Francisco Vázquez-Costa, Patricia Sahuquillo, Juan Andrés Burguera. Evaluación de la sustancia negra mediante ultrasonografía transcraneal *Rev Neurol* 2013; 56 (5): 268-274.
17. Takatsu, H., Nishida, H., Matsuo, H., Watanabe, S., Nagashima, K., Wada, H., ... Fujiwara, H. (2000). Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med*, 41(1), 71–77. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10647607
18. Yang, Y., Li, X.-Y., Gong, L., Zhu, Y.-L., & Hao, Y.-L. (2014). Tai Chi for improvement of motor function, balance and gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 9(7), e102942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102942>
19. Clavé, P., & Shaker, R. (2015). Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 12(5), 259–70. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.49>
20. Rofes L. (2014) Fisiopatologia, diagnòstic i noves estratègies terapèutiques per a la disfàgia orofaríngea neurògena o associada a l'envelliment. Tesis doctoral. UAB. Barcelona.
21. Rofes L, Cola PC, Clavé P. (2014) The Effects of Sensory Stimulation on Neurogenic Oropharyngeal Dysphagia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*; 3(5): 1066-1072 Available from: URL: <http://www.ghrnet.org/index.php/joghr/article/view/696>
22. Alvarez-Berdugo, D., Rofes, L., Casamitjana, J. F., Padron, A., Quer, M., & Clave, P. (2016). Oropharyngeal and laryngeal sensory innervation in the pathophysiology of swallowing disorders and sensory stimulation treatments. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1380(1), 104–120. <https://doi.org/10.1111/nyas.13150>
23. Kitagawa, J.-I., T. Shingai, Y. Takahashi & Y. Yamada. 2002. Pharyngeal branch of the glossopharyngeal nerve plays a major role in reflex swallowing from the pharynx. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 282: R1342–R1347.
24. Jean, A. (2001). Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiological Reviews*, 81(2), 929–969. <https://doi.org/10.1002/cne.902830207>
25. Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Singh KD, Barlow J, Hughes DG, *et al.* The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease. *Nature Medicine* 1996 Nov;2(11):1217-24.
26. Ickenstein GW. Diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2011.
27. Logemann JA.(2010) Mechanisms of Normal and Abnormal Swallowing. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 5th ed. Amsterdam: Elsevier Inc.
28. Rofes, L., V. Arreola, M. Romea, et al. (2010). Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia in the frail elderly. *Neurogastroenterol. Motil.* 22: 851–858, e230.
29. Hammer, M. J., Murphy, C. A., & Abrams, T. M. (2013). Airway somatosensory deficits and dysphagia in parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(1), 39–44. <https://doi.org/10.3233/JPD-120161>

30. Paydarfar, D. (2011). Protecting the airway during swallowing: what is the role for afferent surveillance? *Head Neck* 33(Suppl. 1): S26–S29. DOI: 10.1002/hed.21907.
31. Rofes, L., Ortega, O., Vilardell, N., Mundet, L., & Clavé, P. (2016). Spatiotemporal characteristics of the pharyngeal event-related potential in healthy subjects and older patients with oropharyngeal dysfunction. *Neurogastroenterology and Motility*, (February), 1–11. <https://doi.org/10.1111/nmo.12916>.
32. Carrión Bolorino S., Roca Fontbona M, Arreola García V, Clavé Civit P (2014) Disfagia. En *Nutrición y Dietética clínica* 3ª edición, Salas-Salvadó J, ed. Elsevier: 489-502.
33. Burgos, R., Sarto, B., Seguro, H., Romagosa, A., Puiggrós, C., Vázquez, C., Cárdenas, G., Barcons, N., Araujo, K., & Pérez-Portabella, C.. (2012). Traducción y validación de la versión en español de la escala EAT-10 (Eating Assessment Tool-10) para el despistaje de la disfagia. *Nutrición Hospitalaria*, 27(6), 2048–2054. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6100>
34. Cordier R, Joosten A, Clavé P, Schindler A, Bülow M, Demir N, Arslan SS Speyer R. Evaluating the Psychometric Properties of the Eating Assessment Tool (EAT-10) Using Rasch Analysis. *Dysphagia* (2017) PubMed PMID: 27873090. doi:10.1007/s00455-016-9754-2.
35. Speyer R. (2013) Oropharyngeal dysphagia screening and assesment. *Otolaryngol Clin North Am*;46(6):989-1008 doi: 10.1016/j.otc.2013.08.004.
36. Kertscher, B., Speyer, R., Palmieri, M., & Plant, C. (2014). Bedside screening to detect oropharyngeal dysphagia in patients with neurological disorders: An updated systematic review. *Dysphagia*, 29(2), 204–212. <https://doi.org/10.1007/s00455-013-9490-9>
37. Clavé, P., Arreola, V., Romea, M., Medina, L., Palomera, E., & Serra-Prat, M. (2008). Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clinical Nutrition*, 27(6), 806–815. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.011>
38. Rofes, L., Arreola, V., Mukherjee, R., & Clavé, P. (2014). Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterology and Motility : The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 26(9), 1256–1265. <https://doi.org/10.1111/nmo.12382>
39. Carrión S, Clavé P. 2015. Estudio del esófago: Videodeglución. Lacima G, Serra J, Mínguez M y Accarino A. *Tratado de trastornos funcionales y motores digestivos*. (pp 17-27). Madrid: Editorial Medica Paramericana 2015.
40. Langmore SE, Aviv JE. (2001) Endoscopic evaluation and treatment of swallowing disorders. New York thieme Medical publishers.
41. Clavé, P., De Kraa, M., Arreola, V., Girvent, M., Farré, R., Palomera, E., & Serra-Prat, M. (2006). The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 24(9), 1385–1394. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03118.x>
42. Gallegos C, Brito-de la Fuente E, Clavé P, Costa A and Assegehegn G. (2017) Nutritional Aspects of Dysphagia Management. In: Fidel Toldrá, editor, *Advances in Food and Nutrition Research*, Vol. 81, Burlington: Academic Press: 271-318.
43. Elia M, Stratton R, Russell C, Green C, Pang F (2005) The cost of disease-related malnutrition in the UK and economic considerations for the use of oral nutritional supplements (ONS) in adults: executive summary. *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*, Redditch.

44. Carrión S, Verin E, Clave P, and Laviano A. (2012) Complications of Oropharyngeal Dysphagia: Malnutrition and Aspiration Pneumonia en O. Ekberg (ed.), *Dysphagia, Medical Radiology. Diagnostic Imaging*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg DOI: 10.1007/174_2011_348, 575 Ó.
45. Jensen, G. L., Mirtallo, J., Compher, C., Dhaliwal, R., Forbes, A., Grijalba, R. F., et al. (2010). Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the international consensus guideline committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010 Mar-Apr;34(2):156-9. doi: 10.1177/0148607110361910.
46. Serra-Prat M, Palomera M, Gomez C, Sar-Shalom D, Saiz A, G. Montoya J, Navajas M, Palomera E, Clavé P. (2012); 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* ; 41 (3): 376-381. doi:10.1093/ageing/afs006.
47. Sheard, J. M., Ash, S., Silburn, P. A., & Kerr, G. K. (2011). Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: A systematic review. *Nutrition Reviews*, 69(9), 520–532. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00413.x>
48. Clave P, Rofes L, Carrion S, et al. (2012) Pathophysiology, relevance and natural history of oropharyngeal dysphagia among older people. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* ;72:57-66.
49. Delmonico, M. J., Harris, T. B., Lee, J. S., Visser, M., Nevitt, M., Kritchevsky, S. B., et al. (2007). Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55, 769–774. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x>
50. Goldberg, L. R., Heiss, C. J., Parsons, S. D., Foley, A., Mefferd, A., Hollinger, D., et al. (2014). Hydration in older adults: The contribution of bioelectrical impedance analysis. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 16, 273–281.
51. Ortega O, Clave P. (2013) Oral Hygiene, Aspiration, and Aspiration Pneumonia: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Curr Phys Med Rehabil Rep*; 1:292–295.
52. Cook IJ, Kahrilas PJ. (1999) AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology*;116(2) 455-78.
53. Cabre M, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clavé P (2010) Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Ageing* 39:39–45.
54. Awano, S., Ansai, T., Takata, Y., Soh, I., Akifusa, S., Hamasaki, T., ... Takehara, T. (2008). Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *Journal of Dental Research*, 87(4), 334–339. <https://doi.org/10.1177/15440591080870041>
55. Langmore, S. E., Terpenning, M. S., Schork, A., Chen, Y., Murray, J. T., Lopatin, D., & Loesche, W. J. (1998). Predictors of aspiration pneumonia: How important is dysphagia? *Dysphagia*, 13(2), 69–81. <https://doi.org/10.1007/PL00009559>
56. Bhattacharyya, N., Kotz, T., & Shapiro, J. (2003). The effect of bolus consistency on dysphagia in unilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 129(6), 632–636. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(03\)00633-8](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(03)00633-8)
57. Speyer R, Baijens L, Heijnen M et al. (2010) Effects of therapy in oropharyngeal dysphagia by speech and language therapists: A systematic review. *Dysphagia*;25(1):40-65.

58. Terre, R. & F. Mearin. (2012). Effectiveness of chin-down posture to prevent tracheal aspiration in dysphagia secondary to acquired brain injury. A videofluoroscopy study. *Neurogastroenterol. Motil.* 24: 414–419.
59. Sjogren P, Nilsson E, Forsell M et al. (2008) 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.*;56(11):2124-30.
60. Cabib, C, Ortega, O, Kumru, H, Palomeras, E, Vilardell, N, Alvarez-Berdugo, D, ... Clavé, P (2016). Neurorehabilitation strategies for poststroke oropharyngeal dysphagia: from compensation to the recovery of swallowing function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1380(1), 121–138. <https://doi.org/10.1111/nyas.13135>
61. Rofes, L., V. Arreola, I. Lopez, Martin A, Sebastian M, Ciurana A, Clave P. (2013). Effect of surface sensory and motor electrical stimulation on chronic poststroke oropharyngeal dysfunction. *Neurogastroenterol. Motil.* 25: 888–e701.
62. National Institute for Health and Care Excellence. (2014). Transcutaneous neuromuscular electrical stimulation for oropharyngeal dysphagia. NICE interventional procedure guidance [IPG490]. London: National Institute for Health and Care Excellence.
63. Jayasekeran, V., S. Singh, P. Tyrrell, et al. (2010). Adjunctive functional pharyngeal electrical stimulation reverses swallowing disability after brain lesions. *Gastroenterology* 138: 1737–1746.
64. Pisegna, J.M., A. Kaneoka, W.G. Pearson Jr., et al. (2016). Effects of non-invasive brain stimulation on post-stroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Neurophysiol.* 127: 956– 968.
65. Terre R, Valles M, Panades A, Mearin F. (2008) Long-lasting effect of a single botulinum toxin injection in the treatment of oropharyngeal dysphagia secondary to upper esophageal sphincter dysfunction: A pilot study. *Scand J Gastroenterol*;43:1296-303.
66. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
67. Cooper RG, Carroll N, Belchetz PE. (1985) Aspiration of oral contents in Parkinson's disease. A case report. *S Afr Med J*;68(5):344–5.
68. Troche, M S, Brandimore A, Foote K, Okun M. (2013) Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: A systematic review *Parkinsonism & Related Disorders*, Volume 19, Issue 9, 783–788.
69. Ciucci MR, Barkmeier-Kraemer JM, Sherman SJ. Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves deglutition in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Apr 15;23:676–83. [PubMed: 18163451].
70. Lengerer S, Kipping J, Rommel N, Weiss D, Breit S, Gasser T, et al. Deep- brain-stimulation does not impair deglutition in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Aug;18:847–53. [PubMed: 22608093].
71. Sundstedt S, Olofsson K, van Doorn J, Linder J, Nordh E, Blomstedt P. Swallowing function in Parkinson's patients following zona incerta deep brain stimulation. *Acta Neurol Scand.* 2012 Nov. 126:350–6. [PubMed: 22384826].

72. Kalf, J. G., de Swart, B. J. M., Bloem, B. R., & Munneke, M. (2012). Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(4), 311–315. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.11.006>
73. Chaudhuri, K. R., Prieto-Jurcynska, C., Naidu, Y., Mitra, T., Frades-Payo, B., Tluk, S., ... Martinez-Martin, P. (2010). The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Movement Disorders*, 25(6), 704–709. <https://doi.org/10.1002/mds.22868>
74. Perez-Lloret, S., Nègre-Pagès, L., Ojero-Senard, A., Damier, P., Destée, A., Tison, F., ... Rascol, O. (2012). Oro-buccal symptoms (dysphagia, dysarthria, and sialorrhea) in patients with Parkinson's disease: Preliminary analysis from the French COPARK cohort. *European Journal of Neurology*, 19(1), 28–37. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03402.x>
75. Oh, E. H., Seo, J. S., & Kang, H. J. (2016). Assessment of oropharyngeal dysphagia in patients with parkinson disease: Use of ultrasonography. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 40(2), 190–196. <https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.2.190>
76. Mu L, Sobotka S, Chen J, Su H, Sanders I, Adler CH, et al. Altered pharyngeal muscles in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:520-30.
77. Umemoto G, Tsuboi Y, Kitashima A, Furuya H, Kikuta T. Impaired food transportation in Parkinson's disease related to lingual bradykinesia. *Dysphagia* 2011;26:250-5.
78. Ali GN, Wallace KL, Schwartz R, Decarle DJ, Zagami AS, Cook IJ. Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's Disease. *Gastroenterology*. 1996;110:383-92.
79. Leopold NA, Kagel MC. Pharyngo-esophageal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia* 1997; 12: 11–18; discussion 19–20.
80. Park, H., Lee, J. Y., Shin, C. M., Kim, J.-M., Kim, T. J., & Kim, J. W. (2015). Characterization of gastrointestinal disorders in patients with parkinsonian syndromes. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(5), 455–460. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.02.005>
81. Kim, J. S., Youn, J., Suh, M. K., Kim, T.-E., Chin, J., Park, S., & Cho, J. W. (n.d.). Cognitive and Motor Aspects of Parkinson's Disease Associated with Dysphagia. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.304>
82. Kim, Y. H., Oh, B. M., Jung, I. Y., Lee, J. C., Lee, G. J., & Han, T. R. (2015). Spatiotemporal characteristics of swallowing in Parkinson's disease. *Laryngoscope*. <https://doi.org/10.1002/lary.24869>
83. Nilsson H, Ekberg O, Olsson R, Hindfelt B. (1996) Quantitative assessment of oral and pharyngeal function in Parkinson's disease. *Dysphagia*;11:144–150.
84. Argolo, N., Nóbrega, A. C. (2013). Dysphagia complaint and gender in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 20(3), 12029. <https://doi.org/10.1111/ene.12029>
85. Johnston BT, Li Q, Castell JA, Castell DO. (1995) Swallowing and esophageal function in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol*; 90:1741–1746.
86. Nobrega A, Rodrigues B, Melo A. (2008) Silent aspiration in Parkinson's disease patients with diurnal sialorrhea. *Clin Neurol Neurosurg*; 110:117–119.
87. Nobrega AC, Rodrigues B, Melo A.(2008) Is silent aspiration a risk factor for respiratory infection in Parkinson's disease patients? *Parkinsonism Relat Disord*;14: 643–648.

88. Carneiro, D., das Graças Wanderley de Sales Coriolano, M., Belo, L. R., de Marcos Rabelo, A. R., Asano, A. G., & Lins, O. G. (2014). Quality of life related to swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia*, 29(5), 578–82. <https://doi.org/10.1007/s00455-014-9548-3>
89. Miller N, Noble E, Jones D, Burn D. (2006) Hard to swallow: dysphagia in Parkinson's disease. *Age Ageing*. Nov.35:614–8. [PubMed: 17047007].
90. Leow, L. P., Huckabee, M. L., Anderson, T., & Beckert, L. (2010). The impact of dysphagia on quality of life in ageing and parkinson's disease as measured by the Swallowing Quality of Life (SWAL-QOL) questionnaire. *Dysphagia*, 25(3), 216–220. <https://doi.org/10.1007/s00455-009-9245-9>
91. Plowman-Prine, E. K., Sapienza, C. M., Okun, M. S., Pollock, S. L., Jacobson, C., Wu, S. S., & Rosenbek, J. C. (2009). The relationship between quality of life and swallowing in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(9), 1352–8. <https://doi.org/10.1002/mds.22617>
92. M.A. Hely, J.G. Morris, R. Traficante, W.G. Reid, D.J. O'Sullivan, P.M. Williamson. (1999). The sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 67 (3) 300e307.
93. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, et al. (2015) Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. *Mov Disord*;30(2): 266–269.
94. Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. (2014) Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*;29(13):1615–1622.
95. Akbar, U., Dham, B., He, Y., Hack, N., Wu, S., Troche, M., ... Okun, M. S. (2015). Incidence and mortality trends of aspiration pneumonia in Parkinson's disease in the United States, 1979-2010. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(9), 1082–6. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.06.020>
96. Auyeung, M., Tsoi, T. H., Mok, V., Cheung, C. M., Lee, C. N., Li, R., & Yeung, E. (2012). Ten year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83(6), 607–611. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301590>
97. Morgante L, Salemi G, Meneghini F, Rosa DEA, Epifanio A, Grigoletto F, Ragonese P, Patti F, Reggio A, Perri DR, Savettieri G. (2000) Parkinson disease survival: a population-based study. *Arch Neurol*;57:507–512.
98. Gerlach OH, Winogrodzka A, Weber WE. (2011) Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. *Mov Disord*. ;26(2):197–208. doi:10.1002/mds.23449.
99. Gerlach OH, Broen MP, van Domburg PH, Vermeij AJ, Weber WE. (2012) Deterioration of Parkinson's disease during hospitalization: survey of 684 patients. *BMC Neurol*;12:13. doi:10.1186/1471-2377-12-13.
100. Martinez-Ramirez, D., Almeida, L., Giugni, J. C., Ahmed, B., Higuchi, M. A., Little, C. S., ... Okun, M. S. (2015). Rate of aspiration pneumonia in hospitalized Parkinson's disease patients: a cross-sectional study. *BMC Neurology*, 15(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0362-9>
101. Smith SK, Roddam H, Sheldrick H. (2012) Rehabilitation or compensation: time for a fresh perspective on speech and language therapy for dysphagia and Parkinson's disease? *Int J Lang Commun Disord*;47(4):351–364.

102. Argolo N, Sampaio M, Pinho P, Melo A, Nóbrega AC. (2015) Swallowing disorders in Parkinson's disease: impact of lingual pumping. *Int J Lang Commun Disord*;50(5):659–664.
103. Ellerston, J, Heller AC, Houtz, DR, Kendall, KA (2016) Quantitative Measures of Swallowing Deficits in Patients With Parkinson's Disease *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, Vol. 125(5) 385–392. DOI: 10.1177/0003489415617774 aor.sagepub.com.
104. Coriolano WS, Belo R, Carneiro D, Asano A, Al Oliveira PJ, da Silva DM, G Lins O. (2012) Swallowing in patients with Parkinson's disease: a surface electromyography study. *Dysphagia*. Dec;27(4):550-5. doi: 10.1007/s00455-012-9406-0.
105. Suttrup, I., Suttrup, J., Suntrup-Krueger, S., Siemer, M. L., Bauer, J., Hamacher, C., ... Warnecke, T. (2016). Esophageal dysfunction in different stages of Parkinson's disease. *Neurogastroenterology and Motility*, (April 2016), 1–7. <https://doi.org/10.1111/nmo.12915>
106. Benecke R, Rothwell JC, Dick JPR, et al. (1987) Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*.; 110:361–79.
107. Higo R, Tayama N, Watanabe T, et al. (2001) Abnormal elevation of resting pressure at the upper esophageal sphincter of Parkinson's disease patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.; 258:552– 6.
108. Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2010). A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 16(2), 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.08.007>
109. Grinberg LT, Rueb U, Alho AT, Heinsen H. (2010) Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD. *J. Neurol Sci.* ;289:81-8.
110. Suntrup, S., Teismann, I., Bejer, J., Suttrup, I., Winkels, M., Mehler, D., ... Warnecke, T. (2013). Evidence for adaptive cortical changes in swallowing in Parkinson's disease. *Brain*, 136(3), 726–738. <https://doi.org/10.1093/brain/awt004>
111. Kikuchi, A., Baba, T., Hasegawa, T., Kobayashi, M., Sugeno, N., Konno, M., ... Takeda, A. (2013). Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study. *BMJ Open*, 3(3), 1– 7. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002249>
112. Cersosimo, M. G., Raina, G. B., Pecci, C., Pellene, A., Calandra, C. R., Gutiérrez, C., ... Benarroch, E. E. (2013). Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: Prevalence and occurrence before motor symptoms. *Journal of Neurology*, 260(5), 1332–1338. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6801-2>
113. Cersosimo MG, Benarroch EE. (2012) Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*; 46:559e64.[22].
114. Leow LP , Beckert L , Anderson T , Huckabee ML . (2012) Changes in chemosensitivity and mechanosensitivity in aging and Parkinson's disease *Dysphagia*; 27 (1): 106 – 114.
115. Monteiro, L., Souza-Machado, A., Pinho, P., Sampaio, M., Nóbrega, A. C., & Melo, A. (2014). Swallowing impairment and pulmonary dysfunction in Parkinson's disease: The silent threats. *Journal of the Neurological Sciences*, 339(1–2), 149–152. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.02.004>
116. Brodsky, M. B., Abbott, K. V., McNeil, M. R., Palmer, C. V., Grayhack, J. P., & Martin-Harris, B. (2012). Effects of divided attention on swallowing in persons with idiopathic Parkinson's disease. *Dysphagia*, 27(3), 390–400. <https://doi.org/10.1007/s00455-011-9381-x>

117. Smith SK, Roddam H, Sheldrick H. (2012) Rehabilitation or compensation: time for a fresh perspective on speech and language therapy for dysphagia and Parkinson's disease? *Int J Lang Commun Disord*;47(4):351–364.
118. Troche MS, Sapienza CM, Rosenbek JC. (2008) Effects of bolus consistency on timing and safety of swallow in patients with Parkinson's disease. *Dysphagia*;23(1):26–32.
119. Pitts T, Bolser D, Rosenbek J, Troche M, Okun MS, Sapienza C. (2009) Impact of expiratory muscle strength training on voluntary cough and swallow function in Parkinson disease. *Chest*;135(5): 1301–1308.
120. Regan J, Walshe M, Tobin WO. (2010) Immediate effects of thermaltactile stimulation on timing of swallow in idiopathic Parkinson's disease. *Dysphagia*;25(3):207–215.
121. Ayres, A., Jotz, G. P., Rieder, C. R. D. M., Schuh, A. F. S., & Olchik, M. R. (2016). The Impact of Dysphagia Therapy on Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease as Measured by the Swallowing Quality of Life Questionnaire (SWALQOL). *International Archives of Otorhinolaryngology* 20(3), 202–206. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582450>
122. Russell, J. A., Ciucci, M. R., Connor, N. P., & Schallert, T. (2010). Targeted exercise therapy for voice and swallow in persons with Parkinson's disease. *Brain Research*, 1341, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.029>
123. Logemann, J. A., Gensler, G., Robbins, J., Lindblad, A. S., Brandt, D., Hind, J. A., ... Miller Gardner, P. J. (2008). A Randomized Study of Three Interventions for Aspiration of Thin Liquids in Patients With Dementia or Parkinson's Disease. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 51(1), 173–183. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2008/013\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2008/013))
124. Pitts, T., Troche, M., Mann, G., Rosenbek, J., Okun, M. S., Sapienza, C. (2010). Using voluntary cough to detect penetration and aspiration during oropharyngeal swallowing in patients with Parkinson disease. *Chest*, 138(6); 1426–1431. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0342>
125. Argolo, N., Sampaio, M., Pinho, P., Melo, A., & Nóbrega, A. C. (2013) Do swallowing exercises improve swallowing dynamic and quality of life in Parkinson's disease? *NeuroRehabilitation*, 32(4), 949–955. <https://doi.org/10.3233/NRE-130918>
126. Baijens, L. W. J., Speyer, R., Passos, V. L., Pilz, W., Roodenburg, N., & Clavé, P. (2012). The effect of surface electrical stimulation on swallowing in dysphagic parkinson patients. *Dysphagia*, 27(4), 528–537. <https://doi.org/10.1007/s00455-011-9387-4>
127. Heijnen, B. J., Speyer, R., Baijens, L. W. J., & Bogaardt, H. C. A. (2012). Neuromuscular electrical stimulation versus traditional therapy in patients with parkinson's disease and oropharyngeal dysphagia: Effects on quality of life. *Dysphagia*, 27(3), 336–345. <https://doi.org/10.1007/s00455-011-9371-z>
128. Chou Y-H, Hickey P, Sundman M, Song AW, Chen N-K. (2015) Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA Neurol*. April 1; 72(4): 432–440. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4380.
129. Sutton, J. P. (2013). Dysphagia in Parkinson's disease is responsive to levodopa. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(3), 282–284. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.11.007>

130. Calne DB, Stern GM, Shaw DG, Spiers AS, Stern GM (1969) Swallowing in parkinsonism. *Br J Radiol* 43:456-7.
131. Melo, A., & Monteiro, L. (2014). Swallowing improvement after levodopa treatment in idiopathic Parkinson's disease: Lack of evidence. Authors' reply. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(3), 342. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.10.028>
132. Monteiro L, Souza-Machado A, Valderramas S, Melo A. (2012) The effect of levodopa on pulmonary function in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*; 34:1049e55.
133. Nóbrega, A. C., Pinho, P., Deiró, M., & Argolo, N. (2014). Levodopa treatment in Parkinson's disease: How does it affect dysphagia management? *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(3), 340–341. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.013>
134. Melo, A., & Monteiro, L. (2013). Swallowing improvement after levodopa treatment in idiopathic Parkinson's disease: Lack of evidence. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(3), 279–281. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.11.017>
135. Lim, A., Leow, L. P., Huckabee, M. L., Frampton, C., & Anderson, T. (2008). A pilot study of respiration and swallowing integration in Parkinson's disease: "On" and "Off" levodopa. *Dysphagia*, 23(1), 76–81. <https://doi.org/10.1007/s00455-007-9100-9>
136. Michou, E., Hamdy, S., Harris, M., Vania, A., Dick, J., Kellett, M., & Rothwell, J. (2014). Characterization of Corticobulbar Pharyngeal Neurophysiology in Dysphagic Patients With Parkinson's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(12), 2037–2045. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.020>
137. Hunter PC, Cramer J, Austin S, Woodward MC, Hughes AJ. (1997) Response of parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 63:579–583.
138. Bushmann M, Dobmeyer SM, Leeker L, Perlmutter JS. (1989) Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology*; 39:1309–1314.
139. Fuh JL, Lee RC, Wang SJ, Lin CH, Wang PN, Chiang JH, Liu HC. (1997) Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*; 99:106–112.
140. Tison F, Wiart L, Guatterie M, Fouillet N, Lozano V, Henry P, Barat M. (1996) Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*; 11:729–32.
141. Hirano, M., Isono, C., Sakamoto, H., Ueno, S., Kusunoki, S., & Nakamura, Y. (2015). Rotigotine Transdermal Patch Improves Swallowing in Dysphagic Patients with Parkinson's Disease. *Dysphagia*, 30(4), 452–456. <https://doi.org/10.1007/s00455-015-9622-5>
142. Ertekin, C., Bulbul, N. G., Uludag, I. F., Tiftikcioglu, B. I., Arici, S., & Gurgor, N. (2015). Electrophysiological association of spontaneous yawning and swallowing. *Experimental Brain Research*, 233(7), 2073–2080. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4278-9>
143. Mekyska, J., Janousova, E., Gomez-Vilda, P., Smekal, Z., Rektorova, I., Eliasova, I., ... López-de-Ipiña, K. (2015). Robust and complex approach of pathological speech signal analysis. *Neurocomputing*, 167, 94–111. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2015.02.085>

144. Ludlow, C. L. (2015). Central Nervous System Control of Voice and Swallowing. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 32(4), 294–303. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000186>
145. Swigert N. (2000) *The source for dysphagia*. 2nd ed. East Moline, IL: Linguisystems.
146. Waito, A., Bailey, G. L., Molfenter, S. M., Zoratto, D. C., & Steele, C. M. (2011). Voice-quality abnormalities as a sign of dysphagia: Validation against acoustic and videofluoroscopic data. *Dysphagia*, 26(2), 125–134. <https://doi.org/10.1007/s00455-010-9282-4>
147. Ryu JS, Park SR, Choi KH. (2004) Prediction of laryngeal aspiration using voice analysis. *Am J Phys Med Rehabil*; 83:753–757.
148. Critchley, E. M. (1981). Speech disorders of Parkinsonism: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 44(9), 751–758. <https://doi.org/10.1136/jnnp.44.9.751>
149. Logemann JA, Fisher HB, Boshes B, Blansky ER. (1970) Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunction in the speech of a large sample of Parkinsonian patients. *J Speech Hear Dis*; 43:47-57.
150. López-de-Ipiña, K., Alonso, J. B., Travieso, C. M., Solé-Casals, J., Egiraun, H., Faundez-Zanuy, M., ... Martínez de Lizardui, U. (2013). On the selection of non-invasive methods based on speech analysis oriented to automatic Alzheimer disease diagnosis. *Sensors (Switzerland)*, 13(5), 6730–6745. <https://doi.org/10.3390/s130506730>
151. Karlsson S, Persson M, Johnels B. (1992) Levodopa induced ON-OFF motor fluctuations in Parkinson's disease related to rhythmical masticatory jaw movements, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 55: 304–307.
152. Goberman, A. M., & Coelho, C. (2002). Acoustic analysis of Parkinsonian speech II: L-Dopa related fluctuations and methodological issues. *NeuroRehabilitation*, 17(3), 247.
153. Solomon, N. P., & Hixon, T. J. (1993). Speech Breathing in Parkinson's Disease. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 36(2), 294. <https://doi.org/10.1044/jshr.3602.294>
154. Larson K., Ramig L., Scherer R. (1994). Acoustic and glottographic voice analysis during drug-related fluctuations in Parkinson disease, *Journal of Medical Speech-Language Pathology* 2: 227–239.
155. Sanabria J, García-Ruiz P, Gutierrez R, Marquez F, Escobar P, Gentil M Cenjor C. (2001) The effect of levodopa on vocal function in Parkinson's disease, *Clinical Neuropharmacology* 24: 99–102.
156. Jiang J., Lin E., Wang J., Hanson D. (1999). Glottographic measures before and after levodopa treatment in Parkinson's disease, *The Laryngoscope* 109: 1287–1294.
157. Poluha, P. C., Teulings, H. L., & Brookshire, R. H. (1998). Handwriting and speech changes across the levodopa cycle in Parkinson's disease. *Acta Psychologica*, 100(1–2), 71–84. [https://doi.org/10.1016/S0001-6918\(98\)00026-2](https://doi.org/10.1016/S0001-6918(98)00026-2)
158. Elfmarková, N., Gajdoš, M., Mračková, M., Mekyska, J., Mikl, M., & Rektorová, I. (2016). Impact of Parkinson's disease and levodopa on resting state functional connectivity related to speech prosody control. *Parkinsonism and Related Disorders*, 22, S52–S55. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.006>
159. Letanneux, A., Danna, J., Velay, J. L., Viallet, F., & Pinto, S. (2014). From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia. *Movement Disorders*, 29(12), 1467–1475. <https://doi.org/10.1002/mds.25990>

160. McLennan JE, Nakano K, Tyler HR, Schwab RS. (1972) Micrographia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*;15:141-152.
161. Rosenblum, S., Samuel, M., Zlotnik, S., Erikh, I., & Schlesinger, I. (2013). Handwriting as an objective tool for Parkinson's disease diagnosis. *Journal of Neurology*, 260(9), 2357–2361. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6996-x>
162. San Luciano M, Wang C, Ortega RA, Yu Q, Boschung S, Soto-Valencia J, et al. (2016) Digitized Spiral Drawing: A Possible Biomarker for Early Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 11(10): e0162799. doi:10.1371/journal.pone.0162799.
163. Eichhorn, T. E., Gasser, T., Mai, N., Marquardt, C., Arnold, G., Schwarz, J., & Oertel, W. H. (1996). Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: A rapid method to detect dopaminergic effects. *Movement Disorders*, 11(3), 289–297. <https://doi.org/10.1002/mds.870110313>
164. Wilson SK. (1925) The Croonian Lectures. On some disorder of motility and of muscle tone with special reference to the corpus. *Lancet*;2:1-10.
165. Lakke JP. (1996) Wilhelm von Humboldt and James Parkinson. An appraisal of observation and creativity. *Parkinsonism Relat Disord.*; 2(4):225–9. PMID: 18591044.
166. Danna J, Paz-Villagran V, Velay J-L. (2013) Signal-to-noise velocity peaks difference: a new method for evaluating the handwriting movement fluency in children with dysgraphia. *Res Dev Disabil*; 34: 4375-4384.
167. Drotár, P., Mekyska, J., Rektorová, I., Masarová, L., Smékal, Z., & Faundez-Zanuy, M. (2013). A new modality for quantitative evaluation of Parkinson's disease: In-air movement. 13th IEEE International Conference on Bioinformatics and BioEngineering, IEEE BIBE 2013. <https://doi.org/10.1109/BIBE.2013.6701692>
168. Drotár, P., Mekyska, J., Rektorová, I., Masarová, L., Smékal, Z., & Faundez-Zanuy, M. (2016). Evaluation of handwriting kinematics and pressure for differential diagnosis of Parkinson's disease. *Artificial Intelligence in Medicine*, 67, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2016.01.004>
169. Pinto, S., & Velay, J.-L. (2015). Handwriting as a marker for PD progression: a shift in paradigm. *Neurodegenerative Disease Management*, 5(5), 367–9. <https://doi.org/10.2217/nmt.15.29>
170. Saunders-Pullman, R., Derby, C., Stanley, K., Floyd, Al., Bressman, S., Lipton, R. B., ... Pullman, S. L. (2008). Validity of spiral analysis in Early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(4), 531–537. <https://doi.org/10.1002/mds.21874>
171. Unlu A, Brause R, Krakow K. (2006) Handwriting analysis for diagnosis and prognosis of parkinsons disease. In: Maglaveras N, Chouvarda I, Koutkias V, Brause R, editors. *Biological and medical data analysis*, Vol. 4345 of lecture notes in computer science. Berlin, Heidelberg: Springer;. p. 441–50.
172. Planton, S., Jucla, M., Roux F-E., and Demonet, J.-F. (2013). The "handwriting brain": a meta-analysis of neuroimaging studies of motor versus orthographic processes. *Cortex* 49, 2772–2787. doi:10.1016/j.cortex.2013.05.011.
173. Bullock D, Grossberg S, Mannes C. (1993) A neural network model for cursive script production. *Biol Cybern*;70:15-28.

174. Gangadhar G, Joseph D, Chakravarty VS. (2008) Understanding Parkinsonian handwriting through a computational model of basal ganglia. *Neural comp*; 20:2491-2525
175. Ondo WG, W, Satija P. (2007) Withdrawal of visual feedback improves micrographia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*; 22(14): 2130-1. DOI: 10.1002/mds.21733
176. Popovic, M. B., Dzoljic, E., & Kostic, V. (2008). A Method to Assess Hand Motor Blocks in Parkinson's Disease with Digitizing Tablet. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 216(4), 317–324. <https://doi.org/10.1620/tjem.216.317>
177. Drotár, P., Mekyska, J., Rektorová, I., Masarová, L., Smékal, Z., & Faundez-Zanuy, M. (2014). Analysis of in-air movement in handwriting: A novel marker for Parkinson's disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 117(3), 405–411. doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.08.007
178. Drotár, P., Mekyska, J., Rektorová, I., Masarová, L., Smékal, Z., Member, S., & Faundez-zanuy, M. (2015). Decision Support Framework for Parkinson's Disease Based on Novel Handwriting Markers. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 23(3), 508–516.
179. Schwab RS, England AC. En *Third Symposium on Parkinson's disease*. E. And S. Livingstone: Edinburgh; 152-157, 1969
180. Fahn S, Elton RL. (1987) UPDRS Program Members. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*, Vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information: 153–163, 293–304
181. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease. UPDRS: status and recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738–750
182. Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R., & Hyman, N. (1997). The PDQ-8: Development and validation of a short-form parkinson's disease questionnaire. *Psychology & Health*, 12(6), 805–814. [JOUR. https://doi.org/10.1080/08870449708406741](https://doi.org/10.1080/08870449708406741)
183. Gallego M. L., Ferrándiz M. H., Garriga O. T., Nierga I. P., López-Pousa S., Vilalta J. (2009). Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve . Datos preliminares. *Alzheimer. Real Invest Demenc.*, 43 (2016)4–11.
184. Rubenstein, L. Z., Harker, J. O., Salvà, A., Guigoz, Y., & Vellas, B. (2001). Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES In the Public Domain*, 56(6), 366–372. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.6.M366>
185. Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... Mcburnie, M. A. (2001). Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES America*, 56(3), 146–156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
186. Rofes, L., Arreola, V., & Clavé, P. (2012). The Volume-Viscosity Swallow Test for Clinical Screening of Dysphagia and aspiration. *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser vol 72*: 33–42
187. Rosenbek J, Robbins J, Roecker E. (1996) A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*; 11:93-8.
188. Ali GN, Wallace KL, Schwartz R, Decarle DJ, Zagami AS, Cook IJ. (1996) Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology*;110: 383-92.

189. S Fernández González, D Ruba San Miguel, M Marqués Girbau, L Sarraqueta (2006) Voz del anciano. *Rev Med Univ Navarra* 50; 3: 44-48 .
190. Dromey C. (2003) Spectral measures and perceptual ratings of hypokinetic dysarthria. *J Med Speech-Lang Pathol*;11: 85–94.
191. Davis, SB. Acoustic characteristics of normal and pathologic voices. in: Lass NJ (Ed.) *Speech and language: Advances in basic research and practice*. Vol. I. Academic Press, New York; 1979:271–335.
192. Yumoto, E., Gould W J, Baer Th. (1982) Harmonics-to-noise ratio as an index of the degree of hoarseness. *The journal of the Acoustical Society of America* 71.6:1544-1550.
193. Koishi HU, Tsuji DH, Imamura R, Sennes LU (2003). Vocal intensity variation: a study of vocal folds vibration in humans with videokymography. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. Vol 69.n 4.
194. Nóbrega, A, Rodrigues, B., Torres,A.,Scarpel,R., Neves,C. Melo, A., (2008), is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with parkinson's disease? *parkinsonism and related disorders*, 14, 243–245.
195. Katzenschlager R, Lees AJ. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *J Neurol*. 2002 Sep;249 Suppl 2: II19-24. Review. PubMed PMID:12375059.
196. Warnecke, T., Suttrup, I., Schröder, J. B., Osada, N., Oelenberg, S., Hamacher, C., ... Dziewas, R. (2016). Levodopa responsiveness of dysphagia in advanced Parkinson's disease and reliability testing of the FEES-Levodopa-test. *Parkinsonism and Related Disorders*, 28, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.034>
197. Murata M, Kanazawa I.(1997) Effects of chronic levodopa therapy on dopa pharmacokinetics. *Eur Neurol*;38 Suppl 2:50-5. PubMed PMID: 9387803.
198. Miller M, Daniels L. (2000) Nutritional risk factors and dietary intake in older adults with Parkinson's disease attending community-based therapy groups. *Aust J Nutr Diet.*; 57:152–158.
199. Lorefält B, Ganowiak W, Pålhagen S, Toss G, Unosson M, Granérus AK. (2004) Factors of importance for weight loss in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.*;110:180–187.
200. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. (2003) Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*;53: 676–679.
201. Sheard, J. M., Ash, S., Silburn, P. A., & Kerr, G. K. (2011). Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: A systematic review. *Nutrition Reviews*, 69(9), 520–532. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00413.x>
202. Barichella M, Marczevska A, Vairo A, Canesi M, Pezzoli G. (2003) Is underweightness still a major problem in Parkinson's disease patients? *Eur J Clin Nutr.*;57:543–547.
203. Barichella M, Villa MC, Massarotto A, et al. (2008) Mini Nutritional Assessment in patients with Parkinson's disease: correlation between worsening of the malnutrition and increasing number of disease years. *Nutr Neurosci.*;11:128– 134.
204. Powell, C. (2008). Frailty and Parkinson's disease: Theories and clinical implications. *Parkinsonism & Related Disorders*, 14(4), 271–272. *JOUR.* <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.10.005>

205. Ahmed, N. N., Sherman, S. J., & VanWyck, D. (2008). Frailty in Parkinson's disease and its clinical implications. *Parkinsonism & Related Disorders*, 14(4), 334–337. JOUR. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.10.004>
206. Sung, H. Y., Kim, J. S., Lee, K. S., Kim, Y. I., Song, I. U., Chung, S. W., ... Choi, M. G. (2010). The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(14), 2361–2368. <https://doi.org/10.1002/mds.23290>
207. Sampaio, M., Argolo, N., Melo, A., & Nóbrega, A. C. (2014). Wet Voice as a Sign of Penetration/Aspiration in Parkinson's Disease: Does Testing Material Matter? *Dysphagia*, 29, 610–615. <https://doi.org/10.1007/s00455-014-9552-7>
208. Vilardell, N., L. Rofes, O. Ortega, et al. (2016) Development of poststroke swallowing function and factors associated with its recovery at three months [abstract]. *Eur. Stroke J.* 1(Suppl. 1): 3–612.
209. Miller N, Allcock L, Hildreth AJ, Jones D, Noble E, Burn DJ. (2009) Swallowing problems in Parkinson disease: frequency and clinical correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep;80(9):1047-9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.157701>. Epub 2008 Nov 21. PubMed PMID:19028764.
210. Umemoto, G., Furuya, H., Tsuboi, Y., Fujioka, S., Arahata, H., Sugahara, M., ... Sakai, M. (2017). Dysphagia in Multiple System Atrophy of Cerebellar and Parkinsonian Types. *Journal of Neurology and Neuroscience*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000165>
211. Müller, J., Wenning, G. K., Verny, M., McKee, a, Chaudhuri, K. R., Jellinger, K., ... Litvan, I. (2001). Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Archives of Neurology*, 58(2), 259–264. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.2.259>
212. Steinhagen, V., Grossmann, A., Benecke, R., & Walter, U. (2009). Swallowing disturbance pattern relates to brain lesion location in acute stroke patients. *Stroke*, 40(5), 1903–1906. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.535468>
213. Michou. (2013). Oropharyngeal Swallowing Disorders in Parkinson's Disease: Revisited. *International Journal of Speech & Language Pathology and Audiology*, (September 2016). <https://doi.org/10.12970/2311-1917.2013.01.02.5>
214. Monte FS, da Silva-Junior FP, Braga-Neto P, Nobre e Souza MA, de Bruin VM. (2005) Swallowing abnormalities and dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord*;20:457e62.
215. Monte, F. S., da Silva-Júnior, F. P., Braga-Neto, P., Nobre e Souza, M. Â. and Sales de Bruin, V. M. (2005), Swallowing abnormalities and dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 20: 457–462. doi:10.1002/mds.20342
216. Baijens L, Speyer R, Lima Passos VL, Pilz W, Roodenburg N, Clavé P. (2011) Swallowing in Parkinson patients vs. healthy controls: Reliability of measurements in videofluoroscopy. *Gastroenterol Res Pract*; 2011:380682.
217. Van Lieshout, P.H.H.M., Steele, C.M., Lang A. E. (2011), Tongue control for swallowing in Parkinson's disease: effects of age, rate, and stimulus consistency. *Movement Disorders*, 26, 1725–1729
218. Hallett, M. (2011). Bradykinesia: Why do Parkinson's patients have it and what trouble does it cause? *Movement Disorders*, 26(9), 1579–1581. <https://doi.org/10.1002/mds.23730>

219. Allen, N. E., Canning, C. G., Sherrington, C., & Fung, V. S. C. (2009). Bradykinesia, muscle Weakness and reduced muscle power in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(9), 1344–1351. <https://doi.org/10.1002/mds.22609>
220. Demirci M, Grill S, McShane L, Hallett M. (1997) A mismatch between kinesthetic and visual perception in Parkinson's disease. *Ann Neurol*;41:781–788.
221. Kang SY, Wasaka T, Shamim EA, et al. (2010) Characteristics of the sequence effect in Parkinson's disease. *Mov Disord*;25:2148–2155.
222. LaPointe LL, Stierwalt JA, Maitland CG.(2010) Talking while walking: Cognitive loading and injurious falls in Parkinson's disease. *Int J Speech Lang Pathol*;12:455–459.
223. Baijens L, Speyer R. (2009) Effects of Therapy for Dysphagia in Parkinson's Disease: Systematic Review. *Dysphagia*; 24:91–102.
224. Farley BG, Koshland GF. Training BIG to move faster: the application of the speed-amplitude relation as a rehabilitation strategy for people with Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2005; 167:462–467.
225. Sapir, S., Ramig, L. O., & Fox, C. (2008). Speech and swallowing disorders in Parkinson disease. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 16(3), 205–210. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3282febd3a>
226. Ramig LO, Scherer RC, Titze IR, Ringel SP (1988). Acoustic analysis of voices of patients with neurologic disease: Rationale and preliminary data. *Ann Otol Rhinol Laryngol*;97:164–172.
227. Skodda, S., Visser, W., & Schlegel, U. (2010). Short- and long-term dopaminergic effects on dysarthria in early Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 117(2), 197–205. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0351-5>
228. Skodda, S., Flasskamp, A., & Schlegel, U. (2010). Instability of syllable repetition as a model for impaired motor processing: Is Parkinson's disease a "rhythm disorder"? *Journal of Neural Transmission*, 117(5), 605–612. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0390-y>
229. Tucha O, Mecklinger L, Thome J, Reiter A, Alders GL, Sartor H, Naumann M, Lange KW. Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled Handwriting movements in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006 May;113(5):609-23. Epub 2005 Aug 5. PubMed PMID: 16082511.
230. S. Skodda, W. Grönheit, N. Mancinelli, and U. Schlegel (2013) "Progression of Voice and Speech Impairment in the Course of Parkinson's Disease: A Longitudinal Study," *Parkinson's Disease*, vol. 2013, Article ID 389195, 8 pages. doi:10.1155/2013/389195.



HOSPITAL DE MATARÓ
CONSORCI SANITARI DEL MARESME

Servicio de Neurología



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina